

Ausgabe: April 2014

Stand: November 2013

n-Octylzinnverbindungen**1. AGW**

Für Octylzinnverbindungen gibt es keine Legaleinstufung als Kanzerogen. Die n-Octylzinn-Verbindungen sind insgesamt nicht genotoxisch und zeigten keine bewertungsrelevanten kanzerogenen Effekte: Da der NOAEL für die nichtkanzerogenen Effekte deutlich unter Dosierungen liegt, bei denen vermehrt Tumoren gefunden wurden, wird gemäß Leitfaden ein AGW abgeleitet.

AGW: 0,0098 mg Zinn/m³ (0,002 ppm Zinn)

Überschreitungsfaktor: Kategorie II (Überschreitungsfaktor 2)

Perkutane Aufnahme: H

Reproduktionstoxizität:

Monooctylzinn-Verbindungen: Schwangerschaftskategorie Y

Dioctylzinn-Verbindungen: Schwangerschaftskategorie Z

Trioctylzinn-Verbindungen: keine Schwangerschaftskategorie

Tetraoctylzinn-Verbindungen: keine Schwangerschaftskategorie

2. Stoffcharakterisierung*Aus DFG (2009) und Dossiers der ECHA Website**Mono-n-octylzinnverbindungen*Name: Mono-n-octylzinn-trichlorid
MOTCFormel: C₈H₁₇SnCl₃ – 35,1 % Sn

Molekulargewicht: 338,27 g/mol

CAS-Nr.: 3091-25-6

EC-Nr.: 221-435-4

Schmelzpunkt: <10 °C (ECHA disseminiertes REACH Dossier)

Siedepunkt: 115 °C bei 0,2 mm Hg, 150-159 °C bei 10 mm Hg
(ECHA disseminiertes REACH Dossier)

Wasserlöslichkeit: 107 mg/L

Verteilungskoeffizient (log P_{OW}): 2,14 (berechnet)Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 14,04 mg/m³1 mg/m³ = 0,071 ppm

Name: Mono-n-octylzinn-tris(2-ethylhexylmercaptoacetat)
MOT(2-EHMA)₃

Formel: $C_8H_{17}Sn(SCH_2COOC_8H_{17})_3 - 14,1 \% Sn$

Molekulargewicht: 841,90 g/mol

CAS-Nr.: 27107-89-7

EC-Nr.: 248-227-6

Schmelzpunkt: keine Daten

Siedepunkt: Zersetzung ab 250 °C (ECHA disseminiertes REACH Dossier)

Wasserlöslichkeit: $1,9 \times 10^{-12} mg/L$ (berechnet)

Verteilungskoeffizient (log P_{OW}): 14 (berechnet)

Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 34,04 mg/m³
1 mg/m³ = 0,029 ppm

Name: Mono-n-octylzinn-tris(isooctylmercaptoacetat)
MOT(IOMA)₃

Formel: $C_8H_{17}SnSCH_2COOC_8H_{17} - 14,1 \% Sn$

Molekulargewicht: 841,90 g/mol

CAS-Nr.: 26401-86-5

EC-Nr.: 247-665-5

Schmelzpunkt: keine Daten

Siedepunkt: keine Daten

Wasserlöslichkeit: 1,35 mg/L

Verteilungskoeffizient (log P_{OW}): 14 (berechnet)

Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 34,04 mg/m³
1 mg/m³ = 0,029 ppm

Di-n-octylzinnverbindungen

Name: Di-n-octylzinnoxid
DOTO

Formel: $(C_8H_{17})_2SnO - 32,9 \% Sn$

Molekulargewicht: 361,2 g/mol

CAS-Nr.: 870-08-6

EC-Nr.: 212-791-1

Schmelzpunkt: keine Daten

Siedepunkt: keine Daten

Wasserlöslichkeit: $6,6 \times 10^{-5} mg/L$ (berechnet)

Verteilungskoeffizient (log P_{OW}): 9,3 (berechnet)

Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 14,99 mg/m³
1 mg/m³ = 0,067 ppm

Name: Di-n-octylzinndichlorid

	DOTC
Formel:	$(C_8H_{17})_2SnCl_2 - 28,5 \% Sn$
Molekulargewicht:	416,1 g/mol
CAS-Nr.:	3542-36-7
EC-Nr.:	222-583-2
Schmelzpunkt:	45,8 °C (ECHA disseminiertes REACH Dossier)
Siedepunkt:	Zersetzung ab 230 °C (ECHA disseminiertes REACH Dossier)
Wasserlöslichkeit:	1,6 mg/L (ECHA disseminiertes REACH Dossier) 0,026 mg/L (berechnet)
Verteilungskoeffizient ($\log P_{OW}$):	5,8 (berechnet)
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 17,26 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,058 ppm

Legaleinstufung nach RL 1272/2008/EC (CLP):

Akut tox. 3H331: Giftig bei Einatmen.

STOT wdh. 1 H372: Schädigt die Organe (alle betroffenen Organe nennen) bei längerer oder wiederholter Exposition (Expositionsweg angeben, wenn schlüssig belegt ist, dass diese Gefahr bei keinem anderen Expositionsweg besteht). Zielorgan: Thy-mus

Aqu. chron. 3 H412: Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.

Legaleinstufung nach RL 67/548/EWG (DSD):

T; R23 Giftig; Giftig beim Einatmen.

T; R48/25 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken.

R53 Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben.

Name:	Di-n-octylzinnmaleat
Formel:	$(C_8H_{17})_2SnOOCCH=CHCOO - 25,8 \% Sn$
Molekulargewicht:	459,21 g/mol
CAS-Nr.:	16091-18-2
EC-Nr.:	240-253-6
Schmelzpunkt:	keine Daten
Siedepunkt:	keine Daten
Wasserlöslichkeit:	10 mg/L
Verteilungskoeffizient ($\log P_{OW}$):	6,9 (berechnet)
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 19,05 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,052 ppm

Name: Di-n-octylzinn-bis(2-ethylhexylmercaptoacetat)
DOT(2-EHMA)₂

Formel: $(C_8H_{17})_2Sn(OOCCH=CHCOOC_8H_{17})_2 - 15,8 \% Sn$

Molekulargewicht: 751,8 g/mol

CAS-Nr.: 15571-58-1

EC-Nr.: 239-622-4

Schmelzpunkt: keine Daten

Siedepunkt: Zersetzung ab 275 °C (ECHA disseminiertes REACH dossier)

Wasserlöslichkeit: $1,2 \times 10^{-12}$ mg/L (berechnet)

Verteilungskoeffizient (log P_{OW}): 15 (berechnet)

Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 31,20 mg/m³
1 mg/m³ = 0,032 ppm

Name: Di-n-octylzinn-bis(isooctylmercaptoacetat)
DOT(IOMA)₂

Summenformel: $(C_8H_{17})_2Sn(SCH_2COOC_8H_{17})_2 - 16,0 \% Sn$

Molekulargewicht: 741,8 g/mol

CAS-Nr.: 26401-97-8

EC-Nr.: 247-666-0

Schmelzpunkt: keine Daten

Siedepunkt: keine Daten

Wasserlöslichkeit: $1,2 \times 10^{-12}$ mg/L (berechnet)

Verteilungskoeffizient (log P_{OW}): 15 (berechnet)

Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 31,20 mg/m³
1 mg/m³ = 0,032 ppm

Tri-n-octylzinnverbindungen

Name: Tri-n-octylzinnchlorid

Formel: $(C_8H_{17})_3SnCl - 24,0 \% Sn$

Molekulargewicht: 493,8 g/mol

CAS-Nr.: 2587-76-0

EC-Nr.: 219-969-8

Schmelzpunkt: keine Daten

Siedepunkt: keine Daten

Wasserlöslichkeit: keine Daten

Verteilungskoeffizient (log P_{OW}): keine Daten

Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 20,20 mg/m³

$$1 \text{ mg/m}^3 = 0,050 \text{ ppm}$$

Tetra-n-octylzinnverbindungen

Name:	Tetra-n-octylzinn TOT
Formel:	$(\text{C}_8\text{H}_{17})_4\text{Sn}$ – 20,8 % Sn
Molekulargewicht:	571.61 g/mol
CAS-Nr.:	3590-84-9
EC-Nr.:	222-733-7
Schmelzpunkt:	-102 °C
Siedepunkt:	Zersetzung ab >286°C
Wasserlöslichkeit:	<0,1 mg/L
Verteilungskoeffizient (log P_{OW}):	4,96
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 23,72 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,042 ppm

3. Einleitung

Für Organozinnverbindungen charakteristisch ist die Bindung des Zinns zu einer Alkyl/Arylgruppe sowie zu weiteren anionischen Liganden, wobei der Organozinnanteil eher die Toxizität, der anionische Ligand vorwiegend die physikochemischen Eigenschaften bestimmt.

Die hier behandelten mono- und di-substituierten n-Octylzinnverbindungen werden als Stabilisatoren bei der PVC-Verarbeitung und als Katalysatoren in der PVC-Produktion eingesetzt, während tri-substituierte Organozinnverbindungen als Biozide wirken.

Die Datengrundlage für die vorliegende Bewertung liefern die WHO (WHO CICAD Report 73, 2006), sowie entsprechende MAK-Bewertungen (DFG, 1992, 2009 und 2011), in denen sich ausführlichere Beschreibung der relevanten toxikologischen Studien finden.

4. Toxikokinetik/Metabolismus

Kinetische Untersuchungen liegen nur für die Ratte vor. Nach einmaliger Schlundsondierung von ¹¹³Sn-DOTC wurde zwischen 8 und 24 Stunden ein Plateaumaximum im Plasma sowie eine Halbwertszeit für die Elimination aus dem Plasma von 67 Stunden beobachtet. Die Bioverfügbarkeit wurde auf weniger als 10 % geschätzt. Nach 24 Stunden betrug die relative Verteilung der Radioaktivität: Gehirn (1) < Blut (2,9) < Thymus (4,5) < Nieren (32,5) < Leber 131,3) (DFG, 1992).

Nach intravenöser Injektion von ¹¹³Sn-DOTC erfolgte die Elimination hauptsächlich über die Galle, während nur 1-2 % der Dosis im Harn ausgeschieden wurde. Die Halbwertszeiten für die Ausscheidung lagen bei 4-10 Tagen (Harn) bzw. 6-7 Tagen (Fäzes) (DFG, 1992).

Nach Schlundsondenapplikation von 8 mg ¹⁴C-markiertem DOTC/kg KG an Ratten, wurden nach 2 Tagen in Leber 3,37 %, Nieren 0,79 %, Nebennieren 0,69 %, Hypophyse 0,51 %, Milz 0,37 %, Lymphknoten 0,26 %, Thymus 0,12 %, Blut 0,12 % und Gehirn 0,04 % gefunden. Nach intravenöser Injektion von 2 mg/kg KG betragen die Werte für Leber 10,07 %, Nieren 4,22 %, Nebennieren 2,46 %, Milz 1,29 %, Hypophyse 1,10 %, Lymphknoten 0,08 %, Thymus 0,46 %, Blut 0,20 % und Gehirn 0,17 %. Nach wiederholter Verabreichung von 6,3 mg/kg KG oral oder 1,2 mg/kg KG intravenös lag die Radioaktivität in den Geweben nach intravenöser Injektion 3-4 mal höher als nach oraler Verabreichung; die relative Organverteilung war dabei ähnlich (WHO, 2006).

Nach Schlundsondenapplikation von 8 mg ¹⁴C-markiertem DOTC/kg KG an männliche Wistar-Ratten, wurden 79,6 % innerhalb von 48 Stunden in den Fäzes ausgeschieden. Die spezifische Radioaktivität nach 1, 2, 4 und 7 Tagen war in der Leber am höchsten, gefolgt von Niere, Nebenniere, Hypophyse und Schilddrüse. Während in allen anderen untersuchten 19 Organen die Radioaktivität von Tag 1 nach Tag 7 abnahm, wurde für den Thymus eine Zunahme beobachtet; allerdings war die spezifische Aktivität an Tag 7 im Thymus mit 110 dpm/mg Gewebe nur etwa so hoch wie in Hypophyse (112) und Schilddrüse (122) und deutlich geringer als in Leber (1092) und Niere (687). Die Bioverfügbarkeit wurde auf weniger als 20 % geschätzt (DFG, 2009).

Eine orale Einzeldosis von 2 mg DOTC/kg KG wurde zu 80 % innerhalb der ersten 2 Tage in den Fäzes ausgeschieden. Nach Tag 3 folgte die Ausscheidung einer Kinetik erster Ordnung mit einer Halbwertszeit von 8,9 Tagen. Nach intravenöser Injektion wurden 66 % in Fäzes ausgeschieden und die Halbwertszeit betrug 8,3 Tage. Der Anteil über den Urin ausgeschiedener Radioaktivität betrug 11 % nach intravenöser und 22 % nach oraler Gabe (WHO, 2006).

Analytische Untersuchungen von Urin und Faeces von Ratten ergaben keine Hinweise darauf, dass MOTC oder DOTC metabolisiert werden. Ebenfalls wurden in vitro keine Hinweise auf Metaboliten von MOTC und DOTC nach Inkubation mit Ratten-Hepatozyten oder Cynomolgus-Hepatozyten sowie von DOTC nach Inkubation mit V79-Zellen des chinesischen Hamsters mit und ohne Zusatz von S9-Mix erhalten (DFG, 2009).

In einer Magensimulationsstudie wurde gezeigt, dass eine Mischung von DOT(2-ethylhexylthioglykolat)₂ und MOT(2-ethylhexylthioglykolat)₃ unter den physiologischen Magenbedingungen von pH 1-2 innerhalb von 30 Minuten vollständig zu DOTC umgewandelt wird (OECD, 2006).

Die in vitro Penetration durch humane und Ratten-Epidermis wurde für DOTC gemessen, wobei 1 mg/cm² DOTC appliziert wurde. Während 0-24 Stunden betrug die Absorption durch humane Epidermis 0,029-0,039 µg/cm² (0,01-0,02 %) unter okklusiven und 0,025-0,035 µg/cm² (0,01-0,02 %) unter offenen Bedingungen. Für Ratten-Epidermis lagen die Werte bei 4,01-4,39 µg/cm² (1,4-1,5 %) bei okklusiver und 0,921-1,06 µg/cm² (0,32-0,37 %) bei offener Applikation (OECD, 2006). An dieser Studie wurden die niedrigen Wiederfindungsraten zwischen 25,2 und 58,9 % kritisiert (DFG, 2009).

Nach dermalen Applikation von 25 mg MOTC/kg KG wurden von Ratten 0,03 % resorbiert (DFG, 2009).

Aus den experimentellen toxikokinetischen Daten wird für die orale Bioverfügbarkeit ein Wert von 20% für die weitere Berechnung systemischer Effekte abgeleitet.

5. Akute Toxizität

Die n-Octylzinnverbindungen zeigen eine geringe akute Toxizität. Orale LD₅₀-Werte in der Ratte lagen für verschiedene Mono-, Di- und Tetra-n-octylzinnverbindungen über 1000 mg/kg KG. Zum dermalen Aufnahmeweg liegen keine validen Untersuchungen vor; eine Quelle berichtet lediglich, dass eine Dosis von 80 mg DOTC/kg KG von Ratten ohne offensichtliche Vergiftungserscheinungen vertragen wurde. Für DOTC wurden inhalative LC₅₀-Werte für die Ratte von 390 und 439 mg/m³ berichtet. Nach intraperitonealer Injektion wurden in Ratten LD₅₀-Werte von 500 mg/kg KG für DOTO und 95 und 272 mg/kg KG für Di-n-octylzindilaurat erhoben.

6. Reiz-/Ätzwirkung

An der Haut von Kaninchen führten MOTC, MOT(2-EHMA)₃, MOT(IOMA)₃, DOTC sowie DOT(2-EHMA) zu leichten bis mittelschweren Reizerscheinungen. Am Kaninchenauge zeigte MOTC starke Reizwirkung, während MOT(IOMA)₃ und DOTC zu leichter Augenreizung führten.

7. Sensibilisierung

Die für DOT(2-EHMA)₂ und MOT(2-EHMA)₃ beobachtete hautsensibilisierende Wirkung wird dem abspaltbaren organischen Liganden und nicht der Zinnverbindung zugeschrieben.

8. Toxizität nach wiederholter Belastung

Das Hauptzielorgan der n-Octylzinnverbindungen in Studien mit wiederholter Gabe ist der Thymus, wobei Ratten besonders empfindlich reagieren. Ratten erwiesen sich bezüglich der Effekte auf lymphoide Organe nach Behandlung mit DOTC als auch nach Gabe von Dibutylzinnchlorid als empfindlicher als Mäuse und Meerschweinchen, die keine Atrophie lymphoider Organe zeigten (Seinen et al., 1977).

Für Mono-n-octyl-Zinnverbindungen wurde für 85,5 % MOTC + 11,1 % DOTC ein NOAEL von ca. 2,1 bzw. 2,3 mg Zinn/kg KG und Tag für männliche bzw. weibliche Ratten erhalten. Bei ca. 10,4 bzw. 10,9 mg Zinn/kg KG und Tag zeigte sich ein reduziertes absolutes und relatives Thymusgewicht und bei den weiblichen Tieren Lymphozyten-Depletion im Thymus und ein verringertes absolutes Lebergewicht. In einer älteren 90-Tage-Studie fand sich bereits bei der niedrigsten Dosis von ca. 1 mg Zinn/kg KG und Tag bei den weiblichen Tieren und ab ca. 3,5 mg Zinn/kg KG und Tag bei allen Tieren ein reduziertes relatives Thymusgewicht.

Für MOT(2-EHMA)₃ und MOT(IOMA)₃ wurde in 90-Tage-Studien an männlichen und weiblichen Ratten für die höchsten getesteten Dosierungen keine Thymuseffekte berichtet (ca. 2,1 mg Zinn/kg KG und Tag für MOT(2-EHMA)₃ und 7,1 mg Zinn/kg KG und Tag für MOT(IOMA)₃, wobei diese Dosierung noch erhöhte relative Nierengewichte und verringerte Lebergewichte verursachte (NOAEL 2,1 mg Zinn/kg KG und Tag).

Für Di-n-octyl-Zinnverbindungen wurde für DOTC in einer 90-Tage-Studie ab ca. 0,18 mg Zinn/kg KG und Tag vor allem reduzierte relative Thymusgewichte und lym-

phoide Depletionen im Thymus und Thymus-abhängigen Gewebe beobachtet (LOEL).

Für DOT(2-EHMA)₂ ergab sich in zwei 90-Tage-Studien an Ratten in der einen Studie ein NOAEL von ca. 0,08 mg Zinn/kg KG und Tag (70 % DOT(2-EHMA)₂) und in der anderen ein NOAEL von ca. 0,25 mg Zinn/kg KG und Tag (97 % DOT(2-EHMA)₂). Bei der nächsthöheren Dosierung traten reduzierte relative Thymusgewichte auf (ab ca. 0,2 bzw. 0,5 mg Zinn/kg KG und Tag).

9. Reproduktionstoxizität

Für Tetra-n-octyl-Zinnverbindungen wurde in einer Ein-Generationen-Studie an Ratten (männliche Tiere ca. 5 Wochen, weibliche Tiere ca. 6 Wochen lang exponiert) ein NOAEL von ca. 19,1 bzw. 22,9 mg Zinn/kg KG und Tag für männliche oder weibliche Tiere berichtet; ab ca. 95,7 mg Zinn/kg KG und Tag war das absolute Thymusgewicht reduziert, es zeigte sich eine leichte Akkumulation von Makrophagen in den Lymphknoten und bei den weiblichen Tieren eine lymphoide Depletion im Thymus.

In einer OECD 422 Studie wurde Wistar Ratten 0, 500, 1500, 7500 mg TOT /kg Futter verabreicht. Nach vier Wochen zeigte sich als einziger Effekt eine Abnahme des Thymusgewichts (bei den Weibchen deutlicher als bei den Männchen). Der NOAEL war 1500 mg TOT/kg Futter, entsprechend einer aufgenommenen Menge von 86-99 mg TOT/kg KG/Tag (17,9-20,6 mg Zinn/kg KG/Tag) bei Männchen und 80-141 mg/kg KG/Tag (16,6-29,3 mg Zinn/kg KG/Tag) bei Weibchen. Keine Effekte auf Reproduktionsparameter wurden beobachtet (ECHA disseminiertes REACH dossier).

In einer erweiterten 1-Generationenstudie wurde Wistar-Ratten DOTC mit dem Futter vor der Verpaarung, sowie während der Verpaarung, Trächtigkeit und Stillzeit verabreicht. Die Dosierungen entsprachen 0, 3, 10 und 30 mg DOTC/kg KG, entsprechend 0,86, 2,9 und 8,6 mg Zinn/kg KG/Tag). In der F1-Generation wurde die T-zellabhängige Antikörperantwort gegen das Protein Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH) durch subkutane Immunisierungen an Tag 21 und 35 sowie die verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion (DTH-Antwort) gegen KLH durch Immunisierung an Tag 49 ermittelt. An Tag 21 wurden keine Effekte beobachtet. Effekte auf die relativen Anteile von Lymphozytensubpopulationen wurden im Thymus an Tag 42 und in der Milz an Tag 42 und 70 in der hohen Dosisgruppe beobachtet. Ein Effekt auf die DTH-Antwort wurde noch in der niedrigsten Dosisgruppe nachgewiesen (Tonk et al., 2011).

In den Studien zur pränatalen Toxizität wurden als hauptsächliche Effekte bei Mäusen, Ratten und Kaninchen Ossifikationsstörungen und Variationen, aber keine Fehlbildungen beobachtet. Diese Effekte scheinen erst bei maternaler Immuntoxizität aufzutreten, jedoch ergibt sich das Problem, dass in den Studien zur pränatalen Toxizität meist die maternale Immuntoxizität nicht erfasst wurde und für diese Studien daher keine abschließende Aussage zur maternalen Toxizität möglich ist. In Ein- und Zwei-Generationenstudien, in denen immuntoxische Effekte gemessen wurden, zeigte sich prä- und postnatale Mortalität der Nachkommen nur bei maternal (immun)toxischen Dosierungen; für die Muttertiere waren diese Dosierungen allerdings nicht letal. (Zitiert aus DFG, 2009)

Der niedrigste NOAEL wurde in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Kaninchen, denen eine 80:20-Mischung von DOT(IOMA)₂ und MOT(IOMA)₃ verabreicht wurde, mit 0,16 mg Zinn/kg KG und Tag erhalten. Bei 1,55

mg Zinn/kg KG und Tag, zeigten sich vermehrt nicht ossifizierte Teile im Schädel, allerdings in nicht-signifikantem Ausmaß. Der niedrigste NOAEL für Entwicklungstoxizität wurde bei Ratten in einem Screening-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 421 nach Verabreichung von DOTC (92 %) mit 0,18 mg Zinn/kg KG und Tag, einer immunotoxischen Dosierung, bestimmt. Ab 1,8 mg Zinn/kg KG und Tag war die prä-, peri- und postnatale Mortalität erhöht. (Zitiert aus DFG, 2009)

In einer Zwei-Generationenstudie an Ratten mit der 80:20-Mischung von DOT(IOMA)₂ und MOT(IOMA)₃ war ab 0,67 mg Zinn/kg KG und Tag bei den Jungtieren zum Ende der Laktationsperiode das Thymusgewicht erniedrigt. (Zitiert aus DFG, 2009)

10. Genotoxizität

in vitro

MOTC und DOTC erwiesen sich in Genmutationsstudien an *Salmonella typhimurium*-Stämmen in An- oder Abwesenheit eines metabolisierenden Aktivierungssystems als nicht mutagen. Ebenso zeigten DOT(IOMA)₂ und TOT keine mutagene Wirkung im AMES-Test (DFG, 2009).

MOTC verursachte keine mutagenen Effekte im HGPRT Test in V79 Zellen (ECHA disseminiertes dossier).

DOTC zeigte keine mutagenen Effekte an *Saccharomyces cerevisiae*, schwach positive Effekte wurden in 2 von 3 Tests bezüglich Chromosomenverlusts beobachtet (OECD, 2006). DOTC zeigte keine kovalente Bindung an DNA in Tests mit V79-Zellen und mit Kalbthymus-DNA und löste in primären Ratten-Hepatozyten und in humanen Fibroblasten keine DNA-Reparatursynthese aus. DOTC zeigte keine mutagene Wirkung in zwei HPRT-Tests an V79-Zellen (bis 90 µg/mL, DFG, 2009). Schwach genmutagene Effekte wurden ohne metabolische Aktivierung im Mauslymphomatest an L5178Y TK^{+/+}-Zellen (ab 0,5 µg/mL, zytotoxisch ≥2 µg/mL), jedoch nicht in einem Wiederholungsexperiment (bis 2,5 µg/mL) gefunden (DFG, 2009).

Für ein DOT(2-EHMA)₂ : MOT(2-EHMA)₃ 70:30 Gemisch wurden in mehreren AMES Tests keine mutagenen Effekte gefunden. DOT(2-EHMA)₂ verursachte auch im HPRT-Test an Mauslymphoma L5178Y Zellen keine mutagene Wirkung (ECHA disseminiertes REACH dossier), während MOT(2-EHMA)₃ eine genotoxische Wirkung in diesem Testsystem im Bereich zytotoxischer Konzentrationen zeigte (ECHA disseminiertes REACH dossier). Allerdings verursachte MOT(2-EHMA)₃ keine Chromosomenaberrationen in kultivierten humanen Lymphozyten (ECHA disseminiertes REACH dossier).

in vivo

DOTC zeigte keine mutagene Wirkung im Host-mediated assay in der Maus nach Schlundsondengabe von 5000 mg/kg KG, führte nicht zu Schwesterchromatidaustauschen im chinesischen Hamster nach einmaliger Schlundsondengabe von bis zu 5000 mg/kg KG, und zeigte keine klastogenen Effekte im Mikrokerntest an Ratten nach oralen Dosen von bis zu 2000 mg/kg KG (DFG, 2009).

Negative Befunde wurden auch in weiteren Mikrokerntests an Mäusen nach Schlundsondenverabreichung mit MOTC (bis 2000 mg/kg KG), DOT(IOMA)₂+20%

DOT(IOMA)₃ (bis 9000 mg/kg KG) und TOT (bis 2000 mg/kg KG) berichtet (DFG, 2009).

Aufgrund der vorhandenen Daten sind die untersuchten n-Octylzinnverbindungen als nicht gentoxisch anzusehen (mögliche gentoxische Effekte anderer organischer Liganden sind hierbei nicht berücksichtigt).

11. Kanzerogenität

11.1 Tierexperimentelle Daten

inhalativ

Keine Daten

oral

In einer 24-monatigen Kanzerogenitätsstudie an Ratten (Ciba-Geigy, 1986) erhielten die Tiere eine Mischung von 32,5 % DOTC und 66,3 % MOTC im Futter in Konzentrationen von 0, 5, 15, 50 und 150 ppm (entsprechend ca. 0, 0,08, 0,22, 0,72 und 1,79 mg Zinn/kg KG/Tag für Männchen und ca. 0, 0,08, 0,24, 0,75 und 1,95 mg Zinn/kg KG/Tag für Weibchen). Pro Dosis und Geschlecht wurden 60 Tiere im Alter von 4 Wochen eingesetzt. Es wurden keine Effekte auf Körpergewichte, Futter- und Wasserverbrauch, Überlebensrate und klinische Symptomatik gefunden. Hämatologische Veränderungen beschränkten sich auf eine erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen in Weibchen der beiden höchsten Dosierungen. (9,6 und 16,5 G/l vs. 6,4 G/l in der Kontrolle) in Woche 105. In der höchsten Dosisgruppe war bei den weiblichen Ratten die Inzidenz von Primärtumoren des Thymus statistisch signifikant erhöht (s. Tabelle). Außerdem war das Auftreten generalisierter maligner Lymphome bei männlichen (50 und 150 ppm) und bei weiblichen Tieren (150 ppm) geringgradig, aber statistisch signifikant erhöht und lag etwas über der Häufigkeit dieser Tumorart in den historischen Kontrollen (0-5,8 % bei männlichen und 0-3,8 % bei weiblichen Ratten) (DFG, 1992; 2009).

Tumorinzidenzen (Ciba-Geigy, 1986) (Dosis an MOTC + DOTC)					
Dosis (ppm)	0	5	15	50	150
Männchen: mg Zinn/kg/Tag	0	0,08	0,22	0,72	1,79
Weibchen: mg Zinn/kg/Tag	0	0,08	0,24	0,75	1,95
männliche Ratten (60 Tiere pro Dosis)					
generalisierte maligne Lymphome (k. w. A.)	1/60 (1,7 %)	1/60 (1,7 %)	2/60 (3,3 %)	4/60 (6,6 %)*	4/60 (6,6 %)* T: p < 0,05
Primärtumoren des Thymus	3/58 (5,2 %)	3/55 (5,5 %)	1/57 (1,7 %)	5/57 (8,8 %)	3/59 (5,1 %)
Lymphome des Thymus	2/58 (3,4 %)	2/55 (3,6 %)	1/57 (1,7 %)	4/57 (7,0 %)	3/59 (5,1 %)
weibliche Ratten (60 Tiere pro Dosis)					
generalisierte maligne Lymphome (k. w. A.)	0/60 (0 %)	0/60 (0 %)	0/60 (0 %)	1/60 (1,7 %)	4/60 (6,6 %)* T: p < 0,01
Primärtumoren des Thymus	2/57 (3,5 %)	3/57 (5,2 %)	1/55 (1,8 %)	3/56 (5,3 %)	13/55 (23,6 %)* T: p < 0,01
Lymphome des Thymus	2/57 (3,5 %)	2/57 (3,5 %)	1/55 (1,8 %)	3/56 (5,3 %)	11/55 (20 %)* T: p < 0,01

* nach Berechnung der Autoren der Studie signifikant verschieden von der Kontrollgruppe

T: Trend-Test nach Berechnungen der Kommission (DFG, 2009)

In einer älteren (1966), nicht heutigen Anforderungen genügenden Zwei-Jahre-Fütterungsstudie an Beagle-Hunden (je 4 männliche Tiere nach 3 und 6 Monaten und je 3 Tier/Geschlecht nach 24 Monaten untersucht) und an Long-Evans-Ratten (je 20 Tiere/Geschlecht nach 3 und 6 Monaten und je 25 Tiere/Geschlecht nach 24 Monaten untersucht) führte die Applikation von DOT(IOMA)₂ oder Di-n-octylzinnmaleat bis zu 4,4 bzw. 5,8 mg Zinn/kg KG/Tag mit dem Futter nicht zur Ausbildung substanzbedingter Tumore (DFG, 2009).

Ergebnisse zu strukturähnlichen Verbindungen:

In einer Studie des NCI (1978, zitiert in WHO, 2006) wurden männlichen und weiblichen Fischer 344- Ratten über das Futter Dibutylzinndiacetat (0, 3,33 und 6,65 mg/kg KG/Tag) (entsprechend etwa 1,1 und 2,2 mg Zinn/kg KG/Tag) über 78 Wochen zugeführt, gefolgt von 26 Wochen ohne Exposition. Nach dem gleichen Dosierungsschema wurden B6C3F₁ Mäusen 0, 9,9 und 19,8 mg/kg KW/Tag (entsprechend etwa 3,3 und 6,5 mg Zinn/kg KG/Tag) verabreicht. Verglichen mit den Kontrollgruppen wurden keine statistisch signifikant erhöhten Tumorinzidenzen festgestellt. Es wurden keine anderen toxischen Wirkungen auf das Körpergewicht oder histopathologische Effekte in Lunge, Herz, endokrinen Drüsen, Lymphgewebe, Gastrointestinaltrakt, Leber oder Niere beobachtet.

dermal

Keine Daten

11.2 Humandaten

Keine Daten

12. Vorherrschendes Wirkprinzip

12.1. Nicht-neoplastische Effekte

Das Wirkprinzip der immuntoxischen Effekte (u.a. Verringerung des Thymusgewichts) ist in der Literatur nur unzureichend untersucht.

Dialkylzinnverbindungen verursachen eine rasche, reversible Thymusatrophie wahrscheinlich über eine direkte Hemmung der Thymozytenproliferation und Induktion von Apoptose (Penninks et al., 1985).

12.2. Neoplastische Effekte

Insgesamt wurde keine relevante tumorigene Wirkung von n-Octyl-Zinnverbindungen beobachtet. Die einzige Kanzerogenitätsstudie mit positiven Befunden berichtete – im Vergleich zu den Kontrollgruppen – leicht erhöhte Inzidenzen von generalisierten Lymphomen an männlichen und weiblichen Ratten, die jedoch nur wenig über dem Inzidenzbereich der historischen Kontrollen lagen. Bei weiblichen Ratten wurden in der höchsten Dosisgruppe Thymustumore beschrieben. Dieser Effekt trat jedoch in einem Dosisbereich auf, in dem in anderen Studien bereits organotoxische Effekte auf den Thymus beschrieben wurden. Damit könnten die immuntoxischen Effekte von n-Octyl-Zinnverbindungen über eine verminderte Immunovigilanz, d.h. eine weniger effektive Abtötung entarteter Zellen durch natürliche Killerzellen und zytotoxische T-Lymphozyten, die Entstehung von Tumoren indirekt begünstigen. Darüber hinaus haben sich n-Octylzinnverbindungen als nicht genotoxisch erwiesen.

13. Ableitung des AGW

Da n-Octylzinnverbindungen insgesamt keine relevante Kanzerogenität zeigten, und das Wirkprinzip nicht durch genotoxische, sondern durch nichtgenotoxische Eigenschaften geprägt ist, und der NOAEL für die nichtkanzerogenen Effekte deutlich unter Dosierungen liegt, bei denen vermehrt Tumoren gefunden wurden, wird gemäß Leitfaden ein AGW abgeleitet.

Für nicht-kanzerogene Wirkungen kann auf Basis des NOAEL für Thymuseffekte von ca. 0,08 mg Zinn/kg KG und Tag mit einem allometrischen Faktor von 4 (Ratte) ein AGW Wert abgeleitet werden. Da die Ratte bezüglich der Thymuseffekte die empfindlichste von drei untersuchten Spezies darstellt (Seinen et al., 1977), wird der Inter- und Intraspeziesfaktor von 5 (üblicher default) auf 3 reduziert. Unterstützend kann hier angeführt werden, dass Ratten auch nach Behandlung mit Dibutylzinnchlorid

(Seinen et al., 1977) oder mit Tributylzinnchlorid (Vgl. AGW-Begründung zu n-Butylzinnverbindungen) die empfindlichste Spezies darstellten. Es wird berücksichtigt, dass die Exposition im Tierversuch 7 Tage/Woche war, während die Exposition am Arbeitsplatz 5 Tage/Woche beträgt. Ein Zeitextrapolationsfaktor der subchronischen Experimentaldaten auf chronische Exposition von 2 wird berücksichtigt. Bei der Pfad-zu-Pfad Übertragung wird die orale Bioverfügbarkeit von 20% und eine angenommene inhalative Bioverfügbarkeit von 100 % berücksichtigt (übernommen aus DFG, 2012):

AGW (Körperdosis) = 0,08 mg Zinn/kg KG/Tag / (4 x 3 x 2) x 7/5 = 0,0047 mg Zinn/kg KG/Tag

AGW (Luftkonzentration) = 0,0047 mg Zinn/kg KG/Tag x 0,2/1 / 10 m³/Tag x 70 kg = 0,0065 mg Zinn/m³.

Der hier abgeleitete AGW ist nicht maßgeblich vom MAK-Wert verschieden. Daher wird vorgeschlagen, den MAK-Wert als AGW zu übernehmen, also 0,0098 mg Zinn/m³ (bzw. 0,002 ppm).

13.1 Plausibilitätsbetrachtung bezüglich der krebserzeugenden Wirkung

Im Folgenden werden zum Vergleich mit dem AGW die Risikozahlen für maligne Lymphome und Primärtumoren des Thymus berechnet. Da für beide Tumortypen jeweils eine leichte Erhöhung bei weiblichen und männlichen Ratten beobachtet wurde, werden die Inzidenzen für beide Geschlechter zusammengefasst.

Tumorzinzenzen (Ciba-Geigy, 1986) (Dosis an MOTC + DOTC)					
Dosis (ppm) mg Zinn/kg/Tag	0	5	15	50	150
	0	0,08	0,23	0,745	1,87
generalisierte maligne Lym- phome	1/120 (0,83 %)	1/120 (0,83 %)	2/120 (1,7 %)	5/120 (4,2 %)	8/120 (6,7 %)
Primärtumoren des Thymus	5/115 (4,3 %)	6/112 (5,4 %)	2/112 (1,8 %)	8/113 (7,1 %)	16/114 (14 %)

Ergebnisse BMD Modellierung (EPA BMDS Ver. 2.3.1)						
Modell	BMD ₁₀ (mg Zinn/kg/Tag)	BMDL ₁₀ (mg Zinn/kg/Tag)	BMD/ BMDL	AIC	BMD ₀₁ (mg Zinn/kg/Tag)	BMDL ₀₁ (mg Zinn/kg/Tag)
generalisierte maligne Lymphome						
Multistage	2,9	1,8	1,6	148	0,28	0,17
Gamma	2,9	1,8	1,6	148	0,28	0,17
Primärtumoren des Thymus						
Multistage	1,8	1,3	1,4	267	0,53	0,12
Gamma	1,8	1,3	1,4	267	0,46	0,12

Gemäß Leitfaden wird der Risikoverlauf entlang der modellierten Funktion (als BMD) bis zum Risiko bei 1 % angenommen und dann ein Risiko 'Null' pragmatisch bei einer $BMD_{01/10}$ angenommen.

Aus der Benchmarkberechnung (s. Anhang) ergibt sich die niedrigste BMD_{01} in Höhe von 0,28 mg Zinn/kg/Tag und eine $BMD_{01/10}$ in Höhe von 0,028 mg Zinn/kg/Tag.

Auf Arbeitsplatzbedingungen umgerechnet entspricht dies (mit einem Allometriefaktor von 4 und bei oraler Absorption von 20% und inhalativer Absorption von 100 %):

Luftkonzentration = $0,028 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag} / 4 \times 0,2/1 / 10 \text{ m}^3/\text{Tag} \times 70 \text{ kg} \times 75/40 \times 7/5 \times 52/48 = 0,025 \text{ mg Zinn/m}^3$.

Diese Konzentration liegt noch über dem AGW, der auf Basis der Effekte auf den Thymus abgeleitet wurde, und damit über der anzunehmenden Schwelle für nicht-karzinogene Effekte, denen auch eine maßgebliche Wirkung für die Entstehung von Tumoren zugeschrieben wird.

14 ERB / Risikoquantifizierungen und OEL anderer Organisationen

Von der Arbeitsstoffkommission der DFG wurde für n-Octylzinnverbindungen ein MAK Wert von 0,002 ml/m³ (ppm) (als Zinn), 0,0098 mg/m³ (als Zinn) mit einer Spitzenbegrenzung der Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2, sowie Hinweisen auf Hautresorption „H“ abgeleitet. Basis für die Ableitung waren die Thymuseffekte von n-Octylzinnverbindungen (DFG, 2012).

N-Octylzinnverbindungen wurden von der Arbeitsstoffkommission der DFG bezüglich krebserzeugender Wirkungen in die Kategorie 4 eingestuft und bezüglich fruchtschädigender Wirkungen wie folgt: Mono-n-octylzinnverbindungen Gruppe C, Di-n-octylzinnverbindungen Gruppe B, Tri-n-octylzinnverbindungen Gruppe B, Tetra-n-octylzinnverbindungen Gruppe D (DFG, 2012).

Weitere Informationen zu Kanzerogenitätseinstufungen:

Portugal: organische Zinnverbindungen: Carcinogen category: A4 (Not Classifiable as a Human Carcinogen)

Weitere Arbeitsplatzgrenzwerte (aus Ariel Webinsight Datenbank):

In Österreich: Zinnverbindungen, organische (außer Tri-n-butylzinnverbindungen) (als Sn berechnet): TWA (8-Stunden) 0,1 mg/m³, STEL (4x15 min) 0,2 mg/m³.

Die gleichen Werte gelten für alle organischen Zinnverbindungen in USA, Kanada, Frankreich, Belgien, Griechenland, Irland, Italien, Portugal, Spanien, Schweden und Großbritannien (org. Zinnverbindungen außer Cyhexatin (iso)). Der 8-Stundenwert gilt auch in Norwegen und in Island.

15 Schlussfolgerung

Da n-Octylzinnverbindungen insgesamt keine relevante Kanzerogenität zeigten, und das Wirkprinzip nicht durch gentoxische, sondern durch nichtgentoxische Eigenschaften geprägt ist, und der NOAEL für die nichtkanzerogenen Effekte unter Dosie-

rungen liegt, bei denen vermehrt Tumoren gefunden wurden, wird gemäß Leitfaden ein AGW abgeleitet.

Der nach der AGW-Methodik abgeleitete Wert unterscheidet sich nur geringfügig vom MAK-Wert, weshalb die Übernahme des MAK-Wertes (DFG, 2012) als AGW vorgeschlagen wird.

Entsprechend der MAK-Ableitung wird für kurzzeitige Expositionsspitzenkonzentrationen ein Überschreitungsfaktor von 2 (Kategorie II) übernommen.

Vorbehaltlich der Übernahme des MAK-Wertes als AGW hat der AK Reprotox folgende Schwangerschaftskategorien vorgeschlagen:

Monooctylzinn-Verbindungen:	Schwangerschaftskategorie Y
Dioctylzinn-Verbindungen:	Schwangerschaftskategorie Z
Trioctylzinn-Verbindungen:	keine Schwangerschaftskategorie (keine belastbaren Daten verfügbar)
Tetraoctylzinn-Verbindungen:	keine Schwangerschaftskategorie (keine Daten)

Eine relevante Hautaufnahme von n-Octylzinnverbindungen ist auf Basis toxikokinetischer Daten zu beachten: H („skin“-Notierung)

AGW: 0,0098 mg Zinn/m³ (0,002 ppm Zinn)

Überschreitungsfaktor: Kategorie II (Überschreitungsfaktor 2)

Perkutane Aufnahme: H

Reproduktionstoxizität:

Monooctylzinn-Verbindungen: Schwangerschaftskategorie Y

Dioctylzinn-Verbindungen: Schwangerschaftskategorie Z

Trioctylzinn-Verbindungen: keine Schwangerschaftskategorie

Tetraoctylzinn-Verbindungen: keine Schwangerschaftskategorie

Als zentrale Unsicherheiten dieser Bewertung sind zu nennen:

- Der AGW basiert auf Daten zur Thymustoxizität, für die eine qualifizierte Datenbasis mit nur geringen Unsicherheiten zur Verfügung steht.
- Stark limitierte Datengrundlage bezüglich kanzerogener Wirkungen. Für die behandelten Mono-, Di-, Tri- und Tetra-n-octylzinnverbindungen stand lediglich eine aussagekräftige Kanzerogenitätsstudie (oral Ratte, Gemisch aus MOTC und DOTC) zur Verfügung,
- Der Wirkungsmechanismus der beobachteten Tumoren des Immunsystems (Lymphome und Thymustumore) ist unzureichend geklärt.

16. Literatur

Chen CL, Fuscoe JC, Liu Q, Relling MV, 2006.

Etoposide causes illegitimate V(D)J recombination in human lymphoid leukemic cells.

Blood. 1996, 88, 2210-2218

Ciba-Geigy AG, 1986

A 24 month carcinogenicity study in rats. Ciba-Geigy AG, EPA/OTS0510556-2, NTIS, Springfield, VA

Kirsch IR, Lista F., 1997

Lymphocyte-specific genomic instability and risk of lymphoid malignancy. Semin Immunol. 1997, 9, 207-215

Küppers R, Dalla-Favera R., 2001

Mechanisms of chromosomal translocations in B cell lymphomas. Oncogene. 2001, 20, 5580-5594

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1992

Di-n-octylzinnverbindungen, Mono-n-octylzinnverbindungen
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 18. Lfg., WILEY-VCH Verlag, Weinheim, 1992

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2009

n-octylzinnverbindungen
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 47. Lfg., WILEY-VCH Verlag, Weinheim, 2009

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2011

n-octylzinnverbindungen
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 50. Lfg., WILEY-VCH Verlag, Weinheim, 2011

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2012

n-octylzinnverbindungen
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 52. Lfg., WILEY-VCH Verlag, Weinheim, 2012

Felix CA, Kolaris CP, Osheroff N., 2006.

Topoisomerase II and the etiology of chromosomal translocations. DNA Repair (Amst). 2006, 5, 1093-1108

Lipkowitz S, Garry VF, Kirsch IR., 1992.

Interlocus V-J recombination measures genomic instability in agriculture workers at risk for lymphoid malignancies. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992, 89, 5301-5305

Marculescu R, Vanura K, Montpellier B, Roulland S, Le T, Navarro JM, Jäger U, McBlane F, Nadel B., 2006.

Recombinase, chromosomal translocations and lymphoid neoplasia: targeting mistakes and repair failures. DNA Repair (Amst). 2006, 5, 1246-1258

OECD, Organisation for Economic Cooperation and Development, 2006

Diocetyl tin dichloride and selected thioesters
SIDS Initial Assessment Report, 2006
available at <http://webnet.oecd.org/hpv/ui/ChemGroup.aspx>

Penninks A, Kuper F, Spit BJ, Seinen W., 1985.

On the mechanism of dialkyltin-induced thymus involution. Immunopharmacology 10, 1-10.

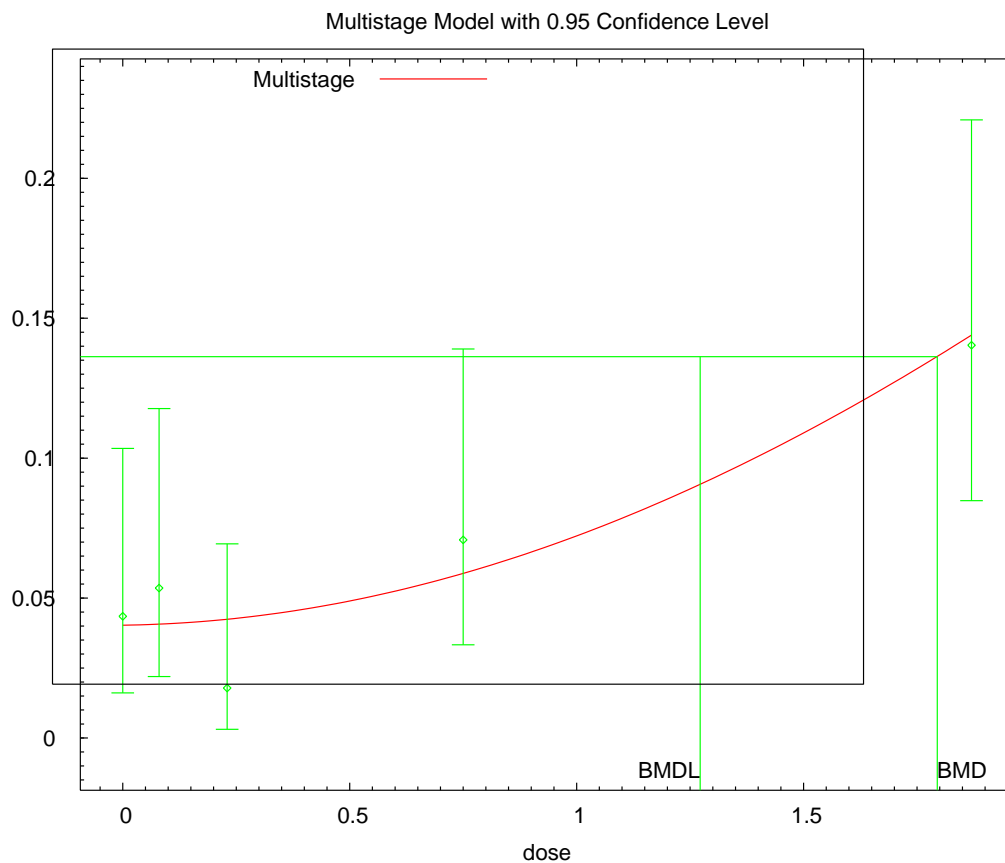
- Seinen W, Vos JG, van Spanje I, Snoek M, Brands R, Hooykaas H., 1977.
Toxicity of organotin compounds, III. Suppression of thymus-dependent immunity in rats. by di-n-butyltin dichloride and di-n-octyltin dichloride.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1977, 42, 213-224
- Snyder RD., 2007.
Assessment of atypical DNA intercalating agents in biological and in silico systems.
Mutat Res. 2007, 623, 72-82
- Sung PA, Libura J, Richardson C., 2006.
Etoposide and illegitimate DNA double-strand break repair in the generation of MLL translocations: new insights and new questions.
DNA Repair (Amst). 2006, 5, 1109-1118
- Tonk, E. C., de Groot, D. M., Penninks, A. H., Waalkens-Berendsen, I. D., Wolterbeek, A. P., Piersma, A. H., and van Loveren H., 2011
Developmental immunotoxicity of di-n-octyltin dichloride (DOTC) in an extended one-generation reproductive toxicity study.
Toxicol Lett. 204, 156-163.
- Wilstermann AM, Osheroff N., 2003.
Stabilization of eukaryotic topoisomerase II-DNA cleavage complexes.
Curr Top Med Chem. 2003, 3, 321-338
- WHO, World Health Organisation, 2006
Mono- and disubstituted methyltin, butyltin, and octyltin compounds
Concise international chemical assessment document (CICAD) 73
WHO, Geneva, 2006
<http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad73.pdf>

Anhang

Detailberechnungen und Detailtabellen

Benchmark-Berechnungen mit US-EPA-Programm BMDS 2.3

Primärtumore des Thymus – Multistage Modell – Ableitung BMD10



```

=====
Multistage Model. (Version: 3.2; Date: 05/26/2010)
Input Data File: C:/USB/BMDS/BMDS231/Data/mst_Octyltin_lymphoma_Opt.(d)
Gnuplot Plotting File:
C:/USB/BMDS/BMDS231/Data/mst_Octyltin_lymphoma_Opt.plt
Fri Dec 28 16:41:56 2012
=====

```

BMDS_Model_Run
 ~~~~~

The form of the probability function is:

$$P[\text{response}] = \text{background} + (1-\text{background}) * [1-\text{EXP}(-\text{beta1} * \text{dose}^{1-\text{beta2}} * \text{dose}^2)]$$

The parameter betas are restricted to be positive

Dependent variable = Incidence  
 Independent variable = Dose

Total number of observations = 5  
 Total number of records with missing values = 0  
 Total number of parameters in model = 3  
 Total number of specified parameters = 0  
 Degree of polynomial = 2

Maximum number of iterations = 250  
 Relative Function Convergence has been set to: 1e-008  
 Parameter Convergence has been set to: 1e-008

## Default Initial Parameter Values

Background = 0.0393516  
 Beta(1) = 0.0127241  
 Beta(2) = 0.0252926

## Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates

|            | Background | Beta(1) | Beta(2) |
|------------|------------|---------|---------|
| Background | 1          | -0.64   | 0.51    |
| Beta(1)    | -0.64      | 1       | -0.97   |
| Beta(2)    | 0.51       | -0.97   | 1       |

## Parameter Estimates

| Variable   | Estimate   | Std. Err. | Lower Conf. Limit | Upper Conf. Limit |
|------------|------------|-----------|-------------------|-------------------|
| Background | 0.0402981  | *         | *                 | *                 |
| Beta(1)    | 0.00242246 | *         | *                 | *                 |
| Beta(2)    | 0.031365   | *         | *                 | *                 |

\* - Indicates that this value is not calculated.

## Analysis of Deviance Table

| Model         | Log(likelihood) | # Param's | Deviance | Test d.f. | P-value  |
|---------------|-----------------|-----------|----------|-----------|----------|
| Full model    | -129.129        | 5         |          |           |          |
| Fitted model  | -130.561        | 3         | 2.86508  | 2         | 0.2387   |
| Reduced model | -136.687        | 1         | 15.1178  | 4         | 0.004463 |

AIC: 267.122

## Goodness of Fit

| Dose   | Est. Prob. | Expected | Observed | Size | Scaled Residual |
|--------|------------|----------|----------|------|-----------------|
| 0.0000 | 0.0403     | 4.634    | 5.000    | 115  | 0.173           |
| 0.0800 | 0.0407     | 4.556    | 6.000    | 112  | 0.691           |
| 0.2300 | 0.0424     | 4.751    | 2.000    | 112  | -1.290          |
| 0.7500 | 0.0588     | 6.644    | 8.000    | 113  | 0.542           |
| 1.8700 | 0.1439     | 16.402   | 16.000   | 114  | -0.107          |

Chi<sup>2</sup> = 2.48      d.f. = 2      P-value = 0.2898

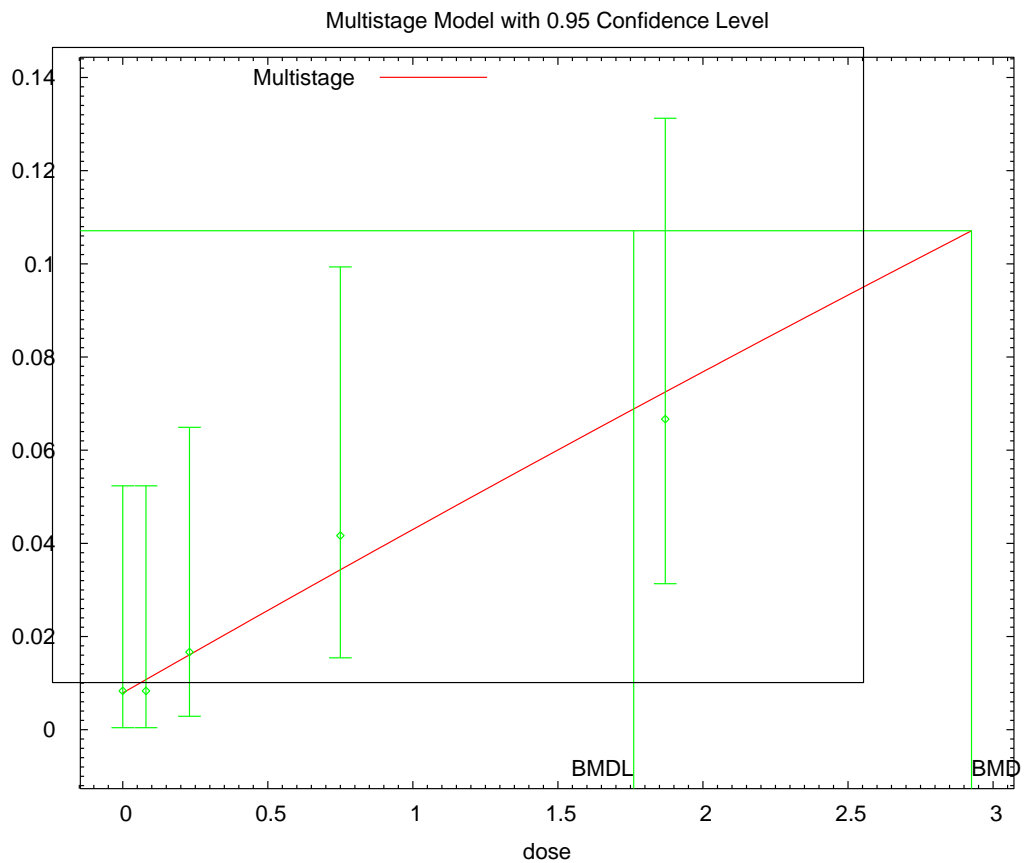
Benchmark Dose Computation

```

Specified effect =          0.1
Risk Type       =          Extra risk
Confidence level =          0.95
                BMD =          1.7946
                BMDL =          1.27218
                BMDU =          3.39548
    
```

Taken together, (1.27218, 3.39548) is a 90 % two-sided confidence interval for the BMD

### Generalisierte maligne Lymphome – Multistage Modell – Ableitung BMD10



16:43 12/28 2012

```

=====
Multistage Model. (Version: 3.2; Date: 05/26/2010)
Input Data File: C:/USB/BMDS/BMDS231/Data/mst_Octyltin_lymphoma_Opt.(d)
Gnuplot Plotting File:
C:/USB/BMDS/BMDS231/Data/mst_Octyltin_lymphoma_Opt.plt
Fri Dec 28 16:43:22 2012
=====
    
```

```

BMDs_Model_Run
~~~~~

```

The form of the probability function is:

$$P[\text{response}] = \text{background} + (1-\text{background}) * [1 - \text{EXP}(-\text{beta1} * \text{dose}^1 - \text{beta2} * \text{dose}^2)]$$

The parameter betas are restricted to be positive

Dependent variable = Incidence  
Independent variable = Dose

Total number of observations = 5  
Total number of records with missing values = 0  
Total number of parameters in model = 3  
Total number of specified parameters = 0  
Degree of polynomial = 2

Maximum number of iterations = 250  
Relative Function Convergence has been set to: 1e-008  
Parameter Convergence has been set to: 1e-008

#### Default Initial Parameter Values

Background = 0.0093473  
Beta(1) = 0.0334948  
Beta(2) = 0

#### Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates

( \*\*\* The model parameter(s) -Beta(2)  
have been estimated at a boundary point, or have been specified by  
the user,  
and do not appear in the correlation matrix )

|            | Background | Beta(1) |
|------------|------------|---------|
| Background | 1          | -0.65   |
| Beta(1)    | -0.65      | 1       |

#### Parameter Estimates

| Variable    | Estimate   | Std. Err. | 95.0% Wald Confidence Interval |       |
|-------------|------------|-----------|--------------------------------|-------|
| Conf. Limit |            |           | Lower                          | Upper |
| Background  | 0.00789664 | *         | *                              | *     |
| Beta(1)     | 0.0360112  | *         | *                              | *     |
| Beta(2)     | 0          | *         | *                              | *     |

\* - Indicates that this value is not calculated.

#### Analysis of Deviance Table

| Model         | Log(likelihood) | # Param's | Deviance | Test d.f. | P-value |
|---------------|-----------------|-----------|----------|-----------|---------|
| Full model    | -71.9148        | 5         |          |           |         |
| Fitted model  | -72.0757        | 2         | 0.321881 | 3         | 0.9559  |
| Reduced model | -77.34          | 1         | 10.8505  | 4         | 0.0283  |
| AIC:          | 148.151         |           |          |           |         |

Goodness of Fit

| Dose   | Est._Prob. | Expected | Observed | Size | Scaled Residual |
|--------|------------|----------|----------|------|-----------------|
| 0.0000 | 0.0079     | 0.948    | 1.000    | 120  | 0.054           |
| 0.0800 | 0.0108     | 1.290    | 1.000    | 120  | -0.257          |
| 0.2300 | 0.0161     | 1.930    | 2.000    | 120  | 0.051           |
| 0.7500 | 0.0343     | 4.120    | 5.000    | 120  | 0.441           |
| 1.8700 | 0.0725     | 8.701    | 8.000    | 120  | -0.247          |

Chi<sup>2</sup> = 0.33      d.f. = 3      P-value = 0.9549

## Benchmark Dose Computation

Specified effect = 0.1

Risk Type = Extra risk

Confidence level = 0.95

BMD = 2.92577

BMDL = 1.76131

BMDU = 6.39094

Taken together, (1.76131, 6.39094) is a 90 % two-sided confidence interval for the BMD