

Ausgabe: Mai 2018

Stand: Mai 2018

Antimontrioxid und Antimontrisulfid
(CAS-Nr.: 1309-64-4 / 1345-04-6)

1. AGW

6 µg Sb/m³ (A-Staub)

Reproduktionstoxizität: Y

Hautresorption: -

Sensibilisierung: -

Kurzzeitwert: Kategorie I, Überschreitungsfaktor 8

2. Stoffcharakterisierung

Substanz	CAS-Nummer	Summenformel	Einstufung	Wasserlöslichkeit	Molekulargewicht g/mol
Einstufung EU					
Antimontrioxid	1309-64-4	Sb ₂ O ₃	Carc.2, H351	kaum löslich	291,52
Antimon und Verbindungen, mit Ausnahme von Antimontetroxid (Sb ₂ O ₄), -pentoxid (Sb ₂ O ₅), -trisulfid (Sb ₂ S ₃), -pentasulfid (Sb ₂ S ₅) und sonst in CLP/Annex VI genannte: Antimontrifluorid Antimontrichlorid Antimonpentachlorid			CLP/Annex VI: nicht eingestuft hinsichtlich krebserzeugender Wirkung		
Einstufung Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK; Greim, 2006)					
Antimon (metallisch) und seine anorganischen Verbindungen (einatembare Fraktion) mit Ausnahme von Antimonwasserstoff, z.B.	7440-36-0	Sb	Karz Kat 2 (MAK) und Muta Kat 3 (MAK)	unlöslich	121,75
Antimontrioxid	1309-64-4	Sb ₂ O ₃		kaum löslich	291,52
Antimonpentoxid	1314-60-9	Sb ₂ O ₅		kaum löslich	323,50
Antimontrisulfid	1345-04-6	Sb ₂ S ₃		1,75 mg/L (18 °C)	339,69
Antimonpentasulfid	1315-04-4	Sb ₂ S ₅		unlöslich	403,80
Antimontrichlorid	10025-91-9	SbCl ₃		6016 mg/L (0°C)	228,11
Antimontrifluorid	7783-56-4	SbF ₃		löslich	178,76
Kaliumantimonat	12208-13-8	KSb(OH) ₆		keine Angabe	262,90

3. Einleitung

Antimon kommt als Halbmetall der 5. Hauptgruppe in der Natur hauptsächlich als sulfidisches Erz (Antimontrisulfid, Antimonglanz, Grauspießglanz), aber auch in elementarer Form sowie in Form weiterer Mineralien vor. Die wichtigsten Verbindungen (Antimontrioxid und –sulfid) sind schwerlöslich, Halogenide und Tetratrate sind gut wasserlöslich. Antimon oder seine Verbindungen werden überwiegend in der Halbleiterherstellung sowie als Bestandteil von Legierungen verwendet, weiterhin finden sie Anwendung als Farbpigment, Katalysator, Flammschutzmittel sowie als Arzneimittel gegen tropische Parasiten.

Antimontrioxid und Antimonerzstaub (vorwiegend Sb_2S_3) verursachen in Nagern Lungentumoren, beim Menschen gibt es keine qualifizierten Hinweise auf Tumorigenität.

Akute Exposition verursacht beim Menschen unabhängig vom Aufnahmepfad gastrointestinale Beschwerden, Atemwegserkrankungen sowie kardiovaskuläre Effekte. Bei chronischer inhalativer Exposition werden Schäden in den oberen Atemwegen und Lungenfibrosen (Antimonstaublunge) beobachtet. Antimonstäube können Dermatitis auslösen, für Sensibilisierung besteht kein nennenswertes Risiko.

Im Tierexperiment stehen bei chronischer inhalativer Exposition respirationstoxische Effekte im Vordergrund.

Eine ausführlichere Beschreibung relevanter toxikologischer Studien befindet sich z.B. in Beyersmann and Hartwig (2008a), Cooper und Harrison (2009), ECB (2008), Greim (2006), HCN (2011) und NTP (2016). Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung einer ERB maßgeblichen Studien.

Bei der vorliegenden AGW-Ableitung handelt es sich um eine Aktualisierung gegenüber einer Ableitung von 2012 aufgrund der inzwischen publizierten NTP-Studie (NTP, 2016).

Gültigkeitsbereich der AGW-Ableitung

Diese Bewertung basiert auf Studien mit dreiwertigem Antimontrioxid und –trisulfid bzw. -erz. Inhalationsstudien liegen nur zu diesen Spezies vor. Die EU-Einstufung beschränkt sich auf Antimontrioxid, die Einstufung der MAK-Kommission (DFG) schließt das Metall sowie weitere Verbindungen ein (s.o.). Chloride und Tartrate des Antimons sind aufgrund ihrer höheren Löslichkeit akut toxischer (z.B. Greim, 2006), jedoch dürfte dies im Hinblick auf die chronische inhalative Toxizität bei niedriger Exposition von untergeordneter Bedeutung sein. Hinsichtlich der Wirkungen in der Lunge kann aufgrund einer höheren Wasserlöslichkeit und deshalb vermutlich geringeren Retention in der Lunge eine geringere Toxizität vermutet werden.

In physiologischem Milieu erfolgt eine Umwandlung von fünf- in dreiwertige Antimonverbindungen. Entsprechend wurden bei der Krebseinstufung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Greim, 2006) auch fünfwertige Verbindungen berücksichtigt. Da jedoch unklar ist, wie schnell die Reduktion von fünfwertigen Antimon in dreiwertiges Antimon in der Lunge extrazellulär und intrazellulär erfolgt und ob bereits vom fünfwertigen Antimon ähnliche respirationstoxische und kanzerogene Effekte ausgehen, wird eine Übertragbarkeit

der Erkenntnisse von dreiwertigen Verbindungen auf fünfwertige als unzureichend abgesichert angesehen. Die AGW-Ableitung gilt nur für schwerlösliche dreiwertige Antimonverbindungen (**Antimontrisulfid und Antimontrioxid**).

Zum (in Wasser unlöslichen) **metallischen Antimon** liegen keine adäquaten Toxizitätsdaten vor. Somit gelten ähnliche Unsicherheiten hinsichtlich metallischem Antimon wie gegenüber fünfwertigen Antimonverbindungen hinsichtlich Löslichkeit und toxikologischer Eigenschaften im Atemtrakt. Antimon (metallisch) wird von der Bewertung ausgeklammert.

Eine eigene Ableitung von AGW für **leicht lösliche Antimonverbindungen** erfolgt nicht. Daten zu Antimontrichlorid werden jedoch berichtet und bei der Diskussion der Genotoxizität eingeschlossen. Antimonpentachlorid ist eine korrosiv wirkende Flüssigkeit und wird ebenfalls von der Bewertung ausgeklammert.

Über kanzerogene Effekte von **Antimonwasserstoff** liegen keine Daten vor. Zwar wurde im Falle des analogen Arsenwasserstoffs vermutet, dass die Substanz im Organismus zu As^{III} und As^V metabolisiert wird (Greim, 1999), jedoch bei anderem Wirkungsspektrum (Hämolyse) als für Arsentrioxid. Antimonwasserstoff wird bei der ERB-Ableitung nicht berücksichtigt.

4. Toxikokinetik/Metabolismus

Die Resorption von Antimonverbindungen aus der Lunge ist abhängig von der Löslichkeit der Verbindung und der Partikelgröße. Schwerlösliche Antimonverbindungen werden in der Lunge lange retiniert (Antimontrioxid bis zu 10 Jahre), es erfolgt eine Akkumulation im Lungengewebe. Die Lungenclearance größerer und besser löslicher Antimon^{III}-Partikel ist im Vergleich zu kleinen und schwerlöslichen Partikeln Korngrößen schneller (ECB, 2008; Sundar und Chakravarty, 2010). Basierend auf der mit dem Multiple Path Particle Deposition (MPPD) Modell errechneten Deposition wurde in ECB (2008) für inhalierte Partikel als ungünstiger Fall (MMAD 4,12 µm) eine inhalative Resorption von Antimontrioxid von 6,8% abgeschätzt (vollständige Resorption der deponierten Menge unterstellt einschließlich über Clearance aufgenommener Menge; ECB, 2008). Aus den Belastungsdaten der Lunge in Tieren der Kanzerogenitätsstudien lässt sich ableiten, dass die Resorption von Antimontrisulfid schneller erfolgt als die des Trioxid.

Aus einer Studie mit chronischer Inhalation von Antimontrioxid durch Ratten (Newton et al., 1994; Newton et al., 1990) ergeben sich Eliminationshalbwertszeiten in dieser Studie (Tabelle 1; Signifikanzen nicht ausgewiesen). Die Partikelgröße lag bei 3.76 +/- 0.84 µm (MMAD). NTP (2016) gibt – vermutlich gemittelt - für die Studie von Newton et al. folgende Eliminationshalbwertszeiten an:

„Die Halbwertszeiten betragen 2,3; 3,6 und 9,5 Monate für die Gruppen mit Exposition gegenüber 0,06; 0,51 und 4,5 mg/m³ Antimontrioxid, was darauf hinweist, dass die Clearance von der bestehenden Lungenbelastung (lung burden) abhängt.“

Tabelle 1: Eliminationshalbwertszeiten von Antimontrioxid in der Lunge nach chronischer Exposition in der Studie von Newton et al.(1994; 1990)

Konzentration (mg Sb/m ³)	T1/2, männliche Tiere (Monate)	T1/2, weibliche Tiere (Monate)
0,05	2,5 [75]	2,2 [66]
0,43	3,0 [90]	4,2 [126]
3,76	8,7 [261]	10,2 [306]

Werte in eckigen Klammern [##] entsprechen einer Umrechnung der Monate in Tage zum Vergleich mit den Angaben von Morrow (1988), nach der bei inerten Stoffen Eliminationshalbwertszeiten von 53-65 Tage zu erwarten sind.

Modellierte Angaben von Pauluhn (2011, persönliche Mitteilung) ergaben weniger verzögerte Eliminationshalbwertszeiten (dieser Bericht; vgl. Anhang).

Auch in einer neuerlichen NTP-Studie wurden bei chronischer Exposition von weiblichen Ratten gegenüber 2,51; 8,35; und 25,1 mg Sb/m³ (MMAD: 0.9 – 1.5 µm; geom. Standardabweichung: ± 1.7 – 2.2) verlängerte Eliminationshalbwertszeiten (136, 203 und 262 Tage) beschrieben. Für Mäuse und männliche Ratten liegen keine vergleichbaren Daten vor (vgl. Abschnitt 5).

Genauere Daten zur Elimination von schwerlöslichen Antimonverbindungen aus der Lunge des Menschen liegen nicht vor. Allerdings kann auf Basis von Proben von verrenteten und verstorbenen ehemaligen Hüttenarbeitern eine lange biologische Halbwertszeit in der Lunge angenommen werden. Bei verstorbenen Hüttenarbeitern (n=40) war die Konzentration in der Lunge 12 mal höher als bei der Kontrolle und nahm in der expositionsfreien Zeit seit Berufsende (bei einigen Personen bis > 20 Jahre) nicht ab (Gerhardsson et al., 1982, zitiert nach NTP, 2016).

Für schwerlösliche Antimonverbindungen (z.B. Antimontrioxid) wird eine orale Aufnahme im Tierversuch von < 1% berichtet, jedoch ist die Resorption dosisabhängig und möglicherweise beim Menschen bei geringerer Expositionshöhe effektiver. Für lösliche Antimonsalze (Kalium-Antimontartrat, Antimontrichlorid) wird eine Spanne von 5 bis 36% für die orale Resorption angegeben.

Die dermale Aufnahme von Antimontrioxid scheint vernachlässigbar gering.

Dreiwertiges Antimon wird im Blut von Ratten bevorzugt von Erythrozyten gebunden, fünfwertiges Antimon verbleibt zu einem größeren Anteil im Plasma. Die Bindung an Erythrozyten erfolgt in anorganischer Form (Kobayashi und Ogra, 2009; Ogra, 2009). Antimon wurde in Tierstudien außerdem in Knochen, Leber, Niere, Milz, Pankreas, Schilddrüse und Gastrointestinaltrakt nachgewiesen. Die Plazenta-Schranke wird überschritten (ECB, 2008; Greim, 2006).

In physiologischem Milieu können drei- und fünfwertige Antimonverbindungen ineinander umgewandelt werden, wobei bei leicht reduzierenden Bedingungen das Gleichgewicht auf der Seite der dreiwertigen Spezies liegt.

Die Ausscheidung findet hauptsächlich über den Urin statt, aber auch über die Faeces (als Glutathionkonjugat). Fünfwertiges Antimon wird bevorzugt über den Urin eliminiert, dreiwertige Spezies auch über Faeces, wobei die jeweiligen Anteile je nach Spezies und Applikationsform variieren können. Antimon wird auch mit der Muttermilch ausgeschieden. In Ratten wurde eine glutathionabhängige enterohepatische Zirkulation von Antimon beobachtet (ECB, 2008; Greim, 2006; Schneider und Kalberlah, 2000).

5. Toxizität nach wiederholter Belastung (*ERB-relevante, nicht krebserzeugende Wirkung*)

Atemtrakt

a) Humandaten

Bei längerfristiger inhalativer Aufnahme von Antimonverbindungen (Antimonerze, Antimontri- und pentoxid) wurden beim Menschen bei beruflicher Exposition Atemwegseffekte (Atembeschwerden, Husten, Nasenbluten, Schäden der Nasenscheidewand, Bronchitis, Veränderung von Lungenfunktionsparametern, Antimonstaublunge, Alveolitis, Pneumonie, Lungenemphyse) sowie Muskelschmerzen, Verdauungsstörungen und eine hautreizende Wirkung, verbunden mit Hautjucken und Hautausschlägen, berichtet, teilweise auch EKG-Veränderungen. Effekte in den Atemwegen wurden ab Konzentrationen von ca. 0,5 mg Sb/m³ dokumentiert, jedoch bei sehr ungenauen Expositionsangaben (Expositionshöhe bis zu ca. 70 mg/m³). Wegen dieser ungenügenden Expositionscharakterisierung sowie möglicher Mischexposition mit anderen Substanzen (u.a. Arsen, Blei, Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe, PAK) können die Befunde nur qualitativ in die Bewertung eingehen (ECB, 2008; Greim, 2006).

Weiterhin liegt eine arbeitsmedizinische Studie der International Antimony Association (i2a) mit 60 Arbeitern vor, die zwischen 1972 und 2017 in zwei Antimontrioxidproduktionsstätten mindestens 2 Jahre beschäftigt waren (International Antimony Association, 2017). Die Untersuchungen schließen einfache Lungenfunktionstests (FVC, FEV1, Tiffeneau-Index), die Röntgen-Untersuchung des Brustkorbes sowie das Biomonitoring von Antimon im Urin ein. Messungen der Luftkonzentration am Arbeitsplatz liegen nicht vor. Im Ergebnis der Studie ergaben sich keine Befunde bezüglich der Lungenfunktion in Abhängigkeit von dem mittleren Antimon-Gehalt im Urin oder der Betriebszugehörigkeit. Nach Stratifizierung der Kohorte in eine Hochdosisgruppe ($\geq 35 \mu\text{g Sb/g Kreatinin}$) und eine Niedrigdosisgruppe ($< 35 \mu\text{g Sb/g Kreatinin}$) wurde eine Verringerung des Tiffeneau-Index sowie von FEV1 in der Hochdosisgruppe beobachtet, die jedoch nicht statistisch signifikant war. Über eine Studie zum Metabolismus einer 5-wertigen Antimonverbindung (Bailly et al., 1991) wird der Wert von $35 \mu\text{g Sb/g Kreatinin}$ mit einer Exposition gegenüber einer Luftkonzentration von 0,5 mg/m³ korreliert.

Die i2a-Studie ist aus verschiedenen Gründen jedoch nicht für eine quantitative Grenzwertableitung geeignet. Dies betrifft die geringe Kohortengröße, das relativ junge Alter der untersuchten Personen und das Fehlen einer Kontrollgruppe. Zudem sind die verwendeten Untersuchungsparameter nur wenig empfindlich. Expositionsmessungen wurden in der Studie nicht durchgeführt. Die Korrelation des Gehaltes im Urin mit einer Luftkonzentration erfolgte über eine Studie mit 5-wertigen Antimon (Bailly, 1991), die i2a-Studie bezieht sich auf 3-wertiges Antimon. Die Ausscheidungskinetiken von 3- und 5-wertigen Antimonverbindungen unterscheiden sich jedoch. Zudem weisen Antimonverbindungen lange Halbwertszeiten in der Lunge auf. Daher könnten auch Antimondepots in der Lunge den Urinwert beeinflussen. Die

Grenzwertableitung (siehe Kapitel 9) bezieht sich zudem auf A-Staub, während sich die i2-Studie auf eine Exposition gegenüber E-Staub bezieht.

b) Tierexperimentelle Daten

Zahlreiche Tierstudien mit inhalativer Exposition dokumentieren die vorwiegend atemwegsschädigende Wirkung von Antimontrioxid in Nagern und weiteren Spezies.

Watt (1983)

Eine Studie von Watt (1983) wurde mit 50 weiblichen Ratten pro Gruppe (Alter 14 Wochen bei Studienbeginn) über 55 Wochen (6 h/d, 5 d/w) mit Antimontrioxidstaub (Reinheit 99,4%, Partikelgröße 0,4-2,23 µm) in Konzentrationen von 0; 1,6 und 4,2 mg Sb/m³ durchgeführt. Die Nachbeobachtungsphase erstreckte sich über ein Jahr. Die Mortalität der Versuchsgruppen unterschied sich nicht. Die Körpergewichte der exponierten Tiere waren im Verlauf der Studie signifikant höher als die der Kontrollen, jedoch nicht mehr am Studienende. Nicht kanzerogene Effekte in der Lunge waren u.a. Bildung von fokalen Fibrosen (1/41; 26/44 und 41/45 in Kontrolle, Niedrig- und Hochdosisgruppe).

Newton et al. . (1994; 1990)

In der Kanzerogenitätsstudie von Newton et al. (1994; 1990) wurden F-344-Ratten (65 Tiere pro Gruppe und Geschlecht) gegenüber Antimontrioxid (0,25% Arsen, 0,25% Blei, MMAD 3.76 +/- 0.84 µm) nominal gegenüber 0; 0,05; 0,5 und 5 mg/m³ und in tatsächlichen Konzentrationen von 0; 0,06; 0,51 und 4,50 mg/m³ (0; 0,05; 0,43 und 3,76 mg Sb/m³) an 6h/d, 5d/w über 12 Monate exponiert und 12 Monate nachbeobachtet. Mortalität und Körpergewichtsentwicklung der exponierten Tiere waren gegenüber den Kontrollen nicht verändert. Die Clearance der Lunge war nach 24 Monaten bei der höchsten Konzentration gegenüber der niedrigsten Expositionsgruppe um ca. 80% vermindert, auch bei der mittleren Gruppe war die Clearance schon beeinträchtigt, wie sich aus den in den Eliminationshalbwertszeiten (Tabelle 1) ersehen lässt. So betrug bei 0,43 mg Sb/m³ bei weiblichen Tieren die Halbwertszeit fast das Doppelte des Wertes bei der niedrigsten Exposition.

Die in der Lunge der Tiere beobachteten Effekte sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengefasst (Signifikanzen wurden in der Studie nicht angegeben).

Tabelle 2: Veränderungen in der Lunge nach chronischer Antimontrioxidexposition (Ganzkörperexposition) in der Studie von Newton et al. (1994; 1990)

	Männliche Tiere				Weibliche Tiere			
Konzentration (mg Sb/m ³)	0	0,05	0,43	3,76	0	0,05	0,43	3,76
Beobachtungen am Expositionsende (52 Wochen)								
Anzahl untersuchter Tiere	13	13	12	13	16	13	11	14

	Männliche Tiere				Weibliche Tiere			
interstitielle Entzündungen („minimal to moderate“)	10 (77%)	8 (62%)	11 (92%)	12 (92%)	10 (63%)	11 (85%)	10 (91%)	14 (100%)
granulomatöse Entzündungen („minimal to moderate“)	0	0	0	1	1	0	0	0
interstitielle Fibrosen („minimal to moderate“)	0	0	0	0	0	0	0	0
Bronchio/Alveolare Hyperplasien	0	0	0	0	0	0	0	0
Alveoläre/intraalveoläre Makrophagen	6	11	9	13	6	10	8	14
dort: partikelbeladene Makrophagen	0	13	12	13	0	13	11	14
Makrophagen in perivaskulären/peribronchialen Lymphknoten	0	2	6	7	0	6	4	7
dort: partikelbeladene Makrophagen	0	3	5	13	0	0	6	13
Beobachtungen während der Nachbeobachtungsphase								
Anzahl untersuchter Tiere	52	52	53	52	49	52	54	50
interstitielle Entzündungen („minimal to moderate“)	32 (62%)	37 (71%)	36 (69%)	48 (92%)	33 (67%)	40 (77%)	48 (89%)	48 (96%)
granulomatöse Entzündungen („minimal to moderate“)	3	2	5	7	2	2	5	3
interstitielle Fibrosen („minimal to moderate“)	0	0	1	2	0	1	1	4
Bronchio/Alveolare Hyperplasien	3	1	2	4	1	0	0	6
Alveoläre/intraalveoläre Makrophagen	31	44	46	52	28	40	48	50
dort: partikelbeladene Makrophagen	0	15	38	51	0	24	49	48
Makrophagen in perivaskulären/peribronchialen Lymphknoten	0	22	46	47	0	31	47	47
dort: partikelbeladene Makrophagen	0	6	34	39	0	6	29	39

Weiterhin wurde vermehrt Kataraktbildung in allen exponierten Gruppen, jedoch ohne klare Dosis-Wirkungsbeziehung, beobachtet.

NTP (2016)

Im Rahmen des NTP-Programms wurde als Vorstudie zu einer Kanzerogenitäts-Langzeitstudie eine 14-Tagesstudie mit 5 Tieren/ Geschlecht/ Gruppe mit Konzentrationen von 0; 3,75; 7,5; 15; 30 und 60 mg/m³ sowohl mit Wistar Ratten als auch mit B6C3F1/N-Mäusen durchgeführt. Die Clearance-Halbwertszeiten betragen in dieser Studie 73-122 Tage in Ratten und 47-62 Tage in Mäusen, wobei die Zeiten nicht klar von der Expositionshöhe abhingen (außer der kürzesten Halbwertszeit in der niedrigsten Expositionsgruppe der Mäuse). Dosisabhängig waren bei 0,1,1,1,2,3 von 5 Tieren (weibliche Wistar Ratten) minimale Metaplasien des Plattenepithels in der Larynx zu finden (bei männlichen Tieren mit geringerer Inzidenz). Diese minimalen Larynxveränderungen sind nach Kaufmann et al. (2009) noch nicht als advers zu betrachten. Bei ≥ 30 mg/m³ traten bei allen Ratten chronisch aktive Lungenentzündungen auf. Bei keinem Kontrolltier, aber allen exponierten männlichen und weiblichen Tieren fanden sich Fremdkörpereinschlüsse in der Lunge mit Steigerungen im Schweregrad (keine, minimal, minimal, mild, mild, moderate).

Die vollständigen Ergebnisse der 2-Jahresstudie liegen als Entwurfsfassung vor (NTP, 2016).

Die 2-Jahresstudie wurde aufbauend auf den Ergebnissen der Kurzzeitstudie mit Wistar Ratten und B6C3F1/N-Mäusen (je 60 pro Dosis und Geschlecht) mit Expositionskonzentrationen von 3, 10 und 30 mg/m³ Antimontrioxid durchgeführt (Reinheitsgrad > 99,9 %, Bereich des MMAD \pm geom. Standardabweichung: 0,9 – 1,5 μ m \pm 1,7 – 2,2), mit einer Expositionsdauer von 6,2 h/d an 5 d/w für 105 Wochen. Die Halbwertszeiten bei weiblichen Ratten (nur für diese bestimmt) waren in den Expositionsgruppen 136, 203 und 262 Tage, bei Mäusen konnten sie nicht berechnet werden. Die Körpergewichte waren bei den männlichen Ratten in der Hochdosisgruppe um 20% gegenüber den Kontrollen reduziert, bei weiblichen Ratten der Mittel- bzw. Hochdosisgruppe um 20% bzw. 28%. Bei Mäusen der Hochdosisgruppe waren die Körpergewichte um 25% (männliche Tiere) und 21% (weibliche Tiere) geringer als die der Kontrollen. Die Überlebensrate war bei weiblichen Ratten ab 10 mg/m³ signifikant vermindert, bei Männchen mit signifikantem Trend. Dies war nach Ansicht der Autoren eine Folge von Proteinose der Lunge. Bei Mäusen war die Überlebensrate ebenfalls ab 10 mg/m³ vermindert, was als Folge von Lungenentzündung und -tumoren sowie von Lymphomen interpretiert wurde. Klinische Symptome waren abnormale Atmung, Zyanose und Abmagerung, hauptsächlich in den Tieren der mittleren und hohen Expositionsgruppen. An histologischen Veränderungen wurden in beiden Spezies und Geschlechtern bereits bei der niedrigsten Expositionskonzentration gravierende Effekte im Atemtrakt beobachtet.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in der folgenden Tabelle 3 nur die Effekte in der Lunge gelistet, welche bereits bei der niedrigsten Exposition quantitativ deutlich ausgeprägt waren. Fremdkörpereinschlüsse, Meta- und Hyperplasien zeigten sich in allen exponierten Tieren auch in der Nase, Trachea, Larynx und bronchialen Lymphknoten. Dieser Effekt wurde als Folge der

Deposition von Antimontrioxid angesehen. In der Hochdosisgruppe trat bei Ratten beiderlei Geschlechts auch signifikant vermehrt Hyperplasie des Knochenmarks auf. Bei weiblichen Ratten wurden gegenüber Kontrolltieren ab der mittleren Konzentration signifikant vermehrt Hyalintröpfchenbildung in der Niere beobachtet, bei Männchen nur in der Hochdosisgruppe. Weibliche Ratten der Hochdosisgruppe zeigten auch signifikant erhöhte Inzidenzen von Nephropathien.

Tabelle 3: Nichtkanzerogene Effekte in der Lunge, Studie des NTP mit Antimontrioxid (chronische Exposition)

Konzentration (mg Sb/m ³)	Effekt	Kontrolle	2,51	8,35	25,1
Männliche Ratten	Fremdkörpereinschlüsse	1/50	50/50	50/50	50/50
	Chronische Entzündungen	18/50	50/50	50/50	50/50
	Hyperplasien des alveolären Epithels	4/50	50/50	48/50	49/50
	Hyperplasien des bronchiolären Epithels	3/50	34/50	36/50	33/50
	Proteinose	0/50	47/50	50/50	50/50
	Fibrosen	2/50	50/50	49/50	49/50
Weibliche Ratten	Fremdkörpereinschlüsse	0/50	50/50	50/50	50/50
	Chronische Entzündungen	21/50	50/50	50/50	50/50
	Hyperplasien des alveolären Epithels	5/50	50/50	49/50	50/50
	Hyperplasien des bronchiolären Epithels	6/50	26/50	25/50	27/50
	Proteinose	0/50	50/50	50/50	50/50
	Fibrosen	1/50	50/50	50/50	49/50
Männliche Mäuse	Zelluläre lymphozytische Infiltration	13/50	47/50	48/50	45/50
	Fremdkörpereinschlüsse	0/50	50/50	50/50	50/50
	Chronische Entzündungen	0/50	48/50	50/50	50/50
	Hyperplasien des alveolären Epithels	6/50	39/50	45/50	49/50
	Hyperplasien des bronchiolären Epithels	0/50	32/50	44/50	44/50
Weibliche Mäuse	Zelluläre lymphozytische Infiltration	7/50	37/50	37/50	26/50
	Fremdkörpereinschlüsse	0/50	50/50	50/50	50/50
	Chronische Entzündungen	1/50	50/50	50/50	50/50
	Hyperplasien des alveolären Epithels	1/50	36/50	49/50	48/50
	Hyperplasien des bronchiolären Epithels	1/50	34/50	48/50	45/50

Kardiotoxizität, Humandaten

Nigra et al. (2016) publizierten einen "Systematic Review" zum Zusammenhang zwischen Metallexposition und Herzerkrankungen. Im Gegensatz zu Cadmium und Blei war ein solcher für andere Metalle, darunter Antimon, auf Basis der gesichteten 4 Studien nicht erkennbar.

Im Rahmen des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in den USA fanden Guo et al. (2016) bei einer Analyse der Daten von insgesamt ca. 7800 Personen zwar einen Zusammenhang zwischen der Urinbelastung mit Antimon, auf Kreatinin bezogen (Spotmessung) und der Sterblichkeit infolge von Herzerkrankungen innerhalb der nächsten 6 Jahre. Im 3. Quartil der Belastung lag im Vergleich zum 1. Quartil ein signifikant höheres Hazard Ratio (2,18, 95% Konfidenzintervall (KI) 1,24-3,86) vor. Allerdings sank das Risiko im höher belasteten 4. Quartil wieder ab. Es lag also keine Dosis-Wirkungsbeziehung vor. Das Odds Ratio für kongestive Herzinsuffizienz sowie Herzinfälle war gleichfalls signifikant erhöht, jedoch wiederum ohne Dosis-Wirkungsbeziehung. Eine solche zeigte sich bei Zusammenfassung aller Herzkrankheiten (2., 3. und 4. Quartil: OR 1,15, KI 0,88-1,52; OR 1,46, KI 1,07-1,99 und OR 1,60, KI 1,18-2,17), wobei die Werte für das 3. und 4. Quartil signifikant waren. Die Werte waren auch noch nach Korrektur der Cadmium- und Bleibelastung signifikant. Über die Quelle(n) der Antimonbelastungen liegen keine Angaben vor.

Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

a) Humandaten

Frauen, welche in einem Antimon-verarbeitenden Betrieb beschäftigt waren, hatten im Vergleich zu nichtexponierten Kontrollen eine höhere Rate an nicht näher spezifizierten gynäkologischen Erkrankungen. Weiterhin waren frühe und späte Aborte erhöht. Kinder dieser Frauen zeigten im Alter von 3 Monaten verzögerte Gewichtsentwicklung. Angaben zur Expositionshöhe liegen nicht vor (Greim, 2006).

b) Tierexperimentelle Daten

Die folgenden Daten werden aus Übersichtsarbeiten referiert (ECB, 2008; Greim, 2006):

Inhalative Exposition von weiblichen Ratten gegen 250 mg/m^3 Antimontrioxid (1,5-2 Monate, 4 h/d) beginnend vor der Verpaarung bis zur Geburt der Nachkommen verursachte Unfruchtbarkeit und durch gestörte Oogenese eine verminderte Zahl an Nachkommen. Wegen unzureichender Dokumentation wird diese Studie durch Greim (2006) nicht als aussagekräftig bewertet. Bei dieser sehr hohen Exposition ist maternale Toxizität anzunehmen.

4-wöchige orale Exposition von Ratten und Mäusen mit bis zu $1000 \text{ mg Sb/kg x d}$ als Antimontrioxid oder bis zu 10 mg Sb/kg x d als Antimonkaliumtartrat verursachte keine behandlungsbedingten Effekte auf Hodengewichte oder Spermienparameter (Greim, 2006).

Eine nach OECD Richtlinie 414 durchgeführte Studie beobachtete bei Exposition von weiblichen Ratten von der Befruchtung bis zum Trächtigkeitstag 19 (6 h/d, „nose-only“) gegenüber $2,6\text{-}6,3 \text{ mg/m}^3$ Antimontrioxid keine behandlungsbedingten Effekte auf die Nachkommen bei maternaler Toxizität (erhöhtes Lungengewicht mit Makrophagen-Akkumulation, Entzündungen und Hyperplasien der Lunge) in allen Dosisgruppen (MPI Research Inc., 2003; zitiert nach Greim, 2006).

Nach oraler Exposition weiblicher Ratten gegenüber 1 und 10 mg/L Antimontrichlorid im Trinkwasser (ca. 0,12 und 1,2 mg/kg x d) während der gesamten Trächtigkeit bis zum Alter der Nachkommen von 3 Wochen waren die maternalen Gewichte um 8-10 % vermindert. Wurfgrößen, Trächtigkeitsdauer und Fehlbildungsrate waren unverändert. Bei der höheren Dosis hatten die Nachkommen ab Tag 10 post-partum eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung, im Alter von 2 Monaten eine verminderte hypertone Wirkung von Noradrenalin, Isoprenalin und Acetylcholin (ECB, 2008; Greim, 2006).

Weitere Studien mit intramuskulärer oder subkutaner Exposition von trächtigen Ratten berichten ebenfalls Effekte auf die Nachkommen: Intramuskuläre Injektion verschiedener Antimonsalze in weibliche Ratten an den Trächtigkeitstagen 6-15 führte ab Dosen von 100 mg Sb/kg zu erhöhten Resorptionen (dosisabhängig bis zu 30 %), signifikanter fetaler Gewichtsreduktion sowie Anomalien der Viszera und des Skeletts. Außer der Erwähnung maternaler Mortalität bei 900 mg Sb/kg finden sich aber keine weiteren Angaben zu maternaler Toxizität, zudem erfolgte die Auswertung der fetalen Effekte nicht wurfweise. Insofern sind die Befunde von beschränkter Aussagekraft. Bei subkutaner Verabreichung von Megluminantimoniats (organische Sb^V-Verbindung zur Behandlung von Leishmania) an weibliche Ratten an den Trächtigkeitstagen 6-15 wurde maternale Gewichtsreduktion aufgrund erhöhter Embryoletalität berichtet (keine Änderung der korrigierten Gewichtszunahme). Die Postimplantationsrate, die Fetenmortalität pro Wurf und die Skelettfehlbildungen waren signifikant erhöht (ECB, 2008; Greim, 2006).

Mit Megluminantimoniats wurde eine weitere Studie mit subkutaner Exposition durchgeführt: weibliche Ratten wurden entweder während der gesamten Trächtigkeit, während der Trächtigkeit bis Tag 13 oder 21 postnatal sowie nur in der postnatalen Phase (Tag 1-15 oder Tag 5-19) gegenüber 300 mg Sb/kg x d exponiert. Bei Exposition während der Trächtigkeit bis Tag 21 postnatal erhielten weitere Gruppen auch Dosen von 75 und 150 mg/kg x d. Anzeichen maternaler Toxizität traten nicht auf. Bei der höchsten Dosis waren Anzahl lebender Feten (um ca. 30 %) und deren Gewichte am Tag 1 (um 15 %) signifikant verringert, nicht aber bei 150 mg Sb/kg. Die Entwicklung der Nachkommen (physische Entwicklung, Verhaltensveränderungen, Eintritt in Pubertät) verlief normal. Bei der Verpaarung der erwachsenen Nachkommen waren in den Gruppen mit Exposition \geq 150 mg Sb/kg x d die Gewichte beider Geschlechter leicht (bis ca. 10 %), aber signifikant vermindert. Es zeigten sich weder Effekte in den männlichen Geschlechtsorganen noch Effekte auf die Nachkommen der in utero und über Muttermilch exponierten Tiere (Coelho et al., 2014). Diese Studie dokumentiert somit nach subkutaner Exposition leichte Effekte auf die Nachkommen in Abwesenheit maternaler Toxizität bei einer Sb^V-Verbindung.

6. Gentoxizität

in vitro

Die folgenden Daten werden aus Übersichtsarbeiten referiert (Beyersmann und Hartwig, 2008b; ECB, 2008; Greim, 2006):

In Bakterien wurde überwiegend keine mutagene Aktivität (primäre gentoxische Wirkung¹) von Sb^{III}- und Sb^V-Verbindungen beobachtet. In Säugerzellen in vitro bewirkten dreiwertige Antimonverbindungen (Thioantimonat, Natriumantimonatrat) ebenfalls keine Genmutationen (Mauslymphomzelltest). Positive Ergebnisse (auch in menschlichen Zellen) wurden erhalten für die Endpunkte DNA-Brüche, Schwesterchromatidaustausch (SCE), Chromosomenaberrationen und Induktion von Mikronuklei (niedrigste Effektkonzentration für die Induktion von Chromosomenaberrationen in humanen Zellen: 1 µg/L). Ein Test zum Einfluss von Proteinase K auf die Induktion von DNA-Schäden durch Antimontrichlorid in Lymphozyten zeigte keine Unterschiede. Hieraus wurde geschlossen, dass Antimon keine oder nur wenige DNA-Proteinassoziationen, aber keine kovalente Bindung verursacht. Oxidative DNA-Schädigung war in Humanlymphozyten nicht nachzuweisen.

Eine in diesen Übersichtsarbeiten noch nicht berücksichtigte Studie berichtet eine marginale mutagene Wirkung von metallischem Antimon im Ames-Test (Preinkubation) in Form einer bis zu 2-fachen Steigerung der Revertanzahl in TA1537 (jedoch nicht in den anderen Stämmen) ohne metabolische Aktivierung bei noch nicht zytotoxisch wirkender Konzentration. Die Autoren dokumentieren weiterhin das vermehrte Auftreten von Chromosomenaberrationen in CHL-Zellen in vitro nach Exposition gegenüber metallischem Antimon in Konzentrationen ab 25 µg/mL (Asakura et al., 2009).

in vivo

a) Humandaten

Im Rahmen des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in den USA fanden Scinicariello und Buser (2016) bei einer Analyse der Daten von insgesamt ca. 2300 Personen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Urinbelastung mit Antimon (Spotmessung) und der Länge der Telomere in DNA aus peripheren Leukozyten. Verkürzte Telomere werden mit Zellapoptose assoziiert. Die Telomerlänge nahm mit der Antimonbelastung ab, für die gesamte Probandengruppe im 3. und 4. Quartil um -4,78 (KI -8,42 bis -0,90) und -6,11 (KI -11,04 bis -1,00). Hauptsächlich wurde dies durch Personen der Altersgruppe ≥ 40 Jahre verursacht. Die Autoren führen an, dass die bekannte unterschiedliche Telomerlänge in verschiedenen Leukozytensubpopulationen sowie eine möglich Koexposition mit Arsen nicht berücksichtigt werden konnten.

¹ Differenzierung primäre/ sekundäre Gentoxizität nach Leitfaden, Abschnitt 2.2. Primäre Gentoxizität: unmittelbare DNA-Interaktion durch Muttersubstanz (direkt) bzw. Metaboliten (indirekt), z.B. Addukte, Mutationen. Sekundäre Gentoxizität: initialer Schritt findet nicht an DNA statt (z.B. oxidativer Stress, Interferenz mit mitotischem Prozess etc.) (AGS 2013).

Bei niedriger beruflicher Exposition (n= 23) wurde im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keine signifikante Induktion von Mikronuklei oder SCE in peripheren Lymphozyten gefunden. Unter Zusatz von Formamid-Pyrimidin-Glykolase konnte jedoch oxidative DNA-Schädigung im Comet-Assay gezeigt werden (bei $0,12 \mu\text{g Sb/m}^3$, 11 von 17 Arbeitern; in Mischexposition mit anderen Chemikalien) (Cavallo et al., 2002; zitiert nach Greim, 2006).

Intramuskuläre Gabe von Meglumine-Antimoniat führte bei einem Patienten in den peripheren Lymphozyten zur Erhöhung von Mikronuklei im Vergleich zu einer Erfassung vor der Behandlung, wobei die Effekte möglicherweise durch andere früher verabreichte Medikamente verursacht sein kann (Greim, 2006).

Patienten, denen 2 mg/kg Kaliumantimontartrat zur Behandlung von Bilharziose injiziert wurden (keine Details zum Applikationspfad), zeigten Reduktion des mitotischen Index und einen Anstieg von Chromosomenaberrationen in peripheren Lymphozyten (Greim, 2006).

b) Tierexperimentelle Daten

Die folgenden Effekte werden aus Übersichtsarbeiten referiert (Beyersmann und Hartwig, 2008b; Cooper und Harrison, 2009; ECB, 2008; Greim, 2006; HCN, 2011):

In tierexperimentellen Studien verursachten Antimontrichlorid und Antimontrioxid Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Mäusen. Diese Ergebnisse werden aber kritisiert, da massive Toxizität beobachtet wurde, die in anderen Studien bei vergleichbarer und höherer Dosierung nicht auftrat. Als Ursache werden Verunreinigungen der Testsubstanz vermutet. Mehrere Studien zur Induktion von Mikronuklei mit Antimontrioxid und löslichen Antimonverbindungen im Knochenmark von Ratten und Mäusen kamen zu negativem Ergebnis. Antimontrichlorid führte in Milzzellen der Maus bei Konzentrationen oberhalb der LD50 zu DNA-Brüchen und Inhibition der DNA-Synthese und -Reparatur, nicht aber zur Induktion von unplanmäßiger DNA-Synthese in der Rattenleber. Kaliumantimontartrat verursachte Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen von Ratten, Die Tierstudien wurden meist in hohen Dosierungen von $> 100 \text{ mg/kg}$ durchgeführt, lediglich die Studie mit Kaliumantimontartrat zeigte bei niedrigerer Dosierung Effekte.

Im Rahmen der Kanzerogenitätsstudie des NTP (2016) wurde nach 12-monatiger Exposition auch ein in vivo-Mikronukleustest im Knochenmark vorgenommen, der bei weiblichen und männlichen B6C3F1-Mäusen positiv (signifikant), bei Ratten negativ ausfiel. Allerdings war der positive Effekt bei Mäusen nur schwach ausgeprägt, siehe folgende Tabelle 5. Für die Effekte in den normochromatischen Erythrozyten war ein signifikanter konzentrationsabhängiger Trend zu beobachten.

Tabelle 4: Induktion von Mikronuklei im Knochenmark von Mäusen (NTP, 2016)

	Männliche Tiere		Weibliche Tiere	
Konzentration Antimontrioxid (mg/m^3)	PCE ¹⁾ mit Mikronuklei/1000 PCE	NCE ²⁾ mit Mikronuklei/1000 NCE	PCE ¹⁾ mit Mikronuklei/1000 PCE	NCE ²⁾ mit Mikronuklei/1000 NCE
Kontrolle	2.53 ± 0.14	1.55 ± 0.05	2.17 ± 0.19	1.04 ± 0.02

3	2.37 ± 0.13	1.59 ± 0.03	1.77 ± 0.14	1.08 ± 0.01
10	2.87 ± 0.23	1.66 ± 0.02	2.21 ± 0.06	1.13 ± 0.05
30	2.78 ± 0.21	1.93 ± 0.10*	2.38 ± 0.13	1.38 ± 0.09*

1): polychromatische Erythrozyten

2): normochromatische Erythrozyten

*: signifikant ($p \leq 0.025$)

Weiterhin wurde zusätzlich die signifikant positiven Ergebnisse eines Comet-Assays (Indiz für DNA-Schädigung) aus dem Lungengewebe dieser Mäuse berichtet. Allerdings betrug bei beiden Geschlechtern die Zunahme geschädigter DNA nur etwa den Faktor ca. 1,5. In peripheren Lymphozyten der Mäuse war dieser Effekt nicht nachweisbar, ebenso nicht im Lungengewebe oder Lymphozyten der Ratten.

Die Ergebnisse zur Gentoxizität in tierexperimentellen Studien sind in der folgenden Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Gentoxische Effekte von Antimonverbindungen in Tierstudien (in vivo, Zusammenfassung der o.g. Daten)

Substanz	Quelle	Test	Dosis	Ergebnis
Antimontrioxid	(Gurnani et al., 1992, zitiert nach ECB, 2008; Greim, 2006; HCN, 2011)	Chromosomenaberrationen Knochenmark, Maus	400-1000 mg/kg oral, 1-mal und 21 d	1-mal: negativ 21 d: fraglich positiv wg. massiver toxischer Wirkungen
	(Kirkland et al., 2007)	Chromosomenaberrationen Knochenmark, Ratte	250- 1000 mg/kg oral, 21 d	negativ
	(NTP, 2016) (NTP, 2016)	Mikronuklei Knochenmark, Ratte	3, 10 und 30 mg/m ³ , 12 Monate inhalativ	negativ
		Mikronuklei Knochenmark, Maus	3, 10 und 30 mg/m ³ , 12 Monate inhalativ	schwach positiv
	(Kirkland et al., 2007), (IAOIA, 2005, zitiert nach Greim, 2006)	Mikronuklei Knochenmark, Ratte	250- 1000 mg/kg oral, 21 d	negativ
	(Elliot et al., 1998, zitiert nach ECB, 2008; Greim, 2006; HCN, 2011)	Mikronuklei Knochenmark, Maus	400- 1000 mg/kg oral, 1-mal und 21 d	negativ
	(NTP, 2016)	DNA-Schäden, Lunge,	3, 10 und 30	schwach

Substanz	Quelle	Test	Dosis	Ergebnis
	(NTP, 2016)	Maus	mg/m ³ , 12 Monate inhalativ	positiv
		DNA-Schäden, periphere Lymphozyten, Maus	3, 10 und 30 mg/m ³ , 12 Monate inhalativ	negativ
		DNA-Schäden, Lunge und periphere Lymphozyten, Ratte	3, 10 und 30 mg/m ³ , 12 Monate inhalativ	negativ
	(Elliot et al., 1998, zitiert nach ECB, 2008; Greim, 2006; HCN, 2011)	UDS Rattenleber	3200-5000 mg/kg oral 1-mal	negativ
Antimon- trichlorid	(Gurnani et al., 1992, zitiert nach Greim, 2006)	Chromosomenaberrationen Knochenmark, Maus	70- 233 mg/kg oral, 1-mal	positiv (jedoch relevante Mängel in Berichter- stattung)
	(Ashry et al. 1988 , zitiert nach Greim, 2006)	DNA-Brüche Milzzellen, Maus	500-1500 mg/kg oral, 1-mal	fraglich positiv
Kalium- Antimon- tartrat	(El Nahas et al. 1982, zitiert nach Greim, 2006)	Chromosomenaberrationen Knochenmark, Ratte	2-14,8 mg/kg i.p.	positiv

7. Kanzerogenität

7.1 Tierexperimentelle Daten

inhalativ

Groth et al. (1986)

Groth et al. (1986) exponierten je 90 Ratten pro Dosis und Geschlecht (Alter 8 Monate bei Studienbeginn) inhalativ gegenüber Antimontrioxidstäuben (Reinheit allerdings nur 80%, MMAD 2,8 µm) bzw. Antimonerzstäuben (Antimongehalt 46%, überwiegend in Form von Sb₂S₃, MMAD 4,78 µm) in Konzentrationen von 0 und 45-46 mg/m³ (Sb₂O₃, entsprechend 36-36,8 mg Sb/m³) bzw. 36-40 mg/m³ (Antimonerz, entsprechend 16,6-18,4 mg Sb/m³) an 7 h/d an 5 d/w für bis zu einem Jahr mit einer Nachbeobachtungsdauer von 18-20 Wochen. Bei beiden Studien traten nur bei weiblichen exponierten Tieren vermehrt Lungentumoren auf (Antimontrioxid: 19/89, 21,3%, Erz: 17/87, 19,5% gegenüber 0% bei Kontrollen). Weibliche Tiere zeigten im Vergleich zu männlichen Tieren bei beiden Expositionen einen geringeren Gehalt an Antimon in der Lunge. Bei halber Expositionshöhe (Erz im Vergleich zu Trioxid) wurde eine ca. 5-6-fach niedrigere Retention in der Lunge beobachtet. Dies lässt auf eine effektivere Resorption des Antimonerzes im Vergleich zum Antimontrioxid und/oder beginnende Überladung bei der Exposition gegenüber Antimontrioxid schließen.

Watt (1983)

Eine Inhalationsstudie von Watt (1983) wurde mit 50 weiblichen Ratten pro Gruppe (Alter 14 Wochen bei Studienbeginn) über 55 Wochen (6 h/d, 5 d/w) mit Antimontrioxidstaub (Reinheit 99,4%, Partikelgröße 0,4-2,23 µm) in Konzentrationen von 0; 1,6 und 4,2 mg Sb/m³ durchgeführt. Die Nachbeobachtungsphase erstreckte sich über ein Jahr. Bei einer Überlebensrate von ≥ 96% traten in der Hochdosisgruppe signifikant vermehrt Lungentumoren auf (zirrhöse Karzinome, Plattenepithelkarzinome und bronchoalvoläre Adenome). Die Inzidenzen für die Tumoren waren 2/41 (4,9%) in der Kontrolle, 1/44 (2,3%) und 21/45 (46,7%) bei 1,6 und 4,2 mg Sb/m³. Die meisten Tumoren traten erst in der Postexpositionsphase auf: die Inzidenzen innerhalb der Nachbeobachtungszeit waren 7% (2/28, Kontrolle), 3,2% (1/31, Niedrigdosis) und 61,7% (21/34, Hochdosis). Diese Befunde sind in der folgenden Tabelle 6 zusammengefasst. In dieser Studie waren auch die Inzidenzen für Leber- und Mammatumoren dosisabhängig erhöht, erreichten aber nicht das Signifikanzniveau. Bei einer parallel berichteten Studie an Minischweinen wurden keine erhöhten Tumorraten beobachtet.

Tabelle 6: Tumorinzidenzen der Studie von Watt (1983) in weiblichen Ratten nach Antimontrioxidexposition

Konzentration Antimontrioxid (mg/m ³)	Kontrolle	1,6	4,2
Lungentumoren (Ende der	2/41 (4,9%)	1/44 (2,3%)	21/45 (46,7%)

Exposition)			
Lungentumoren (Nachbeobachtungszeit)	2/28 (7%)	1/31 (3,2%)	21/34 (61,7%)

Newton et al. . (1994; 1990)

In einer Studie von Newton et al., (1994; 1990) wurden je 65 männliche und weibliche Ratten pro Gruppe (Alter 8 Wochen bei Studienbeginn) an 6 h/d, 5 d/w über 52 Wochen gegenüber Antimontrioxid-Staub (Reinheit 99,3%, MMAD $3,7 \pm 0,8 \mu\text{m}$) in tatsächlichen Konzentrationen von 0, 0,055; 0,511 und $4,50 \text{ mg/m}^3$ (0, 0,046; 0,427 und $3,76 \text{ mg Sb/m}^3$) exponiert und bis zu einem Jahr nachbeobachtet. Bei insgesamt hoher, aber nicht dosisabhängiger Mortalität (Überlebensrate 56% bei Männchen, 48% bei Weibchen, evtl. aufgrund der hohen Lungenentzündungsrate) wurden in dieser Studie keine erhöhten Tumorinzidenzen beobachtet.

NTP (2016)

Zu der Zweijahresstudie des NTP mit inhalativer Exposition von Ratten und Mäusen gegenüber Antimontrioxid (bis zu 30 mg/m^3) liegt die Entwurfsfassung vor (NTP, 2016). Die Schlussfolgerungen der Autoren wurden in einem Peer Review Verfahren Februar 2016² ohne Einschränkungen bestätigt („some evidence of carcinogenic activity“ in Ratten beiderlei Geschlechts für Lungen- und Nebennierentumoren, „clear evidence“ in Mäusen beiderlei Geschlechts für Lungentumoren und für Lymphome in weiblichen Mäusen, „some evidence“ für Hauttumoren in Mäusen beiderlei Geschlechts). Auf Basis der Entwurfsfassung ergaben sich die in der folgenden Tabelle 7 aufgeführten Tumorraten (zu weiteren Studiendetails und nichtkanzerogenen Effekten siehe Abschnitt 4).

Eine Analyse von Genmutationen in den Atemwegstumoren zeigte bei Ratten Punktmutationen im Kras-Gen (1/26, 4 %, G-> A Austausch) und 13/26 (50 %) im Egfr-Gen (G->A oder C->T). Solche Mutationen wurden nicht in spontan auftretenden Tumoren gefunden. In den Tumoren der behandelten Mäuse waren mehr Kras-Mutationen zu beobachten (34/80, 43 %, überwiegend G->A), allerdings in geringem Maß auch in den Spontantumoren (3/9, 33 %). Egfr-Mutationen zeigten sich in 46% (37/80) der Tumoren der Expositionsgruppen, jedoch nicht in den Spontantumoren der Kontrollen.

Tabelle 7: Kanzerogene Effekte in der Studie des NTP mit Antimontrioxid (NTP, 2016)

Konzentration (mg Sb/m ³)	Lokalisation	Kontrolle	2,51	8,35	25,1
Männliche Ratten	alveoläre/ bronchioläre Lungenadenome oder -karzinome	3/50 (6%)	4/50 (8%)*	8/50 (16%)*	8/50 (16%)*
	Benigne	1/49 (2%)	0/50	2/49 (4%)	7/50 (14%)**

² <https://ntp.niehs.nih.gov/testing/status/agents/ts-10676-v.html> Zugriff November 2016

Konzentration (mg Sb/m ³)	Lokalisation	Kontrolle	2,51	8,35	25,1
	Phäochromozytome der Nebenniere				
Weibliche Ratten	alveoläre/ bronchioläre Lungenadenome	0/50	2/50 (4%)	6/50 (12%)**	5/50 (10%)**
	Benigne Phäochromozytome der Nebenniere	0/49	2/49 (4%)	2/49 (4%)	6/50 (12%)**
	Benigne oder maligne Phäochromozytome der Nebenniere	0/49	2/49 (4%)	2/49 (4%)	7/50 (14%)**
	unklare Befunde („equivocal findings“) Zystische Epitheliome oder Bindegewebs- karzinome der Lunge	0/50	0/50	0/50	3/50 (6%)
Männliche Mäuse	alveoläre/ bronchioläre Lungenadenome oder -karzinome	4/50 (8%)	18/50 (36%)**	20/50 (40%)**	27/50 (54%)**
	Fibröse Histiozytome der Haut	0/50	1/50 (2%)	1/50 (2%)	4/50 (8%)
	Fibröse Histiozytome oder Fibrosarkome der Haut	0/50	1/50 (2%)	3/50 (6%)	4/50 (8%)
Weibliche Mäuse	alveoläre/ bronchioläre Lungenadenome oder -karzinome	3/50 (6%)	22/50 (44%)**	27/50 (54%)**	18/50 (36%)**
	Maligne Lymphome	7/50 (14%)	17/50 (34%)**	20/50 (40%)**	27/50 (54%)**
	Unklare Befunde („equivocal findings“): Bindegewebs- karzinome der Haut	0/50	0/50	0/50	2/50 (4%)

*: oberhalb des Bereichs historischer Kontrollwerte

**: signifikant gegenüber Kontrollen

oral

In älteren Studien mit oraler Verabreichung von Antimontartrat an Ratten und Mäuse (5 ppm im Trinkwasser) wurde keine behandlungsbedingte Tumorbildung beobachtet (Greim, 2006).

dermal

Studien mit dermaler Exposition liegen nicht vor.

7.2 Humandaten

Die vorliegenden Humanstudien basieren auf Mischexpositionen von Antimonverbindungen und anderen Chemikalien, z.B. Arsen, Blei und PAK. Diese Substanzen können zu den beobachteten Effekten beitragen (International Antimony Association, 2017).

In einem englischen Antimon-verarbeitenden Betrieb wurde eine prospektive Mortalitätsstudie durchgeführt, bei der insgesamt 1420 Beschäftigte mit mindestens 3 Monaten Beschäftigungsdauer von 1961 bis 1992 beobachtet wurden. Es lag Exposition gegen metallisches Antimon, Antimonerz und -trioxid vor, in Mischexposition mit den o.g. Schadstoffen. Bei den im direkten Umgang mit Antimon Beschäftigten war die Lungenkrebssterberate signifikant erhöht (37 gegenüber 24 erwarteten Fällen). Ein statistisch signifikanter Anstieg der Sterberate durch Lungenkrebs (32 gegenüber 14,7 erwarteten Fällen) war in der Gruppe der vor 1960 Beschäftigten festzustellen, bei Beschäftigungsbeginn nach 1960 lag die Rate unterhalb des erwarteten Wertes (5 gegenüber 9,2 erwarteten Fällen). Die Tumoren traten mit einer Latenzzeit von mindestens 20 Jahren auf. Ein Zusammenhang der Tumorrates mit der Gesamtdauer der Exposition konnte nicht gezeigt werden. Angaben zur Expositionshöhe liegen nicht vor (Jones, 1994).

Eine Studie von Schnorr et al. (1995) untersuchte in einer texanischen Antimonschmelze die Sterblichkeit von ca. 1000 Arbeitern mit mindestens 3 Monaten Beschäftigungsdauer im Zeitraum 1937-1971. Die Exposition wurde 1975/1976 bestimmt und lag für Antimon bei durchschnittlich $747 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($50\text{-}6200 \mu\text{g}/\text{m}^3$), für Arsen bei $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($1\text{-}47 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Die SMR für Lungenkrebs (28 Fälle) war 1,39 (90% Konfidenzintervall 1,10-1,88), bei einem signifikanten Trend zur Erhöhung mit zunehmender Arbeitsdauer (< 5 Jahre: 0,83, 5-10 Jahre: 2,24; > 10 Jahre: 2,73). Nicht signifikant erhöhte SMR lagen bei Leber/Gallentumoren (1,58; 0,57-3,44) und Magentumoren vor (1,24; 0,5-2,55).

Eine Kohortenstudie an Arbeitern von skandinavischen Glashütten untersuchte ca. 900 Krebssterbefälle und berichtet keinen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Antimon oder anderen Metallen mit der Lungenkrebshäufigkeit, jedoch eine Antimon-expositionsabhängige Steigerung der Magentumorrates (OR für niedrige Exposition: 1,8; 0,8-13,8; für hohe Exposition: 5,0; 2,6-9,6) (Wingren und Axelson, 1993).

Eine weitere Studie an Arbeitern einer britischen Zinnhütte korrelierte in einer Poisson-Regressionsanalyse die gewichtete kumulative Exposition gegenüber Antimon signifikant mit erhöhter Sterblichkeit für Lungenkrebs. Allerdings lag gleichzeitig Exposition gegenüber Arsen und Blei vor (für die ebenfalls signifikante Zusammenhänge abgeleitet wurden). Die Autoren stellen fest, dass aus den Daten keine Kausalität für eine Einzelsubstanz abgeleitet werden kann (Jones et al., 2007).

Im Rahmen des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in den USA konnten Guo et al. (2016) bei einer Analyse der Daten von insgesamt ca. 7800 Personen keinen Zusammenhang zwischen der Urinbelastung mit Antimon (Spotmessung) und der Krebshäufigkeit sowie der Krebssterblichkeit innerhalb der nächsten 6 Jahre erkennen.

8. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität

Nach den Befunden der meisten vorliegenden Studien scheint die Auslösung von Punktmutationen (primäre Gentoxizität) nicht zum Mechanismus der kanzerogenen Wirkung von Antimon beizutragen. Ggf. sind Störungen der DNA-Replikation und –Reparatur relevante Wirkmechanismen.

Grosskopf et al. (2009; 2010; 2011) und Hartwig (2013) sehen in der Inhibition von DNA-Reparaturprozessen einen möglichen für die Kanzerogenese relevanten Mechanismus. Konkret wurde die Inhibition der Nucleotid-Reparatur durch Antimontrichlorid gezeigt, ein Mechanismus, der für die Entfernung von vielen durch Umweltmutagene induzierten DNA-Schäden benötigt wird. Ähnlich wie bei Arsenverbindungen spielt hierbei sehr wahrscheinlich die Inaktivierung von Proteinen mit Zink-bindenden Strukturen eine Rolle.

Die überwiegende Anzahl der mit Antimontrioxid durchgeführten *in vivo* - Studien zur Induktion von Chromosomenaberrationen und Mikronuklei mit Antimontrioxid im Knochenmark von Ratten und Mäusen kamen auch bei hoher Dosierung zu negativem Ergebnis, bei positiven Befunden wurden Verunreinigungen der Testsubstanz als Ursache diskutiert.

Bei Untersuchungen an Humanlymphozyten wurde eine *in vitro* oxidative DNA-Schädigung beobachtet (jedoch in Mischexposition mit verschiedenen anderen Chemikalien; ECB, 2008). Antimontrioxid erzeugte ab Konzentrationen von 1 µM reaktive Sauerstoffspezies (ROS) in verschiedenen Zelllinien *in vitro* und bewirkte Apoptose (Mann et al., 2006). Eine Genomics-Analyse in humanen HepG2-Zellen zeigte zudem, dass Antimonkaliumtartrat (200 µM) eine Veränderung der Genexpression bewirkt, wie sie durch Substanzen hervorgerufen wird, deren Wirkungsmechanismus auf das Auftreten von ROS zurückgeführt wird (Kawata et al., 2007). Da durch die Reaktion von dreiwertigem (nicht aber fünfwertigem) Antimon mit Glutathion das reduzierende Potenzial der Zelle vermindert wird, scheint ein Mechanismus via ROS plausibel. Weiterhin können Reaktionen mit Thiolgruppen von Enzymen (insbesondere vizinalen Dithiolen) zu deren Inhibition führen. Die Affinität von Antimon^{III} zu SH-Gruppen ist stärker ausgeprägt als bei Arsen (Beyersmann und Hartwig, 2008b; Greim, 2006).

ECB (2008) sieht die verminderte Clearance und die resultierende Partikelbeladung der Lunge als wahrscheinlichen Mechanismus der Kanzerogenese an. Zur selben Einschätzung gelangt auch Environment Canada (2010). ECB (2008) nimmt an, dass gentoxische Effekte in der Lunge vermutlich erst bei Expositionen zu erwarten sind, welche ein „Overload“ verursachen. Konkrete Daten hierzu liegen aber nicht vor. Ein Schwellenwert für (sekundäre) Gentoxizität kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht angegeben werden, jedoch weisen die *in vitro* und *in vivo* berichteten Effektkonzentrationen auf eine Wirksamkeit erst bei höheren Konzentrationen hin.

Die International Antimony Association erörterte die Befunde der NTP-Studie unter verschiedenen Aspekten (International Antimony Association, 2017). So wurde u.a. wegen Overload, unter Bezug auf Morfeld et al. (2015) ein Schwellenwert für Inhalationskanzerogene diskutiert. Overload lag aber bei der niedrigen Expositionskonzentration noch nicht vor, wie die International

Antimony Association (2017) selbst anmerkt. Weiterhin vermuten die Autoren, dass Hypoxie infolge abnormaler Atmung (beobachtet bei den Tieren der mittleren und hohen Konzentrationsgruppe in der Studie des NTP) ein relevanter Mechanismus der Kanzerogenese sei, wie er z.B. für andere Substanzen von Karoor et al. (2012) gezeigt wurde. Gegen diese These spricht, dass Karoor et al. nur eine Beschleunigung des Wachstums, nicht aber eine erhöhte Inzidenz von Lungentumoren feststellten, welche durch i.p. Injektion induziert wurden. Weiterhin spricht gegen einen wesentlichen Beitrag eines solchen Mechanismus, dass Mäuse bereits bei der niedrigsten Expositionskonzentration signifikant erhöhte Tumorinzidenzen aufwiesen. Insofern ist auch die Hypothese unzureichend gestützt, nach der die beobachtete Mutationsrate im Egfr-Gen (46 % in exponierten 0% in Kontrolltumoren), welche eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber Hypoxie bedingen soll, bewertungsrelevant wäre. Auf jeden Fall scheint ein weiterer, unbekannter Mechanismus gleichwertig zu den beobachteten Tumorfrequenzen beizutragen. Die von der International Antimony Association (2017) angeführte Hypothese, dass weibliche Mäuse eine generell höhere Sensitivität gegenüber Tumorbildung aufweisen (Moore et al., 2013), was die Risikoabschätzung verfälschen könnte, kann im konkreten Fall nicht gestützt werden, da männlich und weibliche Mäuse in der NTP-Studie keine deutlich unterschiedlichen Tumorinzidenzen in der Lunge aufwiesen.

Hinsichtlich des Beitrags genotoxischer Wirkungen zur Kanzerogenese kommt die International Antimony Association (2017) zu der Einschätzung, dass oxidative DNA-Schädigung kein relevanter Mechanismus der Kanzerogenese sei. Dies wird begründet mit der Art der Kras-Mutationen in den Atemwegstumoren (G->A), während oxidativer Stress eher zu G->T-Transitionen führen sollte. Nachdem aber nur in 43 % der expositionsbedingten Mäusetumoren und auch in 33 % der Spontantumoren G->A-Austausche auftraten, sind andere Mechanismen als mindestens vergleichbar relevant zu vermuten. Trotzdem ist es möglich, dass die in vitro-Befunde zur Induktion von oxidativem Stress nicht auf die in vivo-Situation zu übertragen sind. Die Einschätzung der kanzerogenen Effekte als wahrscheinlich schwellenwertbehaftetes Phänomen stimmt prinzipiell mit der hier vorliegenden Bewertung überein.

Eine Analyse von Genmutationen in den Atemwegstumoren zeigte bei Ratten Punktmutationen im Kras-Gen (1/26, 4 %, G-> A Austausch) und 13/26 (50 %) im Egfr-Gen (G->A oder C->T). Solche Mutationen wurden nicht in spontan auftretenden Tumoren gefunden. In den Tumoren der behandelten Mäuse waren mehr Kras-Mutationen zu beobachten (34/80, 43 %, überwiegend G->A), allerdings in geringem Maß auch in den Spontantumoren (3/9, 33 %). Egfr-Mutationen zeigten sich in 46% (37/80) der Tumoren der Expositionsgruppen, jedoch nicht in den Spontantumoren der Kontrollen.

9. Ableitung eines AGW

9.1 Überladungs-Phänomen in der Rattenlunge

Bei hoher Beladung der Maus- und Rattenlunge mit inerten Stäuben wird das Phänomen der Überladung beobachtet, ein speziesspezifischer Effekt, der die Clearance in Abhängigkeit von der Beladung herabsenkt. Ab Organbeladungen mit einem Effektivvolumen im Bereich von 1000 nL inerten Materials/g Lunge kommt es danach zu einer Verringerung der Clearance der alveolären Makrophagen (Oberdörster, 1995). Aus diesen Daten schlossen Newton et al. (1994), dass es sich bei der Wirkung von Antimontrioxid um einen substanzspezifischen toxischen Effekt handeln muss, da die Beladung in dieser Studie auch bei der höchsten Konzentration deutlich geringer war als 1000 ng/L (Basis: MMAD 3,7 µm, Beladung 1,5 mg/g Lunge, bei einer Dichte von 5,5: 270 nL/g) und die Reduktion der Clearance in der Hochdosisgruppe bereits um 80% reduziert war.

Damit sollte zumindest in der Studie von Newton et al (1990, 1994) mit Expositionskonzentrationen bis zu 4,50 mg/m³ Antimontrioxid (3,76 mg Sb/m³) der rein physikalisch bedingte overload-Effekt keine dominierende Rolle spielen, die toxische Wirkung von Antimon auf den Atemtrakt scheint plausibel. Das MPPD-Modell sagt unter den gewählten Ausgangsbedingungen (MMAD 4,12; Dichte 5,44)³ eine Beladung von 0,873 mg/Lunge, entsprechend einem effektiven Volumen von 160 nL, voraus (bei angenommenem Lungengewicht z.B. nach Roller et al. (2006) oder Oberdörster (1992) von 1,5 g ca. 110 nL/g), also niedriger als der von Newton et al. experimentell bestimmte Wert.

Nach Morrow (1988) liegt die Eliminationshalbwertszeit ohne Overload bei niedriger Eisenoxidbelastung ohne erkennbare adverse Effekte bei 53-65 Tagen. Daraus entnehmen wir einen Hintergrund (Clearancezeit bei physiologischer Belastung) von ca. 60 Tagen ± 10%. Demnach ist bei Belastungen um 50 µg/m³ in der Studie Newton et al. keine relevante Beeinträchtigung der Elimination aus der Lunge anzunehmen, während bei 430 µg/m³ bereits eine klare Verzögerung aufgrund eines vom Überladungseffekt unabhängigen Mechanismus stattfindet (vgl. Abschnitt 4; Tabelle 1). Pauluhn (2011, persönliche Mitteilung) verglichen die Lungenbeladung mit der nach Exposition gegenüber inerten oder nur leicht toxischen Stäuben und kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass es sich bei diesem Effekt um eine Antimon-spezifische Wirkung und nicht um einen unspezifischen Effekt infolge von Staubbeladung handelte (dieser Bericht; Abschnitt 9 und Anhang).

Bei dieser Höhe der Beladung sollte also die rein physikalisch bedingte Überladung noch keinen wesentlichen Effekt auf die Clearance der Rattenlunge haben.

Bei der Studie von Watt (1983) ist bei der nach Newton et al. (1990) etwa doppelt so hoch ermittelten Beladung von 3 mg/g zu Expositionsende (entsprechend ca. 550 nL/g) mit beginnendem overload-Effekt zu rechnen, jedoch auch mit einer

³ Der Wert von MMAD=4,12 µm wurde als ungünstiger Fall aus ECB (2008) herangezogen, während bei Newton et al. etwas abweichende MMAD genannt sind, jedoch ohne Dichteangabe (vgl. Abschnitt 4)

noch stärkeren toxisch bedingten Reduktion der Clearance als in der Studie von Newton et al. (1990, 1994). Im Falle der Studien von Groth et al. (1986) mit Expositionskonzentrationen von 45-46 mg/m³ Antimontrioxid bzw. 36-40 mg/m³ Antimonerz lagen Beladungen von 25,6 mg/g und 4,5 mg/g vor, hier ist also zusätzlich zu der substanzspezifischen Wirkung auch eine mit Inertstäuben zu erwartende Überladung zu vermuten. Auch die höheren Expositionskonzentrationen der Kanzerogenitätsstudie des NTP (10 und 30 mg/m³) lassen eine Überladung vermuten, jedoch scheint diese angesichts der o.g. Daten für die niedrigste Expositionskonzentration von 3 mg/m³ Antimontrioxid (2,5 mg Sb/m³) nicht relevant. Dies wurde auch in einem kritischen Kommentar der International Antimony Association zur Studie bestätigt („Overload criteria were not met at exposure concentrations of 3 mg/m³“) (International Antimony Association, 2017).

9.2 Humanäquivalente Konzentration

Die humanäquivalente Konzentration (HEC) wird nach TRGS 910 abgeleitet (AGS, 2016).

Verwendete Stoffdaten (Basis: NTP-Studie (2016)).

MMAD: 0,9-1,5 µm (gewählt: 1,2 µm), GSD: 1,7-2,2 (gewählt: 2,0) , Dichte 5,44 g/cm³ Exposition gegenüber 2,5 mg/m³

Modellparameter: nach AGS-Leitfaden (AGS, 2013)

Die Berechnung erfolgt nach der Formel:

$$\text{HEC}/C_T = \text{AgV}_T / \text{AgV}_H \times \text{NF}_H / \text{NF}_T \times \text{ELR}_H / \text{ELR}_T \times (\text{DF}_T / \text{DF}_H)$$

mit $\text{AgV}_T/\text{AgV}_H$ = Verhältnis des gewichteten täglichen Atemvolumina (Für die Berechnung wurde eine Expositionsdauer von 6h/d (Ratte) und 8h/d (Mensch) zugrunde gelegt und ein Atemvolumen von 0,077 m³/d (Ratte) bzw. 10 m³/d (Mensch) = 0,008.

NF_H/NF_T = Verhältnis der Normalisierungsfaktoren, ermittelt zum Beispiel auf Basis (Lungenoberfläche_{Mensch}/ Lungenoberfläche_{Ratte}), gerundet = 150,

$\text{ELR}_H/\text{ELR}_T$ = Verhältnis der Eliminationsraten. Im Default würde für schwerlösliche Stäube eine Eliminationsrate (= ln2 /Eliminationshalbwertszeit) von 0,0116/d (Ratte) und 0,00173/d (Mensch) berechnet; gerundet = 0,15. Wenn die Expositionshöhe von 430 µg/m³ als Ausgangspunkt gewählt wird, ist die Eliminationshalbwertszeit in der Ratte verlängert auf 126 Tage (männliche Tiere) bzw. 90 Tage (weibliche Tiere). Allerdings ist auch die Eliminationshalbwertszeit beim Menschen vermutlich verlängert (Gerhardsson et al., 1982, zitiert nach NTP, 2016). Deshalb wird der Standardfaktor für schwer lösliche Verbindungen beibehalten.

DF_T/DF_H = Depositionsfraction in Versuchstier bzw. Mensch, berechnet mit dem MPPD 2.11 -Modell = 0,0703 (DF_T) bzw. 0,111 (DF_H) = 0,633 (Details zur Modellierung siehe Anhang).

Es ergibt sich:

$$HEC/C_T = 0,008 \times 150 \times 0,15 \times 0,633 = 0,114$$

Die berechnete humanäquivalente Konzentration entspricht somit nach dieser Abschätzung in erster Näherung der entsprechenden Konzentration in der Ratte dividiert durch 8,8.

9.3 Nichtkrebserzeugende Wirkung

Die Humandaten zeigen, dass die Atemwege wichtige Zielorgane der Antimonexposition sind (Atembeschwerden, Husten, Nasenbluten, Schäden der Nasenscheidewand, Bronchitis, Veränderung von Lungenfunktionsparametern, Antimonstaublunge, Alveolitis, Pneumonie, Lungenemphyseme), jedoch erlauben ungenügende Expositionscharakterisierung und Mischexposition gegenüber anderen Agenzien keine quantitative Bewertung der Befunde. Nach den Befunden von Nigra et al. (2016) und Guo et al. (2016) verursacht Antimon auch keine Herzscheiden.

In den vorliegenden Tierstudien war das Zielorgan vor allem die Lunge. Die bei Newton et al. (1994; 1990) und in geringer Inzidenz auch bei NTP (2016) beobachtete Kataraktbildung ist hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den Menschen fraglich, da derartige Effekte bei Humanexposition bislang nicht beschrieben wurden.

a) Abschätzung auf Basis von NTP, 2016

Die niedrigste Expositionskonzentration von 3 mg/m³ Antimonoxid (2,5 mg Sb/m³) in der NTP-Studie (NTP, 2016) ist angesichts der hohen Inzidenzen für nichtkanzerogene Effekte (bis zu 100 % der Tiere waren betroffen) als Effektkonzentration > LOAEC zu werten. Eine Benchmark-Modellierung ist bei derartig hohen Inzidenzen (Plateau) nicht möglich. Zur Abschätzung einer NAEC wird ein Faktor von 10 als nötig erachtet. Es ergibt sich im Tierversuch eine NAEC von 0,25 mg/m³.

Der hohe Extrapolationsfaktor von 10 zur Abschätzung des NAEC ist zwar unsicher, wird jedoch dadurch gestützt, dass sich aus der NTP-Subakutstudie (14-Tage) ein höherer extrapolierter chronischer NAEC ergeben würde. Dort lag der NOAEC bei 15 mg/m³. Bei Anwendung eines Zeitextrapolationsfaktors von 6 würde sich ein NAEC_{chronisch} von 2,5 mg/m³ errechnen. Diese Konzentration ist bei Langzeitexposition jedoch noch mit massiven Effekten assoziiert. Dies spricht für die Verwendung eines erhöhten Faktors. Es kann angenommen werden, dass

dann ein extrapolierter $NAEC_{\text{chronisch}}$ von $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ auf Basis der chronischen Studie nicht mehr mit nachteiligen Effekten verbunden ist.

Im Rahmen der Extrapolation ist, ausgehend von diesem chronischen $NAEC$, zunächst eine humanäquivalente Dosis zu errechnen und dann ein Variabilitätsfaktor (Default) einzubeziehen.

HEC: $250 \mu\text{g}/\text{m}^3 / 8,8 = 28,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$

AGW: $28,4 \mu\text{g}/\text{m}^3 / 5 = 5,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (gerundet: $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$)

Nachdem für Antimonerz im Vergleich zum Antimontrioxid eine effektivere Resorption in der Lunge angenommen werden kann, wird angenommen, dass der Wert auch Schutz vor Effekten bei Exposition gegenüber Antimontrisulfid bietet.

b) Abschätzung auf Basis der Studie von Newton et al. (1990, 1994)

Die niedrigsten Expositionskonzentrationen für die Bewertung nichtkanzergener Effekte liegen in der Rattenstudie von Newton et al. vor ($0,05$; $0,43$ und $3,76 \text{ mg Sb}/\text{m}^3$ als Antimontrioxid). In dieser Studie wurden am Ende des Nachbeobachtungszeitraums dosisabhängig vermehrt interstitielle Entzündungen beobachtet (bei hoher Inzidenz auch in der Kontrollgruppe), was nach Aussagen der Autoren typisch für alte Tiere dieses Stammes sei und somit als Verstärkung eines stammspezifischen alterstypischen Effekts zu werten ist. Granulomatöse Entzündungen und interstitielle Entzündungen stiegen bei bereits hoher Rate in der Kontrolle ab $0,43 \text{ mg Sb}/\text{m}^3$ deutlich an. Interstitielle Fibrosen waren ab $430 \mu\text{g}/\text{m}^3$ erhöht. Die verminderte Clearance bei $430 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ist als adverser Effekt zu sehen, welcher nicht (nur) auf die reine Beladung der Lunge mit inertem Material zurückzuführen ist. Auffällig ist, dass keine durch die Makrophageninduktion bedingte Erhöhung von alveolären Entzündungen berichtet wird, was für einen unspezifischen partikelbedingten Effekt sprechen würde. Es handelt sich bei der Verminderung der Clearance nicht um einen Overload-Effekt.

ECB wertete die Befunde dieser Studie mit einer $NOAEC$ von $0,43 \text{ mg Sb}/\text{m}^3$, basierend auf der um 80% reduzierten Clearance in der Hochdosisgruppe. Jedoch war bereits bei weiblichen Tieren die Clearance bereits bei Exposition gegenüber $0,05 \text{ mg Sb}/\text{m}^3$ marginal vermindert ohne begleitende weitere adverse Effekte (keine eindeutig dosisabhängige Erhöhung granulomatöser oder interstitieller Entzündungen, keine interstitiellen Fibrosen bei $0,05 \text{ mg}/\text{m}^3$). Insofern wird bereits die mittlere Konzentration ($0,43 \text{ mg Sb}/\text{m}^3$) als $LOAEC$ und die niedrigste Konzentration von $0,05 \text{ mg Sb}/\text{m}^3$ ($50 \mu\text{g Sb}/\text{m}^3$) als $NOAEC$ für chronische Exposition gewertet.

Die Verwendung der Newton-Studie ist jedoch nach Vorliegen der qualifizierteren Daten aus der NTP-Studie nicht mehr zu vertreten:

- 60 - 70 % der Kontrolltiere hatten eine interstitielle Entzündung in der Lunge
- Die Mortalität war ebenfalls stark erhöht
- die Toxizität war nicht sicher expositionsbedingt

- bei sehr ähnlicher Expositionskonzentration wie in der NTP-Studie und sehr ähnlicher Lungenbeladung mit Antimon wie in der NTP-Studie zeigte sich keine Fibrose und keine Proteinose, die bei NTP zu nahezu 100 % (auch schon nach einem Jahr) beobachtet worden ist
- eine Lungenfibrose (wie bei NTP) wurde zu einem hohen Prozentsatz (100 % in der höchsten Konzentration) auch in einer früheren Studie beschrieben (Watt, 1983)
- die Eliminationshalbwertszeit von Antimon aus der Lunge (Elimination bedingt durch Partikelclearance und durch Löslichkeit) in der Newton-Studie war wahrscheinlich durch interstitielle Entzündung beeinflusst
- der MMAD in der Newton-Studie größer als 4 µm; dadurch ergeben sich andere regionale Depositionswahrscheinlichkeiten und andere Löslichkeit wegen größerer Partikel.

Aus diesen Gründen wurde die oben vorgestellte Ableitung über die NTP-Studie gewählt.

9.4 Expositions – Risiko – Beziehung bei krebserzeugender Wirkung

Als Plausibilitätsbetrachtung wird vergleichend auch die Ableitung einer ERB geprüft. Im Ergebnis ist jedoch die nichtkrebserzeugende Wirkung maßgeblich.

9.4.1 Krebslokalisation mit Humanrelevanz und quantifizierbaren Krebsinzidenzen

In der Studie des NTP (2016) wurden in Ratten beiderlei Geschlechts signifikant vermehrt Phäochromozytome der Nebennieren beobachtet, welche als nicht übertragbar auf den Menschen angesehen werden (AGS, 2016; Greim et al., 2009).

Das erhöhte Auftreten von Hauttumoren wurde von NTP (2016) zwar als möglicherweise behandlungsbedingt gewertet („may have been related to exposure“), jedoch nicht als „clear evidence“ für kanzerogene Wirkungen. Im Peer-Review⁴ wurde eine lokale Wirkung infolge dermalen Antimonkontakts bei Deposition bei den verwendeten hohen Expositionskonzentrationen diskutiert. Phillips et al. (2016) zeigten, dass in vitro mit Arsen^{III} und Antimon^V behandelte menschliche Keratinozyten vergleichbar hinsichtlich gestörter Differentiation, Enzymspiegel und Transkriptionsprofilen reagierten. Die Autoren spekulieren, dass auch Antimon ein (systemisches) Hautkanzerogen sein könnte. Allerdings ist der Arsen-induzierte Hautkrebs typischerweise Keratose nach oraler Exposition (siehe z.B. Schuhmacher-Wolz et al., 2009) und unterscheidet sich somit deutlich von der in der Studie des NTP (2016) beobachteten Tumorart. Zudem erzeugte Arsen im Tierexperiment keine Hauttumoren.

Die dosisabhängig erhöhten Inzidenzen für maligne Lymphome in weiblichen Mäusen wurden als „clear evidence“ für kanzerogene Wirkungen bewertet, werden aber wegen des häufigen Auftretens auch in unbehandelten Tieren

⁴ besucht November 2016

(Haseman et al., 1998; Ward, 2006) hier nicht in die quantitative Bewertung einbezogen.

Das einzige relevante Zielorgan bei inhalativer Exposition gegenüber Antimontrioxid und Antimonerz war die Lunge. Die anderen Lokalisationen werden wegen möglicher spezies- und geschlechtsspezifischer Sensitivität (AGS, 2016; International Antimony Association, 2017) nicht in die Bewertung einbezogen.

Lunge

Die älteren vorliegenden Tierstudien sind mit konzeptionellen Mängeln behaftet, insbesondere ist die kurze Expositionsdauer von maximal einem Jahr zu nennen.

Die Diskrepanz der Ergebnisse der fünf Langzeitstudien (vier zu Antimontrioxid, eine zu Antimonerz) resultiert vermutlich aus der Verwendung von Partikeln unterschiedlicher Größe und Löslichkeit, unterschiedlich alter Tiere verschiedener Stämme (unterschiedliche stammspezifische Sensitivität), unterschiedlicher Expositionshöhe sowie Nachbeobachtungsdauer in Verbindung mit deutlichen Unterschieden in der Mortalität der Tiere (ECB, 2008; Greim, 2006).

Bei Groth et al (1986) ist bei der kurzen Nachbeobachtungsdauer eine deutliche Unterschätzung der kanzerogenen Wirkung zu vermuten, da die antimoninduzierten Tumoren hauptsächlich in der Nachbeobachtungsphase auftraten. In der Studie von Watt (1983) war die tatsächliche Exposition allem Anschein nach höher als angegeben: dies lässt sich aus der doppelten Lungenbelastung in dieser Studie im Vergleich zu der Studie von Newton et al. (1994; 1990) bei vergleichbaren Expositionskonzentrationen schließen (ECB, 2008; Greim, 2006).

Die mittlerweile vorliegende Studie des NTP (2016) ist gut konzipiert und dokumentiert. Die Inzidenz für Lungentumoren war in Mäusen beiderlei Geschlechts deutlich höher als in Ratten.

Die folgende Tabelle 8 stellt die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen sowie ggf. ihre Mängel gegenüber.

Tabelle 8: Inzidenzen für Lungentumoren nach chronischer Antimontrioxidexposition

Studie	Exposition	Dauer	Inzidenz Lungentumoren	Bemerkung
Groth et al. (1986)	0; 36-36,8 mg Sb/m ³ Antimontrioxid	52 Wochen, Nachbeobachtung 18-20 Wochen	0; 21,3% (Ratte)	nur eine Konzentration getestet, nur kurze Nachbeobachtungsdauer
Groth et al. (1986)	0; 16,6-18,4 mg Sb/m ³ als Antimonerz	52 Wochen, Nachbeobachtung 18-20 Wochen	0; 19,5% (Ratte)	nur eine Konzentration getestet, nur kurze Nachbeobachtungsdauer
Watt (1983)	0; 1,6 und 4,2 mg Sb/m ³ als Antimontrioxid	52 Wochen, Nachbeobachtung 52 Wochen	4,9; 2,3% und 46,7% (Ratte)	Expositionshöhe unklar

Newton et al. (1994; 1990)	0; 0,046; 0,427 und 3,76 mg Sb/m ³ als Antimontrioxid	52 Wochen, Nachbeobachtung 52 Wochen	nicht erhöht (Ratte)	hohe Mortalität, massive Entzündungen bei Kontrolltieren
NTP (2016)	3, 10 und 30 mg/m ³ Antimontrioxid (2,51, 8,35 und 25,05 mg Sb/m ³)	105 Wochen	36-44, 40-54 und 36-54 % (Maus) 4-8, 12-16, 10-16% (Ratte)	MTD überschritten, in der Ratte ebenfalls Lungentumoren in geringerer Inzidenz

Folgende Ansätze der Risikoquantifizierung krebserzeugender Wirkung wurden im Rahmen der AGW-Ableitung geprüft:

Lineare Risikoextrapolation

Eine lineare Risikoextrapolation ist angesichts des diskutierten anzunehmenden Wirkungsmechanismus nicht plausibel und wurde nur vergleichend als Orientierung quantifiziert.

Dabei gehen wir von den T25-Werten der jeweiligen Studien aus.

Die T25 wird berechnet nach:

$$T25 = C \cdot \frac{\text{Bezugsinzidenz (0,25)}}{(\text{Inzidenz bei C} - \text{Inzidenz Kontrolle})} \cdot \frac{(1 - \text{Inzidenz Kontrolle})}{1}$$

wobei C die niedrigste signifikante tumorigene Konzentration oder Dosis ist.

Für die Studie von NTP (2016) mit Antimontrioxid wäre bei 3 Dosisgruppen prinzipiell eine Benchmarkmodellierung möglich, wobei die Lungentumoren in Mäusen als Basis herangezogen werden müssten (Ratten wiesen geringere Inzidenzen auf). Allerdings zeigen die Inzidenzen für weibliche Mäuse mit (im Vergleich zu männlichen Tieren) höheren Werten bei der Niedrig- und Mitteldosisgruppe einen Abfall bei der Hochdosisgruppe. Für derartige Verläufe sind keine Modellierungen möglich. Eine Modellierung auf Basis der männlichen Tiere würde zu einer Risikounterschätzung führen. Aus diesem Grund wird eine T25-Berechnung durchgeführt. Nachdem für Mäuse keine verlässliche Berechnungsgrundlage für die Regional Deposited Dose Ratio (RDDR) oder HEC vorliegt, wird im Rahmen dieser orientierenden Rechnung in konservativer Weise der Umrechnungsfaktor 0,114 (vgl. Abschnitt 9.2) für die Ratte für HEC herangezogen, wobei diese Vorgehensweise nur als Überschlagsrechnung gerechtfertigt scheint.

Damit ergibt sich für männliche Mäuse mit Kontrollinzidenz von 8 % und 36 % für Lungentumoren in der Niedrigdosisgruppe (signifikanter Effekt) eine T25 von 2,06 mg Sb/m³ (2,51 x 0,25/(0,36-0,08) x (1-0,08)/1), für weibliche Mäuse bei entsprechenden Inzidenzen von 6 % und 44 % eine T25 von 1,55 mg Sb/m³ (2,51 x 0,25/(0,44-0,06) x (1-0,06)/1).

Die niedrigere T25 ($1,55 \text{ mg Sb/m}^3$) wird für die Risikoextrapolation in den Niedrigdosisbereich verwendet. Die T25 ist somit $1,55 \text{ mg Sb/m}^3$ zeitkorrigiert für Arbeitsplatzexposition ($75/40 \text{ Jahre}$) = $2,9 \text{ mg Sb/m}^3$ (gerundet). Dieser Wert wird mit dem HEC-Faktor 0,114 multipliziert und entspricht somit $330 \text{ } \mu\text{g/m}^3$.

Es ergäbe sich ein Risiko 4:1000 bei einer Expositionshöhe von $5,3 \text{ } \mu\text{g Sb/m}^3$. Bei Unterstellung einer ähnlichen HEC-Umrechnung wie bei der Ratte läge das Risiko von 4:1000 somit im Bereich des oben ermittelten AGW-analogen Wertes (ca. $5,7 \text{ } \mu\text{g/m}^3$). Dieser Wert wird für eine orientierende Einordnung herangezogen:

Beim AGW-analogen Wert ($5,7 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) ist auf Basis einer orientierenden linearen Extrapolation der Krebsinzidenzdaten im Tierversuch (T25-Verfahren) mit einem Lungenkrebsrisiko von ca. 4:1000 (Toleranzrisiko) zu rechnen, sofern die Kanzerogenität als humanrelevant angesehen wird.

Die Rechnung stellt nur eine grobe Überschlagrechnung dar, da für die Maus derzeit keine adäquate Umrechnung in eine humanäquivalente Konzentration durchgeführt werden konnte.

Annahme eines sublinearen Verlaufes

Wie ausgeführt, ist die Annahme eines linearen Verlaufs einer Expositions-Risikobeziehung bei Antimontrioxid nicht gerechtfertigt. Unter der generellen Annahme, dass die zytotoxischen Wirkungen in der Lunge zu einer Wirkungsverstärkung beitragen, wird gemäß der Methodik des Leitfadens das Risiko unterhalb des Schwellenwertes für diese Effekte (hier: $5,7 \text{ } \mu\text{g/m}^3$; vgl. Abschnitt 9.3) in einer Knickfunktion um den Faktor 10 reduziert (AGS, 2016). Es resultiert also im Vergleich zur linearen Risikoextrapolation ein niedrigerer Risiko-Wert: Das Risiko von 4:1000 bei $5,7 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (Maus nach grober HEC-Abschätzung) bedeutet dann ein Risiko von 4:10.000 (Risiko an Knickstelle).

Beim AGW-analogen Wert ($5,7 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) ist auf Basis einer sublinearen Extrapolation der Krebsinzidenzdaten im Tierversuch mit einem Lungenkrebsrisiko von ca. 4:10.000 zu rechnen, sofern die Kanzerogenität als humanrelevant angesehen wird.

Schwellenwert für nichtkanzerogene Effekte als Basis des AGW-analogen Werts

Wie unter Abschnitt 9.3 ausgeführt, liegt der Schwellenwert für nichtkanzerogene Effekte bei $5,7 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Zur Abschätzung einer Wirkungsschwelle für krebserzeugende Wirkung im Tierversuch ist in der Regel ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor von 10 anzuwenden (AGS, 2016). Angesichts des geringen Krebsrisikos bei dessen Abschätzung über eine Knickfunktion (Risiko ca. 4:10000 bei $5,7 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) kann jedoch auf eine Berücksichtigung des Defaultfaktors von 10 für nichtkanzerogene Effekte verzichtet werden.

Beim AGW-analogen Wert (5,7 µg/m³) ist auf Basis einer Schwellenwertabschätzung für Lungenkrebs nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko zu rechnen, sofern die Kanzerogenität als humanrelevant angesehen wird.

Schlussfolgerung

Die Zusammenschau der Unsicherheiten der Kanzerogenitätsbewertung einerseits und der Bewertung der nichtkanzerogenen Werte in Relation zu den Krebsrisiken andererseits würde die Festlegung eines AGW in Höhe von 5,7 µg/m³ bei Annahme eines Schwellenwertkanzerogens einen ausreichenden Schutz vor kanzerogenen Effekten und zugleich einen ausreichenden Schutz vor nichtkanzerogenen Wirkungen bieten.

Demnach kann der AGW-analoge Wert von 5,7 µg/m³ (gerundet 6 µg/m³) als AGW ausgewiesen werden.

Sollte die avisierte CoRAP-Bewertung zu einer Änderung der Einstufung von Antimontrioxid in Canc.Cat. 1B führen, so wäre mit dem hier vorgesehenen AGW in Höhe von 5,7 µg/m³ noch immer vertretbar, wenn ein Schwellenwertmechanismus für krebserzeugende Wirkung angenommen wird. Aufgrund der mit der NTP-Studie bestätigten kanzerogenen Wirkung von Antimontrioxid in zwei Spezies erscheint eine solche Umstufung denkbar, auch wenn es sich um einen Wirkmechanismus (MoA) mit sekundärer Gentoxizität (möglicherweise) mit einem Schwellenwert handelt. Sollte eine sublineare Expositions-Risikobeziehung statt eines Schwellenwertkanzerogens angenommen werden, so wäre nach dem ERB-Konzept eine weitere Risikoreduzierung unterhalb des AGW anzustreben (zur Abdeckung des Risikos von 4:100.000). Zudem wäre dann eine genauere Risikoabschätzung mit Hilfe von einer humanäquivalenten Konzentration in Bezug auf Mäusedaten (statt Rattendaten) vorzunehmen. Hierfür liegen möglicherweise inzwischen Modellierungsmöglichkeiten vor (Asgharian et al., 2015)⁵.

9.5 ERB / Risikoquantifizierungen und OEL anderer Organisationen

REACH Registrierungs dossier

Zu Antimontrioxid liegen 2 Registrierungs dossiers vor: a) Tonnageband 100-1000 t, Version vom 27. Dezember 2015 und b) >10000 t, Version vom 18. Oktober 2016 (ECHA, 2017). Im Dossier (a) wurde ausgehend vom Endpunkt Kanzerogenität ein DNEL für inhalative Exposition von Arbeitnehmern von 21

⁵ Vgl. z.B. Asgharian et al., 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4668803/>

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ abgeleitet. Weitere Informationen werden nicht geliefert. Nachdem kein DMEL abgeleitet wurde, kann vermutet werden, dass keine quantitative Risikoschätzung vorgenommen und ein Schwellenwert abgeleitet wurde. Unter dem Endpunkt Kanzerogenität ist nur die Studie von Newton et al. (1994) referiert, in der keine kanzerogenen Wirkungen berichtet sind. Insofern ist die Basis dieses Wertes unklar. Der entsprechende DNEL im Registrierungsdossier des höheren Tonnagebandes (b) ist $0,5 \text{ mg}/\text{m}^3$, es wurde ein „overall assessment factor“ von 3 verwendet, was auf eine NOAEC von $1,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ hinweist. Als Schlüsselstudie für wiederholte Exposition wurde dort die Studie von Newton et al. gewählt, welche mit einer NOAEC von $0,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ gewertet wurde. In beiden Dokumenten wurde die Studie des NTP (2016) noch nicht berücksichtigt.

CoRAP

Antimontrioxid, metallisches Antimon und Antimonsulfid wurden wegen kanzerogener Wirkung und des Anwendungsprofils (hohes Tonnageband, wide disperse use, Humanexposition, hohes Risikoniveau) in die Liste der Community rolling action plan (CoRAP)-Substanzen aufgenommen⁶.

ACGIH

Für Antimon und seine Verbindungen wurde auf Basis von Daten zur Reizwirkung von Antimontrichlorid und der resultierenden Menge an hydrolytisch gebildeter Salzsäure ein TLV-Wert von $0,5 \text{ mg Sb}/\text{m}^3$ abgeleitet. Die Produktion von Antimontrioxid wurde als krebserzeugend nach Kategorie A2 eingestuft und kein TLV aufgestellt (ACGIH, 2004; 2011).

DFG

Antimon und seine anorganischen Verbindungen sind als Kanzerogene der Kategorie 2 eingestuft, eine quantitative Bewertung erfolgte nicht. Ein MAK-Wert wurde wegen der kanzerogenen Wirkung nicht abgeleitet (DFG, 2010; Greim, 2006).

HCN

Die niederländische Gesundheitsbehörde wertet Antimontrioxid als Kanzerogene der Kategorie 2, Antimon und weitere Verbindungen wurden in Kategorie 3 eingestuft. Eine quantitative Bewertung wurde nicht vorgenommen (HCN, 2011).

ECB

Im Risk Assessment Report wurde Antimontrioxid nicht als genotoxisch bewertet. Als NOAEC (POD für nicht kanzerogene und kanzerogene Wirkungen) wurde auf Basis der Studie von Newton et al. (1994) eine Konzentration von $0,43 \text{ mg Sb}/\text{m}^3$ ($0,51 \text{ mg Sb}_2\text{O}_3/\text{m}^3$) abgeleitet. Die berichtete Krebseinstufung basiert noch auf der Richtlinie 67/548/EEC, Annex 1 (Carc. Cat. 3, R40). ECB (2008) wertete die NOAEC für nichtkanzerogene Effekte ($430 \mu\text{g}/\text{m}^3$) auch als NOAEC für

⁶ <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e180b91312>, besucht November 2016

kanzerogene Wirkungen: die verminderte Clearance der Lunge führe zu Partikelakkumulation und in der Folge zu Entzündungen und Fibrosen, was als wahrscheinlicher Mechanismus der Tumorbildung angesehen wurde.

9.6 Schlussfolgerung

Es ergibt sich:

Risiko	Konzentration
Point of Departure: (Effektkonzentration > LOAEC in Ratte, chronische Exposition; NTP (2016))	250 µg/m ³
AGW = Schwellenwert (HEC) für nichtkanzerogene Wirkungen (NTP, 2016; Variabilitätsfaktor: 5; LOAEC→NAEC: Faktor 10; HEC: Faktor 8,8)	5,7 µg/m ³ (gerundet auf 6 µg/m ³)
<u>Schwellenwert Arbeitsplatz (für nicht krebserzeugende Wirkung):</u>	6 µg Sb/m ³ (A-Staub)
Vergleichsbetrachtung krebserzeugende Wirkung:	Das Risiko von 4:10.000 liegt im Bereich von 6 µg/m ³ . Die Quantifizierung ist jedoch mit größeren Unsicherheiten verbunden, da für die Maus-HEC-Berechnung rattenspezifische Parameter (MPPD, Scalingfaktoren) verwendet wurden (siehe Kapitel 9.4).

Diskussion

Unsicherheiten der Expositions-Risiko-Beziehung ergeben sich durch

- nicht ausreichend geklärten Wirkmechanismus,
- hohe Hintergrundinzidenz für Entzündungen in der Kontrollgruppe in der Studie von Newton et al. (nach einem Jahr 60 bis 80 %); bei der NTP-Studie lag dieser Prozentsatz nach einem Jahr bei 10 - 20 %
- mögliche zusätzliche Tumorlokalisationen beim Menschen (Hinweise auf Magen, Leber und Galle bei Humanexposition, evtl. aufgrund mukoziliärer Clearance von inhalierten Partikeln), welche aber nicht gesichert sind und auch nicht quantitativ erfasst werden können.
- Die der Studie des NTP (2016) aufgetretenen Hauttumoren bei Mäusen wurden von den Autoren nur als möglicherweise behandlungsbedingt angesehen und werden deshalb hier nicht in die Risikobewertung einbezogen. Die in der Studie des NTP (2016) zusätzlichen aufgetretenen Tumorlokalisationen sind hinsichtlich ihrer Humanrelevanz fraglich (Nebenniere, Ratte; Lymphome, Maus).

Es wurde ein AGW nach TRGS 900 abgeleitet, da aktuell eine harmonisierte Einstufung von Antimontrioxid in die Verdachtskategorie Carc. Cat. 2 (CLP) vorliegt. Bei einer Änderung der Einstufung (Carc.Cat. 1B; CLP; vgl. Diskussion im Rahmen des CoRAP) ist jedoch bei Einhaltung des AGW nicht mit einem hohen Krebsrisiko zu rechnen. Das Risiko 4:10.000 liegt nach einer Vergleichsbetrachtung zur kanzerogenen Wirkung bei etwa $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (siehe Kapitel 9.4). Die Quantifizierung des Risikos 4:10.000 auf Basis von Lungentumoren bei der Maus ist jedoch mit größeren Unsicherheiten verbunden, da für die Maus-HEC-Berechnung rattenspezifische Parameter (MPPD, Scalingfaktoren) verwendet wurden.

Kurzfristige Überschreitungen

$7,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ stellten bei subakuter Exposition (14 Tage) einen NOAEC für die Ratte in der Vorstudie von NTP dar (vgl. Abschnitt 5.1). Als Humanäquivalent sind dies $855 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Der AGW liegt bei $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Die in der Studie Newton et al. (1994; 1990) beobachtete Effektkonzentration bei $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in der Ratte stellen keine geeignete Bezugsbasis für einen Überschreitungsfaktor dar (wegen der fraglichen Verlässlichkeit der Ergebnisse aus dieser Studie, wegen der chronischen Bezugsdauer und wegen der möglicherweise fehlenden Adversität). Wegen der langen Elimination ist mit einer geringen Akkumulation im Respirationstrakt bei kurzfristigen Überschreitungen und Einhaltung des Tagesmittelwerts zu rechnen. Aus diesen Gründen wird ein Überschreitungsfaktor 8 in Verbindung mit lokaler Toxizität (Kategorie I) nach der Standardvorgehensweise vorgesehen.

Dermale Aufnahme

Die Resorption über die Haut ist vernachlässigbar gering (ECB, 2008).

Biologisches Monitoring

Es liegen 2 Feldstudien mit Exposition gegenüber unterschiedlichen Antimonverbindungen vor, welche zu erheblich unterschiedlichen Korrelationen der externen und internen Belastung kommen. Bei dieser widersprüchlichen Datenlage wurde kein EKA-Wert abgeleitet (DFG, 2010; Lehnert und Greim, 2003).

Der Referenzwert der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes für Kinder (3-14 Jahre) in Urin oder Blut ist $0,3 \mu\text{g}/\text{l}$ (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2009).

Die Urinkonzentrationen an Antimon wurde auch von Guo et al. (2016) im Rahmen des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in den USA als Belastungsparameter verwendet. Es ergab sich keine Korrelation zu gesundheitlichen Endpunkten (Krebshäufigkeit und Krebssterblichkeit).

Filella et al. (2012) diskutieren zur Bestimmung der Antimonbelastung in menschlichen Geweben Haut, Nägel und Zähne. Nägel und Zähne werden beim jetzigen Kenntnisstand nicht als geeignete Parameter eines Biomonitoring angesehen.

Reproduktionstoxizität

Aufgrund der vorliegenden Daten besteht bei Einhaltung des AGW keine Gefahr von reproduktionstoxischen Effekten. Es erfolgt eine Einstufung mit „Y“.

Sensibilisierung

Die vorliegenden Erfahrungen beruflich gegenüber Antimonverbindungen exponierter Personen sowie mehrere Epikutantests an Freiwilligen sind nicht hinreichend für eine Einstufung als sensibilisierend. Antimontrioxid wirkte in einem Maximierungstest an Meerschweinchen nicht sensibilisierend. Weitere Tierstudien mit Antimontrioxid sind wegen konzeptioneller Mängel nicht für eine Bewertung geeignet.

10. Literatur

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004)
Documentation of the TLVs and BEIs with Other Worldwide Occupational
Exposure Values
Cincinnati OH

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2011)
Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and
Biological Exposure Indices, 2011
Cincinnati, OH

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2013)
Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen
und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden
Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand:
15.09.2013
Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS.
<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2016)
Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden
Gefahrstoffen. TRGS 910
TRGS 910 (Fassung 11.10.2016). Ausgabe: Februar 2014. GMBI 2014 S. 258-
270 v. 2.4.2014 [Nr. 12]. Zuletzt geändert und ergänzt: GMBI 2016 S. 606-609 v.
29.7.2016 [Nr. 31]. Berichtigt: GMBI 2016 S. 791 v. 7.10.2016 [Nr. 40].
<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>

Asakura, K.; Satoh, H.; Chiba, M.; Okamoto, M.; Serizawa, K.; Nakano, M.;
Omae, K. (2009)
Genotoxicity studies of heavy metals: lead, bismuth, indium, silver and antimony
Journal of Occupational Health, 51, 498-512

Bailly R, Lauwerys R, Buchet JP, Mahieu P, Konings J (1991)
Experimental and human studies on antimony metabolism: their relevance for the
biological
monitoring of workers exposed to inorganic antimony.
British Journal of Industrial Medicine 1991;48:93-97.

Beyersmann, D.; Hartwig, A. (2008a)
Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular
mechanisms
Archives of Toxicology, 82, 493-512

Beyersmann, D.; Hartwig, A. (2008b)

Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms

Archives of Toxicology, 82, 493-512

Coelho, D.R.; De-Carvalho, R.R.; Rocha, R.C.C.; Saint’Pierre, T.D.; Paumgarten, F.J.R. (2014)

Effects of in utero and lactational exposure to Sb^V on rat neurobehavioral development and fertility

Reproductive Toxicology, 50, 98-107

Cooper, R.G.; Harrison, A.P. (2009)

The exposure to and health effects of antimony

Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine, 13, 3-10

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2004)

MAK- und BAT-Werte-Liste 2004. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 40

WILEY-VCH Verlag GmbH Weinheim

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2010)

MAK- und BAT-Werte-Liste 2010. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 46

WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim

ECB, European Chemicals Bureau (2008)

European Union Risk Assessment Report: Diantimony Trioxide. Draft
Swedish Chemicals Agency

ECHA, European Chemicals Agency (2017)

Information on Chemicals - Registered Substances

Online: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>

Environment Canada (2010)

Draft Screening Assessment for the Challenge. Antimony Oxide, Chemical Abstracts Service Registry Number 1309-64-4

Environment Canada, Health Canada, March 2010

online: http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch9/batch9_1309-64-4.cfm, Druckdatum: 2011

Filella, M.; Belzile, N.; Chen, Y.-W. (2012)

Human exposure to antimony. II. Contents in some human tissues often used in biomonitoring (hair, nails, teeth)

Critical Reviews in Environmental Science and Technology, 42, 1058-1115

Greim, H. (1999)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 28. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Greim, H. (2006)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 41. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Greim, H.; Hartwig, A.; Reuter, U.; Richter-Reichhelm, H.B.; Thielmann, H.W. (2009)

Chemically induced pheochromocytomas in rats: mechanisms and relevance for human risk assessment

Critical Reviews in Toxicology, 39, 695-718

Großkopf, C.; Schwerdtle, T.; Hartwig, A. (2009)

Antimon – Interferenz mit der zellulären Antwort auf DNA-Schädigung

In: Stiefel, T., Anwendung und Bedeutung ausgewählter Spurenelemente und Mineralstoffe in der Medizin. Schriftenreihe der Gesellschaft für Mineralstoffe und Spurenelemente e.V., Herbert Utz Verlag GmbH, München, 109-115

Großkopf, C.; Schwerdtle, T.; Mullenders, L.H.; Hartwig, A. (2010)

Antimony impairs nucleotide excision repair: XPA and XPE as potential molecular targets

Chemical Research in Toxicology, 23, 1175-1183

Großkopf, C.; Schwerdtle, T.; Mullenders, L.H.F.; Hartwig, A. (2011)

Toxikologische Aspekte des Ultraspurenelements Antimon

In: Schwerdtle, T.; Ebert, F.; Hartwig, A., Mikronährstoffe: Nahrungsergänzungsmittel, Analytik, Essentialität und Toxizität. Schriftenreihe der Gesellschaft für Mineralstoffe und Spurenelemente e.V., Band 4, Herbert Utz Verlag GmbH, München, 68-72

Groth, D.H.; Stettler, L.E.; Burg, J.R.; Busey, W.M.; Grant, G.C.; Wong, L. (1986)

Carcinogenic effects of antimony trioxide and antimony ore concentrate in rats

Journal of Toxicology and Environmental Health, 18, 607-626

Guo, J.; Su, L.; Zhao, X.; Xu, Z.; Chen, G. (2016)

Relationships between urinary antimony levels and both mortalities and prevalence of cancers and heart diseases in general US population, NHANES 1999–2010

Science of the Total Environment, 571, 452-460

Hartwig, A. (2013)

Metal interaction with redox regulation: an integrating concept in metal carcinogenesis?

Free Radical Biology and Medicine, 55, 63-72

Haseman, J.K.; Hailey, J.R.; Morris, R.W. (1998)

Spontaneous neoplasm incidences in Fischer 344 rats and B6C3F₁ mice in two-year carcinogenicity studies: a National Toxicology Program update

Toxicologic Pathology, 26, 428-441

HCN, Health Council of the Netherlands (2011)

Evaluation of the Carcinogenicity and Genotoxicity. Antimony and antimony compounds

https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201133_Antimony_and_compounds.pdf

International Antimony Association (2017)

i2a's assessment of NTP's long-term carcinogenicity studies on antimony trioxide (ATO)

Brussels, Belgium. <http://www.antimony.com/files/cms1/publications2016/i2a-ntp-study-assessment-final-170130.pdf>

International Antimony Association (2017)

A Report to the International Antimony Association: Analysis of medical surveillance data of Company A and Company B; Version 23, June 2017

Jones, R.D. (1994)

Survey of antimony workers: mortality 1961-1992

Occupational and Environmental Medicine, 51, 772-776

Jones, S.R.; Atkin, P.; Holroyd, C.; Lutman, E.; Batlle, J.V.; Wakeford, R.; Walker, P. (2007)

Lung cancer mortality at a UK tin smelter

Occupational Medicine, 57, 238-245

Karoor, V.; Le, M.; Merrick, D.; Fagan, K.A.; Dempsey, E.C.; Miller, Y.E. (2012)

Alveolar hypoxia promotes murine lung tumor growth through a VEGFR-2/EGFR-dependent mechanism

Cancer Prevention Research (Phila), 5, 1061-1071

Kaufmann, W.; Bader, R.; Ernst, H.; Harada, T.; Hardisty, J.; Kittel, B.; Kolling, A.; Pino, M.; Renne, R.; Rittinghausen, S.; Schulte, A.; Wöhrmann, T.; Rosenbruch, M. (2009)

1st international ESTP expert workshop: "Larynx squamous metaplasia". A reconsideration of morphology and diagnostic approaches in rodent studies and its relevance for human risk assessment

Experimental and Toxicologic Pathology, 61, 591-603

Kawata, K.; Yokoo, H.; Shimazaki, R.; Okabe, S. (2007)

Classification of heavy-metal toxicity by human DNA microarray analysis

Environmental Science & Technology, 41, 3769-3774

Kirkland, D.; Whitwell, J.; Deyo, J.; Serex, T. (2007)

Failure of antimony trioxide to induce micronuclei or chromosomal aberrations in rat bone-marrow after sub-chronic oral dosing

Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 627, 119-128

Kobayashi, A.; Ogra, Y. (2009)

Metabolism of tellurium, antimony and germanium simultaneously administered to rats

Journal of Toxicological Sciences, 34, 295-303

Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes (2009)

Neue und aktualisierte Referenzwerte für Antimon, Arsen und Metalle (Blei, Cadmium, Nickel, Quecksilber, Thallium und Uran) im Urin und im Blut von Kindern in Deutschland

Bundesgesundheitsblatt, 52, 977-982

Lehnert, G.; Greim, H. (2003)

Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW). Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen

11. Lfg., DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Mann, K.K.; Davison, K.; Colombo, M.; Colosimo, A.L.; Diaz, Z.; Padovani, A.M.; Guo, Q.; Scrivens, P.J.; Gao, W.; Mader, S.; Miller, W.H. (2006)

Antimony trioxide-induced apoptosis is dependent on SEK1/JNK signaling

Toxicology Letters, 160, 158-170

Moore, B.B.; Lawson, W.E.; Oury, T.D.; Sisson, T.H.; Raghavendran, K.; Hogaboam, C.M. (2013)

Animal models of fibrotic lung disease

American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 49, 167-179

Morfeld, P.; Bruch, J.; Levy, L.; Ngiewih, Y.; Chaudhuri, I.; Muranko, H.J.; Myerson, R.; McCunney, R.J. (2015)

Translational toxicology in setting occupational exposure limits for dusts and hazard classification – a critical evaluation of a recent approach to translate dust overload findings from rats to humans

Particle and Fibre Toxicology, 12, 3

Morrow, P.E. (1988)

Possible mechanisms to explain dust overloading of the lungs

Fundamental and Applied Toxicology, 10, 369-384

Newton, P.E.; Bolte, H.F.; Daly, I.W.; Pillsbury, B.D.; Terril, J.B.; Drew, R.T.; Ben-Dyke, R.; Sheldon, A.W.; Rubin, L.F. (1994)

Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat

Fundamental and Applied Toxicology, 22, 561-576

Newton, P.E.; Daly, I.W.; Rawson, W.K. (1990)

A One Year Inhalation Toxicity Study of Antimon Trioxide in the Rat (With a One Year Recovery Period)

Antimony Oxide Industry Association Project No. 83-7647 Washington

Nigra, A.E.; Ruiz-Hernandez, A.; Redon, J.; Navas-Acien, A.; Tellez-Plaza, M. (2016)

Environmental metals and cardiovascular disease in adults: a systematic review beyond lead and cadmium

Curr Environ Health Rep, 3, 416-433

NTP, National Toxicology Program (2016)

Toxicology and Carcinogenesis Studies of Antimony Trioxide (Cas No. 1309-64-4) in Wistar Han [CrI:WI (Han)] Rats and B6C3F1/N Mice (Inhalation Studies). TR 590. Scheduled Peer Review Date: February 16, 2016

U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service.

https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/trpanel/2016/february/tr590_peerdraft.pdf

Oberdörster, G. (1995)

Lung particle overload: implications for occupational exposures to particles

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 21, 123-135

Oberdörster, G.; Ferin, J.; Morrow, P.E. (1992)

Volumetric loading of alveolar macrophages (AM): a possible basis for diminished AM-mediated particle clearance

Experimental Lung Research, 18, 87-104

Ogra, Y. (2009)

Toxicometallomics for research on the toxicology of exotic metalloids based on speciation studies

Analytical Sciences, 25, 1189-1195

Phillips, M.A.; Cánovas, A.; Wu, P.-W.; Islas-Trejo, A.; Medrano, J.F.; Rice, R.H. (2016)

Parallel responses of human epidermal keratinocytes to inorganic SbIII and AsIII

Environmental Chemistry, 13, 963-970

Roller, M.; Akkan, Z.; Hassauer, M.; Kalberlah, F. (2006)

Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen. Fb 1078

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Dortmund/Berlin/Dresden, Wirtschaftsverlag NW Bremerhaven

Schnorr, T.M.; Steenland, K.; Thun, M.J.; Rinsky, R.A. (1995)

Mortality in a cohort of antimony smelter workers

American Journal of Industrial Medicine, 27, 759-770

Schuhmacher-Wolz, U.; Dieter, H.H.; Klein, D.; Schneider, K. (2009)

Oral exposure to inorganic arsenic: evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects

Critical Reviews in Toxicology, 39, 271-298

Scinicariello, F.; Buser, M.C. (2016)

Urinary antimony and leukocyte telomere length: An analysis of NHANES 1999–2002

Environmental Research, 150, 513-518

Sundar, S.; Chakravarty, J. (2010)

Antimony toxicity

International Journal of Environmental Research and Public Health, 7, 4267-4277

Ward, J.M. (2006)

Lymphomas and leukemias in mice

Experimental and Toxicologic Pathology, 57, 377-381

Watt, W.D. (1983)

Chronic Inhalation Toxicity of Antimony Trioxide: Validation of the Treshold Limit Value, Dissertation

Submitted to the Graduate School of Wayne State University Detroit Michigan

Wingren, G.; Axelson, O. (1993)

Epidemiologic studies of occupational cancer as related to complex mixtures of trace elements in the art glass industry

Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 19, Suppl. 1, 95-100

ANHANG

MPPD-Modellierung

**Basis: NTP-Daten (2016),
Annahme Partikeldurchmesser [0,9-1,5 µm], gewählt: 1,2 µm;
GSD [1,7-2,2], gewählt: 2,0**

a) Ratte MPPD 2.11

© 2009 by Applied Research Associates, Inc.

--> Lung morphometry <--

Number of segments: 24039

Scaling tree by (TLC ---> FRC): 0,664

TLC = 13,67 ml

FRC = 4,00 ml

Scaling tree by $((1+TV/2FRC)^{1/3})$: 1,081

Calculated FRC = 3,66 ml

Lung (distal) volume = 4,67 ml

Volume of conducting airways: 0,45 ml

-----> Breathing Parameters and Times <-----

Breathing Frequency: 102.0 #/min Tidal volume: 2.1 ml

Nasopharyngeal dead space: 0.42 ml

--> Regional deposition <--

Inhalation time: 0,29 sec Exhalation time: 0,29 sec

Volumetric inhalation flow rate at trachea: 7.14 ml/sec

Volumetric exhalation flow rate at trachea: 7.14 ml/sec

Time spent in the head during inhalation: 0,059 sec

Time spent in the head during exhalation: 0,059 sec

--> Particle properties <--

Diameter: 1,200E+0 μm

Sigma_g (GSD): 2,000E+0

Mass density: 5.44 g/cm³

Aerosol concentration: 2.5 mg/m³

Inhalable fraction: 0,9963

Breathing route: nasal

--> Inhalation <--

Inspiratory Fraction: 0.5

--> Pause <--

Pause Fraction: 0.0

Total head deposition fraction: 0,401

Total deposition fraction: 0,495

Lobe: Entire Lung

Number of segments: 24039

Number of terminal airways (alveolar regions): 2404

Lobe volume: 4,67 ml

Volume of conducting airways: 0,43 ml

Deposition fraction in conducting airways: 0,0239

Deposition fraction in alveolar region: 0,0703

b) Mensch; MPPD 2.11

© 2009 by Applied Research Associates, Inc.

--> Lung morphometry <--

Number of segments: 110

Scaling tree by (TLC ---> FRC): 0,851

TLC = 5358,07 ml

FRC = 3300,00 ml

Scaling tree by $((1+TV/2FRC)^{1/3})$: 1,050

Calculated FRC = 3300,00 ml

Lung (distal) volume = 3820,00 ml

Volume of conducting airways: 170,78 ml

-----> Breathing Parameters and Times <-----

Breathing Frequency: 20.0 #/min Tidal volume: 1040.0 ml

Nasopharyngeal dead space: 50.0 ml

--> Regional deposition <--

Inhalation time: 1,50 sec Exhalation time: 1,50 sec

Volumetric inhalation flow rate at trachea: 693.3333333333334 ml/sec

Volumetric exhalation flow rate at trachea: 693.3333333333334 ml/sec

Time spent in the head during inhalation: 0,072 sec

Time spent in the head during exhalation: 0,072 sec

--> Particle properties <--

Diameter: 1,200E+0 μm

Sigma_g (GSD): 2,000E+0

Mass density: 5.44 g/cm³

Aerosol concentration: 2.5 mg/m³

Inhalable fraction: 1,0000

Breathing route: normal augementer

--> Inhalation <--

Inspiratory Fraction: 0.5

--> Pause <--

Pause Fraction: 0.0

Total head deposition fraction: 0,424

Total deposition fraction: 0,576

Lobe: Entire Lung

Number of segments: 110

Number of terminal airways (alveolar regions): 26624

Lobe volume: 3820,00 ml

Volume of conducting airways: 170,78 ml

Deposition fraction in conducting airways: 0,0409

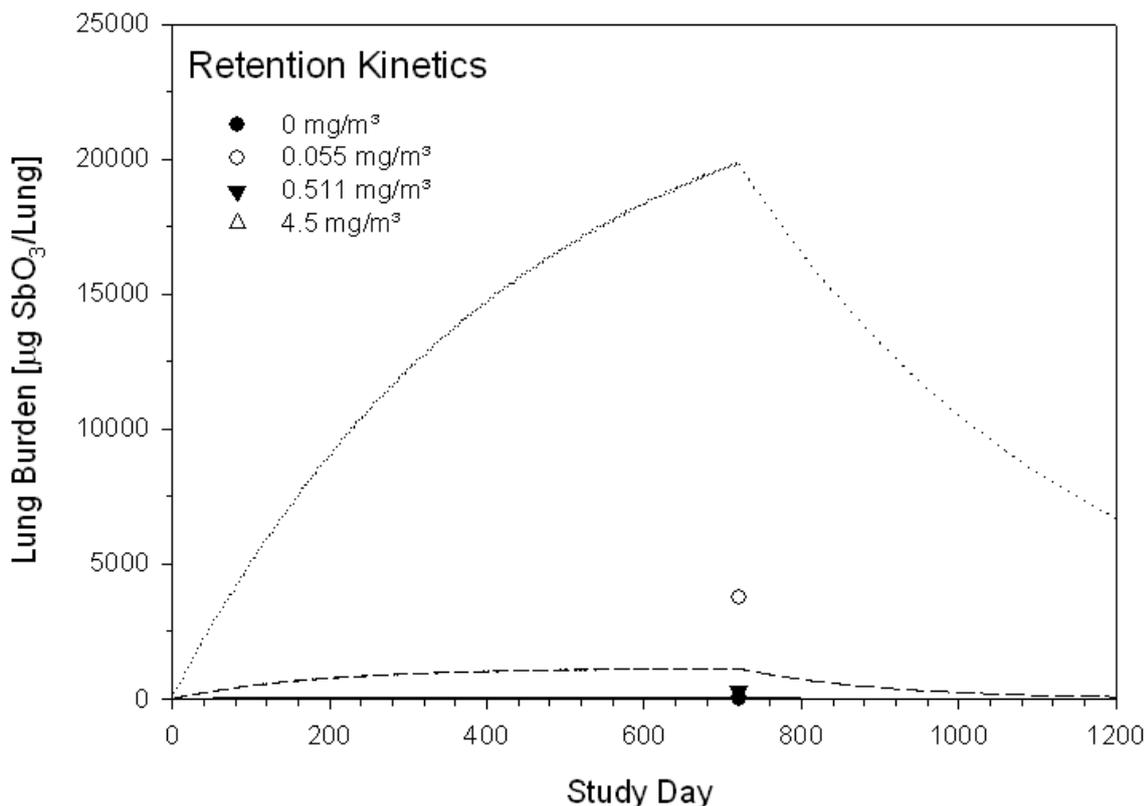
Deposition fraction in alveolar region: 0,1110

Berechnung der Clearance und Diskussion eines möglichen Overload-Effekts durch Pauluhn (2011; persönliche Mitteilung):

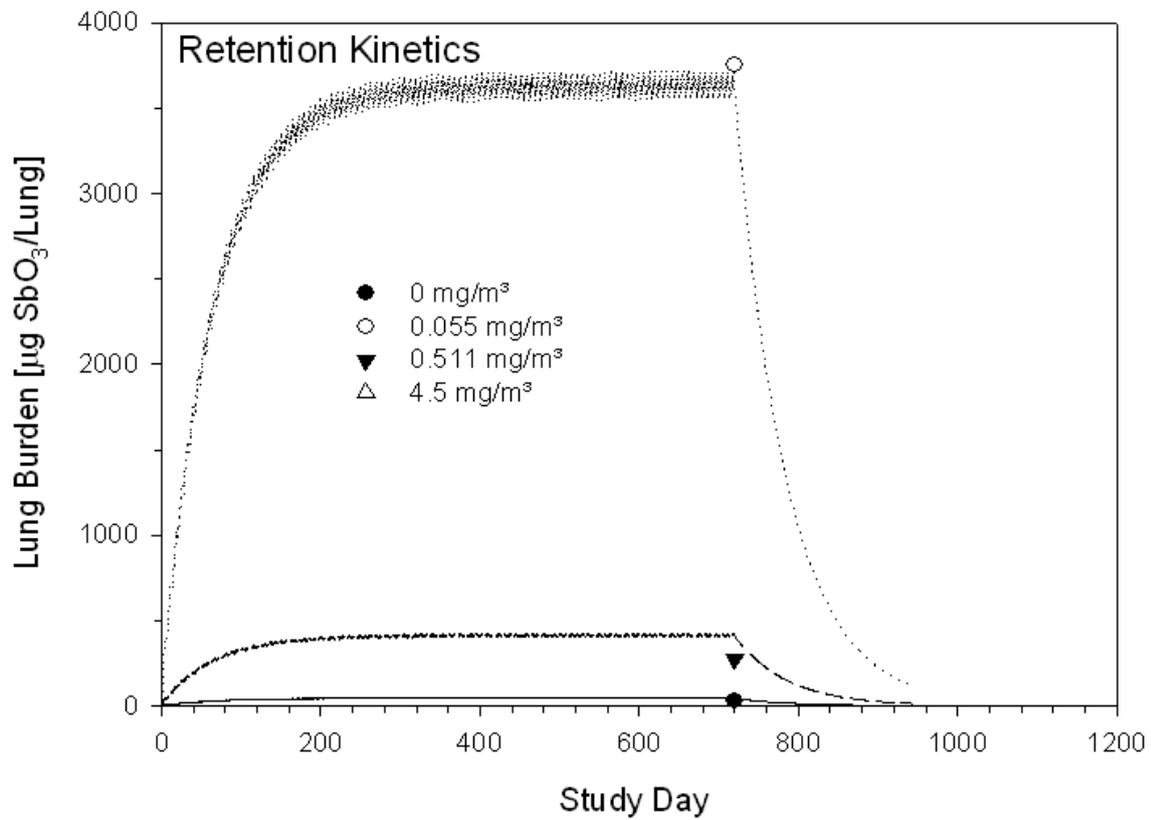
Rechnung: Ratte, 5x6h/d über 104 Wochen; d.h. die Expositionsphase endet am Tag 720. MMAD=4/GSD=2.

Nach MPPD2 ergibt sich damit eine respirable Fraktion von 6%, bei Anwendung (default Parameter für die Atmung und Anatomie der Ratte) des RDDR-Modells von 12%. Für die Berechnung wurde ein Atemminutenvolumen für die Ratte von 0.29 m³/Expositionstag mit 6% Partikelrespirabilität (Dichte 5.5) zugrunde gelegt.

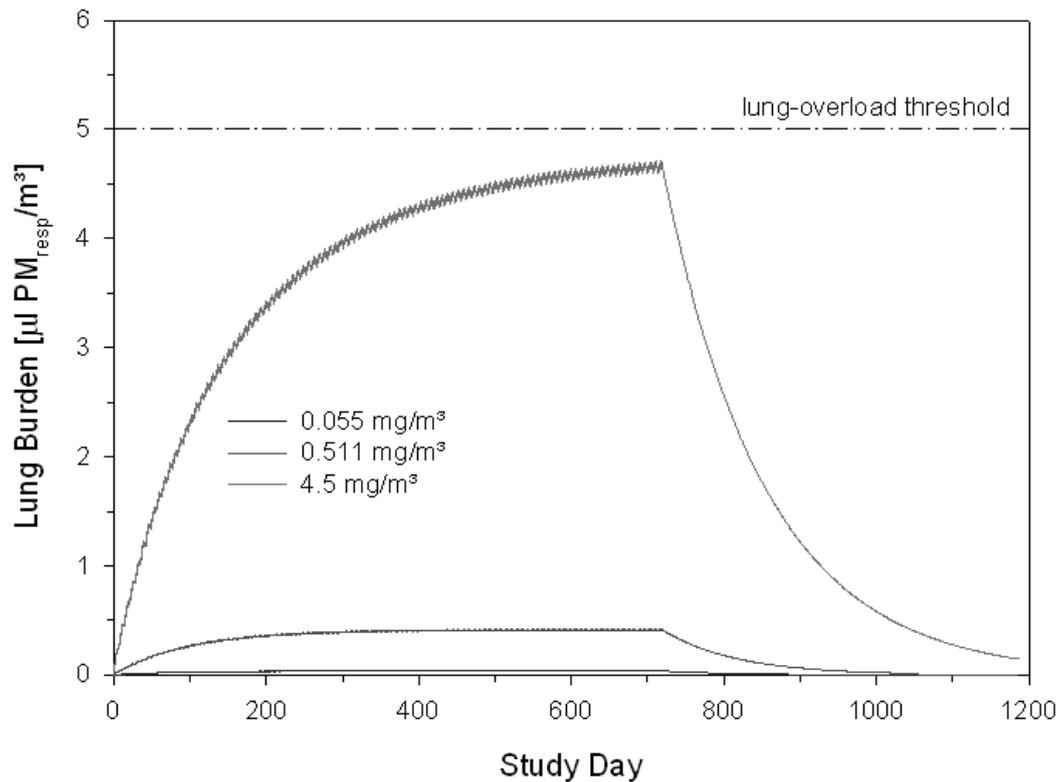
Im folgenden Bild erkennt man, dass die nach den Halbwertszeiten der Autoren vorgegebene Partikelmassenkumulation in der Lunge durch die empirischen Daten nicht bestätigt wird (Annahme: Ratte nach 104 Wochen 0.5 kg, Lungengewicht: 0.5% des Körpergewichts). Die Umrechnung setzt allerdings eine perfekte Entblutung der Lunge sowie ein Fehlen eines substanzinduzierten Effekten auf das Lungengewicht voraus!



Da die obige Abbildung zeigt, dass die Berechnung der Halbwertszeit nicht zu stimmen scheint, wurde eine einheitliche $t_{1/2} = 45$ Tage zugrunde gelegt; d.h. es handelt sich um kein typischen GBS. Dieser Wert ist nahe an der idealisierten $t_{1/2}$ für unlösliche Stoffe; d.h. für exakte Berechnungen benötigte man die Masse pro Lunge und die exakten Partikelverteilungsdaten.



Die Simulation auf der Basis des Partikelvolumens berechnet die Halbwertszeit aus der theoretischen volumetrischen Aufladungskinetik solcher Partikel. Diese Simulation erbringt, dass auf der Basis dieser Berechnungen kein overload bei 6% (MMPD) und wenn überhaupt ein minimaler Overload bei 12% (RDDR) zu erwarten ist.



Resümee:

1. Weder empirisch noch durch die Simulation kann festgestellt werden, dass ein Overload-Zustand erreicht wurde.
2. Die kinetischen Daten aus der Lungenburden-Analyse wurden aller Wahrscheinlichkeit nach nicht korrekt interpretiert. Es ist denkbar, dass angelöstes Sb lokal gebunden wird, so dass dieses Sb dann als bioverfügbares Sb und nicht als PM-Sb (inert) anzusehen ist.