Ausgabe: März 2001

Octamethylcyclotetrasiloxan (D4)

(CAS-Nr.: 556-67-2)

Einleitung:

Octamethylcyclotetrasiloxan (D4) findet als Industriechemikalie und Zwischenprodukt für die Herstellung verschiedener Siliconverbindungen und -produkte Verwendung sowie im Konsumbereich, z. B. als Bestandteil von Kosmetika.

Der Wissensstand zur Toxikologie von D4 ist in drei Übersichten zusammengetragen worden: Ein IUCLID-Stoffdatensatz der Bayer AG (Stand Okt. 1995) (1), eine Übersicht des Silicones Environmental Health and Safety Council (1995) (2) und der Entwurf eines EU-Einstufungsdossiers, Stand Juni 1998 (3). Auf diese Übersichten wird im folgenden Bezug genommen, soweit die Originalliteratur nicht verfügbar ist (z. B. bei firmeninternen Berichten) oder keine näheren Angaben gemacht werden.

Toxikologische Untersuchungen wurden in der Regel mit dem technischen Produkt durchgeführt, das einen Reinheitsgrad von ≥95 % hat (Hauptverunreinigung Decamethylcyclopentasiloxan, D5).

1 ppm entspricht ca. 12 mg/m^3 .

1 mg/m^3 entspricht ca. 0,083 ppm.

Allgemeine Toxizität:

Die akute Toxizität von D4 ist gering. In mehreren Untersuchungen zur oralen akuten Toxizität an der Ratte wurde bei Dosierungen bis zu 5 g/kg KG keine Mortalität festgestellt, ebenso nach akuter inhalativer Exposition über 4 h bis zu 12 g/m^3 . Auch nach akuter dermaler Exposition an Ratten (bis 4,6 g/kg KG) und Kaninchen (bis 2,4 mg/kg KG) trat keine Letalität auf (1).

Bei orientierenden Untersuchungen zur Klärung möglicher nachteiliger Effekte infolge Migration von Siloxan-Monomeren aus Silicon-Brustimplantaten lag die LD-50 von D4 bei Mäusen nach i.p.-Applikation bei 6-7 g/kg KG. Die Tiere starben wenige Tage nach der Behandlung. Zielorgane waren insbesondere Leber und Lunge. In unterschiedlicher Ausprägung traten in der Leber neben Enzymfreisetzungen ins Serum Zellnekrosen, Entzündungen, Verfettung, Mitosen und Apoptosen, in der Lunge interstitielle und intraalveoläre Entzündungen, Ödeme und fokale Blutungen auf. Mechanistische Untersuchungen ergaben eine über mehrere Tage massiv ansteigende Hydroxyradikal-Bildung in beiden Organen, die als Ursache oder Mitursache für die zeitgleich auftretenden Entzündungen, Zellschädigungen und Nekrosen angesehen werden kann (4).

Subakute orale Toxizität:

Eine Untersuchung zur subakuten oralen Toxizität an Sprague-Dawley-Ratten über 2 Wochen mit 5 Applikationen pro Woche per Schlundsonde (0, 25, 100, 400, 1600 mg/kg) ergab erhöhte relative Lebergewichte bei den weiblichen Tieren ab 100 mg/kg, bei den männlichen ab 400 mg/kg. Auch das absolute Lebergewicht war bei den weiblichen Tieren ab 400 mg/kg erhöht. Das Körpergewicht war bei beiden Geschlechtern in der höchsten Dosierung vermindert (5).

Ein weitere Untersuchung am gleichen Stamm über 4 Wochen Dauer mit 0 und 2000 mg/kg ergab bei den behandelten Weibchen vermindertes Körpergewicht und verminderte Futteraufnahme. Bei den männlichen Tieren war nur an den ersten Tagen vorübergehend die Futteraufnahme, nicht jedoch die Körpergewichtsentwicklung im Vergleich zu den Kontrollen vermindert. Klinische Symptome oder makroskopische Befunde wurden bei der Nekropsie nicht festgestellt (6).

Subakute und subchronische Inhalationstoxizität:

1. 28-Tage-Studie an Ratten, 200 - 400 - 700 - 1200 ppm (7)

   Vier Wochen lang wurden je 10 männliche und weibliche Fischer 344-Ratten 6 Stunden täglich, 5 Tage pro Woche, gegenüber folgenden Konzentrationen Kopf-/Nase-exponiert: 0 (Kontrolle, gefilterte Luft) - 2500 – 5000 - 9000 – 16000 mg/m^3 nominal (2780 – 5130 - 8620 und 14210 mg/m^3 analytisch, entsprechend ca. 226 - 417 - 700 - 1154 ppm analytisch). Ab der 2. Versuchswoche mußte die höchste Konzentration aufgrund unerwarteter Mortalität auf nominal 12000 mg/m^3 (analytisch 13250 mg/m^3 entsprechend 1076 ppm) reduziert werden.

   Effekte:

   - In der höchsten Dosisgruppe war die Mortalität bei Weibchen erhöht, Körpergewichte und Körpergewichtszunahme waren bei Männchen und Weibchen über die gesamte Behandlungszeit geringfügig bis mäßig, teilweise signifikant reduziert; die Futteraufnahme war hingegen nur in den ersten Tagen mäßig und signifikant vermindert. Ab 5000 mg/m³ (417 ppm) traten diverse gering gradige Abweichungen hämatologischer und klinisch-biochemischer Parameter auf, im wesentlichen leicht erhöhte Cholesterin- und Gesamtprotein-Konzentrationen sowie leicht verminderte Aktivitäten der alkalischen Phosphatase. Die Bedeutung dieser geringen signifikanten Abweichungen ist unklar, weil eine Dosisabhängigkeit nicht feststellbar war. Die klinischen Laboruntersuchungen ergaben Hinweise auf Veränderungen der Nebennierenfunktionen ab 9000 mg/m$^{3.}$ (700 ppm).

   Histologie:

   - In allen Behandlungsgruppen waren in der Lunge alveoläre Entzündungserscheinungen minimalen bis leichten Grades zu sehen.
   - Ab 9000 mg/m^3 (700 ppm) lag eine hepatozelluläre Hypertrophie und eine Vakuolisierung der Zona fasciculata der Nebennierenrinde vor.

- Vorwiegend in der höchsten Konzentration war der Thymus atrophiert.
- In allen Behandlungsgruppen wurde eine vaginale Mucifikation (bei diversen Tieren und am stärksten in der höchsten Konzentration) und eine Reduktion der Corpora lutea-Bildung im Ovar diagnostiziert; beides wird von den Autoren als Hinweis auf veränderte Östruszyklen gedeutet.
- Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Leberzellen ergaben in allen Behandlungsgruppen Veränderungen an den Zellorganellen (Mitochondrien, rauhes und glattes endoplasmatisches Retikulum) (7).

2. 13-Wochen-Studie an Ratten, 30 - 120 - 480 - 880 ppm (8)

In einer subchronischen Studie wurden je 20 männliche und weibliche Fischer 344 Ratten (je 30 in Kontrolle und höchster Konzentration) über 13 Wochen 6 Stunden täglich, 5 Tage pro Woche, folgenden Konzentrationen Kopf-/Nase-exponiert: 0 (Kontrolle, gefilterte Luft) - 300 - 1200 - 5000 - 12000 mg/m^3 nominal (420 - 1480 - 5910 - 10870 mg/m^3 analytisch, entsprechend ca. 34 - 120 - 480 - 883 ppm analytisch). Jeweils 10 Tiere der Kontrollgruppe und der Gruppe mit der höchsten Konzentration wurden im Anschluss an eine 4-wöchige expositionsfreie Nachbeobachtungszeit untersucht.

Effekte:

- Bei Weibchen traten nach 11000 mg/m^3 erhöhte Mortalität und klinische Symptome auf. Körpergewichte, Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme waren bei Männchen und Weibchen nach 11000 mg/m^3 gering bis mäßig, teilweise signifikant gegenüber den anderen Behandlungsgruppen reduziert. Die hämatologischen Untersuchungen zeigten eine leichte Depression der Erythropoese ab 5900 mg/m^3. Die klinisch-biochemischen Untersuchungen weisen auf überwiegend geringfügige hepatozelluläre Veränderungen ab 1500 mg/m^3 hin (Gamma-GT in den beiden obersten Dosisgruppen mäßig bis stark erhöht).

Pathologie und Histologie:

- Die Lebergewichte waren dosisabhängig bei Männchen ab 5900 mg/m^3, bei Weibchen ab 1500 mg/m^3 und stärker als bei den Männchen erhöht.
- Ab 5900 mg/m^3 waren bei Weibchen die Nebennierengewichte erhöht, die Thymusgewichte leicht reduziert.
- Bei allen Behandlungsgruppen waren vermehrt chronische interstitielle Entzündungserscheinungen und fokale Makrophagenansammlungen in den Alveolen zu sehen. Eine verstärkte Goblet-Zellproliferation in den Nasenhöhlen zeigte sich bei 11000 mg/m^3.
- Nach 11000 mg/m^3 waren die Ovariengewichte infolge Atrophie deutlich reduziert. Außerdem ergab sich eine Mucifikation der Vagina.

- Überwiegend mäßige, aber auch schwere Atrophie der Hodenkanälchen, begleitet von Oligospermie wurde in der untersten sowie in der obersten Dosisgruppe in ähnlicher Inzidenz und Ausprägung festgestellt. Es ist zweifelhaft, ob diese Effekte substanzbedingt sind. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Immobilisation und die erhöhten Temperaturen im Testsystem zu den Effekten im männlichen Genitalsystem beigetragen haben können (9).
- Bei praktisch allen Effekten waren klare Hinweise auf Reversibilität während der einmonatigen Nachbeobachtungszeit zu erkennen; nachweisbar, aber geringergradig ausgeprägt waren die erhöhten Lebergewichte der Weibchen in der höchsten Dosisgruppe und die beschriebenen Effekte auf die männlichen und weiblichen Geschlechtsorgane (8).

3. 13-Wochen-Studie an Ratten, 0 - 50 - 300 - 700 ppm (10)

In einer subchronischen Studie wurden je 10 männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten über 13 Wochen täglich 6 Stunden, 7 Tage pro Woche gegenüber folgenden Konzentrationen ganzkörperexponiert: 0 (Kontrolle, gefilterte Luft) - 50 - 300 - 700 ppm nominal (51 - 301 - 700 ppm analytisch). Je 10 weitere männliche und weibliche Tiere der Kontrolle und der höchsten Konzentration wurden nach 13wöchiger Behandlung 4 Wochen nachbeobachtet.

Ergebnis: Nach 700 ppm kam es bei Weibchen zu einer leichten, reversiblen Körpergewichtsretardierung und die Lebergewichte waren in allen männlichen Behandlungsgruppen sowie bei Weibchen nach 300 und 700 ppm erhöht, die Ovariengewichte nach 700 ppm reduziert. Die Lebergewichtszunahme war bei den Männchen während der Nachbeobachtungszeit reversibel, nicht jedoch bei den Weibchen.

Basierend auf den Lebergewichtseffekten ließ sich für Männchen kein NOAEL ermitteln, bei Weibchen lag er bei 50 ppm (10).

4. 13-Wochen-Studie an Ratten, 0 - 5 - 10 - 300 ppm (11)

In einer subchronischen Studie wurden je 10 männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten über 13 Wochen 6 Stunden pro Tage, 5 Tage pro Woche gegenüber folgenden Konzentrationen ganzkörperexponiert: 0 (Kontrolle, gefilterte Luft) - 5 - 10 - 300 ppm nominal und analytisch. Je weitere 10 männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten der Kontrolle und der höchsten Dosisgruppe wurden nach 13wöchiger Exposition 4 Wochen nachbeobachtet.

Ergebnis: Bei den Weibchen waren nach 300 ppm die Lebergewichte um 28% erhöht. Während der Nachbeobachtungszeit erwies sich dieser Effekt als reversibel.

Basierend auf den Effekten auf die Lebergewichte ergibt sich bei Weibchen in dieser Studie ein NOAEL von 10 ppm, bei den Männchen von 300 ppm (11).

5. Orientierende 28-Tage-Studie zu Lebereffekten an verschiedenen Spezies bei 700 ppm (12)

   Im Rahmen einer orientierenden Untersuchung zur Frage einer Speziesspezifität der Lebereffekte wurden je 5 männliche und weibliche New Zealand White Kaninchen, je 10 männliche und weibliche Syrische Goldhamster, Hartley-Meerschweinchen und CD-1 Swiss Mäuse 6 Stunden täglich, 7 Tage pro Woche über 28 Tage gegenüber folgenden Konzentrationen ganzkörperexponiert: 0 (Kontrolle, gefilterte Luft) - 700 ppm nominal, 697 ppm analytisch.

   Ergebnis: Absolute und relative Lebergewichte der behandelten männlichen und weiblichen Mäuse sowie weiblichen Hamster waren signifikant erhöht. Die Lebergewichte der behandelten Meerschweinchen und Kaninchen beiderlei Geschlechts sowie der männlichen Hamster entsprachen denen der Kontrolle. Histologische Veränderungen oder sonstige behandlungsbedingte Effekte ergaben sich nicht (12).

6. 28-Tage-Studie an Ratten zur Enzyminduktion in der Leber

   D4 erwies sich in einer Inhalationsstudie über 28 Tage (6 h/d, 5 d / Woche) an männlichen und weiblichen Fischer 344-Ratten in Konzentrationen von 70 und 700 ppm als starker Induktor vom Phenobarbital-Typ des Phase I-Metabolismus in der Leber (CYP2B1/2), während die Testosteron-6-beta-Hydroxylase (CYP3A1/2) und die Epoxidhydrolase nur 2-3fach und die UDP-Glucuronosysltransferase nicht wesentlich induziert war (13-15).

Toxikokinetik nach Inhalation:

1. In einer Studie mit akuter Kopf-/Nasen-Exposition wurden Gruppen von je 50 männlichen und weiblichen Fischer 344 Ratten über 6 Stunden gegenüber folgenden ^{14}C-D4 Konzentrationen Kopf-/Nasen-exponiert: 7 – 70 – 700 ppm nominal (7,52 – 70,4 – 716 ppm analytisch). Bei Männchen und Weibchen wurden unabhängig von Dosis und Geschlecht ca. 5,0 bis 5,5 % des ^{14}C-D4 retiniert. Die Radioaktivität verteilte sich rasch in die Gewebe, speziell in das Fett und wurde von dort ähnlich schnell wie oder etwas langsamer als vom Plasma eliminiert. Maximale Konzentrationen der Radioaktivität im Blut, Plasma und allen Geweben (mit Ausnahme Fett) traten zwischen Ende der Exposition und 3 Stunden nach Exposition auf. Im Fett blieben maximale Konzentrationen bis zu 48 Stunden nach Exposition. Die Halbwertszeiten der Radioaktivität reichten von 68 Stunden im Plasma bis 154 Stunden in der Haut (Mittelwerte von Männchen und Weibchen über alle Konzentrationen), mit der Ausnahme der Hoden, wo eine mittlere Halbwertszeit von 273 Stunden kalkuliert wurde. Der Anstieg der Radioaktivität in den Geweben war überwiegend proportional oder weniger als proportional zum Anstieg der Expostionskonzentrationen. Eine

Ausnahme bildete hier speziell das Fettgewebe, wo ein überproportionaler Anstieg in den AUC-Werten zu verzeichnen war. Die Ausscheidung der Radioaktivität erfolgte hauptsächlich via Lunge und Nieren, deutlich weniger über die Faeces. Im Intervall 0 bis 12 Stunden nach Exposition war die Elimination der Radioaktivität am schnellsten, danach prolongiert bis zu 168 Stunden. Bei den Weibchen, nicht jedoch bei den Männchen, hatte die Höhe der Dosis einen Einfluß auf die Eliminationsroute: in der höchsten Konzentration wurde mehr über die Lunge ausgeatmet und weniger mit dem Urin ausgeschieden (16).

2. In einer Studie zur subakuten Inhalation wurden Gruppen von je 50 männlichen und weiblichen Fischer 344 Ratten täglich 6 Stunden an 14 aufeinander folgenden Tagen gegenüber folgenden Konzentrationen markiertem D4 exponiert: 7 - 700 ppm nominal (6,81 - 699/707 ppm analytisch). Die retinierte Radioaktivität reichte von 4,38 bis 6,14 %. Sie wurde rasch durch die Gewebe, besonders durch das Fett aufgenommen und mit einer mittleren Halbwertszeit von 56 ± 10 Stunden etwas langsamer eliminiert als vom Plasma. Hohe Aktivitäten wurden im Respirationstrakt (Nasenschleimhaut und Lunge) gemessen. Vergleichsweise niedrige AUC- und Cmax-Werte wurden in den Reproduktionsorganen, etwas höhere Werte in Leber, Thymus, Lunge und insbesondere Fett gemessen. Der Anstieg der Radioaktivität in Blutplasma und allen Geweben war proportional oder unterproportional zur Expositionshöhe. Mit Ausnahme des Fettes scheint das Eliminationsprofil der Radioaktivität multiphasisch zu sein, charakterisiert durch eine initiale relativ schnelle Abnahme bis zu 24 Stunden nach Exposition, gefolgt von einer langen terminalen Eliminationsphase (mit mittleren Halbwertszeiten von 56 bis 253 Stunden). Das Geschlecht hatte keinen offenkundigen Einfluß auf Blut-, Plasma- und Geweberadioaktivität. Basierend auf normalisierten Werten betrug die Wiederfindungsrate der Radioaktivität in den Exkreta 89,2 bis 92,8 %: im Urin 37,4 bis 40,0 %, in den Faeces 12,6 bis 19,1 %, in der Ausatmungsluft 25,9 bis 35,4 %. Auch in den Exkreta ließ sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern nachweisen. Die Höhe der Dosis hatte einen Einfluß auf die Eliminationsroute: bei der höchsten Konzentration wurden signifikant höhere Anteile der Radioaktivität über die Lunge zu Lasten des Gastrointestinalstrakts eliminiert. Die Höhe der Dosis hatte keinen Effekt auf die Wiederfindungsraten im Urin (17).

3. In einer Inhalationsstudie am Menschen wurden 12 gesunde Freiwillige (25-49 Jahre alt) in 2 getrennten Experimenten mit jeweils 10 ppm (122 mg / m^3) D4 1 Stunde lang exponiert (abwechselnd zweimal 10 min körperliche Belastung und 3 Ruhepausen). Die mittlere Inhalationsmenge von D4 betrug in den 2 Experimenten 137 +/- 25 mg, die mittlere Aufnahmemenge 11 +/- 3 mg, was einem Depositionsanteil in der Lunge von 8% entspricht (Ratte unter vergleichbaren Bedingungen: 5%). Messungen von D4 im Plasma ergaben eine mittlere maximale Konzentration von 79 ng/g Plasma. Die Clearance im Blut verlief nichtlinear mit einer mittleren Halbwertszeit von ca. 6,5 Std. während der ersten 24 Stunden, also deutlich schneller als bei der Ratte nach vergleichbarer inhalativer Exposition. Der über die Lunge abgeatmete Anteil des aufgenommenen D4 war über den Zeitraum von 24 h mit ca. 24% bei den Probanden vergleichbar hoch wie bei der Ratte (27%) (18).

Gentoxizität und Kanzerogenität:

D4 erwies sich in allen mikrobiellen Tests auf Gentoxizität mit den üblichen Stämmen von Salmonella typhim., mit Saccharomyces cerevisiae und E. coli mit und ohne S9-Mix als negativ.

Der Genmutationstest mit Maus-Lymphomzellen Fischer L5178Y verlief negativ. Der Chromosomenaberrationstest mit dieser Zell-Linie und der SCE-Test ergaben zwar jeweils bei einer von mehreren Dosierung ein positives Ergebnis, eine Dosisabhängigkeit war jedoch nicht nachweisbar; beide Tests wurden dementsprechend als negativ gewertet (19).

Ein Chromosomenaberrationstest mit CHO-Zellen mit und ohne S9-Mix in Konzentrationen bis zu 0,03 mg/ml D4 ergab keinen signifikanten Anstieg oder eine Dosisabhängigkeit im Vergleich zu den Kontrollen (20).

Ein Chromosomenaberrationstest im Knochenmark von männlichen und weiblichen Sprague Dawley-Ratten wurde nach 5-tägiger Inhalation von D4 (6 h/d) mit 0 und 700 ppm durchgeführt. Körpergewichtsentwicklung der männlichen und Körpergewichte der weiblichen Tiere waren im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht vermindert. 6 h und 24 h nach Expositionsende waren die Chromosomenaberrationen bei den männlichen Tieren mit 1% bzw. 1,2% (Kontrollen 0,4%), bei den weiblichen Tieren mit jeweils 1,2% (Kontrollen 0,8%) erhöht. Alle genannten Werte lagen jedoch im Bereich der historischen Kontrollen (21).

In der Literatur wird ferner ein unveröffentlichter Dominant-Letal-Test mit Dosierungen von 100, 500 und 1000 mg/kg/Tag an Ratten mit negativem Ergebnis erwähnt (1-3).

Untersuchungen zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

Zusammenfassend liegen keine Hinweise vor, die auf ein gentoxisches Potential von D4 schließen lassen.

Reproduktionstoxizität:

Studien zur Entwicklungstoxizität:

1. Inhalationsstudie an Ratten (Tabelle 1) (22)

   Je 30 trächtige Sprague-Dawley Weibchen wurden vom Tag 6 bis 15 der Trächtigkeit täglich 6 Stunden gegenüber folgenden Konzentrationen ganzkörperexponiert: 0 (Kontrolle, gefilterte Luft) - 100 - 300 - 700 ppm. Am 20. Tag der Gestation erfolgte Schnittentbindung.

   Ergebnis: Die Körpergewichtszunahme und die Futteraufnahme waren nach 700 ppm signifikant um jeweils ca. 15% reduziert. Es ergaben sich keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen (22).

   Eine Dosisfindungsstudie mit 0 - 10 - 100 - 300 - 700 ppm und 6 Tieren pro Gruppe ergab ähnliche Ergebnisse (23).

2. Studie an Kaninchen mit oraler Applikation (Tabelle 2) (24)

In einer Dosisfindungsstudie zur Teratogenität an Kaninchen mit oraler Applikation wurden je 6 besamte weibliche New Zealand White Kaninchen einmal täglich vom 7. bis 19. Tag der Trächtigkeit folgende Dosierungen mit der Magensonde appliziert: 0, 50, 100, 500, 1000 mg/kg KG. Die Schnittentbindung erfolgte am Tag 29. Ergebnis: Ein Tier der 500mg/kg-Gruppe starb vorzeitig. Ab 100 mg/kg waren Futteraufnahme und Defäkation vermindert. Ab 500 mg/kg wurden Gewebe und/oder rote Flüssigkeit in den Kotschalen (oft korreliert mit Aborten) und mukoider Stuhl beobachtet. Verfärbungen der Anogenitalregion und Haarverlust traten vermehrt nach 1000 mg/kg auf. Die Körpergewichte waren in allen Behandlungsgruppen signifikant reduziert: vom 7. - 19. Tag nahmen die behandelten Tiere in aufsteigender

Dosierung durchschnittlich 166, 255, 477 bzw. 451 g , d.h. bis zu ca. 10% ab, verglichen mit lediglich 41 g bei der Kontrollgruppe. Die Futteraufnahme war ebenfalls insbesondere nach 500 und 1000 mg/kg (z.T. drastisch auf 16,2 bzw. 24,4 g/Tier/Tag verglichen mit 125 g/Tier/Tag bei Kontrollen) reduziert. Nach 500 und 1000 mg/kg kam es zu 5 bzw. 4 Aborten. Der postimplantative Verlust war nach 1000 mg/kg - bei den 2 verbliebenen Tieren - im Vergleich zur Kontrollgruppe verdoppelt, die Anzahl lebender Feten und das Gewicht des Uterus vermindert (24).

3. Inhalationsstudie an Kaninchen (Tabelle 3) (25)

Gruppen von je 20 besamten weiblichen New Zealand White Kaninchen wurden vom Tag 6 bis 18 der Gestation täglich 6 Stunden gegenüber folgenden Konzentrationen ganzkörperexponiert: 0 (Kontrolle, gefilterte Luft) - 100 – 300 - 500 ppm nominal (100 - 300 - 501 ppm analytisch). Die Schnittentbindung erfolgte am Tag 29. Ergebnis: Bei 500 ppm war die maternale Futteraufnahme zwischen dem 6. und 12 Tag nach der Verpaarung in der höchsten Dosierung um bis zu. 20% signifikant reduziert. Die mittleren Postimplantationsverluste waren bei den behandelten Tieren gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht und lagen im Bereich der historischen Kontrollen. Weitere Hinweise auf Schädigungen der Frucht inklusive teratogene Wirkungen ergaben sich nicht (25).

4. Weitere orientierende Studien zur Teratogenität an Kaninchen mit oraler Verabreichung:

Im IUCLID Datensatz (1) existieren zwei weitere Studien zur Teratogenität, die offensichtlich orientierenden Charakter hatten. In der einen Studie wurden besamte weibliche New Zealand White Kaninchen vom Tag 5 bis Tag 18 der Trächtigkeit mit 100 mg/kg per Magensonde behandelt.

In der anderen Studie wurde D4 in Konzentrationen von 0 - 0,5 - 1,0 - 2,5 % in der Diät (entsprechend ca. 150 - 300 - 750 mg/kg KGW/Tag) vom Tag 6 bis 19 der Trächtigkeit an New Zealand White Kaninchen verfüttert. Bei beiden Studien wurden offensichtlich keinerlei maternale und fetale Effekte gefunden. Einzelheiten zu den Untersuchungen liegen jedoch nicht vor (26, 27).

1-Generationsstudien:

Es liegen mehrere 1-Generationen-Inhalationsstudien an Sprague-Dawley-Ratten im Konzentrationsbereich 0 bis 700 ppm vor. Bis zu 700 ppm kann D4 gasförmig appliziert werden, oberhalb dieser Konzentration setzt Aerosolbildung ein.

1. 1-Generationsstudie mit männlichen und weiblichen Ratten, 0 - 70 - 700 ppm (Tabelle 4) (28)

   Je 20 männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten wurden täglich über 6 Stunden mindestens 28 Tage vor der Verpaarung, während der Verpaarung, anschließend bis zum Tag 21 der Trächtigkeit und vom Tag 4 bis Tag 21 der Laktation, die F_1-Generation vom Tag 21 bis 28 postnatal mittleren analytischen Konzentrationen von 0 (Kontrolle, gefilterte Luft), 70 bzw. 700 ppm exponiert. Ergebnis: Nach 700 ppm wurden rote Verfärbungen um Nase und Augen beobachtet, die Futteraufnahme war vorübergehend reduziert (je 10 % bei Männchen in Woche 3 und Weibchen in Woche 1 der Behandlung) wie auch die Körpergewichtszunahme der Männchen und Weibchen während verschiedener Behandlungsintervalle (bei Männchen um 32 % von Woche 1 bis 3 vor Verpaarung und bei Weibchen um 42 % in Woche 1 vor der Verpaarung und 25% vom 14. bis 20. Gestationstag). Nach 700 ppm war die Zahl der Implantationsstellen mit 13,5 pro Tier signifikant reduziert, lag aber im Bereich der historischen Kontrollen (11,0-16,9 pro Tier). Die mittlere Wurfgröße war ebenfalls statistisch signifikant vermindert (11,6 pro Wurf; historische Kontrollen: 11,7-15,9 pro Wurf). Postimplantationsverluste (1,7 pro Tier) waren in der 700 ppm-Gruppe signifikant erhöht, lagen aber im Bereich der historischen Kontrollen (0,0-2,3 pro Tier). Sämtliche übrigen reproduktionsrelevanten Parameter waren unbeeinflußt (28).

2. 1-Generationsstudie mit männlichen und weiblichen Ratten bei 700 ppm (Tabelle 5) (29)

   Zur Abklärung der Effekte in der ersten Studie wurde die Inhalationsstudie mit einer 700 ppm-Gruppe wiederholt. Zwei gleich große, mit gefilterter Luft exponierte Kontrollgruppen wurden mitgeführt, um mögliche biologische Streuungen besser zu beherrschen. Je 22 männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten wurden täglich über 6 Stunden an mindestens 28 aufeinander folgenden Tagen vor der Verpaarung, während der Verpaarung und bis zum Ende der Verpaarungszeit (Männchen) bzw. Tag 20 der Trächtigkeit (Weibchen) exponiert. Die Sektion der Muttertiere erfolgte am Laktationstag 4. Ergebnis: In der Behandlungsgruppe hatten die Tiere rote Verfärbungen um die Nasen, die Weibchen braunen Vaginal-Ausfluß. Die Körpergewichtszunahmen (um ca. 32 % während Wochen 1 bis 3 vor Verpaarung sowie ca. 15 % vom Tag 0 bis 20 der Trächtigkeit) und zeitweise auch Futteraufnahme (5 - 19 % in den Wochen 1, 2 und 4 vor der Verpaarung und ca. 10% während Gestationstag 0 bis 7) waren bei den Weibchen reduziert. Bei 700 ppm war die Anzahl der Implantationsstellen (10,8 pro Tier; historische Kontrollen: 11,0-16,9) und der Corpora lutea signifikant gegenüber den beiden Kontrollgruppen reduziert. Postimplantative Verluste waren signifikant erhöht (1,5 pro Tier),

lagen aber im Bereich historischer Kontrollen (0,0-2,3). Die mittlere Wurfgröße lebender Tiere war nach 700 ppm signifikant reduziert (8,7 pro Wurf; Kontrollgruppen: 14,6 und 13,2; historische Kontrollen: 11,7-15,9 pro Wurf). Die Ergebnisse der ersten Studie wurden somit bestätigt. Ferner war die Viabilität der Jungtiere am 1. und am 4. postnatalen Tag in der 700 ppm-Gruppe signifikant vermindert, bewegte sich aber im Bereich historischer Kontrollen. Alle anderen reproduktionsrelevanten Parameter sowie die Organgewichte blieben unbeeinflusst (29).

3. 1-Generationsversuch an männlichen Ratten, 0 - 70 - 300 – 500 - 700 ppm (Tabelle 6) (30)

   Gruppen von je 22 männlichen Sprague-Dawley Ratten wurden mindestens 70 aufeinander folgende Tage vor der Verpaarung und während der Verpaarung täglich über 6 Stunden gegenüber folgenden Konzentrationen ganzkörperexponiert: 0 (Kontrolle, gefilterte Luft) - 70 - 300 - 500 - 700 ppm nominal (71 - 300 - 492 - 694 ppm analytisch). Die Weibchen wurden analog gefilterter Luft mindestens 21 Tage vor Verpaarung, während der Verpaarung und bis Tag 20 der Gestation exponiert. Die Sektion der Jungtiere erfolgte am Tag 4 postnatal.

   Ergebnis: Nach 700 ppm rote Verfärbungen um die Nase, erhöhte Leber-, Nieren- und Schilddrüsengewichte; auch nach 500 ppm erhöhte Lebergewichte. In der höchsten Dosisgruppe war die Zahl tot geborener Föten erhöht, ferner waren die Körpergewichte am 1. und am 4. postnatalen Tag leicht erniedrigt. Statistische Analysen ergaben keine Signifikanz. Alle anderen Parameter zur Fertilität und Entwicklung blieben unbeeinflusst (30)

4. 1-Generationsversuch an männlichen Ratten, 0 - 500 - 700 ppm (Tabelle 7) (31)

   Je 40 männliche Sprague-Dawley Ratten wurden 6 Stunden täglich mindestens 70 Tage vor der Verpaarung, während der Verpaarung und bis zum Versuchstag 113 gegenüber folgenden Konzentrationen ganzkörperexponiert: 0 (Kontrolle, gefilterte Luft) - 500 - 700 ppm nominal (500 - 693 ppm analytisch). Je 40 Weibchen wurden gegenüber gefilterter Luft 6 Stunden täglich, mindestens 21 Tage vor der Verpaarung, während der Verpaarung, und bis Versuchstag 113 exponiert.

   Ergebnis: Nach 700 ppm rötliche Verfärbung um die Nase, in der 1. Versuchswoche reduzierte Körpergewichtszunahme (11 %) und Futteraufnahme (7 %), keine adversen Effekte auf die F_1-Generation (31).

5. 1-Generationsstudie mit weiblichen Ratten, 0 - 70 - 300 - 500 - 700 ppm (Tabelle 8) (32)

Je 22 weibliche Sprague-Dawley Ratten wurden täglich 6 Stunden an mindestens 70 aufeinander folgenden Tagen vor der Verpaarung, während der Verpaarung bis Gestationstag 21 sowie während der Laktationstage 3 bis 21, wie auch die F_1-Generation von Tag 21 bis 27 postnatal gegenüber folgenden Konzentrationen ganzkörperexponiert: 0 (Kontrolle, gefilterte Luft) - 70 - 300 - 500 - 700 ppm nominal (72 - 302 - 498 - 700 ppm analytisch). Die männlichen Tiere blieben gänzlich unbehandelt. Die Sektion der F_0-Weibchen erfolgte am Tag 21, die der F_1-Generation am Tag 28 postnatal.

Ergebnis: Ab 300 ppm rötliche Verfärbungen um die Nase /oder Mund und/oder Augen; zeitweise reduzierte Körpergewichtszunahme der Muttertiere nach 500 und 700 ppm (bis 24 %/Woche 1, bis 28 %/Woche 4); signifikant niedrigere Körpergewichte (5 - 7 %) vom Gestationstag 14 bis Laktationstag 14 nach 700 ppm; erhöhte Lebergewichte ab 300 ppm. Nach 700 ppm reduzierte Zahl von Implantationsstellen (12,3; Kontrollen: 14,5; historische Kontrollen: 11,0-16,9); mehr Postimplantationsverluste (1,9 pro Tier) als in Kontrollen (0,9; historische Kontrollen: 0,0-2,3); Durchschnittsgröße lebender Würfe (9,9 pro Wurf; Kontrollen: 13,5; historische Kontrollen: 11,7-15,9) und mittlere Anzahl von Jungtieren (10,4 pro Wurf; Kontrollen: 13,6) nach 700 ppm vermindert. Alle diese reproduktionstoxischen Abweichungen gegenüber Kontrollen waren statistisch signifikant (32).

6. 1-Generationsstudie an weiblichen Ratten mit Untersuchungen verschiedener Phasen (Tabellen 9-12) (33)

Gruppen von je 24 weiblichen Sprague-Dawley Ratten wurden 6 Stunden täglich an 28 aufeinander folgenden Tagen vor der Verpaarung, während der Verpaarung und der Gestation bis Tag 19 gegenüber folgenden Konzentrationen ganzkörperexponiert: 0 (Kontrolle, gefilterte Luft)- 70 - 300 - 500 - 700 ppm nominal (72 - 301 - 503 - 698 ppm analytisch) die Männchen blieben gänzlich unbehandelt. Schnittentbindung erfolgte am Gestationstag 20. Dieser Teil der Studie wird als “overall phase“ bezeichnet (Tabelle 9).

- In einem weiteren Teil der Studie, der als *“ovarian phase“* bezeichnet wurde, wurden insgesamt 60 Weibchen gegenüber nominal 700 ppm (analytisch 702 ppm) an 28 aufeinander folgenden Tagen, beginnend 31 Tage bis 3 Tage vor der Verpaarung, 6 Stunden täglich ganzkörperexponiert. Die Größe der gegenüber gefilterter Luft exponierten Kontrollgruppe war 30 Tiere. Die Männchen blieben gänzlich unbehandelt. Schnittentbindung erfolgte am Gestationstag 20 *(Tabelle 10)* .
- In einem als *“fertilization phase“* bezeichneten Teil der Studie wurden 60 weibliche Sprague-Dawley Ratten 6 Stunden täglich gegenüber nominal 700 ppm (analytisch 696 ppm) täglich vom 3. Tag vor der Verpaarung, während der Verpaarung sowie bis Gestationstag 3 exponiert. Schnittentbindung erfolgte am Gestationstag 20. Die Größe der Kontrollgruppe betrug 30 Tiere. Männchen blieben gänzlich unbehandelt *(Tabelle 11)*.

- In einer als *"implantation phase"* bezeichneten Teilstudie wurden je 24 verpaarte Weibchen 6 Stunden täglich vom 2. - 5. Gestationstag gegenüber folgenden Konzentrationen ganzkörperexponiert: 0 (Kontrolle, gefilterte Luft) - 700 ppm nominal (702 ppm analytisch). Schnittentbindung erfolgte am Gestationstag 20 *(Tabelle 12)*.
- Von einer Reihe von analog exponierten Satellitengruppen der verschiedenen Phasen (Ausnahme "overian phase") wurden zudem an verschiedenen Tagen Blut-, Fett- und Leberproben asserviert.

Effekte (alle Angaben signifikant, wenn nicht anders angegeben): *'Overall phase' (Tabelle 9):*

- Körpergewicht oder Körpergewichtsentwicklung und Futterverbrauch bei 300, 500 und 700 ppm in der ersten Woche der Exposition vermindert (Gewichtsdifferenzen zur Kontrollgruppe 7 g, 12 g bzw. 10 g), später weitgehend normalisiert. Verminderte Körpergewichtsentwicklung gegen Ende der Schwangerschaft bei 700 ppm zumindest teilweise verursacht durch Intrauterinverluste.
- Uterusgewichte bei 700 ppm vermindert; tendenziell auch bei 500 ppm, aber nicht signifikant.
- Nebennierengewichte bei 700 ppm erhöht (toxikologische Bedeutung des Befunds unklar).
- Corpora lutea bei 300, 500 und 700 ppm vermindert.
- Implantationsstellen bei 500 und 700 ppm vermindert.
- Postimplantationsverluste bei 700 ppm erhöht; werden von den Autoren als substanzbedingt eingestuft, obwohl wegen starker Streuung nicht statistisch signifikant.
- Gesamtzahl der Lebendgeborenen bei 500 und 700 ppm vermindert. Auf Basis % pro Wurf allerdings keine Signifikanz: 88,7% bzw. 83,4% gegenüber 92,3% in Kontrollgruppe; Bereich historischer Kontrollen: 86,5-97,8%.

'Ovarian phase' (Tabelle 10) :

- Bei 700 ppm Körpergewichtsverlust in Expositionswoche 1, einhergehend mit verringertem Futterverbrauch in Expositionswoche 1 und 2. Diese Parameter normalisierten sich im Laufe der Exposition und bis zum Ende der Schwangerschaft.
- Organgewichte, Zahl der Corpora lutea und intrauterine Überlebensrate (Zahl der Implantationsstellen, frühe und späte Resorptionen, Zahl der Lebendgeborenen) bei 700 ppm unbeeinflusst.

'Fertilization phase' (Tabelle 11):

- Bei 700 ppm Körpergewichtsverlust während der 3 Tage Exposition vor der Verpaarung (vermindert (Gewichtsdifferenz zur Kontrollgruppe 6 g); Körpergewichtsentwicklung in den Tagen 0 bis 4 der Schwangerschaft expositionsbedingt vermindert, anschließend teilweise kompensiert. Futterverbrauch expositionsbedingt vermindert, anschließend teilweise kompensiert. Körpergewicht bis zum Ende der Schwangerschaft leicht vermindert, zumindest teilweise bedingt durch verringerte Zahl der Lebendgeburten. Uterusgewichte offensichtlich aus demselben Grund vermindert.
- Ovargewichte bei 700 ppm vermindert, alle anderen Organgewichte unbeeinflusst.
- Corpora lutea und intrauterine Überlebensrate bei 700 ppm vermindert. Zahl der Implantationsstellen vermindert, postimplantative Verluste erhöht (ausschließlich durch frühe Resorptionen), Zahl der Lebendgeborenen (Gesamtzahl und auf Basis % pro Wurf) vermindert.

'Implantation phase' (Tabelle 12):

- Bei 700 ppm Körpergewicht expositionsbedingt am Tag 0-6 der Schwangerschaft und Futterverbrauch während der Exposition vermindert (Gewichtsdifferenz zur Kontrollgruppe 17 g); beides später teilweise kompensiert.
- Alle anderen reproduktionstoxikologischen Parameter unbeeinflusst.

Schlußfolgerung: Die Effekte nach Exposition im Zeitraum 3 Tage vor der Verpaarung bis Gestationstag 3 waren sehr ähnlich denen nach Exposition von Tag 28 vor Verpaarung bis Gestationstag 19. Keine Effekte treten auf wenn die Exposition 3 Tage vor Verpaarung beendet wurde, woraus auf eine rasche Reversibilität der Effekte geschlossen werden kann (33).

2-Generationenstudie an Ratten mit inhalatorischer Exposition (34, 43)

In einer z. Zt. in der Auswertungsphase befindlichen Studie wurden je 30 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten 6 Stunden täglich gegenüber folgenden Konzentrationen in der Atemluft exponiert: 0 (Kontrolle, gefilterte Luft) - 70 - 300 - 500 - 700 ppm. Die Exposition der F_0-Generation begann etwa im Alter von 40 - 50 Tagen und erfolgte an mindestens 70 aufeinander folgenden Tagen vor der Verpaarung. Bei den Männchen wurde sie in der F_0- und F_1-Generation auch während aller Verpaarungsperioden bis zum Tag vor der Sektion fortgesetzt. Bei den Weibchen der F_0-Generation erfolgte sie bis zum Gestationstag 20 und wurde wieder fortgesetzt, beginnend mit Laktationsstag 5. Die F_1-Weibchen wurden, beginnend mit dem Alter von 21 - 22 Tagen, bis zur Verpaarung, während der Verpaarung, und bis Gestationstag 20 exponiert, anschließend wieder von Laktationstag 5 bis zum Tag vor der Sektion. Die F_1-Generation (Männchen und Weibchen) wurden nach der Erstverpaarung kontinuierlich weiter exponiert und im Alter von 189 Tagen erneut verpaart. Nach dieser erneuten Verpaarung wurden exponierte Männchen mit naiven

oder nicht-exponierten Weibchen verpaart. Neben den üblichen umfangreichen Parametern zur Reproduktionstoxizität wurden zusätzlich Untersuchungen zur Neuro-/Verhaltenstoxizität in F1- und F2-Generation durchgeführt.

Ergebnis: Bei den Männchen der F_0-Generation waren nach 500 und 700 ppm die Nieren- und Lebergewichte signifikant erhöht, bei den Weibchen ebenfalls die Lebergewichte und (fraglich) auch die Schilddrüsengewichte. Bei den F_1-Männchen waren ab 500 ppm die Lebergewichte und (fraglich) auch die Nierengewichte erhöht. Die F_1-Weibchen hatten erhöhte Nieren- und Hypophysen-Gewichte nach 700 ppm und erhöhte Lebergewichte ab 500 ppm. Die Entwicklung der F_1- und F_2-Generation war in keiner Konzentration beeinflußt, ebensowenig waren Effekte im Rahmen der Untersuchungen zur Neuro-/Verhaltenstoxizität vorhanden.

Sowohl in der F_1- als auch in der F_2-Generation war ab 500 ppm die mittlere Wurfgröße reduziert. Bei einigen Weibchen der F_1-Generation dieser Konzentrationen ergaben sich Hinweise auf Störungen im Östrus-Zyklus (verlängerter Diöstrus). Die Anzahl an Tieren mit erfolgreicher Verpaarung war nach 700 ppm bei der ersten Verpaarung (Alter ca. 105 Tage) in der F_1-Generation reduziert. Die erneute Verpaarung im Alter von 189 Tagen ergab eine Reduktion der Anzahl der Tiere mit erfolgreicher Verpaarung ab 500 ppm. Die Verpaarung von F_1-Männchen mit nicht-exponierten Weibchen hatte keinen Einfluß auf die Verpaarung und Fertilität. Der vorgenannte Effekt ist konsistent mit der Erfahrung, daß weibliche Ratten mit einem verlängertem Diöstrus sich nicht verpaaren (34).

NOAEL parental: voraussichtlich 300 ppm
NOAEL $F_{1/2}$-Jungtiere: voraussichtlich 300 ppm

Untersuchungen zur Frage hormoneller Wirkungen von D4 an Ratten:

1. Untersuchungen auf östrogene Wirkungen von Organosiloxanen an ovariektomierten Wistar-Ratten (35)

   In einer vergleichenden Untersuchung an 32 Organosiloxanen wurden nicht geschlechtsreife weibliche Wistar-Ratten bilateral ovariektomiert. Gruppen von je 6 Tieren erhielten die (nicht spezifizierten) Dosierungen (formuliert in Sesamöl) per Magensonde verabreicht. Für unterschiedliche Endpunkte (Uterusgewicht, Uterushyperämie, Histopathologie) wurden unterschiedliche Testserien aufgelegt. Für die Bestimmung der uteriellen Hyperämie wurden die Testsubstanzen einmalig an Gruppen von jeweils 6 Tiere verabreicht, die nach 3, 6, 24 und 48 Stunden (nach zufälliger Auswahl) seziert wurden. Für das Uterusgewicht wurden die Tiere einmal täglich über drei Tage appliziert und 24 Stunden nach der letzten Behandlung seziert. Für histopathologische Untersuchungen wurden die Tiere mit dreimaliger Behandlung herangezogen.

   Ergebnis: In einer Skala von relativen Aktivitäten von 0 (= kein Effekt) bis + 4 (Zunahme des Uterusgewichts gleich oder größer als die Östrogen-Kontrolle) hatte D4 eine relative Aktivität von + 1 (statistisch nicht signifikante Zunahme von weniger als 20 %) (35).

2. Untersuchungen auf östrogene und antiöstrogene Wirkungen von D4 bei nicht geschlechtsreifen weiblichen Sprague-Dawley und Fischer 344-Ratten (36)

   Gruppen von je 12 nicht geschlechtsreifen, Sprague-Dawley und Fischer 344 Weibchen im Alter von 18 (Sprague-Dawley) bzw. 21 (Fischer 344) Tagen erhielten D4 einmal täglich an 4 aufeinander folgenden Tagen in Dosierungen von 0 (Sesamöl Vehikel-Kontrolle) - 10 - 50 - 100 - 250 - 500 - 1000 mg/kg/KGW mit der Magensonde verabreicht. Drei positive Kontrollsubstanzen mit östrogener Wirkung [Ethinylestradiol (EE), Diethylstilbestroldipropionat (DES-DP), Coumestrol (CE)] wurden jeweils in 4 unterschiedlichen Dosierungen analog verabreicht (CE nicht an Fischer 344).

   Zur Feststellung antiöstrogener Wirkungen wurden außerdem vier Gruppen beider Rattenstämme mit Kombinationen von D4 (500 mg/kg) plus EE (1-3-10-30 µg/kg) bzw. das Antiöstrogen ICI 182,780 (ICI 3 mg/kg) plus EE (1-3-10-30 µg/kg) behandelt.

   Ergebnis: Ab 250 mg/kg D4 waren die Körpergewichte bei beiden Rattenstämmen signifikant und dosisabhängig reduziert. Die Lebergewichte waren signifikant erhöht ab 250 mg/kg bei den Sprague-Dawley Ratten, ab 100 mg/kg bei den Fischer 344 Ratten. Absolute und relative Uterusgewichte waren signifikant erhöht bei beiden Ratten-Stämmen ab 250 mg/kg. Jeweils eins von zehn Tieren der Dosisgruppe 1000 mg/kg beider Stämme hatte eine Uterusschwellung, und die Epithelzellhöhe im Uterus war ab 250 mg/kg in beiden Stämmen erhöht. Verglichen mit EE und DES-DP war D4 bezogen auf 50 % der maximalen Response ca. 1,2- bzw. 25-millionenfach weniger potent bei Sprague-Dawley bzw. Fischer 344 Ratten. Außerdem zeigte D4 eine schwache antiöstrogene Wirkung indem es die EE-induzierte Uterusgewichtszunahme teilweise blockierte (36).

Bewertung der Ergebnisse zur Reproduktionstoxizität:

1. Toxische Effekte bei den Elterntieren:

   In toxikokinetischen Studien zeigte sich, dass aufgrund der nur mäßig schnellen, teilweise verzögerten Elimination von D4 nach längerer inhalativer Aufnahme, z. B. über mehrere Wochen, mit Substanzakkumulation in Geweben von Ratten zu rechnen ist.

   In den Reproduktionsstudien sowie in mehreren subakuten und subchronischen Inhalationsstudien an Fischer 344- und Sprague-Dawley-Ratten wurden folgende Effekte bei erwachsenen Tieren gefunden, die bei der Gewichtung der reproduktionstoxischen Befunde berücksichtigt werden müssen:

   - Gering bis mäßig vermindertes Körpergewicht bzw. verminderte Körpergewichtsentwicklung, in der Regel als Folge verringerter Futteraufnahme ab ca. 500 ppm, mitunter auch ab 300 ppm; meist besonders zu Beginn der Exposition besonders ausgeprägt, im weiteren Verlauf oftmals weitgehend kompensiert oder normalisiert.

- In einzelnen Studien leichte hämatologische und klinisch-biochemische Effekte ab ca. 400 ppm, ohne dass eine Dosisabhängigkeit feststellbar wäre.
- Erhöhte Lebergewichte bei männlichen und weiblichen Tieren ab ca. 300 ppm, in einzelnen Studien auch ab 100 ppm; weibliche Tiere meist empfindlicher als männliche. Leichte bis mäßige zelluläre und subzelluläre Veränderungen, Induktion von Enzymen des Fremdstoffmetabolismus in der Leber.
- In einzelnen Studien, aber nicht durchgängig, ab 700 ppm Nebennierengewichte erhöht, Thymusgewichte leicht vermindert.
- In einzelnen Studien, aber nicht durchgängig , ab ca. 700 ppm Ovariengewichte vermindert (Atrophie), Mucifikation der Vagina; beides Hinweise auf Änderungen im Östruszyklus.

2. Bewertung der Toxizitätsdaten zur Fertilität:

In einem Konzentrationsbereich, in dem mehr oder minder deutlich leichte bis mäßige allgemeintoxische und organtoxische Effekte bei der Elterngeneration zu beobachten waren, treten überwiegend bei 700 ppm und gelegentlich ab 300 ppm oder 500 ppm offensichtlich eine verminderte Anzahl von Corpora lutea und Implantationsstellen sowie erhöhte, sehr frühe postimplantative Verluste auf. Diese Effekte treten phasenspezifisch auf und können durch Exposition der weiblichen Tiere 3 Tage vor bis 3 Tage nach der Verpaarung ausgelöst werden.

Diese Effekte treten fast immer in Verbindung mit leichter bis mäßiger Verminderung von Körpergewicht und/oder Körpergewichtsentwicklung auf; auch müssen leichte bis mäßige organtoxische Effekte auf Leber, Nebennierenrinde und Thymus berücksichtigt werden, auch wenn sie nicht in allen Studien auftreten. Zwar kann maternale Toxizität als Ursache der Effekte letztlich nicht ausgeschlossen werden; andererseits lässt die Phasenspezifität der Effekte um den Zeitpunkt der Verpaarung herum vermuten, dass spezifische Einflüsse von D4 auf hormonelle Regelkreise eine wesentliche Rolle spielen könnten. Es liegen Hinweise auf eine Verlängerung des Östruszyklus durch D4 vor. D4 hat partielle schwach östrogene Eigenschaften oder könnte durch Enzyminduktion in der Leber der weiblichen F_0-Tiere den endogenen Stoffwechsel, z. B. von Sexualhormonen beeinflussen.

Ferner wird postuliert, dass D4 bei der Ratte ähnlich wie Phenobarbital und andere Barbiturate eine Verminderung oder Verzögerung des LH-Anstiegs bewirken könnte, dessen Höhe und zeitlich präzises Einsetzen bei der Ratte und anderen Nagern ausschlaggebend ist für die optimale Ovulation (37). Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass die Verabreichung von Barbituraten wie Phenobarbital oder Pentobarbital 7-8 Stunden vor dem spontanen Einsetzen des LH-Anstiegs bei der Ratte eine Unterdrückung und Verzögerung des LH-Anstiegs um 24 bzw. 48 Stunden und eine entsprechende Verzögerung der Ovulation verursacht. Zu diesem Zeitpunkt ist bei der Ratte bereits die Freisetzung der Eizellen aus den Follikeln erschwert, ebenso die Nidation.

Nach Verzögerung des LH-Anstiegs und der Ovulation durch Barbiturate umfasst das Spektrum der Effekte deshalb typischerweise eine verminderte Zahl von trächtigen Weibchen, Corpora lutea und Implantationsstellen sowie mit diesen Parametern korrelierte verringerte Wurfzahlen im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen oder solchen Gruppen von Tieren, die erst kurz nach der kritischen Phase mit Barbituraten behandelt wurden (38-41).

Derzeit laufen Untersuchungen mit D4 an ovariektomierten Ratten mit dem Ziel, die Einflüsse von D4 auf den Zyklus der weiblichen Ratte aufzuklären und ggf. den diskutierten Mechanismus zu bestätigen. Wenn die Fertilitätseffekte von D4 durch einen solchen Mechanismus verursacht werden, stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse der Fertilitätsstudien an Ratten auf die Situation beim Menschen übertragbar sind, weil der Mensch auf eine Verzögerung des LH-Anstiegs weniger empfindlich reagiert als die Ratte.

Eine weitere offene Frage betrifft die in mehreren Fertilitätsstudien bei 700 ppm beobachteten erhöhten Postimplantationsverluste. Die erhöhten Werte liegen zwar durchweg im Randbereich der historischen Kontrollen, sie treten aber signifikant und konsistent in mehreren Studien auf. Dabei handelt es sich weit überwiegend um sehr frühe Resorptionen. Dies ergeben insbesondere die Studien, in denen Postimplantationsverluste nach D4-Exposition an den Gestationstagen 2-5 bzw. Tag 6-20 nicht beobachtet wurden. Weil erhöhte, sehr frühe Postimplantationsverluste bei Ratten nach Barbituratgabe bisher nicht beschrieben wurden, wird in weiteren Untersuchungen zu klären sein, ob die erhöhten Postimplantationsverluste ebenfalls eine Folge des verzögerten LH-Anstiegs sind oder eine eigenständige Eigenschaft von D4. Auch hier kann letztlich maternale Toxizität als Ursache der Effekte nicht hinreichend ausgeschlossen werden.

Die Fertilität männlicher Ratten ist bis zu einer Dosis von 700 ppm nicht beeinträchtigt.

3. Bewertung der Daten zur Entwicklungstoxizität:

In den Untersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben sich bis in den Bereich maternal-toxischer Dosen/Konzentrationen keine Hinweise auf primäre embryotoxische oder teratogene Wirkungen. Die nach 500 mg und 1000 mg/kg erhöhte Abortrate bei Kaninchen stellt keinen substanzspezifischen Effekt dar, sondern ist als Sekundärfolge der drastisch reduzierten Futteraufnahme anzusehen. Diesbezügliche Beobachtungen sind in der Literatur bekannt: So kam es bei 5 von 6 New Zealand White Kaninchen nach Reduktion der angebotenen Diät auf 20 g/Tag von Tag 6 bis 20 nach Koitus zu Aborten, bei Reduktion auf 60 g/Tag zu einer erhöhten Zahl von toten Embryos/Feten bzw. niedrigen Zahlen von lebenden Feten (42).

Die in den Generationsstudien auftretenden Postimplantationsverluste sind weit überwiegend durch sehr frühe Resorptionen verursacht und wurden im vorangehenden Abschnitt erörtert.

Zusammenfassung und Einstufung:

Gentoxizität:

Aus den in vitro-Untersuchungen und den wenigen in vivo-Untersuchungen liegen keine Hinweise vor, die auf ein gentoxisches Potential von D4 schließen. Daher erfolgt gemäß den EU-Einstufungskriterien keine Einstufung als erbgutverändernd (M: -).

Kanzerogenität:

Untersuchungen zur Kanzerogenität liegen nicht vor. Daher ist gemäß den EU-Einstufungskriterien keine Einstufung als krebserzeugend möglich (C: -

Reproduktionstoxizität/Fertilitätsminderung:

Die in mehreren Studien nachgewiesenen Effekte lassen ein reproduktionstoxisches Potential hinsichtlich Fertilität erkennen. Die Fertilitätseffekte treten phasenspezifisch und überwiegend in der höchsten Dosierung auf. Sie sind von leichten bis mäßigen allgemeintoxischen und überwiegend leichten organtoxischen Effekten begleitet. Alle genannten Effekte sind rasch reversibel.

Möglicherweise verursacht D4 eine hormonelle Beeinflussung des weiblichen Zyklus bei der Ratte über einen verzögerten LH-Anstieg im Proestrus, der in dieser zeitlichen Ausprägung beim Menschen wahrscheinlich ohne Bedeutung ist. Unter den Voraussetzungen, dass dieser Mechanismus in weiteren, derzeit laufenden Studien nachgewiesen werden kann und dass dieser Mechanismus auch für die Postimplantationsverluste verantwortlich ist und weil auch ein Einfluss maternaler Toxizität letztlich nicht ausgeschlossen werden kann, erfolgt gemäß den EU-Einstufungskriterien eine Einstufung als fertilitätsmindernd Kategorie 3 (R_F: 3)

Reproduktionstoxizität/Entwicklungsschädigung:

In den Untersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben sich bis in den Bereich maternaltoxischer Dosen/Konzentrationen keine Hinweise auf primäre embryotoxische oder teratogene Wirkungen. Daher erfolgt gemäß den EU-Einstufungskriterien keine Einstufung (R_E: -).

Literatur:

[1] IUCLID-Stoffdatensatz der Bayer AG (Stand 1999)

[2] Silicones Environmental Health and Safety Council (1995): Summary of the chemistry and toxicology of 56 siloxanes described in the ITC's 30th report (August 29, 1995).

[3] EU-Einstufungsdossier zu Octamethylcyclotetrasiloxan (Entwurf, Stand Juni 1998).

[4] Liebermann et al. (1999): Cyclosiloxanes produce fatal liver and lung damage in mice. - Environ. Health Perspect. 107, 161- 165.

[5] Dow Corning Corporation, Report No. 1990-I0000-35072 , January 31, 1990.

[6] Dow Corning Corporation, Report No. 1988-I00051778, April 7, 1988.

[7] RCC Group, Sponsor: Dow Corning Corporation, Report No. 1995-I0000-40168, March 14, 1995.

[8] RCC Group, Sponsor: Dow Corning Corporation, Report No. 1995-I0000-40152, March 6, 1995.

[9] C. Jones, U. Mohr and R. D. Hunt (eds.): Monographs on Pathology of Laboratory Animals: Genital System, Testicular Degeneration. - Springer-Verlag, Berlin, 1987.

[10] Dow Corning Corporation, Report No. 1989-I0005-2511, March 1, 1989.

[11] International Research and Development Corporation, Report-No. 416-074, February 08, 1991

[12] Dow Corning Corporation, Report No. 1989-I0005-2512, March 1 (1989).

[13] Dow Corning Corporation, Report No. 1996-I0000-41772, September 26, 1996

[14] Dow Corning Corporation, Report No. 1996-I0000-42231, December 17, 1996

[15] McKim, JM et al. (1998): Evaluation of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) as an inducer of rat hepatic microsomal cytochrome P450, UDP-glucuronosyltransferase and epoxide hxdrolase: a 28-day inhalation study. - Toxicol. Sci. 41, 29-41 (1998).

[16] Dow Corning Corporation, Report No. 1995-I0000-40999, September 27, 1996.

[17] Dow Corning Corporation, Report No. 1996-I0000-42577, August 25, 1997.

[18] Utell, MJ et al. (1998): Quantitative exposure of humans to an octamethylcyclotetrasiloxane (D4) vapor. – Toxicol. Sci. 44, 206-213.

[19] Isquith et al. (1988): Genotoxicity studies on selected organosilicon compounds: in vitro assays. - Fd. Chem. Toxicol. 26, 255-261.

[20] Union Carbide Corporation, Bushy Run Research Center, Report No. 92-N-1002, December 29, 1993.

[21] Union Carbide Corporation, Bushy Run Research Center, Report No. 93-N-1329, December 22, 1994.

[22] International Research and Development Corporation, Study No. 665-004, completed on December 17, 1993 (at the request of Global Silicone Producers Association)

[23] International Research and Development Corporation, Study No. 665-003, completed on December 17, 1993 (at the request of Global Silicone Producers Association)

[24] International Research and Development Corporation, Study No. 665-001, completed on December 17, 1993 (at the request of Global Silicone Producers Association)

[25] International Research and Development Corporation, Study No. 665-005, completed on December 17, 1993 (at the request of Global Silicone Producers Association)

[26] Dow Corning Corporation Report, 1983; cited in Silicones Health Council: OECD Dossier on OMCTS, Draft 7/24/90

[27] Dow Corning Corporation Report No. I-0005-1252, October 22, 1984.

[28] WIL Research Laboratories, Inc., Sponsor: Dow Corning Corporation, Report No. 1995-I0000-40919, March 7, 1996

[29] WIL Research Laboratories, Inc., Sponsor: Dow Corning Corporation, Report No. 1996-I0000-41337, August 27, 1996

[30] WIL Research Laboratories, Inc., Sponsor: Dow Corning Corporation, Report No. 1997-I0000-43725, October 28, 1997

[31] WIL Research Laboratories, Inc., Sponsor: Dow Corning Corporation, Report No. 1997-I0000-43726, October 29, 1997

[32] WIL Research Laboratories, Inc., Sponsor: Dow Corning Corporation, Report No. 1997-I0000-42936, July 29, 1997

[33] WIL Research Laboratories, Inc., Sponsor: Dow Corning Corporation Report No. 1998-I0000-44490, May 22, 1998

[34] International Research and Development Corporation, Study No. 416-084, preliminary draft summary June 6, 1999, Report in preparation (at the request of Global Silicone Producers Association)

[35] Hayden, J.F. and Barlow, S.A.: Structure-activity relationships of organosiloxanes and the female reproductive system. - Toxicol. Appl. Pharmacol. 21, 68-79 (1972)

[36] MPI Research DC Report No. 1998-I0000-45425, DC Study No. 9032, MPI Study No. 416-148, May 26, 1999

[37] Centre Européen des Silicones , Health hazard assessment of octamethylcyclo-tetrasiloxane (D4). – Entwurf vom 11.8.1999.

[38] Everett, JW and Sawyer, CH (1950): A 24-hour periodicity in the 'LH-release apparatus' of female rats, disclosed by barbiturate sedation . – Endocrinology 47, 198-218.

[39] Tyler JL and Gorski, RA (1980): Temporal limits for copulation-induced ovulation in the pentobarbital-blocked proestrus rat. – Endocrinology 106 (6), 1815-1819.

[40] Toyoda, Y and Chang, MC (1969): Delayed ovulation and embryonic development in the rat treated with pentobarbital sodium. – Endocrinology 84, 1456-1460.

[41] Cooper, RL et al. (1994): Pregnancy alterations following xenobiotic-induced delays in ovulation in the female rat. - Fund. Appl. Toxicol. 22, 474-480.

[42] Matsuzawa et al. (1981): Dietary deprivation induces fetal loss and abortion in rabbits. - Toxicology 22, 255-259.

[43] Stump, DG et al. (2000): Evaluation of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in a 2-Generation reproductive toxicity study in rats. Society of Toxicology 39th Annual Meeting, March 2000, (Abstract).

Tabelle 1: **Entwicklungstoxizitätsstudie an männlichen und weiblichen SD-Ratten**

Expositionskonzentration (ppm)	**0**	**100**	**300**	**700**
Körpergewichtszunahme (Tag 6-16) (g)	45 ± 13.4	29 ± 17.2**	36 ± 12.7	26 ± 11.0**
Futteraufnahme (Tag 6-16) (g/d)	23.8 ± 2.90	20.6 ± 4.13*	22.4 ± 2.79	20.3 ± 2.47**
Mittlere Lebendwurfgröße (Gestationstag 20)	15.0 ± 2.68	12.9 ± 4.03	13.9 ± 2.77	14.2 ± 3.05
Anzahl Würfe	26	26	28	25
Mittlere Anzahl an Implantationsstellen	16.2 ± 2.34	13.9 ± 3.91	14.8 ± 2.44	15.0 ± 2.72
Mittlere Anzahl von Corpora Lutea	17.3 ± 2.84	15.7 ± 2.02	15.7 ± 1.83	16.8 ± 1.94
Mittlerer präimplantativer Verlust (%)	6.7	8.6	5.7	10.7
Mittlerer postimplantativer Verlust	1.2 ± 1.27	1.0 ± 0.98	0.9 ± 1.29	0.7 ± 1.10
Frühe Resorptionen	1.2 ± 1.27	0.9 ± 1.00	0.9 ± 1.29	0.7 ± 1.10
Späte Resorptionen	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.19	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
Mittlerer postimplantativer Verlust (%)	7.4	6.9	6.0	4.8

* = $p \leq 0.05$
** = $p \leq 0.01$

Lit. (22)

Tabelle 2: Orientierende Entwicklungstoxizitätsstudie an NZW-Kaninchen mit oraler Gabe

Dosis (mg/kg KGW/Tag)	**0**	**50**	**100**	**500**	**1000**
Körpergewichtszunahme (Tag 7-19) (g) [1)]	- 41	- 166	- 255	- 477	- 451
Futteraufnahme (Tag 7-19) (g/d) [1)]	125 ± 35.9	91 ± 26.3	71 ± 26.7	17 ± 7.3**	24 ± 8.1**
Mittlere Lebendwurfgröße (Gestationstag 29)	7.5 ± 3.99	8.6 ± 3.58	6.4 ± 3.71	0.0	5.0 ± 0.00
Anzahl Würfe	6	5	5	0	2
Mittlere Anzahl an Implantationsstellen	9.3 ± 4.37	10.0 ± 4.18	7.2 ± 4.27	-	8.5 ± 0.71
Mittlere Anzahl von Corpora Lutea	15.7 ± 4.32	17.0 ± 3.46	17.4 ± 6.73	-	21.0 ± 15.56
Mittlerer präimplantativer Verlust (%)	40.4	41.2	58.6	-	59.5
Mittlerer postimplantativer Verlust	1.8 ± 2.95	1.4 ± 1.52	0.8 ± 1.30	-	3.5 ± 0.71
Frühe Resorptionen	1.0 ± 1.73	0.8 ± 1.30	0.6 ± 0.89	-	0.0 ± 0.00
Späte Resorptionen	0.4 ± 0.55	0.6 ± 1.34	0.2 ± 0.45	-	2.0 ± 0.00
Mittlerer postimplantativer Verlust (%)	19.6	14.0	11.1	-	41.2

1) Standardabweichung wurde nicht berechnet; ab 100 mg/kg zeitweise signifikante Unterschiede in den Körpergewichten.

* = $p \leq 0.05$

** = $p \leq 0.01$

Lit. (24)

Tabelle 3: **Entwicklungstoxizitätsstudie an Weißen Neuseeland-Kaninchen**

Expositionskonzentration (ppm)	**0**	**100**	**300**	**500**
Körpergewichtszunahme (Tag 0-29) (g)	854 ± 125	848 ± 173	852 ± 132	793 ± 152
Körpergewichtszunahme[1)] (Tag 0-29 adjustiert) (g)	516 ± 132	524 ± 124	535 ± 188	458 ± 165
Futteraufnahme (Tag 6-9) (g/d)	171 ± 20.6	172 ± 24.8	158 ± 19.0	133 ± 40.4*
(Tag 9-12) (g/d)	198 ± 23.6	189 ± 21.2	187 ± 21.7	165 ± 38.5**
Mittlere Lebendwurfgröße (Gestationstag 29)	5.1 ± 2.58	4.3 ± 3.10	4.1 ± 2.16	4.5 ± 2.37
Anzahl Würfe	15	12	15	12
Mittlere Anzahl an Implantationsstellen	5.3 ± 2.63	5.1 ± 2.73	4.8 ± 2.10	5.8 ± 2.59
Mittlere Anzahl von Corpora Lutea	9.8 ± 2.65	11.8 ± 4.15	10.1 ± 2.43	10.8 ± 2.82
Mittlerer präimplantativer Verlust (%)	46.3	55.6	45.0	50.8
Mittlerer postimplantativer Verlust [2)]	0.1 ± 0.35	0.8 ± 1.85	0.8 ± 1.71	1.2 ± 3.03
Frühe Resorptionen	0.1 ± 0.35	0.7 ± 1.86	0.7 ± 1.72	1.1 ± 3.04
Späte Resorptionen	0.0 ± 0.00	0.1 ± 0.27	0.1 ± 0.24	0.2 ± 0.55
Mittlerer postimplantativer Verlust (%)	3.8	14.3	15.9	7.8

1) Körpergewichte Tag 29 minus Gewicht des graviden Uterus
2) Historischer Mittelwert und Streubereich der Kontrollen: 0.9 (0.3-2.8)
* = $p \leq 0.05$
** = $p \leq 0.01$ Lit. (25)

Tabelle 4: **1-Generationsstudie an männlichen und weiblichen SD-Ratten**

Expositionskonzentration (ppm)	**0**	**70**	**700**
Körpergewichtszunahme (Woche 1, Männchen) (g)	27 ± 9.9	30 ± 8.6	20 ± 9.3*
(Woche 2, Männchen) (g)	17 ± 5.8	18 ± 5.2	11 ± 5.4**
(Woche 3, Männchen) (g)	17 ± 7.1	16 ± 6.2	11 ± 4.1**
(Woche 1, Weibchen) (g)	24 ± 7.2	22 ± 6.2	14 ± 5.1**
(Gestationstag 14-20) (g)	83 ± 13.4	79 ± 11.0	62 ± 24.1**
Futteraufnahme (Woche 3, Männchen) (g/d)	23 ± 2.0	23 ± 1.4	21 ± 1.7*
(Woche 1, Weibchen) (g/d)	20 ± 1.6	19 ± 1.0	18 ± 1.3**
Mittlere Lebendwurfgröße (Tag 0) [1) a)]	16.4	15.3	11.6**
Anzahl Würfe	19	20	18
Mittlere Anzahl an Implantationsstellen [2) b)]	17.2 ± 1.83	17.0 ± 1.67	13.5 ± 4.22**
Gestationsdauer (Tage) [c)]	21.6 ± 0.50	21.8 ± 0.41	22.0 ± 0.59
Unbelegte Stellen (≅ postimplantativer Verlust) [d)]	0.7 ± 0.82	1.3 ± 1.38	1.7 ± 2.08**

1) Standardabweichung nicht angegeben
2) ermittelt an Laktationstag 21
Historische Mittelwerte und Streubereiche der Kontrollen: a) 13.2 (11.7-15.9); b) 14.5 (11.0-16.9); c) 21.9 (21.5-22.8); d) 1.0 (0.0-2.3)
* = $p \leq 0.05$
** = $p \leq 0.01$
Lit. (28)

Tabelle 5: **1-Generationsstudie an männlichen und weiblichen SD-Ratten**

Expositionskonzentration (ppm)	**0**	**0+**	**700**
Körpergewichtszunahme (Woche 1, Weibchen) (g)	10 ± 6.4	10 ± 2.7	- 2 ± 6.2**
(Gestationstag 0-7) (g)	21 ± 1.8	21 ± 2.0	19 ± 1.6**
(Gestationstag 0-20) (g)	138 ± 20.6	134 ± 11.5	116 ± 24.7**
Futteraufnahme (Woche 1, Weibchen) (g/d) [1)]	18 ± 2.6	19 ± 3.5	15 ± 1.2**
(Woche 2, Weibchen) (g/d)	19 ± 1.6	19 ± 1.1	17 ± 1.2**
Mittlere Lebendwurfgröße (Tag 0) [2)]	14.6	13.2	8.7**
Anzahl Würfe	22	20	20
Mittlere Anzahl an Implantationsstellen [3)]	15.8 ± 2.22	14.6 ± 2.39	10.8 ± 4.31**
Mittlere Anzahl von Corpora Lutea [3) a)]	19.2 ± 2.22	17.7 ± 2.13	15.7 ± 2.91**
Gestationsdauer (Tage)	21.8 ± 0.39	21.5 ± 0.51	22.3 ± 0.55*
Mittlerer präimplantativer Verlust (%) [3) b)]	17.5 ± 10.68	16.4 ± 14.06	32.0 ± 25.75
Unbelegte Stellen (≅ postimplantativer Verlust)	0.8	0.9	1.5*

1) Auch in Woche 4 signifikant ($p \leq 0.01$) geringer.
2) Standardabweichung nicht angegeben.
3) Ermittelt an Laktationstag 4.

\+ Es wurden zwei Kontrollgruppen mit identischer "Behandlung" eingesetzt.
* = $p \leq 0.05$
** = $p \leq 0.01$

Historische Mittelwerte und Streubereiche der Kontrollen: a) 16.8 (14.4-20.5); b) 10.5 (2.8-25.4)
Lit. (29)

Tabelle 6: **1-Generationsstudie an männlichen SD-Ratten**

Expositionskonzentration (ppm)	**0**	**70**	**300**	**500**	**700**
Körpergewichtszunahme Woche 0-16 (g) [1)]	341	325	359	348	326
Futteraufnahme Woche 0-16 (g/d) [1)]	26	25	26	26	26
Mittlere Lebendwurfgröße (Tag 0)	15.3 ± 2.63	15.4 ± 2.54	16.3 ± 1.43	13.6 ± 2.77	15.7 ± 2.15
Anzahl Würfe	22	20	21	21	21
Jungtiergewicht am Tag 1 (g)	7.4 ± 0.72	7.1 ± 0.64	7.1 ± 0.64	7.2 ± 0.62	6.5 ± 0.82**
Jungtiergewicht am Tag 4 (g)	10.6 ± 1,24	10.0 ± 1,16	10.0 ± 1.11	10.6 ± 1.08	9.7 ± 0.90*
Mittlere Anzahl an Implantationsstellen [2)]	16.5 ± 2.28	16.3 ± 2.08	17.2 ± 1.44	15.2 ± 3.02	17.5 ± 1.12
Unbelegte Stellen (≅ postimplantativer Verlust)	1.0 ± 1.17	0.8 ± 1.77	0.8 ± 1.18	1.4 ± 1.39	1.0 ± 1.07
Gestationsdauer (Tage)	21.8 ± 0.39	21.9 ± 0.37	21.8 ± 0.44	21.8 ± 0.40	21.7 ± 0.48

1) Keine S.D., da KGW nur wochenweise diesbez. ausgewertet.
2) ermittelt an Laktationstag 4
* = $p \leq 0.05$
** = $p \leq 0.01$

Lit. (30)

Tabelle 7: **1-Generationsstudie an männlichen SD-Ratten**

Expositionskonzentration (ppm)	**0**	**500**	**700**
Körpergewichtszunahme Woche 1, Männchen (g) [a)]	64 ± 8.8	63 ± 7.8	57 ± 7.9**
Futteraufnahme Woche 1, Männchen (g/d) [a)]	23 ± 1.9	22 ± 1.6	21 ± 1.6**
Mittlere Lebendwurfgröße (Tag 0)	15.4 ± 1.64	14.4 ± 2.15	14.6 ± 2.38
Anzahl Würfe	38	38	39
Mittlere Anzahl an Implantationsstellen	15.9 ± 1.53	15.3 ± 2.20	15.4 ± 2.41
Gestationsdauer (Tage)	21.6	21.3*	21.5
Unbelegte Stellen (≅ postimplantativer Verlust)	0.5 ± 0.89	0.9 ± 1.36	0.8 ± 0.90

* = $p \leq 0.05$
** = $p \leq 0.01$
a) Unterschiede während übriger Versuchszeit nicht der Behandlung zugerechnet.

Lit. 31)

Tabelle 8: **1-Generationsstudie an weiblichen SD-Ratten**

Expositionskonzentration (ppm)	**0**	**70**	**300**	**500**	**700**
Körpergewichtszunahme Woche 1 (g) [1]	29 ± 5.1	28 ± 4.9	28 ± 4.3	23 ± 5.3**	22 ± 5.2**
Woche 4 (g) [1]	18 ± 6.3	16 ± 6.9	14 ± 6.4	13 ± 4.7*	13 ± 4.3*
Futteraufnahme Woche 1-10 (g/d) [2]	18	17	18	18	17
Mittlere Lebendwurfgröße (Tag 0)	13.5 ± 2.26	13.4 ± 2.06	13.5 ± 2.74	12.3 ± 2.43	9.9 ± 3.85**
Anzahl Würfe	20	21	20	21	20
Mittlere Anzahl an Implantationsstellen [3]	14.5 ± 2.14	15.0 ± 1.41	14.1 ± 2.65	13.8 ± 1.89	12.3 ± 3.27*
Gestationsdauer (Tage)	21.8 ± 0.62	21.9 ± 0.48	21.7 ± 0.48	21.8 ± 0.44	22.0 ± 0.56
Unbelegte Stellen (≅ postimplantativer Verlust)	0.9 ± 1.10	1.1 ± 1.24	0.6 ± 0.75	1.1 ± 1.96	1.9 ± 1.83**

1) Körpergewichte nach 700 ppm zusätzlich zu diversen Zeitpunkten während Gestation und Laktation signifikant niedriger.
2) Standardabweichung nur für die einzelnen Versuchswochen kalkuliert.
3) ermittelt an Laktationstag 21
* = $p \leq 0.05$
** = $p \leq 0.01$

Lit. (32)

Tabelle 9: **1-Generationsstudie an weiblichen SD-Ratten mit verschiedenen Expositionsphasen ("Overall Phase")**

Expositionskonzentration (ppm)	**0**	**70**	**300**	**500**	**700**
Körpergewichtszunahme Woche 1, Weibchen (g)	+ 8 ± 6.4	+ 10 ± 5.6	+ 1 ± 6.7**	- 4 ± 6.5**	- 2 ± 7.5**
Futteraufnahme Woche 1, Weibchen (g/d)	17 ± 1.6	17 ± 1.0	15 ± 2.0*	13 ± 1.5**	13 ± 1.5**
Mittlere Lebendwurfgröße (Gestationstag 20)	13.7 ± 2.27	13.9 ± 1.66	12.8 ± 3.47	10.4 ± 3.80**	8.7 ± 4.72**
Anzahl Würfe	23	22	23	23	21
Mittlere Anzahl an Implantationsstellen	14.7 ± 1.68	14.9 ± 1.88	13.5 ± 2.87	11.6 ± 3.67**	10.0 ± 4.03**
Mittlere Anzahl von Corpora Lutea [c)]	16.2 ± 2.07	15.8 ± 1.82	14.6 ± 1.97*	14.1 ± 2.69**	14.7 ± 2.48
Mittlerer präimplantativer Verlust [a)]	1.5 ± 1.56	1.0 ± 1.05	1.0 ± 2.14	2.6 ± 2.61	4.6 ± 4.07
Mittlerer präimplantativer Verlust (% pro Wurf)	8.6 ± 8.91	6.0 ± 6.29	7.3 ± 15.64	19.4 ± 20.45	31.1 ± 26.82**
Mittlerer postimplantativer Verlust	1.1 ± 1.24	1.0 ± 1.09	0.7 ± 1.11	1.1 ± 1.39	1.3 ± 2.61
Frühe Resorptionen	1.0 ± 1.21	1.0 ± 1.09	0.7 ± 1.07	1.1 ± 1.39	1.3 ± 2.61
Späte Resorptionen	0.1 ± 0.29	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.21	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
Mittlerer postimplantativer Verlust (% pro Wurf) [b)]	7.8 ± 9.47	6.1 ± 6.87	7.5 ± 16.46	11.3 ± 14.39	16.6 ± 25.39

* = $p \leq 0.05$

** = $p \leq 0.01$

Historische Mittelwerte und Streubereiche der Kontrollen: a) 1.8 (0.5-4.2); b) 5.7 (2.2-13.5); c) Streubereich (14,4-20,5)

Lit. (33)

Tabelle 10: **1-Generationsstudie an weiblichen SD-Ratten verschiedenen Expositionsphasen ("Ovarian Phase")**

Expositionskonzentration (ppm)	**0**	**700**
Körpergewichtszunahme Woche 7 = 1. Expos.-woche (g) [a)]	+ 17 ± 25.1	- 1 ± 27.6**
Futteraufnahme Woche 7 = 1. Expos.-woche (g/d) [a)]	17 ± 1.4	14 ± 1.5**
Woche 8 = 2. Expos.-woche (g/d) [a)]	18 ± 1.9	16 ± 2.1**
Mittlere Lebendwurfgröße (Gestationstag 20)	14.6 ± 2.06	13.8 ± 2.85
Anzahl Würfe	26	50
Mittlere Anzahl an Implantationsstellen	15.0 ± 1.79	14.4 ± 2.88
Mittlere Anzahl von Corpora Lutea	17.0 ± 2.30	16.5 ± 2.44
Mittlerer präimplantativer Verlust	2.0 ± 2.26	2.1 ± 2.47
Mittlerer präimplantativer Verlust (% pro Wurf)	11.0 ± 10.76	12.3 ± 14.93
Mittlerer postimplantativer Verlust	0.4 ± 0.64	0.6 ± 0.81
Frühe Resorptionen	0.3 ± 0.56	0.6 ± 0.78
Späte Resorptionen	0.0 ± 0.20	0.0 ± 0.20
Mittlerer postimplantativer Verlust (% pro Wurf)	2.7 ± 4.65	4.2 ± 5.34

a) Keine prüfsubstanzbedingten signifikanten Unterschiede während der übrigen Zeit.

* = $p \leq 0.05$

** = $p \leq 0.01$

Lit. (33)

Tabelle 11: **1-Generationsstudie an weiblichen SD-Ratten mit verschiedenen Expositionsphasen ("Fertilization Phase")**

Expositionskonzentration (ppm)	**0**	**700**
Körpergewichtszunahme (Tag 0-20) (g)	141 ± 16.9	123 ± 22.6**
Futteraufnahme (Tag 14-16) (g/d)	16 ± 1.9	12 ± 2.3**
Mittlere Lebendwurfgröße (Gestationstag 20)	14.2 ± 2.11	8.7 ± 4.23**
Anzahl Würfe	28	19
Mittlere Anzahl an Implantationsstellen	15.1 ± 1.71	10.4 ± 4.25**
Mittlere Anzahl von Corpora Lutea	17.1 ± 2.91	14.6 ± 2.09**
Mittlerer präimplantativer Verlust	2.0 ± 2.85	4.3 ± 4.46
Mittlerer präimplantativer Verlust (% pro Wurf)	9.8 ± 12.49	28.4 ± 27.24**
Mittlerer postimplantativer Verlust [1)]	0.9 ± 1.02	1.7 ± 1.53
Mittlerer postimplantativer Verlust (% pro Wurf)	6.4 ± 7.07	18.0 ± 18.68*

* = $p \leq 0.05$
** = $p \leq 0.01$
1) alles frühe Resorptionen

Lit. (33)

Tabelle 12: **1-Generationsstudie an weiblichen SD-Ratten mit verschiedenen Expositionsphasen ("Implantation Phase")**

Expositionskonzentration (ppm)	**0**	**700**
Körpergewichtszunahme (Tag 0-6) (g) [1)]	32	15
Futteraufnahme (Tag 0-6) (g/d) [1)]	20	17
Mittlere Lebendwurfgröße (Gestationstag 20)	14.6 ± 1.92	13.4 ± 2.69
Anzahl Würfe	23	23
Mittlere Anzahl an Implantationsstellen	15.5 ± 1.56	14.7 ± 2.40
Mittlere Anzahl von Corpora Lutea	16.7 ± 2.01	16.3 ± 2.09
Mittlerer präimplantativer Verlust	1.1 ± 1.22	1.5 ± 1.73
Mittlerer präimplantativer Verlust (% pro Wurf)	6.4 ± 6.26	9.3 ± 9.63
Mittlerer postimplantativer Verlust [2)]	0.9 ± 1.16	1.3 ± 1.55
Mittlerer postimplantativer Verlust (% pro Wurf)	5.9 ± 7.96	8.9 ± 9.86

1) Versehentlich wurde die Mehrzahl der Tiere am Tag 2 nicht gewogen, weshalb Zeitraum von Tag 0-6 gewählt, für den aber keine Berechnung der S.D. vorliegt. Die Körpergewichte unterschieden sich am Tag 6 signifikant für $p \leq 0.01$ (276 ± 14.2 vs 261 ± 12.2 g).
2) alles frühe Resorptionen

Lit. (33)

Stand: Mai 2000