

Ausgabe: Oktober 2014

Stand: Mai 2014

Phenylzinnverbindungen

1. AGW

n-Phenylzinnverbindungen zeigen in einigen in-vitro Experimenten klastogene Effekte. Eine systemische Gentoxizität in vivo wird als fraglich angesehen, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Eine Einstufung bezüglich der Gentoxizität ist auf Basis der gegenwärtigen Datenlage nicht erforderlich. Kanzerogene Effekte traten nur in wenigen Organen und nur in hohen Dosierungen auf, während systemisch-toxische Effekte auf Thymus/Lymphozyten bei deutlich niedrigeren Dosierungen auftraten. Es ist fraglich, ob die beobachteten tumorigenen Effekte auf den Menschen übertragbar sind.

Für n-Phenylzinnverbindungen wird ein AGW Wert auf Basis der nicht-kanzerogenen Effekte auf das Immunsystem (Lymphozytenzahlen, Thymusgewicht) abgeleitet, der unterhalb von Risikowerten liegt, die sich aus einer Plausibilitätsbetrachtung bezüglich der krebserzeugenden Wirkung ergeben.

AGW: 0,002 mg Zinn/m³ (0,0004 ppm Zinn)

Überschreitungsfaktor: Kategorie II (Überschreitungsfaktor 2)

Perkutane Aufnahme: H

Reproduktionstoxizität: Y

2. Stoffcharakterisierung

Aus DFG (2010) und Dossiers der ECHA Website

Monophenylzinnverbindungen

Name:	Dicyclohexylhydroxyphenylzinn DCPTH
Formel:	C ₆ H ₅ Sn(OH)(C ₆ H ₁₁) ₂ – 31,3 % Sn
Molekulargewicht:	379,1 g/mol
CAS-Nr.:	53413-47-1
EC-Nr.:	keine Nr.
Schmelzpunkt:	keine Daten
Siedepunkt:	keine Daten
Wasserlöslichkeit:	keine Daten
Verteilungskoeffizient (log P _{O/W}):	keine Daten
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 15,51 mg/m ³

$$1 \text{ mg/m}^3 = 0,064 \text{ ppm}$$

Name:	Trichlorphenylzinn PTCl ₃
Formel:	C ₆ H ₅ SnCl ₃ – 39,3 % Sn
Molekulargewicht:	302,2 g/mol
CAS-Nr.:	1124-19-2
EC-Nr.:	214-393-3
Schmelzpunkt:	keine Daten
Siedepunkt:	keine Daten
Wasserlöslichkeit:	13900 mg/L
Verteilungskoeffizient (log P _{O/W}):	-0,08
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 12,36 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,081 ppm

Diphenylzinnverbindungen

Name:	Diphenylzinn DPT
Formel:	(C ₆ H ₅) ₂ SnH ₂ – 43,2 % Sn
Molekulargewicht:	274,9 g/mol
CAS-Nr.:	1011-95-6
EC-Nr.:	keine Nr.
Schmelzpunkt:	keine Daten
Siedepunkt:	keine Daten
Wasserlöslichkeit:	keine Daten
Verteilungskoeffizient (log P _{O/W}):	keine Daten
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 11,24 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,089 ppm

Name:	Diphenylzinnoxid DPTO
Formel:	(C ₆ H ₅) ₂ SnO – 43,1 % Sn
Molekulargewicht:	288,9 g/mol
CAS-Nr.:	2273-51-0
EC-Nr.:	218-883-8
Schmelzpunkt:	keine Daten
Siedepunkt:	keine Daten
Wasserlöslichkeit:	keine Daten
Verteilungskoeffizient (log P _{O/W}):	keine Daten
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 11,82 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,085 ppm

Name: Diphenylzinndichlorid
DPTCl₂

Formel: (C₆H₅)₂SnCl₂ – 34,5 % Sn

Molekulargewicht: 343,8 g/mol

CAS-Nr.: 1135-99-5

EC-Nr.: 214-496-3

Schmelzpunkt: keine Daten

Siedepunkt: keine Daten

Wasserlöslichkeit: 50 mg/L

Verteilungskoeffizient (log P_{O/W}): 1,38

Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 14,06 mg/m³
1 mg/m³ = 0,071 ppm

Name: Diphenylzinndibromid
DPTBr₂

Formel: (C₆H₅)₂SnBr₂ – 27,4 % Sn

Molekulargewicht: 432,9 g/mol

CAS-Nr.: 4713-59-1

EC-Nr.: keine Nr.

Schmelzpunkt: keine Daten

Siedepunkt: keine Daten

Wasserlöslichkeit: keine Daten

Verteilungskoeffizient (log P_{O/W}): keine Daten

Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 17,70 mg/m³
1 mg/m³ = 0,075 ppm

Triphenylzinnverbindungen

Name: Triphenylzinn
TPT

Formel: (C₆H₅)₃SnH – 33,8 % Sn

Molekulargewicht: 351,0 g/mol

CAS-Nr.: 892-20-6

EC-Nr.: 212-967-8

Schmelzpunkt: keine Daten

Siedepunkt: keine Daten

Wasserlöslichkeit: keine Daten

Verteilungskoeffizient (log P_{O/W}): keine Daten

Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 14,36 mg/m³
1 mg/m³ = 0,070 ppm

Name:	Triphenylzinnhydroxid TPTH
Formel:	$(C_6H_5)_3SnOH - 32,3 \% Sn$
Molekulargewicht:	368,0 g/mol
CAS-Nr.:	76-87-9
EC-Nr.:	200-990-6
Schmelzpunkt:	keine Daten
Siedepunkt:	keine Daten
Wasserlöslichkeit:	0,4 mg/L
Verteilungskoeffizient ($\log P_{O/W}$):	3,53
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 15,05 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,066 ppm

Legaleinstufung nach CLP Regulation 1272/2008:

Akut Tox. 2, H330: Giftig bei Einatmen.
Akut Tox. 3, H311: Giftig bei Hautkontakt.
Akut Tox. 3, H301: Giftig bei Verschlucken.
Hautreiz. 2, H315: Verursacht Hautreizungen.
Augenschäd. 1, H318: Verursacht schwere Augenschäden.
STOT einm. 3, H335: Kann die Atemwege reizen.
Karz. 2, H351: Kann vermutlich Krebs verursachen.
Repr. 2, H361d: Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen.
STOT wiederh. 1, H372: Schädigt die Organe (alle betroffenen Organe nennen) bei längerer oder wiederholter Exposition.
Aqu. akut 1, H400: Sehr giftig für Wasserorganismen.
Aqu. Chron. 1, H410: Sehr giftig für Wasserorganismen, Langzeitwirkung.

Legaleinstufung nach RL 67/548/EWG

T+; R26: Sehr giftig beim Einatmen.
T; R24/25-48/23: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
Xi; R37/38-41: Reizt die Atmungsorgane und die Haut. Gefahr ernster Augenschäden.
Carc. Cat. 3; R40: Verdacht auf krebserzeugende Wirkung.
Repr. Cat. 3; R63: Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen.
N; R50-53: Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben.

Name:	Triphenylzinnacetat TPTA
Formel:	$(C_6H_5)_3SnOCOCH_3 - 29,0 \% Sn$
Molekulargewicht:	409,1 g/mol
CAS-Nr.:	900-95-8
EC-Nr.:	212-984-0
Schmelzpunkt:	keine Daten
Siedepunkt:	keine Daten
Wasserlöslichkeit:	9 mg/L
Verteilungskoeffizient (log $P_{O/W}$):	3,43
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 16,73 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,060 ppm

Legaleinstufung nach CLP Regulation 1272/2008:

Akut Tox. 2, H330: Giftig bei Einatmen.
Akut Tox. 3, H311: Giftig bei Hautkontakt.
Akut Tox. 3, H301: Giftig bei Verschlucken.
Hautreiz. 2, H315: Verursacht Hautreizungen.
Augenschäd. 1, H318: Verursacht schwere Augenschäden.
STOT einm. 3, H335: Kann die Atemwege reizen.
Karz. 2, H351: Kann vermutlich Krebs verursachen.
Repr. 2, H361d: Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen.
STOT wiederh. 1, H372: Schädigt die Organe (alle betroffenen Organe nennen) bei längerer oder wiederholter Exposition.
Aqu. akut 1, H400: Sehr giftig für Wasserorganismen.
Aqu. Chron. 1, H410: Sehr giftig für Wasserorganismen, Langzeitwirkung.

Legaleinstufung nach RL 67/548/EWG

T+; R26: Sehr giftig beim Einatmen.
T; R24/25-48/23: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
Xi; R37/38-41: Reizt die Atmungsorgane und die Haut. Gefahr ernster Augenschäden.
Carc. Cat. 3; R40: Verdacht auf krebserzeugende Wirkung.

Repr. Cat. 3; R63: Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen.

N; R50-53: Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben.

Tetraphenylzinnverbindungen

Name:	Tetraphenylzinn TTPT
Formel:	$(C_6H_5)_4Sn - 27,9 \% Sn$
Molekulargewicht:	427,1 g/mol
CAS-Nr.:	595-90-4
EC-Nr.:	209-872-9
Schmelzpunkt:	keine Daten
Siedepunkt:	keine Daten
Wasserlöslichkeit:	keine Daten
Verteilungskoeffizient ($\log P_{O/W}$):	8,34
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 17,47 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,057 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.

Das zentrale Zinnatom der n-Phenylzinnverbindungen ist mit einer positiven Partialladung ausgestattet, die benachbarten Kohlenstoffatome mit einer negativen. Die ähnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften von n-Butylzinn- und n-Phenylzinnverbindungen spiegeln sich auch in ihren biochemisch-toxischen Wirkungen wider. Sie weisen ähnliche Reaktivitäten mit Proteinen sowie eine ähnliche Hemmung der Enzymaktivitäten auf. N-Butylzinn- und n-Phenylzinnverbindungen reagieren bevorzugt mit Thiolen wie Cysteinresten der Proteine über kovalenten Verbindungen und bilden mit Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen Addukte.

Die Datengrundlage für diese Bewertung liefert die MAK-Bewertung (DFG, 2010), in der sich ausführlichere Beschreibung der relevanten toxikologischen Studien finden und aus der, sofern nicht anders angegeben, alle zitierten Daten stammen (wörtliche Übernahmen wurden der leichten Lesbarkeit wegen nicht als Zitate gekennzeichnet).

4. Toxikokinetik/Metabolismus

In einer Untersuchung mit [¹¹³Sn]-TPTH konnte bei männlichen und weiblichen Ratten nach oraler Gabe eine Resorption von ca. 28 % bezogen auf männliche und 12 % bezogen auf weibliche Tiere ermittelt werden. Nach oraler Verabreichung von [¹⁴C]-TPTH wurde bei männlichen Ratten eine Resorption von ca. 39,2% und bei weiblichen Ratten eine von ca. 20,8% bestimmt (WHO, 1992). Insgesamt zeigen diese Untersuchungen nach oraler Gabe eine Resorption von ca. 30%.

Bei Meerschweinchen wurden nach dermalen Applikation von 1 mg [¹¹³Sn]-TPTA nach einem Tag 3,04 % und nach zwei Tagen 7,97 % der Dosis perkutan resorbiert.

Nach subakuter bis chronischer oraler Gabe von TPTH wurden bei Ratten die höchsten Phenylzinnkonzentrationen in Nieren, Leber, Gehirn und Herz gemessen. Beim Hamster kam es zudem nach 14-tägiger Fütterung von TPTA zu einer ausgeprägten Akkumulation von Triphenylzinn im Pankreas.

Phenylzinnverbindungen werden unter Phenolabspaltung stufenweise dearyliert bis hin zu anorganischem Zinn. Die Phenylzinnmetaboliten werden in überwiegenderem Maße mit den Faeces ausgeschieden, und die Phenolmetaboliten sind als Sulfatkonjugate im Urin zu finden. Ratten weisen im Vergleich zu Hamstern und auch im Vergleich zu menschlichen Lebermikrosomenfraktionen *in vitro* eine höhere Dearylierungsaktivität auf.

Im Urin von Ratten wurden nach einmaliger oraler Gabe von PTCl₃, DPTCl₂ oder TPTCl (alle Dosierungen entsprachen 15,4 mg Zinn/kg KG) als Hauptmetabolit Monophenylzinn nachgewiesen. Nach oraler Gabe von [¹¹³Sn]-TPTH an männliche Ratten wurden in der Gallenflüssigkeit 14 % der Ausgangssubstanz, 40 % Diphenylzinn, 21 % Monophenylzinn und 25 % lösliches anorganisches Zinn wiedergefunden. Nach oraler Gabe von 1.6 mg [¹¹³Sn]-TPTA/kg KG an männliche Ratten wurden in den Faeces 28,0 % der ursprünglichen Radioaktivität als Triphenylzinn, 6,4 % als Diphenylzinn, 21,4 % als Phenylzinn und 7,7 % als nicht identifizierte Metaboliten ausgeschieden.

Aus den experimentellen toxikokinetischen Daten wird für die orale Bioverfügbarkeit ein Wert von 30% für die weitere Berechnung systemischer Effekte abgeleitet.

5. Akute Toxizität

Bei Ratten ist die akute Inhalationstoxizität der Triphenylzinnverbindungen mit 4-Stunden LC₅₀-Werten für TPTH von 19 mg Zinn/m³ und 13-20 mg Zinn/m³ für TPTA stark ausgeprägt. Mit einem Atemminutenvolumen von 0.8 L/min/kg KG ergibt sich eine eingeatmete Menge von:

$19 \text{ mg Zinn/m}^3 \times 0,8 \text{ L/min/kg KG} \times 240 \text{ min} / 1000 \text{ L/m}^3 = 3,6 \text{ mg Zinn/kg KG}$ für TPTH bzw.

$13 \text{ mg Zinn/m}^3 \times 0,8 \text{ L/min/kg KG} \times 240 \text{ min} / 1000 \text{ L/m}^3 = 2,5 \text{ mg Zinn/kg KG}$ für TPTA.

Akute orale LD₅₀-Werte wurden für Monophenylzinnverbindungen mit 102 mg Zinn/kg KG (Ratte) für DCPTH, für Diphenylzinnverbindungen mit 162 mg Zinn/kg KG (LD_{Lo}, Maus) für DPTCl₂ und für Triphenylzinnverbindungen mit 52-117 mg Zinn/kg KG (Ratte) für TPTH und 36-142 mg Zinn/kg KG (Ratte) für TPTA, 377 mg Zinn/kg KG (Ratte) für TPTF berichtet. Der niedrigste Wert betrug 6 mg Zinn/kg KG für TPTA bei Meerschweinchen.

Dermale akute LD₅₀-Werte für Maus, Ratte, Meerschweinchen und Kaninchen lagen für TPTH, TPTA und TPTF im Bereich 41-966 mg Zinn/kg KG, während parenterale LD₅₀-Werte bei etwa 1-13 mg Zinn/kg KG lagen.

Vergiftungen mit Phenylzinnverbindungen (Berichte betreffen überwiegend TPTA) verursachten beim Menschen vorwiegende zentralnervöse Effekte, wie Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindelanfälle, vorübergehende Bewusstlosigkeit oder EEG-Veränderungen.

6. Reiz-/Ätzwirkung

Die Daten zur Reizwirkung von Phenylzinnverbindungen sind nicht einheitlich. TPTF wirkt reizend an Haut und Augen von Kaninchen. TPTH ist nicht hautreizend, aber stark reizend bis ätzend an der Augenbindehaut. Die Befunde zu TPTA sind widersprüchlich: nicht hautreizend beim Kaninchen, aber stark hautreizend bei der Ratte; an der Augenbindehaut von Kaninchen wirkt die Substanz ätzend. DCPTH wirkt mäßig hautreizend und, ähnlich wie TPTH, stark augenreizend. Erfahrungen am Menschen zeigten ebenfalls, dass TPTF und TPTH hautreizend sind.

Für die Reizwirkung am Respirationstrakt lässt sich aus dem 13-Wochen-Inhalationsversuch mit TPTH an Ratten eine NOAEC von 0,3 mg TPTH/m³ (0,1 mg Zinn/m³) ableiten. Bei der nächsthöheren geprüften Konzentration von 2 mg TPTH/m³ (0,7 mg Zinn/m³) kam es zu ausgeprägten Reizeffekten am Atemtrakt und zu Todesfällen.

7. Sensibilisierung

Zur hautsensibilisierenden Wirkung der Phenylzinnverbindungen beim Menschen liegen keine für die Bewertung geeigneten Daten vor. TPTH wirkte sowohl im Bühler als auch im Maximierungstest an Meerschweinchen nicht hautsensibilisierend. Ein positives Ergebnis im Bühler-Test mit TPTA wurde von der Arbeitsstoffkommission der DFG als nicht abschließend bewertbar beurteilt, weil während der Induktionsphase deutlich ausgeprägte Erytheme beobachtet wurden, die eine Absenkung der Induktionskonzentration von 2,5 % auf 1 % erforderten, während nach der Auslösebehandlung lediglich gering ausgeprägte Erytheme beobachtet wurden. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung der Phenylzinnverbindungen liegen keine Untersuchungen vor.

8. Toxizität nach wiederholter Belastung

Nach wiederholter Verabreichung stehen in den tierexperimentellen Untersuchungen als Vergiftungssymptome eine Abnahme der Leukozyten- und Lymphozytenzahl sowie ein verringertes Thymus- und Milzgewicht und eine Abnahme des Titers von IgM, IgG und IgA im Vordergrund.

In einem subchronischen Inhalationsversuch führte TPTH bei Ratten, die 6 Std./Tag, 5 Tage/Woche über 13 Wochen einer Exposition über die Nase ausgesetzt waren, zu Veränderungen biochemischer und hämatologischer Parameter. Bei ca. 2 mg TPTH/m³ (0,65

mg Zinn/m³) kam es zu massiven Reizeffekten in den Atemwegen mit Todesfolge. Empfindlichster Parameter war eine dosisabhängige Verringerung der Leukozytenzahl bei weiblichen Ratten (hohe Schwankungen in den männlichen Gruppen) mit einer LOEC von ca. 0,3 mg TPTH/m³ (ca. 0,11 mg Zinn/m³). Eine Benchmark-Konzentrationsberechnung mit der Benchmark-Response einer Verminderung der Leukozytenzahl um eine Standardabweichung vom Kontrollwert ergab eine BMD_{1SD} von 0,018 mg Zinn/m³ und eine BMDL_{1SD} von 0,005 mg Zinn/m³, wobei letztere praktisch identisch war mit der NOEC von 0,014 mg TPTH/m³ (0,005 mg Zinn/m³).

Nach wiederholter oraler Gabe von Phenylzinnverbindungen stehen eine Abnahme der Leukozyten- und Lymphozytenzahl sowie ein vermindertes Organgewicht von Thymus und Milz im Vordergrund. Dabei reagieren Ratten (NOAEL 0,04 mg Sn/kg/Tag) und Meerschweinchen (NOEL < 0,03 mg/kg KG/Tag) empfindlicher als Kaninchen (NOAEL < 0,15 mg Sn/kg KG/Tag), Mäuse (NOAEL 0,3 mg Sn/kg KG und Tag) sowie Hamster und Hunde, bei denen keine eindeutigen Effekte auf Immunparameter beschrieben wurden. Triphenylzinnverbindungen wirken bei jungen Mäusen toxischer als bei erwachsenen Tieren. Wie auch in akuten Toxizitätsstudien sind Triphenylzinnverbindungen generell deutlich wirkstärker als Mono-, Di- und Tetraphenylzinnverbindungen.

In einer 104-Wochen-Studie an Ratten erhielten je 25 weibliche und männliche Tiere 0, 0,5, 1, 2 oder 10 mg TPTH/kg Futter. Die aufgenommenen Dosen betragen ca. 0, 0,01; 0,02; 0,04; 0,1 oder 0,2 mg Sn/kg KG/Tag. In der höchsten Dosisgruppe wurde eine erhöhte Mortalität bei den Weibchen sowie verringerte Leukozytenzahlen und ein niedrigeres Thymusgewicht im Vergleich zur Kontrollgruppe beschrieben (keine signifikanten Effekte bei Männchen). Die Dosis von 0,1 mg Sn/kg KG/Tag führte zu verringerten Leukozytenzahlen bei Männchen. Keine Effekte wurden bei 0,04 mg Sn/kg KG/Tag beobachtet (TNO, 1970 in DFG, 2010).

Eine Übersicht zu Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung gibt Anhang 3.

Während eine wiederholte dermale Applikation von ca. 20 mg TPTH/kg KG und Tag von Kaninchen symptomlos vertragen wurde, kam es bei Ratten bereits ab 5 mg TPTH/kg KG und Tag dosisabhängig vermehrt zu Reizeffekten an der Auftragsstelle und bei 20 mg TPTH/kg KG und Tag (6,4 mg Zinn/kg KG) zu Mortalität, verringerter Lymphozytenzahl und bei weiblichen Tieren zu erhöhter Monozytenzahl. Der NOEL für die systemische Toxizität bei Ratten nach dermalen Applikation beträgt 10 mg TPTH/kg KG und Tag (3,2 mg Zinn/kg KG/Tag).

9. Reproduktionstoxizität

Phenylzinnverbindungen verursachen eine prä- (TPTA, TPTH) und postnatale (TPTA) Entwicklungstoxizität. Nach TPTH-Gabe an verpaarte Ratten vom 4. bis zum 6. Trächtigkeitstag waren maternaltoxische Effekte ab 0,9 mg Zinn/kg KG und Tag und Prä- und Postimplantationsverluste, Totalresorptionen und fetotoxische Effekte bei 2,7 mg Zinn/kg KG und Tag zu verzeichnen. In einer Zwei-Generationenstudie mit TPTH-Verabreichung wurden ab 0,46 mg Zinn/kg KG und Tag ohne systemische Toxizität bei den Muttertieren eine verringerte Wurfgröße, eine erhöhte Zahl Totgeburten der F₁-Generation sowie verringerte Thymus- und Milzgewichte der F₁- und F₂-Jungtiere im Alter von 4 Wochen beobachtet. Der NOEL lag bei 0,13 mg Zinn/kg KG und Tag.

Triphenylzinnverbindungen führten *in vitro* bei Leydigzellen aus Schweinehoden und auch *in vivo* bei Ratten und Mäusen zu einer Hemmung der Testosteronproduktion, verbunden mit erhöhten Serumspiegeln von Follikel stimulierendem Hormon und Luteinisierendem Hormon. Bei Ratten kam es nach maternal nicht toxischen TPTH-Dosierungen während des 6. bis 15. Trächtigkeitsstags ab 0,4 mg Zinn/kg KG und Tag bei den Feten vermehrt zu Hydronephrosen und Hydrocephalus. Bei der einen vorliegenden Studie an Mäusen mit oraler TPTH-Applikation wurden bereits ab der niedrigsten getesteten maternal noch nicht toxischen Dosierung von 1,2 mg Zinn/kg KG und Tag vermehrt Skelettvariationen von Schädel, Kreuzbein und Schwanzwirbeln nachgewiesen, ab der maternal toxischen Dosierung von 2,4 mg Zinn/kg KG und Tag traten deformierte Gaumen und Thymus sowie fehlpositionierte Hoden auf. Ab 4,9 mg Zinn/kg KG und Tag zeigten sich Fehlbildungen der Halswirbel. Insgesamt scheinen hinsichtlich der pränatalen Entwicklungstoxizität Kaninchen empfindlicher zu sein als Ratten, Mäuse und Hamster. Nach TPTH- oder TPTA-Verabreichung zwischen dem 5. und 16. Trächtigkeitsstag zeigten sich vermehrt verringertes Fetengewicht, Hydronephrosen, Hydrocephalus, Skelettvariationen, Ossifikationsverzögerungen und Fetenmortalität. Bei Kaninchen liegt für TPTH oder TPTA der NOAEL für maternale und fetale Toxizität bei 0,1 mg Zinn/kg KG und Tag.

Eine Übersicht zu Studien zur Reproduktionstoxizität gibt Anhang 4.

10. Genotoxizität

in vitro

Phenylzinnverbindungen erwiesen sich in Bakterien als nicht mutagen im Ames-Test mit *S. typhimurium* und *E. coli* (Moriya et al. 1983, zitiert in WHO, 1992; Hamasaki et al., 1992), im *B. subtilis* Rec-assay und im *E. coli* SOS-Chromotest (Hamasaki et al., 1992). In *Saccharomyces cerevisiae* wurden keine mutagenen Effekte beobachtet (WHO, 1992).

Zur Prüfung auf Klastogenität liegen widersprüchliche Befunde vor. Chromosomenaberrationstests an CHO-Zellen verliefen für TPTA, TPTH und TPTCl bis in hoch-toxische Konzentrationen negativ, wurden aber nur ohne S9-Mix durchgeführt (Sasaki et al., 1993). Zwei *In-vitro*-Mikrokerntests führten für TPTA und TPTH zu positiven Ergebnissen; in einer Studie wurde ein starker Effekt gefunden, in der anderen ein schwacher; in einer Studie war der Effekt an die Anwesenheit von S9-Mix gebunden, in der anderen nicht (Chao et al., 1999; Oshiro et al., 1991). Zwei weitere Chromosomenaberrationstests von TPTH sind in WHO (1992) als positiv (Kirkland, 1985) bzw. zum Teil positiv (Nunziata and Conzonni, 1988) zitiert.

Zwei Mouse-Lymphoma-Tests von TPTH wurden in WHO (1992) als zum Teil positiv zitiert (DenBoer and Horn, 1985; NCI, 1984).

Ein Genmutationstest (HPRT-Test an CHO-Zellen) von TPTH verlief unter Screening-Bedingungen negativ (Oshiro et al., 1991).

Ein UDS-Test von TPTH an primären Rattenhepatozyten soll nach WHO (1992) negativ verlaufen sein (Cifone and Myhr, 1985).

SCE-Tests von TPTA und TPTH führten in Anwesenheit von S9-Mix zu leicht erhöhten SCE-Raten (Chao et al., 1999).

Eine mögliche Induktion von Aneuploidien durch TPTCl und DPTCl₂ wurde in menschlichen Lymphozytenkulturen untersucht (Jensen et al., 1991b). Die Autoren berichten ohne S9-Mix positive Befunde, denen aus methodischen Gründen aber nur wenig Aussagekraft zukommen

kann: Die Aneuploidie-Raten schwankten in Kontrollen und behandelten Kulturen extrem stark, und es wurden (entgegen biologischer Erwartung) deutlich mehr Hypoploidien als Hyperploidien gefunden. In einer Studie an V79-Zellen berichten Jensen et al. (1991a) von Mitosestörungen durch TPTCl und DPTCl₂, insbesondere der Induktion von c-Mitosen. Diesem Effekt kommt nur hinweisender Charakter zu.

Eine Übersicht zu den in-vitro Gentoxizitätstests an Säugerzellen gibt Anhang 1.

Insgesamt gesehen ergeben sich aus den In-vitro-Prüfungen an Säugerzellen deutliche Hinweise auf ein gentoxisches Potential der genannten Phenylzinnverbindungen; insbesondere scheint ein klastogenes Potential vorzuliegen.

in vivo

Der einzige unter GLP-Bedingungen durchgeführte In-vivo-Test ist ein Mikrokerntest von TPTH an Mäusen (Hoechst, 1985; in WHO, 1992, zitiert als: Banduhn et al., 1985). Nach oraler Gabe von 35, 70 bzw. 140 mg/kg wurden im Knochenmark keine erhöhten Mikrokerneln gefunden. Die gefundene lokale Zytotoxizität (PCE/NCE-Verhältnis) schwankte stark ohne erkennbare Dosisabhängigkeit. Bei allen behandelten Tieren wurden toxische Zeichen beobachtet; in einem Vortest lag die LD₅₀ bei ca. 180 mg/kg.

Auch ein zweiter Mikrokerntest nach oraler Applikation (von TPTCl) führte zu einem negativen Ergebnis (Yamada and Sasaki, 1993). Dosierungen bis 200 mg/kg erhöhten die Mikrokernelnrate in Blutretikulozyten nicht.

Ein dritter Mikrokerntest nach oraler Gabe führte zu positiven Ergebnissen für TPTA und TPTH (Chao et al., 1999). Nach Behandlungen mit Dosierungen bis 150 mg/kg (einmalige Gabe) bzw. bis 20 mg/kg (3-malige Gabe) wurden die Mikrokernelnraten im Vergleich mit den Kontrollen maximal um die Faktoren 2,5 bzw. 2,3 erhöht. Es liegen keine Angaben zur lokalen und allgemeinen Toxizität vor. Nach intraperitonealer Gabe wurden in dieser Studie sporadisch erhöhte Mikrokernelnraten gefunden, ohne dass eine Dosis-Wirkungs-Beziehung erkennbar wäre.

Ein vierter Mikrokerntest an Mäusen wurde mit 2-maliger intraperitonealer Gabe von 83, 150 und 225 mg/kg von TPTH durchgeführt (Grisolia, 2002). Bei den beiden höheren Dosierungen wurden Mikrokernelnraten gefunden, die ca. um den Faktor 2 erhöht waren. Die Screening-Studie ist ungenau beschrieben, z.B. ist die Tierzahl nicht nachvollziehbar. Zur Toxizität wird zwar angegeben, dass die MTD bei 225 mg/kg lag; in Anbetracht der Toxikologie-Daten zu TPTH muss aber angenommen werden, dass bis in den hoch-toxischen Bereich dosiert wurde.

Ein Chromosomenaberrationstest soll nach oraler Gabe von 20 bis 80 mg/kg TPTH in Chinesischen Hamstern zu einem negativen Ergebnis geführt haben (Müller, 1987, zitiert in WHO, 1992).

Für mehrere Dominant-Letal-Tests sind negative Ergebnisse beschrieben. Die Studien wurden entweder mit einem Screening-Test nach überholter Methodik durchgeführt (Epstein et al., 1972) oder lagen nicht als Originalreport vor (Hoechst AG, 1978, zitiert in MAK, 2010; Ravert et al., 1978, zitiert in WHO, 1992).

Eine Übersicht zu den in-vivo Gentoxizitätstests gibt Anhang 2.

Auf Grundlage des unter GLP-Bedingungen durchgeführten Mikrokerntests erscheint wahrscheinlich, dass das klastogene Potential von Phenylzinnverbindungen in vivo nicht systemisch ausgeprägt wird. Da auch positive Mikrokerntests berichtet wurden, kann eine

gentoxische Wirkung in vivo aber nicht ausgeschlossen werden. Eine Einstufung bezüglich der Gentoxizität ist auf Basis der gegenwärtigen Datenlage nicht erforderlich.

11. Kanzerogenität

11.1 Tierexperimentelle Daten

inhalativ

keine Daten

oral

In Kanzerogenitätsstudien des NCI (1978) wurden F344-Ratten und B6C3F₁-Mäusen (je 20 männliche und weibliche Kontrolltiere und je 50 männliche und weibliche Tiere pro Behandlungsgruppe) über 78 Wochen lang gegen 0; 37,5 oder 75 mg TPTH (97-98 %)/kg Futter (ca. 0; 6,2 oder 15 mg TPTH/kg KG und Tag; ca. 0, 2 oder 5 mg Zinn/kg KG und Tag) exponiert. Nach einer Erholungszeit von 26 Wochen ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung. DFG (2010) bewertete die Aussagekraft dieser Studie wegen der geringen Anzahl von Tieren in der Kontrollgruppe und der kürzer als 2 Jahre langen Expositionsperiode als gering.

In einer 80-Wochen-Kanzerogenitätsstudie (Hoechst AG, 1989a) erhielten je 50 männliche und weibliche NMRI-Mäuse 0, 5, 20 oder 80 mg TPTH (97,2 %)/kg Futter (männliche Tiere: 0; 0,85; 3,3 oder 15,24 mg TPTH/kg KG und Tag; weibliche Tiere: 0; 1,36; 4,58 oder 20,16 mg TPTH/kg KG und Tag). Diese Dosierung entspricht bei männlichen Tieren 0; 0,27; 1,07 oder 4,92 mg Zinn/kg KG und Tag und bei weiblichen Tieren 0; 0,44; 1,448 oder 6,51 mg Zinn/kg KG und Tag. Das TPTH-haltige Futter wurde täglich zubereitet. Es zeigte sich ab 0,27 mg Zinn/kg KG und Tag ein dosisabhängiger Abfall der Immunglobulinkonzentration im Serum. Das Körpergewicht war bei männlichen Tieren bei 4,92 mg Zinn/kg KG und Tag und bei weiblichen Tieren ab 1,45 mg Zinn/kg KG und Tag verringert. Die Mortalität erhöhte sich bei den weiblichen Tieren der höchsten Dosisgruppe statistisch signifikant. Ein Anstieg der relativen Zahl der lymphoiden Zellen im Knochenmark des Femurs wurde in allen behandelten Gruppen beobachtet. Die Inzidenz der hepatozellulären Adenome und Karzinome betrug bei den männlichen NMRI-Mäusen 8/49, 11/50, 13/50 bzw. 19/50 bei 0; 0,27; 1,07 oder 4,92 mg Zinn/kg KG und Tag, sowie bei weiblichen Tieren 0/50, 0/50, 0/50 bzw. 12/50 bei einer Dosis von 0; 0,44; 1,45 oder 6,51 mg Zinn/kg KG und Tag.

Ergebnisse der Studie an Mäusen (Hoechst AG, 1989a, entnommen aus DFG, 2010):

		Expositionskonzentration (mg Zinn/kg KG u. Tag)			
		0	0,27/0,44	1,07/1,45	4,9/6,51
Überlebende Tiere bei Versuchsende (nach Kaplan-Meier)	♂	42/50 (84%)	43/50 (86%)	34/50 (68%)	35/50 (70%)
	♀	36/50 (74%)	33/50 (66%)	35/50 (70%)	25/50 (50%)*
Leber					
Adenome	♂	6/49 (12%)	10/50 (20%)	13/50 (26%)	16/50 (32%)
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	9/50 (18%)*
Karzinome	♂	2/49 (4%)	1/50 (2%)	0/50 (0%)	3/50 (6%)
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	3/50 (6%)
Adenome u. Karzinome	♂	8/49 (16%)	11/50 (22%)	13/50 (26%)	19/50 (38%)*
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	12/50 (24%)*

* $p \leq 0,05$ (Fisher's Exact Test)

In einer Zwei-Jahres-Studie bekamen Wistar-Ratten (60 Tiere pro Geschlecht und Gruppe) 0, 5, 20 oder 80 mg TPTH/kg Futter (männliche Tiere: 0; 0,3; 1,3 oder 5,2 mg TPTH/kg KG und Tag; weibliche Tiere: 0; 0,4; 1,6 oder 6,2 mg TPTH/kg KG und Tag; entspricht männliche Tiere: 0; 0,10; 0,42 oder 1,68 mg Zinn/kg KG; weibliche Tiere: 0; 0,13; 0,51 oder 2,01 mg Zinn/kg KG) verabreicht (Hoechst AG, 1989b). Es trat in allen behandelten Gruppen eine Abnahme der Serum-Immunglobulinkonzentration auf. Die Inzidenzen von Hypophysenadenomen bei weiblichen Tieren betragen 38/59, 36/57, 43/56 und 54/58 bei 0, 5, 20 und 80 mg TPTH/kg Futter. Die Inzidenzen von Leydigschen Zelltumoren im Hoden waren 1/60; 5/59, 3/60 und 10/60 bei 0, 5, 20 bzw. 80 mg TPTH/kg Futter. Ab 0,13 mg Zinn/kg KG und Tag waren bei weiblichen Ratten die Mortalität sowie Hypophysenadenome signifikant erhöht.

Ergebnisse der Studie an Ratten (Hoechst AG, 1989b, entnommen aus DFG, 2010):

		Expositionskonzentration (mg Zinn/kg KG u. Tag)			
		0	0,1/0,13	0,42/0,51	1,68/2,01
Überlebende Tiere bei Versuchsende (nach Kaplan-Meier)	♂	42/60 (70%)	46/60 (77%)	41/60 (68%)	48/60 (80%)
	♀	45/60 (75%)	31/60 (52%)	22/60 (37%)	14/60 (23%)
Vorzeitig verstorbene Tiere mit Hypophysenadenom	♀	8/60 (13%)	17/60 (28%)*	24/60 (40%)**	34/60 (57%)**
Hypophyse					
Adenome	♂	21/59 (35,6%)	20/59 (33,9%)	35/58 (60,3%)	25/59 (44,1%)
	♀	38/59 (64,4%)	36/57 (63,2%)	43/56 (76,8%)	54/58 (93,1%)**
Hoden:					
Leydigsche Zelltumoren	♂	1/60 (1,7%)	5/59 (8,5%)	3/60 (5,0%)	10/60 (16,7%)**

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ (Fisher's Exact Test)

dermal

keine Daten

11.2 Humandaten

keine Daten

12. Vorherrschendes Wirkprinzip

12.1. Nicht-neoplastische Effekte

Das Wirkprinzip der immuntoxischen Effekte (u.a. Verringerung der Lymphozytenzahlen sowie 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

Triphenylzinnverbindungen verursachten in einzelnen Organen vermehrt Tumore, nämlich in der Leber von Mäusen und in der Hypophyse weiblicher Ratten. In vitro und in vivo Untersuchungen zu Genmutationen, hauptsächlich an Triphenylzinnverbindungen, erbrachten keine Hinweise auf mutagene Effekte. Triphenylzinnverbindungen verursachten in vitro klastogene Effekte (Mikrokernbildung). Auf Basis von in-vivo Mikrokern-Experimenten erscheint es wahrscheinlich, dass das klastogene Potenzial in vivo nicht systemisch ausgeprägt wird, wenn gleich es nicht ausgeschlossen werden kann. Somit ist das Wirkprinzip der kanzerogenen Effekte nicht geklärt. Aufgrund des eng begrenzten Spektrums von Tumoren in Mäusen und Ratten bei gleichzeitigem Fehlen eines deutlichen gentoxischen Effektes in vivo, überwiegen die Zweifel, dass die Tumore durch gentoxische Effekte hervorgerufen wurden.

Erhöhte Tumorinzidenzen nach Gabe von TPTH traten in einem Dosisbereich auf, in dem in anderen Studien bereits organotoxische Effekte auf das Immunsystem (verminderte Lymphozyten, reduziertes Thymusgewicht) beschrieben wurden. Damit könnten die immuntoxischen Effekte von Phenylzinnverbindungen 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.

Es besteht somit eine Unsicherheit in Bezug auf den Mechanismus der Krebsentstehung.

Ein Teil der n-Phenylzinnverbindungen (Triphenylzinnacetat und Triphenylzinnhydroxid) sind als kanzerogene Verdachtsstoffe eingestuft. Die Überprüfung ergab keine Notwendigkeit für eine Umstufung nach CLP Kategorie 1.

13. Ableitung des AGW

Für n-Phenylzinnverbindungen wird eine systemische Gentoxizität in vivo als fraglich angesehen, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Kanzerogene Effekte traten nur in hohen Dosierungen auf, während systemisch-toxische Effekte auf Thymus/Lymphozyten bei deutlich niedrigeren Dosierungen auftraten. Es ist fraglich, ob die beobachteten tumorigenen Effekte auf den Menschen übertragbar sind. Daher sind n-Phenylzinnverbindungen als Verdachtsstoffe anzusehen, für die ein AGW abgeleitet werden kann, sofern dies durch eine Plausibilitätsbetrachtung zu den kanzerogenen Effekten unterstützt wird.

Die empfindlichste nicht-kanzerogene Wirkung stellen Effekte auf das Immunsystem dar (verminderte Lymphozytenkonzentration im Blut, Thymusgewichtsverminderung), für die in einer oralen chronischen Toxizitätsstudie mit TPTH an Ratten ein NOEL von 0,04 mg Zinn/kg KG/Tag erhalten wurde (TNO, 1970). Es liegen keine funktionellen Immuntests (z.B. Antikörperantwort gegen T-zellabhängige Antigene) vor, sodass unsicher ist, ob die beobachteten Wirkungen auf Lymphozytenzahlen und Thymusgewicht bereits zu funktionellen Beeinträchtigungen der Immunabwehr geführt haben. Da eine Verringerung der Serum-Lymphozytenanzahl oder eine Verringerung des Thymusgewichts nicht per se als advers anzusehen sind, ist ohne weitere immuntoxikologische Tests ein NOAEL nicht festzulegen. Die Ableitung erfolgt daher auf Basis des NOEL, was als deutlich konservativ angesehen wird.

Für nicht-kanzerogene Wirkungen kann auf dieser Basis mit einem allometrischen Faktor von 4 (Ratte) und einem reduzierten Intraspeziesfaktor von 3 ein AGW Wert abgeleitet werden. Da die Ratte, neben Meerschweinchen, bezüglich der Thymus- und Leukozyteneffekte die empfindlichste von mehreren untersuchten Spezies darstellt, wird der Inter- und Intraspeziesfaktor von 5 (üblicher default) auf 3 reduziert. Unterstützend kann hier angeführt werden, dass Ratten auch nach Behandlung mit Di-n-octylzinnchlorid, 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. Bei der Pfad-zu-Pfad Übertragung wird die orale Bioverfügbarkeit von 30 % berücksichtigt:

AGW (Körperdosis) = $0,04 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag} / (4 \times 3) \times 7/5 = 0,0047 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag}$

AGW (Luftkonzentration) = $0,0047 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag} \times 0,3 / 10 \text{ m}^3/\text{Tag} \times 70 \text{ kg} = 0,0098 \text{ mg Zinn/m}^3$.

DFG (2010) leitete auf Basis der 13-Wochen-Inhalationstudie mit TPTH einen MAK-Wert ab:

Aus einem 13-Wochen-Inhalationsversuch an Ratten ergibt sich eine NOAEC von $0,014 \text{ mg TPTH/m}^3$ ($0,005 \text{ mg Zinn/m}^3$). Die nächst höhere, untersuchte Konzentration ist $0,3 \text{ mg TPTH/m}^3$ ($0,11 \text{ mg Zinn/m}^3$). Hier kommt es zu Veränderungen hämatologischer und biochemischer Parameter. Da der Abstand zwischen der NOAEC und der LOAEC sehr groß ist, ist zur Eingrenzung des NAEL eine Benchmarkberechnung durchgeführt worden, die mit einer BMD_{1SD} von $0,018 \text{ mg Zinn/m}^3$ und einer BMDL_{1SD} von $0,005 \text{ mg Zinn/m}^3$ keine andere Ableitung einer Konzentration ohne Effekt ergibt als die NOAEC. Daher wird trotz des großen Abstandes zwischen NOAEC und LOAEC die NOAEC von $0,014 \text{ mg TPTH/m}^3$ für die MAK-Wertableitung herangezogen, [...]. Daraus wird mit dem üblichen Abstand von 2 zur NOAEC im Tierversuch und dem sogenannten „Preferred Value Approach“ ein MAK-Wert von $0,005 \text{ mg TPTH/m}^3$ abgeleitet. Auf das Zinn umgerechnet beträgt der MAK-Wert $0,002 \text{ mg Zinn/m}^3$. Da bei den anderen Phenylzinnverbindungen ähnliche systemische Wirkungen aufgetreten sind, und für diese nicht die Liganden sondern das Phenylzinnkation verantwortlich gemacht wird, gilt der oben abgeleitete MAK-Wert auch für alle anderen Phenylzinnverbindungen.

Die 13-Wochen-Inhalationsstudie kann auch zur Ableitung eines AGW herangezogen werden. Eindeutig adverse Effekte (massive lokale Reizeffekte und Tod) traten bei der höchsten Expositionskonzentration auf ($0,65 \text{ mg Zinn/m}^3$). Aufgrund des Fehlens funktioneller Immunsystemparameter, z.B. Antikörperbildung gegen ein Testantigen wie Schafserythrozyten, ist nicht klar, ob die Abnahme der Leukozytenzahl bei der nächst niedrigeren Konzentration von $0,11 \text{ mg Zinn/m}^3$ als advers anzusehen ist oder nicht. Es könnte sich um eine NOAEC oder LOAEC handeln. Die Konzentration von $0,005 \text{ mg Zinn/m}^3$ stellt die experimentelle NOEC dar und auch das Ergebnis der Benchmarkberechnung der DFG (2010). Der Abstand zur mittleren Expositionskonzentration ist allerdings sehr groß. Dieser sehr konservative Startpunkt wird für die AGW-Ableitung gewählt, weshalb aber auf die Anwendung eines Zeitextrapolationsfaktors von 2 (subchronisch auf chronisch) sowie des Faktors 2 für die Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz verzichtet wird. Wie oben dargestellt, kann der Inter- und Intraspeziesfaktor von 5 (üblicher default) auf 3 reduziert werden. Damit ergäbe sich aus dem NOEC von $0,005 \text{ mg Zinn/m}^3$ mit einem Extrapolationsfaktor von 3 ein AGW von $0,0017 \text{ mg Zinn/m}^3$. Würde von $0,11 \text{ mg Zinn/m}^3$ als LOAEC ausgegangen und mit einem

Extrapolationsfaktor von 3 auf eine NOAEC extrapoliert und dann ein Zeitextrapolationsfaktor von 2, der Faktor 2 für Extrapolation auf Arbeitsplatzbedingungen und ein Intraspeziesfaktor von 3 aufgeschlagen, ergäbe sich ein sehr ähnlicher Wert von 0,0031 mg Zinn/m³.

Für die Reizwirkung am Respirationstrakt lässt sich aus dem 13-Wochen-Inhalationsversuch an Ratten eine NOAEC von 0,3 mg TPTH/m³ (0,11 mg Zinn/m³) ableiten, die ebenfalls für eine AGW-Ableitung herangezogen werden kann. Für die Zeitextrapolation wird der Faktor 2 für subchronisch zu chronisch verwendet. Die Reizwirkung beruht nicht auf einer metabolischen Aktivierung oder Inaktivierung, da TPTH auch im Draize-Test ätzend am Auge wirkt. Somit wäre ein reduzierter Variabilitätsfaktor von 3 zu begründen. Das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz wird mit Faktor 2 berücksichtigt, woraus sich ein lokaler AGW von 0,009 mg Sn/m³ ergibt (0,11/2/3/2).

Der MAK-Wert kann übernommen werden, da die Ableitung eines AGW auf der selben Datenbasis zu einem nahezu identischen Wert führt (0.002 vs. 0.0017 mg Zinn/m³). Da dieser AGW mit einer konservativen Vorgehensweise ermittelt wurde, liegen die Werte, die auf Basis von lokalen Wirkungen bzw. auf Basis einer 2-Jahresfütterungsstudie ermittelt werden oberhalb des vorgeschlagenen AGW.

13.1 Plausibilitätsbetrachtung bezüglich der krebserzeugenden Wirkung

Im Folgenden werden zum Vergleich mit dem AGW Risikozahlen für Leberadenome und -karzinome in weiblichen NMRI-Mäusen sowie für Hypophysentumoren der weiblichen Wistar-Ratte berechnet. Dabei wird eine lineare Extrapolation in den Niedrigdosisbereich vorgenommen, was als ein sehr konservatives Vorgehen angesehen wird, da aufgrund der Datenlage zur Gentoxizität keine deutliche gentoxische Wirkung in vivo angenommen wird.

Den ebenfalls in der Wistar-Ratte beobachteten Leydig-Zelltumoren wird eine eingeschränkte Relevanz für die quantitative Übertragbarkeit auf den Menschen zugeschrieben. Da dieser Tumor nur in der höchsten Dosisgruppe vermehrt auftrat und die Zunahme der Inzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer war als bei den Hypophysentumoren der weiblichen Ratten, wäre der resultierende T25-Wert für Leydig-Zelltumoren geringer, sodass auf eine Betrachtung verzichtet werden kann.

Leberadenome und -karzinome in der weiblichen NMRI-Maus

Eine signifikant erhöhte Tumorzinzidenz wurde nur für Adenome in weiblichen Mäusen gefunden, während die Anzahl der Karzinome in Weibchen sowie der Adenome und Karzinome in Männchen leicht, aber nicht signifikant erhöht war. Wurden Adenome und Karzinome gemeinsam ausgewertet, ergaben sich bei der höchsten Dosierung signifikante Erhöhungen bei Männchen und Weibchen.

Tumorzinzidenzen für Weibchen aus der 2-Jahresfütterungsstudie mit TPTH: Kontrolle: 0/50, bei den Dosen von 0,44 und 1,45 mg Zinn/kg KG/Tag ebenfalls 0/50, bei 6,51 mg Zinn/kg KG/Tag 12/50 (24 %). Da nur in einer Dosisgruppe Tumoren gefunden wurden, wird für die

Plausibilitätsbetrachtung der T25-Wert herangezogen und auf eine Benchmarkdosis-Ableitung verzichtet.

$$T25 / 0,25 = 6,51 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag} / 0,24 = 6,78 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag}$$

Korrektur für 80 Wochen anstatt 104 Wochen Expositionsperiode und 80 Wochen anstatt 104 Wochen Beobachtungsperiode:

$$T25 = 6,78 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag} \times 80/104 \times 80/104 = 4,01 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag}$$

Mit dem allometrischen Faktor von 7 für die Extrapolation Maus-Mensch ergibt sich ein humanäquivalenter T25-Wert von:

$$hT25 = 4,01 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag} / 7 = 0,57 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag}$$

Umwandlung in die Luftkonzentration unter Arbeitsplatzbedingungen (Atemvolumen 10 m³/Tag, KG 70 kg, orale Bioverfügbarkeit 0,3, 40/75 Expositionsjahre, 5 Expositionstage pro Woche):

$$hT25 = 0,57 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag} \times 0,3 / 10 \text{ m}^3/\text{Tag} \times 70 \text{ kg} \times 75/40 \times 7/5 \times 52/48 = 3,42 \text{ mg Zinn/m}^3$$

Hypophysenadenome in weiblichen Wistar-Ratten

Tumorzinzenzen aus der 2-Jahresfütterungsstudie mit TPTH: Kontrolle: 38/59 (64 %), 0,13 mg Zinn/kg KG/Tag 36/57 (34 %, nicht signifikant), 0,51 mg Zinn/kg KG/Tag 43/56 (77 %, nicht signifikant), 2,01 mg Zinn/kg KG/Tag 54/58 (93 %, signifikant $p < 0,01$). Da nur in einer Dosisgruppe signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe Tumoren gefunden wurden, wird auf eine Benchmarkdosis-Ableitung verzichtet.

Korrektur der Tumorzinzenzen für T25-Berechnung:

$$(93\% - 64\%) / (100\% - 64\%) = 81\%$$

$$T25 = 2,01 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag} / 0,81 \times 0,25 = 0,62 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag}$$

Mit dem allometrischen Faktor von 4 für die Extrapolation Ratte-Mensch ergibt sich ein humanäquivalenter T25-Wert von:

$$hT25 = 0,62 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag} / 4 = 0,16 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag}$$

Umwandlung in die Luftkonzentration unter Arbeitsplatzbedingungen (Atemvolumen 10 m³/Tag, KG 70 kg, orale Bioverfügbarkeit 0,3, 40/75 Expositionsjahre, 5 Expositionstage pro Woche):

$$hT25 = 0,16 \text{ mg Zinn/kg KG/Tag} / 0,3 / 10 \text{ m}^3/\text{Tag} \times 70 \text{ kg} \times 75/40 \times 7/5 \times 52/48 = 0,93 \text{ mg Zinn/m}^3$$

Abschätzung von Risikozahlen

Der niedrigere hT25 von 0,93 mg Zinn/m³ für Hypophysenadenome wird als Grundlage für die Extrapolation in den Niedrigdosisbereich benutzt. Für die Extrapolation wird eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung unterstellt.

4:1000 Risiko: $x = 0,004 / 0,25 \times 0,93 \text{ mg Zinn/m}^3 = 0,015 \text{ mg Zinn/m}^3$

4:10000 Risiko: $x = 0,0015 \text{ mg Zinn/m}^3$

4:100000 Risiko: $x = 0,00015 \text{ mg Zinn/m}^3$

Die Konzentration für das Toleranzrisiko liegt deutlich über oder im Bereich des AGW von 0,002 mg Zinn/m³. Der AGW liegt etwa bei der Konzentration für das Akzeptanzrisiko bis 2013. Unter Berücksichtigung der sehr konservativen linearen Extrapolation in den Niedrigdosisbereich unterstützt die Plausibilitätsbetrachtung zu der krebserzeugenden Wirkung den auf Basis der Effekte auf Lymphozyten und Thymus abgeleiteten AGW.

14 ERB / Risikoquantifizierungen und OEL anderer Organisationen

Von der Arbeitsstoffkommission der DFG wurde für Phenylzinnverbindungen ein MAK Wert von 0,0004 ml/m³ (ppm) (als Zinn), 0,002 mg/m³ (als Zinn) mit einer Spitzenbegrenzung der Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2, sowie Hinweisen auf Hautresorption „H“ abgeleitet (MAK Liste 2012).

Phenylzinnverbindungen wurden bezüglich krebserzeugender Wirkungen in die Kategorie 4 eingestuft und bezüglich fruchtschädigender Wirkungen in die Gruppe C (MAK Liste 2012).

Weitere Informationen zu Kanzerogenitätseinstufungen:

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

ACGIH: organische Zinnverbindungen: Carcinogen Category: A4 (Not Classifiable as a Human Carcinogen)

Zu CAS 76-87-9:

Österreich: Carcinogens Group: III B (Justifiably suspected of carcinogenic potential), Reproductive Toxic: D2 (Suspected of damaging the unborn child)

Kalifornien, USA: Gelistet in Proposition 65 als Chemikalie mit bekannter krebserzeugender Wirkung und Reproduktionstoxizität. Ein No significant risk level (NSRL) oder ein Maximum allowable dose level (MADL) wurden bislang nicht abgeleitet.

Zu CAS 900-95-8:

Österreich: Carcinogens Group: III B (Justifiably suspected of carcinogenic potential), Reproductive Toxic: D2 (Suspected of damaging the unborn child)

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

n-Phenylzinnverbindungen zeigen in einigen in-vitro Experimenten klastogene Effekte. Eine systemische Genotoxizität in vivo wird als fraglich angesehen, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Eine Einstufung bezüglich der Genotoxizität ist auf Basis der gegenwärtigen Datenlage nicht erforderlich. Kanzerogene Effekte traten nur in wenigen Organen und nur in hohen Dosierungen auf, während systemisch-toxische Effekte auf Thymus/Lymphozyten bei deutlich niedrigeren Dosierungen auftraten. Es ist fraglich, ob die beobachteten tumorigenen Effekte auf den Menschen übertragbar sind.

Für n-Phenylzinnverbindungen wird ein AGW Wert auf Basis der nicht-kanzerogenen Effekte auf das Immunsystem (Lymphozytenzahlen, Thymusgewicht) abgeleitet, der unterhalb von Risikowerten liegt, die sich aus einer Plausibilitätsbetrachtung bezüglich der krebserzeugenden Wirkung ergeben.

Es gibt keine Hinweise auf reproduktionstoxische Effekte bei Einhaltung des hier vorgesehenen AGW (auf Basis des NOAEL von 0,1 mg Zinn/kg KG/Tag beim Kaninchen, beträgt der Abstand zum AGW 45): Kategorie Y

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

Wie für den MAK-Wert wird eine Spitzenbegrenzung nach Kategorie II vorgeschlagen, da bei niedrigen Konzentrationen systemische Wirkungen im Vordergrund stehen, gleichzeitig n-Phenylzinnverbindungen aber eine starke Zytotoxizität und lokale Reizwirkung zeigen.

AGW: 0,002 mg Zinn/m³ (0,0004 ppm Zinn)

Überschreitungsfaktor: Kategorie II (Überschreitungsfaktor 2)

Perkutane Aufnahme: H

Reproduktionstoxizität: Y

Als zentrale Unsicherheiten bei der abgeleiteten ERB sind zu nennen:

- Stark limitierte Datengrundlage bezüglich kanzerogener Wirkungen. Für die behandelten Mono-, Di-, Tri- und Tetra-Phenylzinnverbindungen stand lediglich eine aussagekräftige Kanzerogenitätsstudie mit TPTH (oral an Wistar-Ratten und NMRI-Mäusen) zur Verfügung,
- (damit verbunden:) ein möglicher Beitrag der Effekte auf das Immunsystem (verminderte Lymphozytenzahl und verringertes Thymusgewicht) zum Wirkmechanismus der kanzerogenen Wirkung ist unzureichend geklärt.

Der AGW basiert auf Daten zu nichtkanzerogenen Wirkungen (Lymphozytenzahlen, Thymusgewicht), für die eine qualifizierte Datenbasis für den inhalativen und den oralen Pfad zur Verfügung steht. Allerdings liegen keine funktionellen Immuntests (z.B. Antikörperantwort gegen T-zellabhängige Antigene) vor, sodass unsicher ist, ob die beobachteten Wirkungen auf Lymphozytenzahlen und Thymusgewicht bereits zu funktionellen Beeinträchtigungen der Immunabwehr (also zu adversen Effekten) geführt hätten. Die Ableitung auf Basis der 13-Wochen-Inhalationsstudie kann als konservativ angesehen werden, da sich auf Basis der chronischen oralen Daten ein etwas höherer AGW ergeben hätte.

Analytik

Die derzeitigen Methoden zur Messung von Zinn in der Luft sind nur im Bereich 0,042-0,2 mg Sn/m³ validiert (SCOEL, 2011). Die Methoden sind also nicht ausreichend empfindlich, um die Einhaltung des AGW zu garantieren und müssten verbessert werden.

16. Literatur

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2010

Phenylzinnverbindungen

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 48. Lfg., WILEY-VCH Verlag, Weinheim, 2010

Chao JS, Wei LY, Huang MC, Liang SC, Chen HHC (1999) Genotoxic effects of triphenyltin acetate and triphenyltin hydroxide on mammalian cells in vitro and in vivo. *Mutat Res* 444, 167-174

Grisolia CK (2002) A comparison between mouse and fish micronucleus test using cyclophosphamide, mitomycin C and various pesticides. *Mutat Res* 518, 145-150

Hoechst AG (1985) Mouse micronucleus test with TPTH-technical (HOE 029664 OF ZD97 0004). Bericht 049522 (A31583) der RCC Research and Consulting Company AG, Itingen, CH, unveröffentlicht

Hoechst AG (1989a) TPTH-technical (Code: HOE 029664 OF ZD97 0004) oncogenicity 80-week feeding study in mice. Bericht 047002 (A40467) der RCC Research and Consulting Company AG, Itingen, CH, unveröffentlicht.

Hoechst AG (1989b) TPTH-technical (Code: HOE 029664 OF ZD97 0004) chronic toxicity/oncogenicity 104-week feeding study in rats. Bericht 046980 (A40468) der RCC Research and Consulting Company AG, Itingen, CH, unveröffentlicht.

Jensen KG, Önfelt A, Wallin M, Lidums V, Andersen O (1991 a) Effects of organotin compounds on mitosis, spindle structure, toxicity and in vitro microtubule assembly. *Mutagenesis* 6, 409-416

Jensen KG, Andersen O, Rønne M (1991 b) Organotin compounds induce aneuploidy in human peripheral lymphocytes in vitro. *Mutat Res* 246, 109-112

NCI (National Cancer Institute), 1978. Bioassay of triphenyltin hydroxide for possible carcinogenicity. NCI Technical Report Series Nr. 139, DHEW Publication No (NIH) 78-1394, Bethesda, MD, USA.

Oshiro Y, Piper CE, Balwierz PS, Soelter SG (1991) Chinese hamster ovary cell assays for mutation and chromosome damage: Data from non-carcinogens. *J Appl Toxicol* 11, 167-177

Penninks A, Kuper F, Spit BJ, Seinen W., 1985. On the mechanism of dialkyltin-induced thymus involution. *Immunopharmacology* 10, 1-10.

Sasaki YF, Yamada H, Sugiyama C, Kinae N (1993) Increasing effect of tri-n-butyltins and triphenyltins on the frequency of chemically induced chromosome aberrations in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res* 300, 5-14

SCOEL (2011) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for tributyltin chloride SCOEL/SUM/138 March 2011

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

TNO (Netherlands Organization for Applied Scientific Research) (1970) Chronic toxicity study with triphenyltin hydroxide in rats for two years. Bericht R-3138, TNO, Zeist, NL

Yamada H, Sasaki YF (1993) Organotins are co-clastogens in a whole mammalian system. *Mutat Res* 301: 195-200

WHO (World Health Organization), 1992. Pesticide residues in food-1991, Evaluations 1991 Part II-Toxicology. Fentin. WHO, Genf, 173-208

Anhang 1 – Genotoxizitätstests in vitro an Säugerzellen

Testsystem	Test-substanz	Konz.-Bereich mit S9-Mix	Konz.-Bereich ohne S9-Mix	Ergebnis	Toxizität	Methodik	Bemerkungen	Referenz
Chrom.-aberrationstest an CHO-Zellen	TPTA		15 - 60 ng/ml	neg	total tox. Bei 120 ng/ml	kein GLP; Screening-Test nur ohne S9-Mix; Vorexperimente für Kombinationswirkungen		Sasaki et al. (1993)
	TPTH		15 - 60 ng/ml	neg	total tox. Bei 120 ng/ml			
	TPTCI		7,5 - 30 ng/ml	neg	total tox. Bei 60 ng/ml			
Chrom.-aberrationstest an menschl. Lymphozyten	TPTH	250 - 2000 ng/ml	31 - 1000 ng/ml	pos			keine weiteren Angaben	Kirkland (1985), zitiert in WHO (1992)
Chrom.-aberrationstest an menschl. Lymphozyten	TPTH	681 - 1470 ng/ml	316 - 1470 ng/ml	neg/pos			keine weiteren Angaben; unklar, unter welchen Bedingungen pos.	Nunziata and Conzonni (1988), zitiert in WHO (1992)
Mikrokerntest an CHO-Zellen	TPTA	50 - 150 ng/ml	50 - 150 ng/ml	pos	keine Inhibition der Zellreplikation	kein GLP; CB-Assay; grundsätzlich im Einklang mit Guidelines	leichte Erhöhung der Mk-Rate mit u. ohne S9-Mix, bis 1,7-fach (TPTA) bzw. 1,9-fach (TPTH)	Chao et al. (1999)
	TPTH	50 - 150 ng/ml	50 - 150 ng/ml	pos	keine Inhibition der Zellreplikation			

Testsystem	Test-substanz	Konz.-Bereich mit S9-Mix	Konz.-Bereich ohne S9-Mix	Ergebnis	Toxizität	Methodik	Bemerkungen	Referenz
	TPTH	1500 - 3000 ng/ml	25 - 100 ng/ml	pos		kein GLP; Screening-Test	mit S9-Mix dosisabhängig pos., bis 11,2% Mk-Rate; neg. ohne S9-Mix	Oshiro et al. (1991)
Mouse Lymphoma Assay	TPTH	40 - 600 ng/ml	10 - 150 ng/ml	neg/weakly pos	mS9 tox >300 ng/ml, oSp >80 ng/ml		keine weiteren Angaben; unklar, unter welchen Bedingungen pos.	DenBoer and Hoorn (1985), nach WHO (1992)
Mouse Lymphoma Assay	TPTH	1,7 - 8 ng/ml	0,01 - 2 ng/ml	pos/neg	mS9 tox >300 ng/ml, oSp >80 ng/ml		keine weiteren Angaben; unklar, unter welchen Bedingungen pos.	NCI (1984), zitiert in WHO (1992)
Genmutationstest an CHO-Zellen	TPTH	1500 - 3000 ng/ml	25 - 100 ng/ml	neg		kein GLP; Screening-Test		Oshiro et al. (1991)
UDS-Test an prim. Ratten-hepatozyten	TPTH		10 - 2000 ng/ml	neg	tox >250 ng/ml		keine weiteren Angaben	Cifone and Myhr (1985), zitiert in WHO (1992)
SCE-Test an CHO-Zellen	TPTA	25 - 100 ng/ml	25 - 100 ng/ml	pos	keine Inhibition der Zellreplikation	kein GLP; grundsätzlich im Einklang mit Guidelines	beide Stoffe: leichte Erhöhung der SCE-Rate mit S9-Mix, bis 1,6-fach; neg. ohne S9-Mix	Chao et al. (1999)
	TPTH	25 - 100 ng/ml	25 - 100 ng/ml	pos	keine Inhibition der Zellreplikation			
Aneuploidie in primären menschl.	TPTCI		10E-8 - 3 x 10E-7 Mol/l	uneindeutig	total toxisch bei 10E-6 Mol/l	kein GLP; 72h-Kulturen, 48h Beh.	von den Autoren für beide Stoffe pos. interpretiert; extrem	Jensen et al. (1991b)

Testsystem	Test-substanz	Konz.-Bereich mit S9-Mix	Konz.-Bereich ohne S9-Mix	Ergebnis	Toxizität	Methodik	Bemerkungen	Referenz
Lymphozyten	DPTCI2		10E-8 - 3 x 10E-6 Mol/l	uneindeutig	total toxisch bei 10E-5 Mol/l		starke Schwankungen der Hyper- und Hypo-Diploidie-Raten in Kontrollen und beh. Kulturen; deutlich mehr Hypoploidien als Hyperploidien	
Mitose-Störungen in V79-Zellen	TPTCI		10E-8 - 10E-4 Mol/l	pos	total toxisch bei 10E-6 Mol/l	kein GLP; kein Routine-Prüfsystem; Screening; 30 Min. Behandlung	10E-7 Mol/l führten zu >90% c-Mitosen	Jensen et al. (1991a)
	DPTCI2			pos	total toxisch bei 10E-5 Mol/l		10E-6 Mol/l führten zu >90% c-Mitosen	

Anhang 2 – In-vivo Gentoxizitätstests

Testsystem	Test-substanz	Dosierungen	Behandlungsschema	Aufarbeitungszeitpunkte	Ergebnis	Bemerkungen zum Ergebnis	Lokale Cytotoxizität	Allgemeine Toxizität	Bemerkungen	Referenz
Mikrokerntest in vivo an der Maus	TPTH	35 - 70 - 140 mg/kg	1x p.o.	24, 48, 72 h	neg		starke Schwankungen im PCE/NCE-Verhältnis ohne Dosisabhängigkeit	tox. Zeichen bei allen behandelten Tieren; im Vortest lag die LD50 bei ca. 180 mg/kg	GLP-Studie; Guidelinekonform; Knochenmarkstest	Hoechst AG (1985) [in WHO (1992) zitiert als: Banduhn et al (1985)]
Mikrokerntest in vivo an der Maus	TPTH	83,4 - 150 - 225 mg/kg	2x i.p.	24h	pos	erhöhte Mk-Raten bei 150 und 225 mg/kg; ca. F=2	deutliche Veränderung des PCE/NCE-Verhältnises		kein GLP; Knochenmarkstest; unklare Tierzahl	Grisolia (2002)
Mikrokerntest in vivo an der Maus	TPTA	1x 2,5 - 12,5 - 25 - 50 - 100 - 150 mg/kg	p.o. per Schlundsonde	24, 48, 72 h	pos	dosisabh. pos ab 12,5 mg/kg, max. ca. F=2,5	keine Angaben	keine Angaben	kein GLP; grundsätzlich im Einklang mit Guidelines; Test an Blutretikulozyten	Chao et al. (1999)
		3x 2 - 10 - 20 mg/kg	p.o. per Schlundsonde		pos			keine Angaben		
		1x 2,5 - 6,25 - 12,5 - 18,75 - 25 mg/kg	i.p.		uneindeutig	sporadisch erhöhte Mk-Raten bis F=2, keine Dosisabhängigkeit		keine Angaben		
		3x 2 - 5 - 10 - 15 - 20 mg/kg	i.p.		uneindeutig			letale Effekte ab 15 mg/kg		

Testsystem	Test-substanz	Dosierungen	Behandlungsschema	Aufarbeitungszeitpunkte	Ergebnis	Bemerkungen zum Ergebnis	Lokale Cytotoxizität	Allgemeine Toxizität	Bemerkungen	Referenz
	TPTH	1x 2,5 - 12,5 - 25 - 50 - 100 - 150 mg/kg	p.o. per Schlundsonde	24, 48, 72 h	pos	pos bei allen Behandlungen bis F=2,3	keine Angaben	keine Angaben		
		3x 2 - 10 - 20 mg/kg	p.o. per Schlundsonde		pos			keine Angaben		
		1x 2,5 - 6,25 - 12,5 - 18,75 - 25 mg/kg	i.p.		uneindeutig	sporadisch erhöhte Mk-Raten bis F=2, keine Dosisabhängigkeit				
		3x 2 5 - 10 - 15 - 20 mg/kg	i.p.		uneindeutig			letale Effekte ab 10 mg/kg		
Mikrokerntest in vivo an der Maus	TPTCI	25 - 50 - 100 - 200 mg/kg	p.o.	24, 48, 72 h	neg				kein GLP; Test an Blutretikulozyten	Yamada and Sasaki (1993)
Chrom.-aberr.-test in vivo am Chines. Hamster	TPTH	20 - 50 - 80 mg/kg	p.o.		neg				Knochenmarkstest	Müller (1987), nach WHO (1992)
Dominant-Letal-Test an Mäusen	TPTH	1,3 - 8,5 mg/kg	1x i.p.		neg			nach 8,5 mg/kg starben 5 / 9 Tieren	kein GLP; Screening-Test nach überholter Methodik	Epstein et al. (1972)
		11 mg/kg	5x p.o.		neg			2 / 10 Tieren starben		

Testsystem	Test-substanz	Dosierungen	Behandlungsschema	Aufarbeitungszeitpunkte	Ergebnis	Bemerkungen zum Ergebnis	Lokale Cytotoxizität	Allgemeine Toxizität	Bemerkungen	Referenz
	TPTA	2,4 - 12 mg/kg	1x i.p.		neg			nach 12 mg/kg starben 7 / 9 Tieren	kein GLP; Screening-Test nach überholter Methodik	
		6 mg/kg	5x p.o.		neg			3 / 10 Tieren starben		
Dominant-Letal-Test an der Ratte	TPTH	3 - 20 - 38 - 150 mg/kg	1x i.p.		neg			nach 150 mg/kg starben 8 / 10 Tieren		Hoechst AG (1978), nach MAK (2010)
Dominant-Letal-Test an der Ratte	TPTA	3 - 20 - 38 - 150 mg/kg	tgl. i.p.		neg			nach 150 mg/kg starben 8 / 10 Tieren		Ravert et al. (1978), nach WHO (1992)

Anhang 3 Übersicht ausgewählter Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung (entnommen aus DFG, 2010)

Spezies Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
TPTH			
Ratte, Wistar, je 18 ♂, ♀	28 Tage, 0; 1; 5; 25; 50 od. 125 mg TPTH/kg Futter (ca. 0; 0,05; 0;25; 1,25; 2,5 od. 6,25 mg/kg KG u. Tag; ca. 0; 0,016; 0,08; 0,4; 0,8 od. 2,0 mg Sn/kg KG u. Tag), 28 Tage Erholungszeit, Reinheit: k. A.	0,08 mg Sn/kg KG: NOAEL; ab 0,4 mg Sn/kg KG: ♂: Thrombo- zytenzahl ↑; ab 0,8 mg Sn/kg KG: ♀: IgG ↓, Erythrozytenzahl ↓; 2 mg Sn/kg KG: ♂: KG- u. Nieren- gew. ↓, ♂: Leukozyten- u. Lympho- zytenzahl ↓	HCC 1990
Ratte, Wistar, je 15 ♂, ♀	13 Wochen, 0, 4, 20 od. 100 mg TPTH/kg Futter (ca. 0; 0,3; 1,75 od. 9 mg/kg KG u. Tag; ca. 0; 0,1; 0,6 od. 2,9 mg Sn/kg KG u. Tag), 4 Wo Erholungszeit, Reinheit: 97,2%	0,1 mg Sn/kg KG: NOAEL; 0,6 mg Sn/kg KG: ♀: Leukozytenzahl ↓; ab 0,6 mg Sn/kg KG: ♀: Albumin ↓, ♂: Ca ²⁺ ↓; 2,9 mg Sn/kg KG: rel. Hodengewicht ↑, AST u. ALT ↑; nach Erholung: ♀: IgG-Titer ↓ in allen Dosisgruppen	Hoechst AG 1986 b
Ratte, k. A., je 25 ♂, ♀	104 Wochen, 0; 0,5; 1; 2; 5 od. 10 mg TPTH/kg Futter nominal (ca. 0; 0,03; 0,06; 0,12; 0,3 od. 0,6 mg/kg KG u. Tag; ca. 0; 0,01; 0,02; 0,04; 0,1 od. 0,2 mg Sn/kg KG u. Tag), Reinheit: k. A.	0,04 mg Sn/kg KG: NOAEL; ab 0,1 mg Sn/kg/Tag: ♂: Leukozyten- zahl ↓; 0,2 mg Sn/kg KG: ♀: Leukozytenzahl ↓, rel. Thymusgewicht ↓, ♀: Mortali- tät ↑	TNO 1970

<p>Ratte, Wistar, je 50 ♂, ♀</p>	<p>104 Wochen, 0; 5; 20 od. 80 mg TPTH/kg Futter nominal (ca. 0; 0,3; 1,2 od. 5 mg/kg KG u. Tag; ca. 0; 0,1; 0,4 od. 1,6 mg Sn/kg KG u. Tag), Reinheit: k. A.</p>	<p>ab 0,1 mg Sn/kg KG: ♀: Immuno- globulin-Titer ↓, ♀: vorzeitig verstor- bene Tiere mit Hypophysenadenom ↑; ab 0,4 mg Sn/kg KG: KG-Entw. ↓, Hämoglobingehalt u. Hämatokritwert ↓, IgM-Titer ↑, ♂: IgA-Titer ↓, nicht- neoplastische Veränderungen in Hypo- physe (♀) u. Hoden, ♀: Leber: Gallen- gangs-Proliferation u. portale Fibrose; 1,6 mg Sn/kg KG: Aktivität von AST, ALT u. ALP ↓, ♂: rel. Gew. von Gehirn, Herz, Thymus, Niere, Milz u. Hoden ↑, ♂: Hyperplasien in Hypo- physe, Tumorbildung siehe 5.7.2</p>	<p>Hoechst AG 1989 b</p>
<p>Ratte, Wistar, je 30 ♂, ♀</p>	<p>2 Generationen, 0; 5; 18,5 od. 50 mg TPTH/kg Futter (ca. 0; 0,4; 1,5 od. 4 mg/kg KG u. Tag; ca. 0; 0,13; 0,46 od. 1,3 mg Sn/kg KG u. Tag), Reinheit: k. A.</p>	<p>0,13 mg Sn/kg KG: NOAEL; 0,46 mg Sn/kg KG: Thymus- u. Milz- gew. der F1- u. F2-Jungtiere dosisab- hängig ↓; 1,3 mg Sn/kg KG: F0-Tiere: KG- Zunahme u. Futteraufnahme ↓, rel. Organgewichte von Gehirn, Hoden, Ovarien, Nebennieren, Nieren, Milz u. Herz ↑ bei erwachsenen F0- u. F1- Tieren sowie bei F1- u. F2-Jungtieren</p>	<p>Hoechst AG 1986 a</p>

Anhang 4 Übersicht ausgewählter Studien zur Reproduktionstoxizität (entnommen aus DFG, 2010)

Spezies Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
TPTH			
Ratte, Wistar, 10 ♂, ♀	59 Tage vor Verpaarung bis GD 21, 0; 12,5; 25; 50, 100 od. 200 mg/kg Futter (ca. 0; 0,63; 1,25; 2,5; 5 od. 10 mg TPTH /kg KG u. Tag; ca. 0; 0,2; 0,4; 0,8; 1,6 od. 3,2 mg Sn/kg KG u. Tag), Untersuchung nach Entwöhnung	0,4 mg Sn/kg KG: NOAEL Fertilität; 0,8 mg Sn/kg KG: Wurfgröße ↓, KG u. Überlebensfähigkeit der Nachkommen ↓; 1,6 mg Sn/kg KG: Wurfgröße ↓, KG u. Überlebensfähigkeit der Nachkommen ↓, ♂: Nierennekrosen; 3,2 mg Sn/kg KG: raues Fell, gekrümmter Rücken, Lethargie, Nasenausfluss, Haarausfall, ♂: KG-Zunahme ↓, Nierennekrosen, ♀: Leukozytenzahl ↓, 4/10 nicht trächtig, keine lebensfähigen Nachkommen, Tod 1 ♂ mit Leber-, Thymus- u. Hodennekrosen	WHO 1992
Ratte, Wistar, 30 ♂, ♀	2 Generationen, 0; 5; 18,5 od. 50 mg/kg Futter (ca. 0; 0,4; 1,5 od. 4 mg TPTH /kg KG u. Tag; ca. 0; 0,13; 0,46 od. 1,3 mg Sn/kg KG u. Tag)	0,13 mg Sn/kg KG: NOAEL Fertilität; 0,46 mg Sn/kg KG: F1-Wurfgröße ↓, Zahl totgeborener F1-Jungtiere ↑, Thymus- u. Milzgew. der F1- u. F2-Jungtiere dosisabh. ↓; 1,3 mg Sn/kg KG: F0-Tiere: KG-Zunahme u. Futteraufnahme ↓, rel. Gehirn-, Hoden-, Ovarien-, Nebennieren-, Nieren-, Milz- u. Herzgew. ↑ bei erwachsenen F0 u. F1-Tieren sowie F1- u. F2-Jungtieren	Hoechst AG 1986 a
Ratte, Sprague-Dawley, 20 ♀	GD 6–15, 0; 1,25; 5; 8,75 od. 12,5 mg TPTH /kg KG u. Tag (0; 0,4; 1,6; 2,8 od. 4 mg Sn/kg KG u. Tag), Schlundsonde, Untersuchung GD 20, Reinheit: 98%	0,4 mg Sn/kg KG: <u>Feten:</u> Hydrocephalus 20% (Kontrolle 1%) u. Hydronephrose 7% (Kontrolle 2%); 1,6 mg Sn/kg KG: <u>Feten:</u> Hydrocephalus 11% u. Hydronephrose 12%; 2,8 mg Sn/kg KG: <u>Muttertiere:</u> Futteraufnahme u. KG-Entw. ↓, 3 Muttertiere mit Abort, <u>Feten:</u> Fetengew. ↓, Resorptionen u. Zahl toter Feten ↑, Hydrocephalus 15% u. Hydronephrose 16%; 4 mg Sn/kg KG: <u>Muttertiere:</u> 3 Tiere mit Abort, 1 Tier gestorben, <u>Feten:</u> Hydrocephalus 30% u. Hydronephrose 30%	Hoechst AG 1979

Ratte, Sprague- Dawley, 45 ♀	GD 6–15, 0; 0,35; 1,0; 2,8 od. 8,0 mg TPTH /kg KG u. Tag (0; 0,1; 0,3; 0,9 od. 2,5 mg Sn/kg KG u. Tag), Schlundsonde, Untersuchung GD 20	0,3 mg Sn/kg KG: <u>Muttertiere</u> NOAEL; ab 0,9 mg Sn/kg KG: <u>Muttertiere:</u> Futter- aufnahme u. KG-Zunahme ↓; <u>Feten:</u> NOAEL; 2,5 mg Sn/kg KG: <u>Muttertiere:</u> Haarver- lust, Auszehrung, Lethargie, Gelbfärbung im Urogenitalbereich, nicht trächtige Tiere ↑; <u>Feten:</u> Totalresorptionen, frühe Resorp- tionen ↑, Fetengew. ↓, verzögerte Ossifika- tion, Inzidenz von Hydrocephalus u. Omphalocele ↑	Hoechst AG 1985 a
Maus, Swiss- Webster, 21–23 ♀	GD 6–17, 0; 3,75; 7,5; 15 od. 30 TPTH mg/kg KG u. Tag (0; 1,2; 2,4; 4,9 od. 9,7 mg Sn/kg KG u. Tag), Schlundsonde, Untersuchung GD 18, Reinheit: 97,3%	1,2 mg Sn/kg KG: <u>Muttertiere:</u> NOAEL; ab 1,2 mg Sn/kg KG: <u>Feten:</u> Skelettvaria- tionen: Ossifikationsverzögerungen in Schädel, Kreuzbein, Schwanzwirbel ↑; ab 2,4 mg Sn/kg KG: <u>Muttertiere:</u> KG- Zunahme u. Thymus-, Milz- u. Lebergew. ↓; <u>Feten:</u> deformierter Gaumen, defor- mierter Thymus, fehlpositionierter Hoden; 4,9 mg Sn/kg KG: <u>Muttertiere:</u> 1/23 Tie- ren verendet; <u>Feten:</u> Gew. ↓, Resorptions- rate ↑ (bes. frühe Resorptionen), Gaumen- spalten, fehlpositionierter Uterus, Miss- bildungen: 1. u. 2. Halswirbel; 9,7 mg Sn/kg KG: <u>Muttertiere:</u> 2/21 Tie- ren verendet; <u>Feten:</u> externe Anomalien: Ödeme	Sarpa et al. 2007
Kaninchen, New Zealand White, 22 ♀	GD 6–18, 0; 0,1; 0,3 od. 0,9 mg TPTH /kg KG u. Tag (0; 0,03; 0,1 od. 0,3 mg Sn/kg KG u. Tag), Schlundsonde, Untersuchung GD 29	0,03 mg Sn/kg KG: <u>Muttertiere:</u> NOAEL; ab 0,1 mg Sn/kg KG: <u>Muttertiere:</u> KG- Zunahme u. Futterverbrauch dosisabh. ↓; <u>Feten:</u> NOAEL; 0,3 mg Sn/kg KG: <u>Muttertiere:</u> 2 Tiere mit Abort; <u>Feten:</u> Fetengew. ↓, Ossifika- tion des Zungenbeins leicht verzögert	Hoechst AG 1987 b
Kaninchen, Himalaya, 15 ♀	GD 6–18, 0; 0,1; 0,32 od. 1,0 mg TPTA /kg KG u. Tag (0; 0,03; 0,1 od. 0,3 mg Sn/kg KG u. Tag), Schlundsonde, Untersuchung GD 29	0,1 mg Sn/kg KG: <u>Muttertiere</u> u. <u>Feten:</u> NOAEL; 0,3 mg Sn/kg KG: <u>Muttertiere:</u> 1/15 Tieren verendet, 3 Tiere mit Abort, 1 Tier mit Frühgeburt; <u>Feten:</u> Resorptionen u. Zahl toter Feten ↑, Totalresorptionen (2/15), Fetengew. ↓, 4 Feten mit Ompha- locele, leicht verzögerte Ossifikation	Hoechst AG 1987 d