

n-Butylzinnverbindungen

MAK-Wert (2007)	0,004 ml/m³ (ppm) \triangleq 0,02 mg/m³ (als Zinn)
Spitzenbegrenzung (2007)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1
Hautresorption (2007)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2007)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (2007)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

2 n-Butylzinnverbindungen

Mono-n-butylzinnverbindungen: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{SnR}$

Verbindung	CAS Nr.	R =	Molmasse [g/mol]	Synonyme	Wasser- löslichkeit [mg/l] *	log K_{ow} *
Mono-n-butylzintrichlorid (MBTC)	1118-46-3	Cl_3	282,2	Butylstanniumtrichlorid; Trichlorbutylzinn	$7,31 \times 10^4$ (ber.)	0,18 (ber.)
Mono-n-butylzintris(2-ethylhexylmercaptoacetat) [MBT(2-EHMA)]	26864-37-9	$(\text{SCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_4\text{H}_9)_3$	785,6	Butylzintris(2-ethylhexylthioglycolat); Mono-n-butylzintris(2-ethylhexylthioacetat)	0,06	12,45
Mono-n-butylzintris(isoocetylmercaptoacetat) [MBT(IOMA)]	25852-70-4	$(\text{SCH}_2\text{COO}(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$	785,6	Butyltris(isoocetylcarbonylmethylthio)stannat; Butylzintris(isoocetylthioglycolat)	k. A.	k. A.

Di-n-butylzinnverbindungen: $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3)_2\text{SnR}$

Di-n-butylzinndichlorid (DBTC)	683-18-1	Cl_2	303,8	Di-n-butylzinn(IV)dichlorid; Dibutyldichlorstannat	92	1,56
Di-n-butylzinndifluorid (DBTF)	563-25-7	F_2	270,9	Di-n-butylzinn(IV)difluorid; Dibutyldifluorstannat	$1,5 \times 10^3$ (ber.)	1,25
Di-n-butylzinndiacetat (DBTA)	1067-33-0	$(\text{OOCCH}_3)_2$	350,8	Bis(acetyloxy)dibutylzinn	6	0,81 (ber.)
Di-n-butylzinndilaurat (DBTL)	77-58-7	$(\text{OOC}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3)_2$	631,6	Bis(dodecanoyloxy)di-n-butylstannat; Bis(lauroyloxy)di(n-butyl)stannat; Dibutylbis[(1-oxododecyl)oxy]stannat; Dibutylstanniumdilaurat	3	3,12

Fortsetzung

Verbindung	CAS Nr.	R =	Molmasse [g/mol]	Synonyme	Wasser- löslichkeit [mg/l]*	log K _{ow} *
Di-n-butylzinnmaleat (DBTM)	78-04-6	OOCCHCHCOO	347,0	2,2'-Dibutyl-1,3,2-dioxastannepin-4,7-dion; Di-n-butyl(maleat)zinn; Di-n-butyl-1,3,2-dioxastannepin-4,7-dion; Dibutyl(maleoxyldioxy)zinn; Dibutylstannylemaleat	17,4 (ber.)	3,02 (ber.)
Di-n-butylzinnnoxid (DBTO)	818-08-6	O	248,9	Di-n-butylloxostannat; Dibutylloxostannat; Dibutylstanniumoxid	0,67 (ber.)	5,33 (ber.)
Di-n-butylzinnbis(2-ethylhexyl-mercaptopacetat) [DBT(2-EHMA)]	10584-98-2	(SCH ₂ COOCH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉) ₂	639,6	Di-n-butylzinn-di-ethylhexylthioglycolat; Di-n-butylzinn-bis(thioglykolsäure-2-ethylhexylester); Dibutylzinnbis(2-ethylhexylthioglykolat); Dibutylzinn-S,S'-bis(2-ethylhexylthioglycolat)	1,54×10 ⁻⁸ (ber.)	11,43 (ber.)
Di-n-butylzinn-S,S'-bis(isooctylthioglycolat) [DBT(IOMA)]	25168-24-5	(SCH ₂ COO(CH ₂) ₅ CH(CH ₃) ₂) ₂	639,6	Di-n-butyl-S,S'-bis(isooctylmercaptopacetat)zinn; Dibutylzinnbis(isooctylthioglycolat);	3,33×10 ⁻⁷ (ber.)	11,4 (ber.)

4 n-Butylzinnverbindungen

Tri-n-butylzinnverbindungen: $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3)_3\text{SnR}$

Verbindung	CAS Nr.	R =	Molmasse [g/mol]	Synonyme	Wasser- löslichkeit [mg/l] *	$\log K_{\text{ow}}$ *
Tri-n-butylzinnchlorid (TBTC)	1461-22-9	Cl	325,5	Chlortributylzinn; Tributylchlorstannat; Tributylchlorzinn; Tributylstanniumchlorid	17	4,76 (ber.)
Tri-n-butylzinnfluorid (TBTF)	1983-10-4	F	309,1	Tributylfluorstannat	6	4,39 (ber.)
Tri-n-butylzinncetat (TBTA)	56-36-0	OOCCH_3	349,1		65	3,24
Tri-n-butylzinnoxid (TBTO)	56-35-9	$\text{OSn}((\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)_3$	596,1	Bis(tributylzinn)oxid; Hexa-n-butylstannoxan	19,5	4,05 (ber.)
Tri-n-butylzinnbenzoat (TBTB)	4342-36-3	OOC_6H_5	411,2	Tributylzinnbenzoat; Benzoyloxy-tributylstannat	0,26 (ber.)	4,05 (ber.)
Tri-n-butylzinneleat (TBTL)	24124-25-2	$\text{OOC}(\text{CH}_2)_6(\text{CH}_2\text{CHCH})_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	569,5	Tributyl-(1-oxo-9,12-octadecadienyl)-oxystannat	$1,98 \times 10^{-7}$ (ber.)	10,67 (ber.)
Tri-n-butylzinmmethacrylat (TBTM)	2155-70-6	$\text{OOC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	375,1	Tributylzinmmethacrylat; Tributyl-(2-methyl-1-oxo-2-propyl)oxystannat	1,27 (ber.)	4,14 (ber.)
Tri-n-butylzinnnaphthenat (TBTN)	85409-17-2	k. A.	ca. 500		k. A.	k. A.

Tetra-n-butylzinn

Tetra-n-butylzinn (TBTB)	1461-25-2	$(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3)_4\text{Sn}$	347,2	Tetrabutylstannan	$6,4 \times 10^{-5}$ (ber.)	9,37 (ber.)
--------------------------------------	-----------	---	-------	-------------------	-----------------------------	-------------

* Werte aus SRC (2007)

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die n-Butylzinnverbindungen werden als kanzerogen angesehen. DBTA verursacht bei männlichen Mäusen eine erhöhte Inzidenz von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen. TBTO ruft bei männlichen und weiblichen Ratten signifikant erhöhte Inzidenzen von benignen Tumoren der Hypophyse, Phäochromozytomen der Nebenniere und Adenomen der Nebenschilddrüse hervor.

n-Butylzinnverbindungen sind nicht genotoxisch.

An der Haut und am Auge sind n-Butylzinnverbindungen reizend bis ätzend.

n-Butylzinnverbindungen werden inhalativ, oral, sowie dermal aufgenommen und vor allem in Niere und Leber, aber auch in Milz, Thymus und Gehirn nachgewiesen. n-Butylzinnverbindungen können die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta passieren. Im sauren Milieu des Magens lösen sich bei den n-Butylzinnverbindungen die Zinn-Sauerstoff- bzw. Zinn-Schwefel-Bindungen und es entstehen die entsprechenden n-Butylzinnchloride. In der Leber findet die Hydroxylierung und Dealkylierung zum Mono-n-butylzinn sowie dessen Hydrolyse zum Kohlenwasserstoff-Rest und zum Hydroxyzinn statt.

Als Vergiftungssymptome nach wiederholter inhalativer MBTC- oder TBTO-Aufnahme werden bei Ratten Apathie, Nasenausfluss, Atemgeräusche, Dyspnoe, raues Fell und Abmagerung beobachtet. Es kommt zu entzündlichen Reaktionen im gesamten Atemtrakt. Bei TBTO treten Veränderungen der lymphatischen Organe, wie Thymusrückbildung und Lymphozytenmangel in den Thymus-abhängigen Bereichen von Milz und Lymphknoten auf. Nach wiederholter oraler Aufnahme sind die Zielorgane der n-Butylzinnverbindungen vor allem die Organe des lymphatischen Systems, Leber, Niere und Gehirn. Die Empfindlichkeit gegenüber den immuntoxischen Wirkungen nimmt mit zunehmendem Alter ab. Am empfindlichsten reagieren Jungtiere vor der Entwöhnung.

Für die sensibilisierende Wirkung von MBT- und DBT(2-EHMA) bei Meerschweinchen scheint nicht das n-Butylzinnkation, sondern der Ligand 2-EHMA verantwortlich zu sein. MBT(IOMA) und TBTO sind im Maximierungstest nicht sensibilisierend.

Zu den n-Butylzinnverbindungen gibt es zahlreiche Untersuchungen zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität. Mono-n-butylzinnverbindungen und Tetra-n-butylzinn zeigen die geringste Wirksamkeit. Di-n-butylzinnverbindungen sind bei Ratten als teratogen. Tri-n-butylzinnverbindungen wirken bei Ratten embryotoxisch, führen jedoch erst bei maternaltoxischen Dosierungen zu Gaumenspalten. Bei Ratten erweist sich die postnatale Entwicklungstoxizität nach Verabreichung von Tri-n-butylzinnverbindungen als empfindlichster Endpunkt.

2 Wirkungsmechanismus

Allgemeine biochemische Wirkungen

Die toxischen Wirkungen der Organozinnverbindungen werden durch die Wechselwirkungen der lipophilen Alkylgruppen und durch die Reaktivität des Alkylzinnkations bestimmt. Mit steigender Größe und Zahl der Alkylgruppen nimmt die Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt sowie die Penetration in Zellen und Organellen zu.

6 n-Butylzinnverbindungen

Die Abhängigkeit der Toxizität von der Größe des Alkylrestes ist komplex. Für Trialkylzinnverbindungen wurde aus Untersuchungen in vitro an menschlichen HL-60-Zellkulturen abgeleitet, dass die Toxizität mit wachsender Kettenlänge vom Methyl- bis zum Butylrest zunimmt, mit weiter wachsender Kettenlänge aber wieder geringer wird (Ade et al. 1996). Berechnungen der elektronischen Eigenschaften zeigten, dass bei Trimethylzinn die größte Reaktivität des zentralen Zinnkations erwartet wird, während diese bei zunehmender Größe der hydrophoben Reste kleiner wird. Das Maximum der Toxizität scheint bei den Butylzinnverbindungen zu liegen. Diese Befunde führten zu der Hypothese, dass der lipophile Charakter der Alkylgruppen die Wechselwirkungen mit Membranen und auch die Aufnahme durch die Membranen bestimmt, dass aber die Reaktivität des zentralen Zinnkations für die spezifischen intrazellulären Reaktionen verantwortlich ist (Schüürmann und Markert 1998). Diese Hypothese wird auch durch die Ergebnisse aus Untersuchungen mit synthetischen Lipidmembranen gestützt: Alkylzinnchloride verursachten eine elektrische Depolarisation der Membranen, die mit der Lipophilie der Alkylgruppen korreliert war. Die Membran-depolarisierende Wirkung war bei Trimethylzinn deutlich schwächer als bei Triethyl-, Tripropyl- und Tributylzinnchlorid (Zielinska et al. 2000).

Aus der zinnorganischen Chemie ist bekannt, dass das elektronisch positiviert Zinn der Alkylzinnhalogenide einerseits mit Stickstoff- und Sauerstoffatomen von Donormolekülen Addukte bilden, andererseits mit Schwefel in Thiolen kovalente Bindungen eingehen kann (Aylett 1979; Haiduc und Zuckerman 1985). Reaktionen von Tributylzinnchlorid mit Sulfhydrylgruppen von Proteinen wurden am Beispiel des Hämoglobins nachgewiesen (Santroni et al. 1997; Taketa et al. 1980). Da der Kohlenstoff in der Zinn-Kohlenstoff-Bindung negativ polarisiert ist, ist die Abspaltung von elektrophilen Alkylresten unwahrscheinlich. Damit ist keine direkte Alkylierung von Proteinen oder DNA-Basen zu erwarten.

Spezifische biochemische Wirkungen

Die spezifischen biochemischen Wirkungen der Butylzinnverbindungen können in Ca^{2+} -abhängige und Ca^{2+} -unabhängige Effekte unterteilt werden, die jedoch eng miteinander verknüpft sind.

Störung der Ca^{2+} -Homöostase

Die Ca^{2+} -abhängigen Effekte der Organozinnverbindungen beruhen auf einer Erhöhung der intrazellulären freien Ca^{2+} -Konzentration in verschiedenen Zellen einschließlich der T-Zellen (Chikahisa und Oyama 1992; Kawanishi et al. 2001; Nakatsu et al. 2006; Oyama et al. 1994; Stridh et al. 1999 a). Bei Thymozyten erzeugte Tri-n-butylzinn eine Ca^{2+} -Mobilisierung sowohl durch Erhöhung der Ca^{2+} -Permeabilität der Membranen intrazellulärer Organellen als auch durch eine Hemmung der Ca^{2+} -ATPase der Plasmamembranen (Oyama et al. 1994).

Über die Störung der Ca^{2+} -Homöostase induzierte Tri-n-butylzinn die Apoptose unter anderem in Thymozyten (Aw et al. 1990; Raffray und Cohen 1993), Milzzellen (Gennari et al. 1997) und PC12-Zellen (Nakatsu et al. 2007). Es wurde gezeigt, dass ein durch Tri-n-butylzinn hervorgerufener intrazellulärer Ca^{2+} -Anstieg die Caspase-3 aktivierte (Nakatsu et al. 2006, 2007), die als zentrales Enzym am Apoptoseprozess beteiligt ist. Bei isolierten Lebermitochondrien führte Tri-n-butylzinn in Gegenwart

einer erhöhten Ca^{2+} -Konzentration zur Freisetzung von Cytochrom c (Gogvadze et al. 2002). Das ins Zytoplasma abgegebene Cytochrom c kann wiederum über eine Signalkaskade die Apoptose auslösen (Gennari et al. 2002 b). In menschlichen NK-Zellen übte Tri-n-butylzinn dagegen keinen Einfluss auf die Apoptose aus, wie Untersuchungen zu den pro-apoptotischen Proteinen Bax und p53 sowie zu dem anti-apoptotischen Protein Bcl-2 zeigten (Aluoch et al. 2007).

Verschiedene Signalübertragungswege wurden aufgrund der durch Tri-n-butylzinn hervorgerufenen Mobilisierung von intrazellulärem, freiem Calcium und der daraus resultierenden Phosphorylierung von Mitogen-aktivierten Proteinkinasen beeinflusst: die MAP-Kinase JNK in PC12-Zellen (Nakatsu et al. 2007), die MAP-Kinasen p38, JNK und ERK in menschlichen T-Zellen (Yu et al. 2000) sowie die Proteinkinasen p38 und p44/42 in menschlichen NK-Zellen (Aluoch und Whalen 2005).

Der durch Tri-n-butylzinn induzierte Verlust der Fähigkeit der NK-Zellen zur Bindung an Tumorzellen wurde durch einen Verlust der Oberflächen-Antigene CD16 und CD56 (Whalen et al. 2002 a) sowie durch die Verringerung der Expression der zytotoxisch wirksamen Proteine Granzyme B und Perforin (Thomas et al. 2004) hervorgerufen. Die Hemmung der Zytotoxizität der NK-Zellen durch Tri-n-butylzinn konnte durch Inkubation mit Interleukin IL2 und IL12 um mehr als 50% rückgängig gemacht werden, was zeigt, dass die Tri-n-butylzinn-Wirkung über eine Störung der Signaltransduktion verläuft (Whalen et al. 2002 b).

Weitere Ca^{2+} -abhängige Wirkungen waren die durch Tri-n-butylzinn induzierte Depolymerisation und Desintegration zytoskeletaler und nukleärer Proteine, wie F-Aktin (Chow und Orrenius 1994; Galli et al. 1993) und Tubulin (Jensen et al. 1989, 1991 a, b; Tan et al. 1978), sowie die Hemmung der fMLP-induzierten Aktin-Polymerisation und die dadurch bedingte Depolymerisation von Aktin (Galli et al. 1993). Diese Mechanismen erklären teilweise die durch die n-Butylzinnverbindungen hervorgerufenen zytotoxischen Effekte vor allem in Thymus und Milz (siehe auch Abschnitt „Immuntoxizität“).

Auch der durch Di- und Tri-n-butylzinn verursachte Verlust von anfärbbaren Spindeln in V79-Hamsterfibroblasten (Jensen et al. 1991 a) sowie die in humanen Lymphozyten erzeugten Chromosomenkontraktionen (Jensen et al. 1989) und Hyperdiploidien (Jensen et al. 1991 b) lassen sich auf Ca^{2+} -abhängige Reaktionen zurückführen.

Wechselwirkung mit Proteinen und Membranen

Ca^{2+} -unabhängig ist die bei allen Organozinnverbindungen ausgeprägte Enzymhemmung aufgrund ihrer Wechselwirkung mit Proteinen, indem sie Konformationsänderungen herbeiführen oder mit Aminosäuren koordinative und kovalente Bindungen eingehen. Organozinnverbindungen hemmen allgemein die oxidative Phosphorylierung (Aldridge und Cremer 1955) und die ATP-Synthese (Aldridge et al. 1977), wodurch es zu Mitochondriendegenerationen kommen kann (Yoshizuka et al. 1992). Vor allem stören die Trialkylzinnverbindungen die mitochondriale Funktion durch Akkumulation in der inneren Mitochondrienmembran und durch Bildung stabiler Präzipitate (Cima et al. 2003) sowie durch Störung des Cl^-/OH^- -Austausches an den Membranen, in deren Folge strukturelle Schäden auftreten (WHO 1980; Wulf und Byington 1975). Die Öffnung der mitochondrialen Permeabilitäts-Pore führt zu einer raschen mitochondrialen Schwellung (Cima et al. 2003), die bis zum Platzen der Mitochondrien führen kann,

8 n-Butylzinnverbindungen

wie die in den zytoplasmatischen Vakuolen der Hepatozyten nachgewiesenen Mitochondrien- und Membranfragmente zeigen, die bei Ratten nach TBTO-Verabreichung aufgetreten sind (Yoshizuka et al. 1992).

Zudem hemmen Organozinnverbindungen mehrere Reaktionen des Fremdstoffmetabolismus (Rosenberg et al. 1984). Durch eine Reaktion des Alkylzinnkations mit Thiolgruppen wird die Hemmung wichtiger Enzyme, wie der Aromatase (Saitoh et al. 2001), der Na^+/K^+ -ATPase (Rao et al. 1987) und der Glutathion-S-Transferase (Al-Ghais und Ali 1999), verursacht.

Apoptose

Die durch n-Butylzinnverbindungen über die Störung der Ca^{2+} -Homöostase verursachte Apoptose in vitro und in vivo (vgl. auch „Störung der Ca^{2+} -Homöostase“) wird als grundlegender Mechanismus für die Immuntoxizität der Organozinnverbindungen diskutiert. Caspasen, Enzyme, die den Regelkreis der Apoptose steuern, können durch Organozinnverbindungen sowohl aktiviert (in niedrigen Konzentrationen) als auch inhibiert (in höheren Konzentrationen) werden. Ersteres führt zu Apoptose, letzteres induziert Nekrosen (Stridh et al. 1999 b).

Immuntoxizität

Die nach oraler DBTC-Gabe bei Ratten erzeugte Immuntoxizität in Form einer Atrophie von Thymus, Milz und Lymphknoten, einer Verringerung der Lymphozytenzahl (Seinen et al. 1977 a) oder einer Verzögerung der Transplantat-Abstoßungsreaktion sowie einer unterdrückten humoralen Immunantwort gegen Schafererythrozyten (Seinen et al. 1977 b) sind nicht Folge einer Akkumulation der organischen Zinnverbindungen (Penninks und Seinen 1984). Die Thymusrückbildung beruht, abgesehen von der Induktion der Apoptose und der Beeinträchtigung des Spindelapparates, wahrscheinlich auch auf einer selektiven Proliferationshemmung unreifer $\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ -Thymoblasten, gefolgt von einer Verminderung der kleinen kortikalen $\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ -Lymphozyten (Gennari et al. 2002 a). Dies wurde durch Beobachtungen an unreifen Rattenthymozyten sowie bei Ratten nach DBTC-Gabe mit dem Futter bestätigt, bei denen ebenfalls eine Proliferationshemmung, aber keine Beeinträchtigung der Differenzierung der Thymozyten nachgewiesen wurden (Pieters et al. 1994). Bei Rattenthymozyten wurden eine Hemmung der DNA- und eine Stimulierung der RNA-Synthese durch DBTC und TBTC in vitro nachgewiesen (Gennari et al. 2002 b).

Kanzerogenität

Für den Verlauf einer durch n-Butylzinnverbindungen hervorgerufenen Kanzerogenese sind die oben aufgeführten Wirkungen zur Störung der Ca^{2+} -Homöostase bedeutsam, vor allem der durch Tri-n-butylzinn bei NK-Zellen bewirkte Verlust der Bindungsfähigkeit an Tumorzellen und der Verlust der zytotoxischen Funktion (Aluoch und Whalen 2005; Whalen et al. 2002 a, b).

Auch Störungen der hormonellen Rückkopplungssysteme sind als Mechanismus der Tumorentstehung in endokrinen Organen zu diskutieren. Bereits nach sechswöchiger TBTO-Applikation kam es bei männlichen Ratten zu veränderten Hormonausschüttungen aus Pankreas (Insulin), Hypophyse (luteinisierendes Hormon, Thyroid-stimulieren-

des Hormon) und Schilddrüse (Thyroxin) (Krajnc et al. 1984). Von den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks ist bekannt, dass dort Hormone bei der Entstehung von Hyperplasien und Neoplasien eine indirekte Rolle spielen. Wurde bei Ratten mit hoher Spontaninzidenz der Nebennierentumoren eine Teilresektion der Hypophyse durchgeführt, konnte die Entstehung der Tumoren verhindert werden (Tischler et al. 1989).

Beeinträchtigungen der Ca^{2+} -Homöostase können Proliferationen der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks auslösen. Begleitet werden diese Proliferationen von einer vermehrten Noradrenalinbildung (Tischler et al. 1989). Botenstoffe, die die Freisetzung der Katecholamine regulieren, vermögen wiederum die Proliferation der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks zu stimulieren (Tischler et al. 1997).

Durch die bei Ratten und Meerschweinchen nach langfristiger TBTO-Gabe aufgetretene Nephrose (ACGIH 2001; Wester et al. 1990) kann es zu einer Hypocalcämie kommen, die infolge der negativen Rückkopplung zu einer verstärkten Produktion von Parathormon führt. Eine Steigerung der Parathormonbildung geht mit einer Proliferation der Nebenschilddrüsenzellen einher.

Damit kann davon ausgegangen werden, dass die hormonellen Beeinträchtigungen und die Störungen der Ca^{2+} -Homöostase für die Entstehung der bei Wistar-Ratten nach chronischer TBTO-Gabe nachgewiesenen Tumoren in Nebennierenmark und Nebenschilddrüse, aber auch in der Hypophyse, verantwortlich sind.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Auf der Basis von Arbeitsplatz- und Personen-bezogenen Messungen wurde bei Werftarbeitern (k. w. A. zur Fallzahl und zur Expositionskonzentration), die mit Tri-n-butylzinn-haltigen Antifoulingfarben arbeiteten, eine tägliche dermale und inhalative Aufnahme von $0,83 \mu\text{g TBTO/kg KG}$ (0,75-Quantil) abgeschätzt (BUA 2003).

Nach oraler oder intravenöser Verabreichung von **DBTC** (6 mg/kg KG) fanden sich bei Ratten erhöhte Zinnkonzentrationen in Niere und Leber (ca. $9 \mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht). Geringere Konzentrationen (ca. $3 \mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht) wurden in Pankreas und Milz bestimmt. Keine Akkumulation von Zinn fand sich im Thymus. Acht Tage nach der Einzeldosis sank die Organkonzentration von Zinn in den Geweben unter $1 \mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht (Summer et al. 2003).

Nach einwöchiger Verabreichung von 100 mg DBTC/kg Futter wurden bei trächtigen Ratten folgende, auf das Feuchtgewicht bezogene Organkonzentrationen gemessen: Nieren 4,5; Leber 3,2; Milz 1,0; Thymus 0,9 und Gehirn $0,5 \mu\text{g/g}$ Gewebe (Summer et al. 2003). Bei Ratten wurde nach oraler **DBTC**-Verabreichung vom 7. bis zum 17. Trächtigkeitstag Di-n-butylzinn auf den Embryo bzw. den Fetus übertragen. Wurde Ratten **DBTA** am 8. Trächtigkeitstag verabreicht, konnten Di-n-butylzinn und Mono-n-butylzinn im Embryo nachgewiesen werden (WHO 2005).

Tri-n-butylzinnverbindungen werden bei inhalativer Aufnahme gut (Beliles 1994), bei oraler und dermaler Aufnahme hingegen unvollständig resorbiert (WHO 1999). Nach oraler Aufnahme verschiedener Tri-n-butylzinnverbindungen wird aus dem Verdauungstrakt nach Dissoziation vermutlich immer TBTC aufgenommen. Die Aufnahme von **TBTO** erfolgte bei der Ratte zu 20–50% über den Magen-Darmtrakt, zu 1–10%

10 n-Butylzinnverbindungen

über die Haut und auch über die Lunge (k. w. A. zur Resorption). TBTO kann die Blut-Hirnschranke passieren und über die Plazenta in den Fetus übertreten. Nach einer schnellen Verteilung vor allem in Leber und Nieren waren innerhalb von drei Stunden Metaboliten im Blut nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit für TBTO-Metaboliten bei der Maus betrug 29 Tage, bei der Ratte wurde eine biphasische Elimination beobachtet mit Halbwertszeiten von ca. zwölf Stunden und drei Tagen. Bei der Ratte wurde nach 14-tägiger oraler **TBTO**-Verabreichung ein Gleichgewicht der Gewebekonzentrationen nach drei bis vier Wochen erreicht (WHO 1999; BUA 2003). Nach vierwöchiger oraler **TBTO**-Verabreichung fanden sich bei Ratten in Leber und Nieren fünf- bis zehnmal höhere Zinnkonzentrationen als in Gehirn und Fettgewebe (Krajnc et al. 1984). Mäuse schieden nach fünf bis 30 Tage langer [^{14}C]**TBTO**-Gabe mit dem Trinkwasser die Radioaktivität hauptsächlich mit den Faeces aus. In Niere, Leber, Milz und Fettgewebe wurden die höchsten Radioaktivitäten gemessen (Evans et al. 1979).

Es liegen zwei Studien zur dermalen Penetration in vitro vor, in denen auch Angaben zur Resorption nach einer Stunde (angenommenes Standard-Expositionsszenario) zu finden sind. Bei 24-stündiger okklusiver Applikation von 0,5 mg **DBTC**/cm² auf die menschliche Haut in vitro betrug die Penetrationsrate in der ersten Stunde 0,463 µg Zinn/cm² und Stunde (TSA 2003 a), bei nicht okklusiver Applikation dagegen nur 0,029 µg Zinn/cm² und Stunde. Mit 113 mg **DBT(2-EHMA)**/cm² wurden in der ersten Stunde bei okklusiver und nicht okklusiver Applikation Fluxe von 0,029 bzw. 0,027 µg Zinn/cm² und Stunde (TSA 2003 b) gemessen. Die verwendeten Mengen schädigten nicht die Haut (TSA 2003 a, b). Für 0,3 mg **TBTO**/cm² war der durchschnittliche Flux über acht Stunden 0,28 µg Zinn/cm² und Stunde, der für 9,62 mg **TBTM**/cm² 0,01 µg Zinn/cm² und Stunde (RPA 2005). Mit Rattenhaut wurden, bei gleichen Applikationsmengen wie oben, höhere Penetrationsraten nach einstündiger Applikation gemessen: für **DBTC** 2,78 und 2,39 µg Zinn/cm² und Stunde (TSA 2003 a) und für **DBT(2-EHMA)** 0,196 und 0,109 µg Zinn/cm² und Stunde (TSA 2003 b), jeweils bei okklusiver bzw. nicht okklusiver Applikation. Die Gründe für die zum Teil sehr unterschiedlichen Fluxe der verschiedenen Verbindungen in vitro sind unklar. Die über acht Stunden gemittelten Penetrationsraten in den Studien von TSA (2003 a, b) sind etwas geringer als die nach einstündiger Applikation. In den Studien von TSA (2003 a, b) ist die prozentuale Wiederfindung mit 50 bis 80% relativ gering. Eine mögliche Adsorption von n-Butylzinn an die verwendete Glasapparatur wurde diskutiert. Daher könnten die gemessenen Penetrationsraten auch höher sein. Bei den Studien, die in RPA (2005) beschrieben sind, fehlen die Angaben, ob okklusiv getestet wurde, welches Lösungsmittel verwendet wurde und wie hoch die Wiederfindung war. Dies schränkt die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ein.

Zwei Affen wurden sieben Stunden lang 0,5 ml **TBTO** auf eine Hautfläche von 25 cm² appliziert. Bei einer Dichte des Stoffes von 1,17 g/cm³ ergibt dies eine applizierte Menge von 0,585 g oder 23,4 mg/cm². Mit den Faeces wurden innerhalb von 16 Tagen 8,39 ± 3,06% und mit dem Urin innerhalb von 13 Tagen 1,37 ± 0,11% der verabreichten Dosis ausgeschieden, 17,5 ± 2,2% verblieben im Stratum corneum. Unter der Annahme, dass die im Stratum corneum enthaltene TBTO-Menge nachfolgend auch resorbiert wird, errechnet sich eine mittlere prozentuale Aufnahme von TBTO von ca. 27% und daraus eine ungefähre dermale Penetrationsrate von 0,9 mg TBTO cm² und Stunde bzw. 0,36 mg Zinn/cm² und Stunde (Hümpel et al. 1987). Eine reizende Wirkung

auf die Haut, die die Aufnahme erhöht haben könnte, wurde in diesem Versuch nicht beschrieben, ist jedoch wahrscheinlich, da TBTO nach zwei- bis dreistündiger Applikation auf den Handrücken hochgradig reizend ist (vgl. Abschnitt 4.3).

Bei je vier männlichen und weiblichen Beagle-Hunden, die 12 Monate lang täglich mit der Schlundsonde 0; 0,2; 1,0 oder 5,0 mg **TBTO**/kg KG und Tag erhalten hatten, ergab die Bestimmung der Zinnkonzentration im Urin zu verschiedenen Zeitpunkten, dass die renale Ausscheidung ca. 10; 5 bzw. 2,5% der verabreichten Dosis betrug. In der fünften Woche nach Behandlungsbeginn hatte sich ein Gleichgewicht von Aufnahme und Ausscheidung eingestellt (Schering AG 1992).

Aus Versuchen an Ratten mit wiederholter oraler **TBTO**-Gabe wurde berechnet, dass das Fließgleichgewicht nach etwa vier Wochen erreicht ist (Hümpel et al. 1987).

Bei Ratten wurde **TTBT** hauptsächlich im Dünndarm resorbiert. Nur ein geringer Anteil (0,10–0,16%) wurde zum Tri-n-butylzinnkation dealkyliert, das mit dem Urin oder den Faeces ausgeschieden werden kann. Das TTBT wurde in die Gallenflüssigkeit abgegeben und dann im Dünndarm metabolisiert oder wieder resorbiert (Parametrix Inc 2006 j).

3.2 Metabolismus

Nach intraperitonealer **DBTC**-Verabreichung wurden bei männlichen Ratten Butyl(3-hydroxybutyl)zinndichlorid, Butyl(4-hydroxybutyl)zinndichlorid und MBTC als säurefeste Abbauprodukte nachgewiesen. In der Niere fand sich hauptsächlich Butyl(3-hydroxybutyl)zinndichlorid und im Urin Butyl(4-hydroxybutyl)zinndichlorid. DBTC und alle drei Metaboliten wurden im Gehirn nachgewiesen (Ishizaka et al. 1989).

Bei männlichen Ratten, denen oral **TBTC** verabreicht worden war, fanden sich nach sechs und 24 Stunden in Leber, Niere, Milz, Gehirn sowie in Blut und Urin DBTC, MBTC und unverändertes TBTC. Der Metabolit Butyl(3-hydroxybutyl)zinndichlorid wurde in Leber, Niere, Milz und Urin und Butyl(3-carboxypropyl)zinndichlorid als Hauptmetabolit in der Leber nachgewiesen. Geringe Mengen Butyl(3-oxobutyl)zinndichlorid und Butyl(4-hydroxybutyl)zinndichlorid wurden im Urin gefunden. Tri-n-butylzinnreste konnten in keinem Organ ermittelt werden. In einer weiteren Untersuchung wurden den Ratten intraperitoneal die Metaboliten Butyl(3-carboxypropyl)zinndichlorid, Butyl(3-oxobutyl)zinndichlorid oder Butyl(4-hydroxybutyl)zinndichlorid appliziert. Nach einem Tag trat bei allen Behandlungen der Hauptmetabolit Butyl(3-carboxypropyl)zinndichlorid auf. Das zeigt, dass TBTC hauptsächlich dealkyliert, aber auch oxidiert wird (Matsuda et al. 1993). Bei Mäusen wurden in der Leber nach oraler **TBTC**-Gabe als Hauptmetaboliten DBTC (40%) und Di-n-butyl(3-carboxypropyl)zinndichlorid (12–26%) bestimmt. Die anderen Metaboliten und unverändertes TBTC machten weniger als 12% der gesamten n-Butylzinnmenge aus. Die Bildung der TBTC-Metaboliten konnte durch die Hemmung von Cytochrom-P450 mit SKF-525A stark verringert werden. Nach Verabreichung von **DBTC** wurden in der Leber mehr als 95% der Dosis als DBTC nachgewiesen. Eine Vorbehandlung mit SKF-525A hatte keinen Einfluss auf den DBTC-Stoffwechsel. Diese Ergebnisse zeigen, dass in der Mausleber die Cytochrom-P450-Enzyme bei der Metabolisierung von TBTC zu DBTC und MBTC eine wesentlich größere Rolle spielen als beim Stoffwechsel von DBTC zu MBTC (Ueno et al. 1997).

12 n-Butylzinnverbindungen

Nach oraler **TBTF**-Gabe wurden bei Ratten Tri-n-butylzinn in der Leber, die Metaboliten Mono-n-butylzinn und anorganisches Zinn im Gehirn nachgewiesen (Iwai et al. 1981). Durch eine isolierte Rattenleber-Monooxygenase-Fraktion wurde **TBTA** in vitro zunächst zu α -, β -, γ - und δ -Hydroxy-tri-n-butylzinn hydroxyliert (Fish et al. 1975; Kimmel et al. 1977). Aus α -Hydroxy-tri-n-butylzinn wurden 1-Butanol und Di-n-butylzinn, aus β -Hydroxy-tri-n-butylzinn wurden Buten und Di-n-butylzinn, aus γ -Hydroxy-tri-n-butylzinn wurde γ -Keto-tri-n-butylzinn gebildet. Die Di-n-butylzinnverbindungen wurden weiter hydroxyliert und zu Mono-n-butylzinn gespalten. Aus mechanistischen Gründen wird angenommen, dass die Alkylzinnbindung zum Kohlenwasserstoffrest und zum Hydroxyzinn hydrolysiert wird (Kimmel et al. 1977).

Bei den organischen Zinnverbindungen lösen sich im sauren Milieu des Magens bei Liganden, die über Sauerstoffatome an das Zinnion koordiniert sind, die Zinn-Sauerstoff-Bindungen und es entstehen die entsprechenden Alkylzinnchloride sowie ihre freien Liganden. Bei einer simulierten **DBTL**-Hydrolyse in 0,07 M HCl, bei pH <2 und 37 °C, betrug die abgeschätzte Halbwertszeit für die DBTC-Bildung bzw. Laurat-abbau <0,5 Stunden. Innerhalb von 0,5 Stunden waren mehr als 80% der eingesetzten Substanz hydrolysiert (Parametrix Inc 2006 c). Auch bei der simulierten **DBTM**-Hydrolyse betrug die abgeschätzte Halbwertszeit für die DBTC-Bildung bzw. Maleatabspaltung ebenfalls weniger als 0,5 Stunden. Innerhalb von 0,5 Stunden war die gesamte Substanz hydrolysiert (Parametrix Inc 2006 d). Die gleichen Untersuchungen mit **DBTO** ergaben für die DBTC-Bildung eine geschätzte Halbwertszeit von 3,5 Stunden (Parametrix Inc 2006 e). Bei **DBT(2-EHMA)** zeigte sich eine 100%ige Freisetzung der EHMA-Liganden nach einer Stunde (Parametrix Inc 2006 b).

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

In einer Fallstudie traten bei fünf Personen nach Exposition gegen TBTO, das einer Latexfarbe beige gemengt und verstrichen worden war (k.w.A.), Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Brennen der Nasenschleimhaut, tränende Augen und keuchende Atmung auf (BUA 2003).

Akute gesundheitliche Beeinträchtigungen wie Kopfschmerzen und Reizungen des oberen Respirationstraktes wurden bei Kurzzeitexpositionen gegenüber Organozinnverbindungen oberhalb von 0,2 mg/m³ (als Zinn) beschrieben (ACGIH 2001).

4.2 Wiederholte Exposition

Personen-bezogene Messungen in je sieben PVC-verarbeitenden Betrieben in Kanada und den USA an insgesamt 102 Personen während einer normalen Sieben- bis Acht-Stundenschicht zeigten Organozinnkonzentrationen am Arbeitsplatz von deutlich unter 0,1 mg Zinn/m³. In 100 Fällen wurden Konzentrationen von <0,001 bis 0,034 mg Zinn/m³ gemessen. Nur einmal trat eine Konzentration von 0,102 mg Zinn/m³ bei einem manuellen Mischvorgang auf. Während der Tätigkeit wurde ein Atemschutz getragen (Boralko und Batt 2005).

Bei exponierten Beschäftigten eines amerikanischen Organozinnherstellers zeigten sich anlässlich der jährlichen Vorsorgeuntersuchungen im Vergleich zu Neueingestellten oder Nichtexponierten keine Unterschiede bei den klinisch-chemischen Parametern, der Urinanalyse, der Lungenfunktion, dem EKG und dem Röntgenbild des Thorax. Anzahl der Erythrozyten, Hämatokritwert und Hämoglobingehalt der Exponierten lagen zwar im Normbereich, waren jedoch signifikant niedriger als bei den Vergleichskollektiven. Bei ausschließlicher Betrachtung der 14 Arbeiter an der Tri-n-butylzinnanlage wurden diese Unterschiede nicht beobachtet. Insgesamt wurden 338 Beschäftigte des Betriebes untersucht, von denen 44 direkt in Organozinn-verarbeitenden Bereichen exponiert gewesen waren (Meyer et al. 1987).

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Haut

Mit Ausnahme von **DBTC** wurde bei freiwilligen Versuchspersonen die einmalige Applikation verschiedener Di-n-butylzinnverbindungen (**DBTA**, **DBTM**, **DBTL**, **DBTO**) auf den Handrücken ohne Reizwirkung vertragen (ACGIH 2001; WHO 1980).

Tri-n-butylzinnverbindungen, vor allem **TBTA**, verursachten innerhalb von acht Stunden Hyperämie, gefolgt von Follikulitis und Pruritus. Die Veränderungen heilten spontan ab (ACGIH 2001). **TBTC** wirkte reizend auf der Haut von freiwilligen Versuchspersonen (WHO 1980). Nach Kontakt mit **TBTO**-haltigen Flüssigkeiten waren die Reizerscheinungen reversibel und bei frühzeitiger Reinigung der Haut vermeidbar (BUA 2003). Unverdünntes **TBTO** erwies sich bei Probanden nach zwei- bis dreistündiger Einwirkung auf den Handrücken als hochgradig reizend (BUA 1988). Bei Arbeitern, die mit 10–11,7%igem **TBTO** in Kontakt kamen, wurde eine verzögerte Dermatitis beschrieben. Bei Epikutantests trat noch bei 0,1%iger **TBTO**-Lösung eine Hautreizung auf (BUA 1988).

Eine Untersuchung mit 1% **TBTO** in Modellformulierungen für Holzschutzmittel führte bei bis zu achtstündiger offener Applikation nicht zu einer erhöhten Reizung der Haut. Es wird angenommen, dass **TBTO** in Lösung besser hautverträglich ist als in Dispersion (BUA 1988).

Ein Arbeiter entwickelte zehn Stunden nach Hautkontakt mit einer **TBTO**-haltigen Flüssigkeit Läsionen (k. w. A.) an den betroffenen Stellen, die sich innerhalb einer Woche während der Behandlung mit Antibiotika und Antihistaminika zurückbildeten. Die Symptome traten innerhalb von vier Stunden erneut auf, nachdem der Arbeiter die gewaschene Wäsche angezogen hatte, die zuvor mit **TBTO** kontaminiert gewesen war (BUA 2003).

Bei freiwilligen Versuchspersonen verursachte die **TTBT**-Applikation auf den Handrücken keine Reizungen (WHO 1980).

Auge

Bei Arbeitern wurde nach Kontakt mit **TBTO** als Aerosol (k. w. A.) von Augenreizungen sowie von Reizerscheinungen des oberen und unteren Atemtraktes berichtet (BUA 1988).

14 n-Butylzinnverbindungen

Die Exposition gegen Tri-n-butylzinnverbindungen, vor allem **TBTO**, kann Schleimhautschädigungen hervorrufen. Es wurde von Reizwirkungen an den Augen und den oberen Respirationstrakt bei 70% der betroffenen Arbeiter nach 32 bis 62 Minuten langer Exposition gegenüber 0,19 und 0,29 mg/m³ TBTO (als Zinn) berichtet (ACGIH 2001).

4.4 Allergene Wirkung

Sensibilisierung der Haut

In Untersuchungen an Arbeitern, die gegen **TBTO** enthaltende Antifoulingfarben exponiert gewesen waren, ergab der Epikutantest mit TBTO (0,01% in Wasser) keinen Hinweis auf eine hautsensibilisierende Wirkung (Gammeltoft 1978).

Sensibilisierung der Atemwege

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Die Symptome nach einmaliger inhalativer, oraler oder dermaler Aufnahme der n-Butylzinnverbindungen sind ähnlich und gewöhnlich unspezifisch: Schwäche, reduzierte Aktivität, gesträubtes Fell, Dyspnoe und Zittern. Makroskopische Befunde nach oraler Verabreichung schließen Blutungen und Entzündungen des Gastrointestinaltraktes, Stauungen in den Organen, Verfärbungen von Leber, Milz und Niere sowie Bauchfellentzündungen ein. Nach inhalativer Exposition kommen Blutungen in der Lunge, Lungenemphyse und -ödeme hinzu. Die dermale Applikation führt entsprechend der Reizwirkung zusätzlich zu lokalen Effekten wie Schorfbildung, Erythemen, tiefen Fissuren und lokalen Nekrosen. Die überlebenden Tiere wiesen keine systemischen Veränderungen auf (Parametrix Inc 2006 a–h).

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Als Vier-Stunden-LC₅₀ wurde bei männlichen und weiblichen Ratten für **DBTC** 59 mg/m³ und für **DBTM** 317 mg/m³ ermittelt (OECD 2006 b). Für **DBT(IOMA)** wurde eine LC₅₀ von 22 mg/m³ (k. A. zur Expositionszeit) angegeben (Parametrix Inc 2006 i). Bei **TBTC** betrug die Ein-Stunden-LC₅₀ 71 000 mg/m³ (Parametrix Inc 2006 f). Für **TBTO** wurde eine Vier-Stunden-LC₅₀ bei männlichen und weiblichen Ratten von 65 mg/m³ bestimmt (Schweinfurth 1985).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die akute orale Toxizität der n-Butylverbindungen ist in Tabelle 1 dargestellt. Durch **MBTC** wurden Apathie, Abmagerung, Hyperämie, Emphyse und Lungenschädigungen (k. w. A.), blutige Schleimhautveränderungen und Blutungen in den

Tab. 1. Akute orale Toxizität der n-Butylzinnverbindungen

Substanz	Spezies	LD ₅₀ [mg/kg KG]	LD ₅₀ [mg Zinn/kg KG]	Literatur
Mono-n-butylzinnverbindungen				
MBTC	Ratte	357–3200	158–1346	WHO 2005
	Maus	>1240–4000	>522–1682	Parametrix Inc 2006 f
MBT(2-EHMA)	Ratte	303–334	46–50	Parametrix Inc 2006 g
	Maus	1520	230	Parametrix Inc 2006 g
MBT(IOMA)	Ratte	485	73	OECD 2006 a
Di-n-butylzinnverbindungen				
DBTC	Ratte	50–219	20–86	Parametrix Inc 2006 a
DBTA	Maus	110	37	Calley et al. 1967
DBTL	Ratte	2071	389	Parametrix Inc 2006 c
DBTM	Ratte	510	174	Parametrix Inc 2006 d
DBTO	Ratte	172–487	82–232	Parametrix Inc 2006 e
DBT(2-EHMA)	Ratte	396–4439	73–824	Parametrix Inc 2006 b
DBT(IOMA)	Ratte	485–3088	90–572	Parametrix Inc 2006 i
Tri-n-butylzinnverbindungen				
TBTC	Ratte	129–349	47–127	Parametrix Inc 2006 h
	Maus	117	43	Parametrix Inc 2006 h
TBTF	Ratte	94	36	Schweinfurth 1985
TBTA	Ratte	50–100	17–34	ACGIH 2001
TBTO	Ratte	112–234	45–93	BUA 2003
	Maus	84	33	BUA 2003
TBTB	Ratte	99–203	29–59	Schweinfurth 1985
TBTL	Ratte	190	40	Schweinfurth 1985
TBTN	Ratte	224	ca. 58	Schweinfurth 1985
Tetra-n-butylzinn				
TTBT	Ratte	>2000–6000	>684–2051	Parametrix Inc 2006 j
	Maus	>913–6000	>312–2051	Parametrix Inc 2006 j

Schleimhautdrüsen, beträchtliche Blutungen in Darm und Pankreas sowie Nekrosen in Leber und Niere hervorgerufen (Parametrix Inc 2006 f).

Bei **MBT(2-EHMA)** zeigten sich bei Mäusen innerhalb von 24 Stunden als Vergiftungssymptome allgemeine Schwäche und Erschöpfung, verminderte Futteraufnahme, verringerte Reaktion auf Schall- und Lichtstimulationen sowie eine flache Atmung. Makroskopische Untersuchungen ergaben einen vergrößerten Magen und bluthaltigen Mageninhalt, blutige Darmwände und Serosa, Vergrößerung der Leber und Gallenblase und dunkelgefärbte Nieren (Parametrix Inc 2006 g).

Auch nach Di-n-butylzinnverabreichung wurden bei Ratten, Mäusen oder Kaninchen allgemeine Schwäche, Mattigkeit, Hypokinesie, Seitenlage, verminderte Futteraufnahme, struppiges Fell, Dyspnoe und Diarrhö (z.B. bei **DBTC**; Parametrix Inc 2006 a), Exophthalmie (**DBTM**; Parametrix Inc 2006 d und **DBT(2-EHMA)**; Parametrix Inc

16 n-Butylzinnverbindungen

2006 b) sowie Schädigungen von Leber (**DBTA**; Calley et al. 1967), Gallengängen, Pankreas (**DBTC**; Barnes und Magee 1958), Magen und Darm (**DBTC**; Parametrix Inc 2006 a) beschrieben.

Als Vergiftungssymptome traten bei **TBTO** hauptsächlich Apathie und Abmagerung sowie Reizerscheinungen im Magen-Darm-Trakt auf (BUA 1988, 2003; Schweinfurth 1985). Nach einmalig oral verabreichtem **TBTO** (30 oder 90 mg/kg KG) war eine dosisabhängige Thymusatrophie bei juvenilen männlichen Wistar-Ratten nur kurz anhaltend. Die Tiere erholten sich innerhalb von zehn Tagen (BUA 2003). Bei **TBTA**, **TBTB** und **TBTC** kam es bei Mäusen zu schwerfälliger Atmung Apathie, Schwindelanfällen, Krämpfen sowie Schädigungen des Verdauungstraktes, der Leber und der Nieren (Pelikan und Cerny 1968 a). Ähnliche Symptome wurden nach **TBTA**-Applikation auch bei Ratten beobachtet. Die histopathologische Untersuchung ergab Stauungen von Lunge, Leber, Nieren und Gehirn sowie Blutungen in der Lunge und Schädigungen der Darmschleimhaut (Attahiru et al. 1991).

In Studien zur akuten Toxizität wurde nach **TTBT**-Applikation von gekrümmter Haltung, Lethargie, Ataxie und gesträubtem Fell berichtet (Parametrix Inc 2006 j).

Zur Abschätzung der Wirkungsstärke von **TBTC**, **DBTC** und **MBTC** wurde die Aktivität der Ornithincarbamyltransferase im Serum von Mäusen herangezogen. Das Enzym diente als Marker für eine Leberschädigung. Die geringste Dosierung, bei der es 24 Stunden nach der Verabreichung zu einer signifikanten Aktivitätssteigerung kam, war 180 µmol **TBTC**/kg KG (58,6 mg/kg KG), 60 µmol **DBTC**/kg KG (18,2 mg/kg KG) und 7000 µmol **MBTC**/kg KG (1975 mg/kg KG). Wurden die n-Butylzinnverbindungen mit äquivalenter Dosierung (180 µmol/kg KG) verabreicht, kam es zu einer erhöhten Aktivität der Ornithincarbamyltransferase bei **TBTC** nach 24 Stunden und bei **DBTC** nach 12 Stunden; bei **MBTC** wurde innerhalb von 96 Stunden keine erhöhte Aktivität beobachtet (Ueno et al. 1994).

Bei Mäusen wurde nach oraler Gabe von je 180 µmol/kg KG **DBTC** oder **TBTC** (54,7 mg **DBTC**/kg KG; 58,6 mg **TBTC**/kg KG) gezeigt, dass die hepatotoxische Wirkung von **TBTC** durch eine vorangegangene Hemmung des Cytochrom P450 mit SKF-525A 24 Stunden lang verhindert werden konnte. Auf die Wirkung von **DBTC** hatte die Cytochrom-P450-Blockierung keinen Einfluss (siehe auch 3.2). Das zeigt, dass vor allem der **TBTC**-Metabolit **DBTC** die toxische Wirkung verursacht (Ueno et al. 1997). Männliche Wistar-Ratten erhielten einmalige Dosierungen von 10 bis 180 mg **MBTC**/kg KG, 5 bis 35 mg **DBTC**/kg KG oder 5 bis 60 mg **TBTC**/kg KG. Die relativen Gewichte von Thymus und Milz wurden durch **MBTC** nicht, durch **DBTC** und **TBTC** aber signifikant verringert. Die Gewichtsabnahmen waren vier Tage nach der Applikation am deutlichsten. 18 mg **DBTC**/kg KG oder 29 mg **TBTC**/kg KG führten zu einer 50%igen Abnahme des relativen Thymusgewichtes. **DBTC** und **TBTC** verursachten in der Thymusrinde eine dosisabhängige Abnahme der Lymphozytenzahl und eine erhebliche Verringerung der Cortexbreite. Der größte Anstieg der Lymphoblastenzahl ging mit der maximalen Thymusatrophie einher. Da die **TBTC**-Wirkungen, verglichen mit denen des **DBTC**, weniger ausgeprägt und mit einer gewissen Verzögerung auftraten, wurde geschlossen, dass die toxische Wirkung durch das **DBTC** hervorgerufen wird (Snoeij et al. 1988).

Tab. 2. Akute dermale Toxizität der n-Butylzinnverbindungen

Substanz	Spezies	LD ₅₀ [mg/kg KG]	LD ₅₀ [mg Zinn/kg KG]	Literatur
Mono-n-butylzinnverbindungen				
MBT(IOMA)	Ratte	>2000	> 302	Summer et al. 2003
Di-n-butylzinnverbindungen				
DBTF	Ratte	>2000	>876	Summer et al. 2003
DBTA	Maus	108–180	37–61	Summer et al. 2003
DBTL	Kaninchen	>2000	>376	Summer et al. 2003
DBTO	Kaninchen	>2000	>954	Parametrix Inc 2006 e
DBT(2-EHMA)	Ratte	777–>1000	144–>185	Parametrix Inc 2006 b
DBT(IOMA)	Ratte	2086–3088	387–573	OECD 2006 b
Tri-n-butylzinnverbindungen				
TBTF	Ratte	680	261	Sheldon 1975
TBTO	Ratte	605	241	BUA 1988
	Kaninchen	11 700	796	BUA 1988

5.1.3 Dermale Aufnahme

Eine Übersicht der Daten zur akuten dermalen Toxizität findet sich in Tabelle 2.

Die dermale LD₅₀ der **Mono-** und **Di-n-butylzinnverbindungen** liegt bei Ratten und Kaninchen meist über 2000 mg/kg KG (Parametrix Inc 2006 b, e; Summer et al. 2003). Ausnahmen waren die dermale LD₅₀ bei der Maus für **DBTA** mit 108–180 mg/kg KG (Summer et al. 2003) und bei der Ratte für **DBT(2-EHMA)**, die zwischen 777 und >1000 mg/kg KG lagen (Parametrix Inc 2006 b).

Die dermale LD₅₀ für **TBTO** betrug bei Ratten 605 mg/kg KG (BUA 1988) und bei Kaninchen 11 700 mg/kg KG (Elsea und Paynter 1958). Als Vergiftungssymptome wurden Abnahme des Körpergewichtes, keuchende Atmung oder Atemnot, Schwäche der Hinterbeine, Diarrhö, Ruhelosigkeit, verminderte Reflexe, Entkräftung und klonische Krämpfe beschrieben (Elsea und Paynter 1958).

5.1.4 Intravenöse, intraperitoneale und intramuskuläre Aufnahme

Nach einmaliger intravenöser Applikation von 1 mg **DBTC**/kg KG wurde bei Ratten und Mäusen eine deutliche Abnahme des Thymusgewichtes vor allem nach vier Tagen beschrieben. Diese Gewichtsabnahme war innerhalb von neun Tagen reversibel (Penninks und Seinen 1984). Eimalige intravenöse Applikation von 2,5 mg **DBTC**/kg KG führte bei Ratten zu einer starken Thymusathrophie (Penninks und Seinen 1982). **DBTC** verursachte bei Mäusen vier Tage nach intravenöser Injektion von 0, 15 oder 20 µmol/kg KG (0, 5 oder 6,8 mg/kg KG) eine Abnahme des Thymusgewichtes und der Thymozytenzahl sowie eine Erweiterung des Gallengangsdurchmessers und einen Anstieg der Aktivität der alkalischen Phosphatase (Hennighausen et al. 1980).

Nach intravenöser **TBTO**-Gabe lag die LD₅₀ bei der Ratte zwischen 5 und 20 mg/kg KG und bei der Maus bei 6 mg/kg KG (BUA 1988).

18 n-Butylzinnverbindungen

Nach intraperitonealer Applikation wurde für **TTBT** bei Wistar-Ratten eine LD_{50} von >4000 mg/kg KG angegeben (Parametrix Inc 2006 j).

Zur Untersuchung der Entwicklung des Nervensystems wurden fünf Tage alten Ratten einmalig 0, 2, 3 oder 4 mg **TBTO**/kg KG intraperitoneal verabreicht. Dies führte zu einer dosis- und zeitabhängigen Verminderung von Proteinen, die im Zusammenhang mit der neuronalen und glialen Entwicklung stehen. Am stärksten betroffen waren das Vorder- und das Kleinhirn, am wenigsten der Hippokampus. Nach Gabe von 2 oder 3 mg TBTO/kg KG wurde von einer vorübergehenden Verminderung des Gehirngewichtes berichtet, bei 4 mg TBTO/kg KG waren Gehirngewicht und Körpergewicht reduziert (BUA 2003).

Bei Wistar-Ratten wurden vier Stunden nach intramuskulärer Gabe von 0,5 ml **TBTO**/kg KG in den Hepatozyten angeschwollene Mitochondrien sowie Vakuolen, die degenerierte Mitochondrien und Membranen enthielten, beobachtet. Die Feinstruktur intrahepatischer Gallengänge war nicht verändert. In einer polarographischen Untersuchung zeigte sich eine Störung der oxidativen Phosphorylierung. Im Serum waren die Aktivitäten von Aspartat- und Alaninaminotransferase erhöht, aber nicht die der alkalischen Phosphatase und der Leucinaminopeptidase. Der Gesamtbilirubingehalt war unverändert. Vier Tage nach der TBTO-Injektion hatten sich die Hepatozyten wieder regeneriert (Yoshizuka et al. 1992).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Die inhalative Aufnahme der n-Butylzinnverbindungen führte zu Reizungen der Schleimhäute des Atemtraktes sowie zu einer verzögerten Körpergewichtsentwicklung. Als Zielorgane erwiesen sich auch die Lunge und die lymphatischen Organe.

Je 35 männliche und weibliche CD-Ratten wurden 28 Tage lang, 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, gegen ein Dampf-Aerosol-Gemisch von 0, 1, 10 oder 30 mg **MBTC**/m³ (Partikelgröße 0,98–1,7 µm) Ganzkörper-exponiert. Je zehn Tiere wurden direkt nach Expositionsende getötet, die anderen nach einer Beobachtungszeit von zwei bis vier Wochen. Bei 30 mg/m³ starben drei männliche Ratten und eine weibliche Ratte noch während der Exposition. Als Vergiftungssymptome traten schleimiger Nasenausfluss, Rasselgeräusche, Tränenfluss, Speichelfluss, stumpfes Fell, abdominale Blähungen (männliche Tiere) und anogenitale Fellverfärbungen auf. Während der Expositionszeit verringerte sich in allen Behandlungsgruppen das Körpergewicht bei allen männlichen Tieren und teilweise auch bei weiblichen Tieren. Hämoglobingehalt (bei männlichen und weiblichen Tieren), Erythrozytenzahl (männliche Tiere) und Hämatokritwert (weibliche Tiere) stiegen dosisabhängig ab 1 mg/m³ an. Die hämatologischen Befunde normalisierten sich innerhalb der Nachbeobachtungszeit. Weitere Untersuchungen zeigten Verfärbungen und amorphes Material in der Lunge, alveoläre Ödeme, peribronchial Ansammlungen lymphoider Zellen, perivaskulär Infiltrationen lymphoider Zellen und eine Akkumulation von Makrophagen in den Alveolen. Histologische Untersuchungen von Thymus, Milz und Lymphknoten fanden nicht statt. Aus dieser Studie ist eine LOAEC von 1 mg MBTC/m³ ersichtlich. Eine NOAEC kann nicht angegeben werden (Parametrix Inc 2006 f).

In einem Inhalationsversuch wurden je zehn juvenile männliche und weibliche Wistar-Ratten 29 bis 32 Tage lang, vier Stunden pro Tag, bei 21 bis 24 Expositionen, gegen **TBTO**-Dampf-Konzentrationen von 0; 0,03 oder 0,16 mg/m³ sowie gegen ein Aerosol von 2,8 mg TBTO/m³ exponiert. Bei 0,03 oder 0,16 mg TBTO/m³ traten keine substanzbedingten Effekte auf. Bei 2,8 mg TBTO/m³ starben fünf männliche und sechs weibliche Tiere. Als Vergiftungssymptome wurden Apathie, Nasenausfluss, Atemgeräusche, Dyspnoe, raues Fell und Abmagerung beobachtet. Bei den männlichen Tieren kam es zu einer signifikant verringerten Futteraufnahme, verbunden mit einer verzögerten Körpergewichtsentwicklung. Es zeigte sich bei weiblichen Tieren im Serum eine erhöhte Anzahl der Erythrozyten und Thrombozyten und bei männlichen Tieren eine Abnahme der Zahl der neutrophilen Granulozyten. Zudem erfolgten eine Abnahme der α - und β -Globuline sowie ein Anstieg des Albumin-Globulin-Verhältnisses. Histologisch wurden entzündliche Reaktionen im gesamten Atemtrakt sowie Veränderungen der lymphatischen Organe, wie Thymusrückbildung, Abnahme der Lymphozytenzahl in den Thymus-abhängigen Bereichen von Milz und Lymphknoten nachgewiesen. Aus dieser Studie ergibt sich eine NOAEC von 0,16 mg TBTO/m³ (Schering AG 1983).

5.2.2 Orale Aufnahme

Nach oraler Aufnahme sind die Zielorgane der n-Butylzinnverbindungen vor allem die Organe des lymphatischen Systems, Leber, Niere und Gehirn. Am Beispiel des TBTO wurde gezeigt, dass die Empfindlichkeit gegenüber den n-Butylzinnverbindungen mit zunehmendem Alter abnimmt. Am empfindlichsten reagierten Jungtiere vor der Entwöhnung (Vos et al. 1990).

Untersuchungen zur Wirkung auf die Immunfunktion zeigten, dass die histologischen Effekte von TBTO auf die lymphatischen Organe der Ratte mit Störungen der Funktion des Immunsystems einhergehen. Dabei erwiesen sich Infektionsmodelle mit Bakterien und Parasiten, wie *Listeria monocytogenes* bzw. *Trichinella spiralis*, als besonders empfindlich (Verdier et al. 1991; Vos et al. 1990). In einer vergleichenden Studie, in der TBTO juvenilen und ein Jahr alten Ratten vier bis sechs Monate lang mit dem Futter verabreicht wurde, war bei den jüngeren Tieren die Abwehr nach Infektion mit Trichinenlarven stärker beeinträchtigt. Die Autoren gaben für diesen Effekt einen NOAEL von ca. 0,05 mg/kg KG und Tag (juvenile Tiere) bzw. ca. 0,25 mg/kg KG und Tag (adulte Tiere) an. Nach 16 Monate langer Exposition war bei ca. 0,05 mg/kg KG und Tag die Aktivität der natürlichen Killerzellen aus Milz und Peritoneum verringert. Nach 4,5 monatiger Behandlung trat dieser Effekt nicht auf (Vos et al. 1990).

Die Untersuchungen zur Wirkung der n-Butylzinnverbindungen nach wiederholter oraler Verabreichung sind in Tabelle 3 dargestellt.

Mono-n-butylzinnverbindungen

Die wiederholte Verabreichung von **MBTC** verursachte bei Ratten Leberschädigungen und Veränderungen des hämatopoetischen Systems (Parametrix Inc 2006 f). Jedoch wurden in dieser Untersuchung Thymus und Lymphknoten nicht histologisch untersucht, und auch das Thymusgewicht wurde nicht bestimmt.

20 n-Butylzinnverbindungen

Tab. 3. Wirkung der n-Butylzinnverbindungen nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
MBTC			
Ratte, Wistar, je 10 ♂, ♀	13 Wochen, 0, 300, 1500, 7500 mg MBTC/kg Futter (ca. 0, 20, 100, 529 mg/kg KG u. Tag)	ca. 100 mg/kg KG: NOAEL bei ca. 529 mg/kg KG: rel. Lebergew. ↑; Serum: Aktivität von ALT ↑, AST ↑, γ-GT ↑, Gallensäuren ↓, Triglyzeride ↓, Phospho- lipide ↓, Kalium ↓, Prothrombinzeit ↑, ♂: Anzahl der Retikulozyten ↓, Leuko- u. Lymphozyten ↑, ♀: mittleres Erythrozyten- volumen ↓; keine auffälligen Befunde bei histopathologi- scher Untersuchung	Parametrix Inc 2006 f
DBTC			
Ratte, Wistar (juvenil), je 10 ♂, ♀	14 Tage, 0, 50, 150 mg DBTC/kg Futter (ca. 0, 5, 15 mg/kg KG u. Tag)	ab ca. 5 mg/kg KG: dosisabh. rel. Gew. von Thymus, Milz u. Lymphknoten ↓ (bei KG ↓); Lymphozytengehalt in lymph- tischen Organen ↓, bes. in Thymusrinde ↓, humorale Immunität (AK-Bildung gegen Schafserythrozyten) ↓ bei ca. 15 mg/kg KG: zelluläre Immunität (Abstoßungsreaktion gegen implantierte Haut) ↓; rel. Lebergew. ↑; Leber: Prolifera- tion der Epithelzellen der Gallengänge, Pericholangitis, periportal Fibrose; Niere unauffällig; keine weiteren Organe unter- sucht	Seinen et al. 1977 a
Ratte, Wistar, je 10 ♂	14 Tage, 0, 50, 100 mg DBTC/kg Futter (ca. 0; 2,5; 5 mg/kg KG u. Tag)	ab ca. 2,5 mg/kg KG: KG sig. ↓, rel. Thymus- u. Milzgew. sig. ↓ bei ca. 5 mg/kg KG: rel. Lebergew. sig. ↑, Mortalität: 2/10; Mangel der Lymphozyten in den lymphatischen Organen, besonders in Thymusrinde u. Milz; Leber: Proliferation der Epithelzellen der Gallengänge u. Pericholangitis; Niere unauffällig; keine weiteren Organe untersucht	Penninks und Seinen 1982
Maus, Swiss (juvenil), je 10 ♂	14 Tage, 0, 50, 150 mg DBTC/kg Futter (ca. 0; 7,5; 22,5 mg/kg KG u. Tag)	ca. 22,5 mg/kg KG: NOAEL für Effekte auf KG, Thymus-, Milz- und Lymphknoten- gewichte; keine weiteren Untersuchungen	Seinen et al. 1977 a
Ratte, CFE, je 16 ♂, ♀	90 Tage, 0, 10, 20, 40, 80 mg DBTC/kg Futter (ca. 0; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 mg/kg KG u. Tag)	ca. 2 mg/kg KG: NOAEL ca. 4 mg/kg KG: KG-Entw. ♀ sig. ↓; Serum: Hämoglobingehalt sig. ↓, Anzahl von Erythrozyten, Retikulozyten, Lympho- zyten u. Aktivitäten von AST u. ALT nicht	Gaunt et al. 1968

Tab. 3. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
		sig. verändert; abs. Gew. linke Niere ♂ sig. ↓, abs. Gew. der anderen Organe nicht verändert (einschließl. Milzgew. – Thymusgew. nicht gemessen); ♂ leichte hypochrome Anämie; keine makroskopisch auffälligen Befunde (k. w. A.)	
DBTA			
Ratte, Fischer- 344, Kontrolle: je 20 ♂, ♀, DBTA: je 50 ♂, ♀	78 Wochen, 0, 66,5; 133 mg DBTA/kg Futter (ca. 0, 6,65; 13,3 mg/kg KG u. Tag) 26 Wochen Nachbeob- achtung	ab 66,6 mg/kg KG: Mortalität ♂ ↑, KG- Entw. ♂ ↓ 133 mg/kg KG: Mortalität ♀ ↑, KG-Entw. ♀ ↓; keine makroskopischen u. mikroskopischen Auffälligkeiten, Befund jedoch nicht aussa- gefähig, da Untersuchung die Anzahl der Tiere nicht repräsentierte, da Verlust durch vermisste Tiere, Kannibalismus od. Autolyse	NCI 1978
Maus, B6C3F1, (k. w. A.)	78 Wochen, 0, 76, 152 mg DBTA/kg Futter (ca. 0, 11,4; 22,8 mg/kg KG u. Tag) 14 Wochen Nachbeob- achtung	11,4 mg/kg KG: Mortalität ♀ ↑, KG- Entw. ↓; keine makroskopischen u. mikroskopischen Auffälligkeiten, Befund jedoch nicht aussa- gefähig, da Verlust durch vermisste Tiere, Kannibalismus od. Autolyse	NCI 1978
DBTL			
Ratte, (k. w. A.)	3 Tage, 0, 40, 80 mg DBTL/kg KG u. Tag	40 mg/kg KG: Mortalität 20% 80 mg/kg KG: Mortalität 25%, Gehirn: Noradrenalin, Dopamin, Serotonin ↓, motor. Aktivität ↓, gestörte Lernfähigkeit; keine histologischen Untersuchungen	Alam et al. 1988
Ratte, (k. w. A.) (juvenil), je 20 ♂, ♀	3 Tage, 0, 20, 80 mg DBTL/kg KG u. Tag	20 mg/kg KG: Mortalität: ♂ 10%, ♀ 15%; KG dosisabh. ↓; Lethargie, Trägheit, Schwäche, motor. u. Amphetamin-induzier- te Aktivität dosisabh. ↓ stärker als bei adul- ten Tieren 40 mg/kg KG: Mortalität : ♂ 20%, ♀ 25%, Schwäche der Hinterbeine ↓; keine histologischen Untersuchungen	Alam et al. 1993
Ratte, (k. w. A.) (adult), je 20 ♂, ♀	3 Tage, 0, 20, 40 mg DBTL/kg KG u. Tag	20 mg/kg KG: Mortalität: ♂ 10%, ♀ 20%, motor. u. Amphetamin-induzierte Aktivität dosisabh. ↓ 40 mg/kg KG: Mortalität: ♂ 25%, ♀ 30%; keine histologischen Untersuchungen	Alam et al. 1993

22 n-Butylzinnverbindungen

Tab. 3. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, (k. w. A.)	3 Tage, 0, 40, 80 mg DBTL /kg KG u. Tag	ab 40 mg/kg KG: Gehirn: Diacylglycerin u. Phosphoinositide ↓; keine histopathologischen Untersuchungen	Subramoniam et al. 1991
Ratte, (k. w. A.) ♂	15 Tage, 0; 17,5 mg DBTL /kg KG u. Tag	17,5 mg/kg KG: Lethargie, Mortalität 20%, KG-Entw. ↓; keine Wirkung auf Organge- wichte; Gehirn: Aktivitäten von Succinyl- dehydrogenase, Adenosintriphosphatase, Acetylcholinesterase u. Monoaminoxidase nicht verändert; Leber: Aktivitäten von Glu- cose-6-phosphatase, Aminopyrin-N-deme- thylase, Benzphetamin-N-demethylase, Anilinhydroxylase u. Benzo(a)pyrenhy- droxylase sign. ↓; Cytochrom-P450-Gehalt ↓, sign. Beeinflussung des Hämmetabolis- mus in Hepatozyten; Dauer von Barbiturat- induziertem Schlaf ↑; keine histopathologi- schen Untersuchungen durchgeführt	Mushtaq et al. 1981
Ratte, Holtzmann, (k. w. A.)	13 Wochen, bis 400 mg DBTL /kg Futter (bis ca. 20 mg/kg KG u. Tag)	ca. 20 mg/kg KG: gestaute u. hämorrhagi- sche Lungen, blutige submaxillare Lymph- knoten (k. w. A.)	Parametrix Inc 2006 c
TBTC			
Ratte, Wistar, je 10 ♂	14 Tage, 0, 15, 50, 100 mg TBTC /kg Futter (ca. 0; 0,75; 2,5; 5 mg/kg KG u. Tag)	ca. 0,75 mg/kg KG: NOAEL ab ca. 2,5 mg/kg KG: abs. u. rel. Thymus- gew. sig. ↓, rel. Lebergew. sig. u. dosisabh. ↑, rel. Milzgew. sig. ↓; Lymphozytenzahl in Thymusrinde ↓ 5 mg/kg KG: KG-Entw. sig. ↓, Futterauf- nahme sig. ↓, Gehirngew. sig. ↓	Snoeij et al. 1985
Ratte, Wistar, je 4–8 ♂	28 Tage, 0, 0,5, 25 mg TBTC /kg Futter (ca. 0; 0,025; 1,25 mg/kg KG u. Tag)	ca. 0,025 mg/kg KG: NOAEL ca. 1,25 mg/kg KG: eine Woche nach Applikationsbeginn: Futteraufnahme sig. ↓, KG-Entw. sig. ↓, rel. Lebergew. sig. ↑; Thymus: Thymozytenzahl ↓, Epithelzellen ↑, Verkleinerung des Cortex ↓, Medulla- größe ↑; 4 Wochen nach Applikationsbe- ginn: abs. u. rel. Thymusgew. sig. ↓; histo- log. Untersuchung: keine Substanz-beding- ten Veränderungen in Milz, Leber, Niere; blutige und teilweise atrophisierte Lymph- knoten	Bressa et al. 1991

Tab. 3. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
TBTO			
Ratte, Sprague Dawley (juvenil), je 50 ♂	3 Tage, 0; 37,5; 75 mg TBTO/kg KG u. Tag	ab 37,5 mg/kg KG: Mortalität: 6/50; Dop- amin, Noradrenalin u. Serotonin im Gehirn ↓, Mg^{2+} - u. Na^+/K^+ -ATPase ↓; Hyperämie; punktförmige Blutungen in Vakuolen-halti- gen myelinisierten Nervenfasern, Chroma- tolyse od. vollständige Nekrose der Neuro- ne, degenerative Veränderungen od. völliges Verschwinden der Purkinje-Zellen im Kleinhirn; weitere Organe nicht untersucht bei 75 mg/kg KG: Mortalität: 15 Tiere	BUA 2003
Maus, Swiss (adult), 10 ♂	4 Tage, 0, 232, 696 mg TBTO/kg Futter (ca. 0; 11,6; 34,8 mg/kg KG u. Tag)	ab ca. 11,6 mg/kg KG: KG ↓ ab ca. 34,8 mg/kg KG: Leukozyten- und Lymphozytenzahl ↓, Erythrozytenzahl ↑, Hämoglobin ↑, Hämatokritwert ↑; keine histopathologische Untersuchung	Ishaaya et al. 1976
Maus, Swiss (juvenil), 10 (♂)	7 Tage, 0, 77 mg TBTO/kg Fut- ter (ca. 0; 7,7 mg/kg KG u. Tag)	ca. 7,7 mg/kg KG: KG ↓, Milzgewicht ↓	Ishaaya et al. 1976
Ratte, Wistar, je 10 ♂, ♀	10–11 Tage, 0, 1, 25 mg TBTO/kg KG u. Tag	1 mg/kg KG: NOAEL 25 mg/kg KG: Mortalität: je 2 ♂/♀; mikro- zytäre Anämie, chron. Gallengangsentsün- dung, Lymphotoxizität	Schweinfurth 1987
Ratte, Wistar, je 5 ♂, ♀	28 Tage, 0, 4, 100, 500 mg TBTO/kg Futter (ca. 0; 0,2; 5; 25 mg/kg KG u. Tag)	ca. 0,2 mg/kg KG: NOAEL ab ca. 5 mg/kg KG: Futteraufnahme ↓, KG ↓, ♂ abs. Thymusgew. ↓ ab ca. 25 mg/kg KG: hohe Mortalität; Apathie; Abmagerung; Lymphknoten- gew. ↓; Lymphozytengehalt in lymphati- schen Organen ↓	Schweinfurth 1987
Ratte, Wistar, je 4–8 ♂	28 Tage, 0, 0,5, 25 mg TBTO/kg Futter (ca. 0; 0,025; 1,25 mg/kg KG u. Tag)	ca. 0,025 mg/kg KG: NOAEL ca. 1,25 mg/kg KG: eine Woche nach Applikationsbeginn: Futteraufnahme sig. ↓, KG-Entw. sig. ↓, rel. Lebergew. sig. ↑; Thymusrinde: Größe ↓, Lymphozytenzahl ↓, Epithelzellen ↑, Thymusmedulla: Größe ↑; 4 Wochen nach Applikationsbeginn: Schweregrad aller Symptome ↑, Thymus- größe sig. ↓, Zinnkonz. am höchsten in Leber u. Niere – höher als bei TBTC; TBTO immuntoxischer als TBTC	Bressa et al. 1991

24 n-Butylzinnverbindungen

Tab. 3. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley (Absetz- linge), je 10 ♂, ♀	28 Tage, bis 50 mg TBTO/kg Futter (ca. 5 mg/kg KG u. Tag)	bis ca. 5 mg/kg KG: labordiagnostische Parameter einschl. Differentialblutbild unverändert; Immunreaktion gegen Schaf- erythrozyten (Plaue-Bildung), Reaktion vom Spättyp gegen Rinder-Serumalbumin unverändert bei ca. 5 mg/kg KG: ♂ KG ↓, Futter- und Wasserverbrauch ↓; Thymus: Gewicht ↓, Rindendicke ↓, Zellzahl ↓; Abwehr der Listeria-monocytogenes-Infektion ↓	Verdier et al. 1991
Ratte, Wistar, je 10 ♂, ♀	4 Wochen, 0, 5, 20, 80, 320 mg TBTO/kg Futter (ca. 0; 0,25; 1,0; 4; 16 mg/kg KG u. Tag)	ab ca. 0,25 mg/kg KG: Rosetten in Mesen- terial-Lymphknoten, Eisenspeicherung in Milz ↓ ab ca. 1 mg/kg KG: ♂ Thymusgew. ↓; AST- u. ALT-Aktivitäten ↑ ca. 4 mg/kg KG: Futter- u. Wasserauf- nahme ↓; mikrozytäre Anämie, Lympho- zytengehalt in lymphatischen Organen ↓; Serum: IgG ↓, IgM ↑ ca. 16 mg/kg KG: Anzahl neutrophiler Granulozyten ↑; Lebernekrosen, Entzün- dung des Gallenganges; Serumglukose- u. Leberglykogenkonz. ↓	Krajnc et al. 1984
Ratte, Holtzman, je 10 ♂	30 Tage, 0, 32, 100, 320 mg TBTO/kg Futter (ca. 0; 1,6; 5; 16 mg/kg KG u. Tag)	ab ca. 1,6 mg/kg KG: KG-Entw. ↓ ca. 16 mg/kg KG: Futteraufnahme ↓; Mortalität: 6/10; makroskopische Unter- suchung ohne auffällige Befunde	Elsea und Paynter 1958
Ratte, Wistar (Absetzlin- ge), je 9–10 ♂	6 Wochen, 0, 20, 80 mg TBTO/kg Futter (ca. 0, 2, 8 mg/kg KG u. Tag)	ab ca. 2 mg/kg KG: Thymus-abh. Immun- antwort u. nichtspezifische -abwehr sign. ↓, Serum: IgE-Titer ↓, IgM- u. IgG-Titer unverändert, Funktion von Makrophagen ↓ ca. 8 mg/kg KG: Funktion von NK-Zellen ↓	Vos et al. 1984
Ratte, Wistar, je 10 ♂	6 Wochen, 0, 20, 80 mg TBTO/kg Futter (ca. 0, 1, 4 mg/kg KG u. Tag)	ab ca. 1 mg/kg KG: Serum: Insulin ↓ ca. 4 mg/kg KG: Serum: Thyroxin ↓, Thyro- id stimulierendes Hormon (TSH) ↓, luteini- sierendes Hormon (LH) ↑, Follikel-stimu- lierendes Hormon u. Corticosteron nicht verändert; immunhistochemisch in Hypo- physe: Zahl u. Färbungsintensität TSH-pro- duzierender Zellen ↓, Zahl der LH-produ- zierenden Zellen ↑	Krajnc et al. 1984

Tab. 3. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, je 6 ♂	6 Wochen, 0, 20, 80 mg TBTO /kg Futter (ca. 0, 1, 4 mg/kg KG u. Tag)	ca. 1 mg/kg KG: Aktivität natürlicher Killerzellen in der Lunge ↓ (Effekt nicht sehr deutlich ausgeprägt) ca. 4 mg/kg KG: Körper- und Milzgewicht (leicht) ↓, Thymusgewicht (deutlich) ↓	van Loveren et al. 1990
Ratte, Wistar, je 20 ♂, ♀	13 Wochen, 0, 4, 20, 100 mg TBTO /kg Futter (ca. 0; 0,2; 1,0; 5 mg/kg KG u. Tag)	ca. 0,2 mg/kg KG: NOAEL ca. 1 mg/kg KG: Gerinnungszeiten ♂ ↑; Futtermittelaufnahme ♀ ↑ bei normalem KG ca. 4 mg/kg Futter: Futtermittelaufnahme ↓, KG-Entw. ↓; Serum: Aktivität alkal. Phos- phatase ↑, Albumin ♀ ↑, γ-Globulin ♀ ↓; Thymus-, Lymphknoten- u. Schilddrüsen- gew. ↓, Nebennierengew. ♂ ↑	Schweinfurth 1987
Ratte, Wistar (adult), je 5–12 ♂	5 Monate, 0; 0,5; 5; 50 mg TBTO /kg Futter (ca. 0; 0,025; 0,25; 2,5 mg/kg KG u. Tag)	ca. 0,25 mg/kg KG: NOAEL ca. 2,5 mg/kg KG: Abwehr gegen <i>Listeria</i> <i>monocytogenes</i> in der Milz ↓, Reaktion auf Infektion mit <i>Trichinella spiralis</i> ↓, (IgE- Antwort, Larvenzahl im Muskel u. Aus- scheidung reifer Stadien) unverändert bis ca. 2,5 mg/kg KG: KG, Milzgew.; Aktivität der NK-Zellen in der Milz	Vos et al. 1990
Ratte, Wistar (Absetz- linge), 5–12 ♂	4–6 bzw. 15–17 Monate, 0; 0,5; 5; 50 mg TBTO /kg Futter (ca. 0; 0,05; 0,5; 5 mg/kg KG u. Tag)	ab ca. 0,05 mg/kg KG: Aktivität der NK- Zellen aus Milz und Peritoneum: unverän- dert nach 4,5 Monaten, nach 16 Monaten sign. ↓ (nicht dosisabh.) ab ca. 0,5 mg/kg KG: Reaktion auf Infek- tion mit <i>Trichinella spiralis</i> ↓ (IgE-Antwort, Larvenzahl im Muskel), Verhältnis von T- zu B-Lymphozyten im mesenterialen Lymphknoten ↓ ca. 5 mg/kg KG: Thymusgew. (nach 4,5 Monaten) ↓; Beseitigung von <i>Listeria</i> <i>monocytogenes</i> in Milz ↓ unverändert bis ca. 5 mg/kg KG: KG, Milzgew.; AK-Bildung gegen Schaferythro- zyten, Spättyp-Reaktion auf Ovalbumin u. Tuberculin, IgM- u. IgG-Bildung gegen Ovalbumin und <i>Trichinella spiralis</i> , Stimu- lierbarkeit von Thymus- und Milzzellen durch Mitogene: Phytohämagglutinin, Con- cavalin A, Pokeweed Mitogen, <i>E. coli</i> Lipo- polysaccharid	Vos et al. 1990

26 n-Butylzinnverbindungen

Tab. 3. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Hunde, Beagle, je 4 ♂, ♀	12 Monate, 0; 0,2; 1,0 oder 5,0 mg TBTO/kg KG u. Tag	<p>0,2 mg/kg KG: NOAEL</p> <p>ab 1,0 mg/kg KG: lokale Veränderungen: Rötung, Schwellung u. Schorfbildung der Haut als Folge längerer Ruhezeiten aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes; Serum: alkalische Phosphatase ↑, ab 13. Woche Tendenz zu IgG ↓, IgA deutlich ↓, IgM ↓, Atrophie der corticalen u. paracorticalen Regionen der Darmbein- und Mesenterial-Lymphknoten, Atrophie der Peyer'schen Plaques im Ileum; Wirkung auf IgA-Spiegel korreliert mit morphologischen Veränderungen des „gut-associated lymphoid tissue“ (GALT), GALT-System bei Hunden (im Gegensatz zum Menschen) Hauptquelle des Serum-IgA</p> <p>5,0 mg/kg KG: KG ↓, Futter- u. Wasserverbrauch ↓, Abmagerung, Exsikkose; Gangstörungen, Apathie; vorzeitige Tötung von 2 ♂ u. 3 ♀ aufgrund schlechten Allgemeinzustandes; Hämatokritwert u. Hämoglobingehalt leicht ↓, allgemeine Depression des Knochenmarks, erhebliche Thymusrückbildung, Milzatrophy, Thymus- u. Milzgew. ↓; Leber: isolierte herdförmige Degeneration, fettige Veränderung od. Vakuolisierung der Hepatozyten, Aktivitäten von alkalischer Phosphatase, ALT u. γ-GT ↑, Verschiebung der Serumproteine von Albumin zu Globulin, Fibrinogen-Spiegel ↑</p>	Schering AG 1992
Ratte, Wistar, je 60 ♂, ♀	2 Jahre, 0; 0,5; 5; 50 mg TBTO/kg Futter (ca. 0; 0,025; 0,25 oder 2,5 mg/kg KG u. Tag)	<p>ca. 0,25 mg/kg KG: NOAEL</p> <p>ca. 2,5 mg/kg KG: Mortalität ↑, KG-Entw. ↓, Abmagerung, Apathie, Ataxie; Anämie, Lymphozytopenie, Thrombozytose, Hämoglobin u. Hämatokritwert ↓, Aktivitäten von AST, ALT u. alkalischer Phosphatase ↑, Nierenfunktion ↓, Serum-IgM- und -IgA-Konzentrationen ↑, aber IgG-Titer ♀ ↓; keine hormonellen Veränderungen; Nebennieren-, Hypophysen-, Leber-, Nierengew. ↑, Schilddrüsen- u. Thymusgew. ♀ ↓, Ovarien- und Milzgew. ♀ ↑, Herzgew. ♂ ↑; Zellhöhe der Schilddrüsenfollikel ↓; Nieren: Funktion ↓, Vakuolen u. Pigmente in Epithel der prox. Tubuli, Nephrose</p>	Wester et al. 1990

Tab. 3. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, CD1, je 50 ♂, ♀	18 Monate, 0, 5, 25, 50 mg TBTO/kg Futter (ca. 0; 0,8; 4,2; 8,5 mg/kg KG u. Tag)	ab ca. 0,8 mg/kg KG: Mortalität ↑; Leber: vergrößert u. leicht entfärbt; Inzidenz glo- merulärer od. interstitieller Amyloidose i. d. Niere ♀ ↑ ca. 8,5 mg/kg KG: Futteraufnahme ↓; abs. u. rel. Lebergewicht ♀ ↑	BUA 2003
TBTN			
Ratte, Wistar, je 10 ♂, ♀	28–32 Tage, 0, 2, 8, 40, 200 mg TBTN/kg Futter (ca. 0; 0,1; 0,4; 2,0; 10 mg/kg KG u. Tag)	0,4 mg/kg KG: Serum-Na ⁺ ↓ (nicht dosis- abh.) ab 2 mg/kg KG: rel. Thymus-, Lymphkno- ten-, Nierengew. ↓; Thymolyse; TSH ↓ 10 mg/kg KG: Futteraufnahme ↓, KG- Entw. ↓; ALT ↑, T ₃ u. LH ↓; Erythro- zyteninfiltration mit Rosettenbildung in mesenterialen Lymphknoten, Hämosiderin in Milz ↓, abs. u. re. Prostata- u. Pankreas- gew. ↓	Schering AG 1988
TTBT			
Ratte, Wistar, je 12 ♂, ♀	♂: 33 Tage, ♀ Beginn 2 Wochen vor Verpaarung bis PND 4–5, 0, 100, 300, 2000, 10000 mg TTBT/kg Futter (ca. 0; 6,5; 19 119, 421 mg/kg KG u. Tag)	ca. 6,5 mg/kg KG: NOAEL für Effekte auf Milz u. Thymus ca. 19 mg/kg KG: rel. u. abs. Milzgew. sig. ↓, Thymusrückbildung dosisabh., Mangel an Lymphozyten in lymphatischen Organen ca. 119 mg/kg KG: KG-Entw. sig. ↓, Fut- teraufnahme sig. ↓; Thrombozytenzahl ↑, Prothrombinzeit ↓, Aktivität der γ-GT ↑, Cholesterin, Triglyzeride u. Phospholipide ↑; in Lymphknoten Hämosiderinablagerung u. Geweberückgang ca. 421 mg TTBT/kg KG: Verstärkung aller Effekte, bes. KG ↓	ORTEP 2004

Di-n-butylzinnverbindungen

Bei Wistar-Ratten bewirkte die 14-tägige **DBTC**-Applikation bereits ab der niedrigsten Konzentration von ca. 2,5 mg DBTC/kg KG und Tag eine signifikante Abnahme von relativem Thymus- und Milzgewicht und eine Verminderung der Lymphozytenzahl in den lymphatischen Organen, besonders im Thymus. Zudem trat eine signifikante Ver-
ringerung der Körpergewichtsentwicklung auf (Penninks und Seinen 1982; Seinen et al. 1977 b). Mäuse zeigten diese DBTC-Wirkungen nicht (Seinen et al. 1977 a). In einer 90-Tages-Studie an CFE-Ratten ergab sich ein NOAEL von ca. 20 mg **DBTC**/kg KG und Tag für die Abnahme der Körpergewichtsentwicklung und des Hämoglobin-

28 n-Butylzinnverbindungen

gehaltenes im Serum (Gaunt et al. 1968). **DBTL** führte ab ca. 20 mg DBTL/kg KG und Tag zu einer 20%igen Mortalität (Alam et al. 1993), und es kam in Gehirn und Leber zu veränderten Enzymaktivitäten und im Gehirn zu einer Abnahme der Neurotransmitter (Alam et al. 1988; Mushtaq et al. 1981; Subramoniam et al. 1991). Bei ca. 20 mg DBTL/kg KG und Tag zeigten sich bei Holtzmann-Ratten gestaute und hämorrhagische Lungen sowie blutige submaxillare Lymphknoten (Parametrix Inc 2006 c). Für die Wirkungen auf den Thymus kann damit kein NOAEL angegeben werden. Der LOAEL lag bei 2,5 mg DBTC/kg KG und Tag.

Tri-n-butylzinnverbindungen

Die Verabreichung von **TBTC** führte in einer 28-Tages-Studie bei Wistar-Ratten bei ca. 1,25 mg/kg KG und Tag, abgesehen von einer signifikanten Abnahme der Futteraufnahme und der Körpergewichtsentwicklung, zu Lymphknoten- und Thymusveränderungen sowie zu einer Verringerung des relativen Thymusgewichtes und einer Zunahme des relativen Lebergewichtes. Aus dieser Studie war ein NOAEL von ca. 0,025 mg/kg KG und Tag ersichtlich (Bressa et al. 1991). Bei 14-tägiger **TBTC**-Gabe waren bei Wistar-Ratten ab ca. 2,5 mg/kg KG und Tag das relative Milzgewicht und bei ca. 5 mg/kg KG und Tag auch das Gehirngewicht verringert (Snoeij et al. 1985). Aus verschiedenen subakuten Untersuchungen mit bis zu elf Tage langer **TBTO**-Applikation zeigte sich ein NOAEL von 1 mg/kg KG und Tag (Schweinfurth 1987). Ab ca. 7,7–11,6 mg/kg KG und Tag verzögerte sich die Körpergewichtsentwicklung (Ishaaya et al. 1976), bei 25 mg/kg KG und Tag traten Mortalität, mikrozytäre Anämie, chronische Gallengangsentzündungen und Lymphotoxizität auf (Schweinfurth 1987), und ab 37,5 mg/kg KG und Tag kam es zu Schädigungen des Gehirns (BUA 2003). Die vier bis sechs Wochen lange **TBTO**-Exposition führte bei Ratten ab ca. 0,25 mg/kg KG und Tag zu Veränderungen in Lymphknoten und Milz, ab ca. 1 mg/kg KG und Tag zu Thymus- und Leberbeeinträchtigungen (Krajnc et al. 1984) sowie zu veränderten Hormonausschüttungen (Krajnc et al. 1984), ab ca. 1,25 mg/kg KG und Tag zur verzögerten Körpergewichtsentwicklung (Bressa et al. 1991) und bei ca. 5 mg/kg KG und Tag zur Immuntoxizität (Verdier et al. 1991). Bei ca. 16 mg/kg KG und Tag trat Mortalität auf (Elsea und Paynter 1958). Die Veränderungen, die von Krajnc et al. (1984) bei 0,25 mg TBTO/kg KG und Tag beschrieben wurden, traten bei länger dauernder Exposition gegen diese Dosis (siehe unten) nicht auf.

Aus den Studien zur subchronischen und chronischen TBTO-Verabreichung ließ sich bei Ratten (Schweinfurth 1987) und Hunden (Schering AG 1992) ein NOAEL von ca. 0,2 bzw. 0,25 mg TBTO/kg KG und Tag (Wester et al. 1990) ableiten. Ab ca. 0,5 mg/kg KG und Tag zeigten sich bei Ratten Beeinträchtigungen der Infektionsabwehr (Vos et al. 1990), bei Hunden verschlechterte sich ab 1,0 mg/kg KG und Tag der Allgemeinzustand, und es zeigten sich Veränderungen von Leber, Lymphknoten und Immunsystem (Schering AG 1992). Ratten wiesen ab ca. 2,5 mg TBTO/kg KG und Tag Mortalität, Abmagerung, Apathie, Ataxie, Anämie, Lymphozytopenie, Thrombozytose, verringerten Hämoglobingehalt und Hämatokritwert, Leber- und Nierenschädigungen sowie Organgewichtsveränderungen auf (Wester et al. 1990). Mäuse zeigten bereits bei der niedrigsten Dosierung von ca. 0,8 mg/kg KG Mortalität, Leber- und Nierenschädigungen (BUA 2003).

TBTN verursachte in einer Vier-Wochen-Studie bei Ratten bei 0,4 mg TBTN/kg KG und Tag eine signifikante Abnahme des Natriumgehaltes im Blut und ab 2 mg/kg KG

und Tag eine Verringerung des Thymus-, Lymphknoten- und Nierengewichtes sowie ab 10 mg/kg KG und Tag Schädigungen von Leber, Lymphknoten und Milz (Schering AG 1988). Der NOAEL für diese Effekte betrug 0,1 mg/kg KG und Tag.

Tetra-n-butylzinn

In einer kombinierten Studie zur subchronischen Toxizität und zur Reproduktionstoxizität war nach 33-tägiger Exposition ein NOAEL von ca. 6,5 mg **TTBT**/kg KG und Tag für die Effekte auf Milz und Thymus ersichtlich. Bei ca. 119 mg/kg KG und Tag traten eine Abnahme der Körpergewichtsentwicklung, Schädigungen von Lymphknoten und Leber und ein Effekt auf die Blutgerinnung auf (ORTEP 2004). Aus diesen Daten kann man schließen, dass Tetra-n-butylzinn eine geringere systemische Toxizität als Di- und Tributylzinn hat.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Nach 50-tägiger dermaler Applikation von 0, 10 oder 40 mg **TBTO**/kg KG und Tag auf die rasierte Haut von je zehn Meerschweinchen zeigten sich ab 10 mg TBTO/kg KG und Tag Schwellungen, Degenerationen und Zerstörungen des Nierentubuliepithels. Die Glomeruli waren nicht betroffen. Mit dem Urin wurden vermehrt Natrium, Chlorid, Phosphat, Glukose und Aminosäuren ausgeschieden. Im Serum war der Gehalt von Aminosäuren, Phosphat und Vitamin D3 (Calcitrol) verringert (Mori et al. 1984).

5.2.4 Intravenöse Aufnahme

Fünfmalige intravenöse Applikation von 0, 1, 2 oder 4 mg **DBTC**/kg KG verursachte ab 4 mg DBTC/kg KG ein signifikant verringertes Körpergewicht und ab 1 mg/kg KG ein signifikant und dosisabhängig verringertes Thymusgewicht (Seinen et al. 1977 b).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Unverdünntes **MBTC** war an der Kaninchenhaut nach 30 Minuten ätzend (Parametrix Inc 2006 f).

Bei einem okklusiven Vier-Stunden-Epikutantest erwies sich **MBTC** als ätzend auf der abradierten Kaninchenhaut. Die Tiere zeigten schwere Erytheme, leichte Ödeme, Nekrosen, Schorfbildungen und Hautschädigungen (Parametrix Inc 2006 f).

In Untersuchungen gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 404 erzeugten **MBT(2-EHMA)** und **MBT(IOMA)** bei Kaninchen schwache Erytheme, aber keine Ödeme (OECD 2006 a).

DBTC erwies sich an der Kaninchenhaut nach einer offenen Vier-Stunden-Exposition als stark reizend. Die semiokklusive Verabreichung von DBTC in Paraffin an Wistar-Ratten führte bereits nach einer Fünf-Minuten-Exposition zu einer erheblichen Hautreizung (Parametrix Inc 2006 a). Nach dermaler **DBTC**-Applikation von 67 nmol DBTC/cm² zeigten sich bei Ratten auf der Rückenhaut schwache Schädigungen (k. w. A.), die bei 335 nmol DBTC/cm² mit zeitlicher Verzögerung in zelluläre Nekrosen übergingen (ACGIH 2001). **DBTM** (50%ig in Polyethylenglykol) erwies sich bei

30 n-Butylzinnverbindungen

Kaninchen nach 24-stündiger okklusiver Applikation als mäßig hautreizend (Parametrix Inc 2006 d) und **DBTO** war bei einer semiokklusiven Vier-Stunden-Testung bei Kaninchen schwach reizend bis reizend (Parametrix Inc 2006 e). Bei **DBT(2-EHMA)** wurden nach semiokklusiver Vier-Stunden-Verabreichung bei Kaninchen schwach reizende bis ätzende Wirkungen beschrieben. In einer weiteren Untersuchung an Kaninchen war **DBT(2-EHMA)** nach 24-stündiger okklusiver Applikation mäßig hautreizend (Parametrix Inc 2006 b). **DBT(IOMA)** erwies sich bei Kaninchen nach vier (semiokklusiv) und nach 72 Stunden (okklusiv) langer Applikation als ätzend (Parametrix Inc 2006 i). In einer weiteren Studie an Kaninchen wurde dagegen angegeben, dass **DBT(IOMA)** nach vierstündiger semiokklusiver Behandlung schwach reizend war (Parametrix Inc 2006 i).

Die dermale Auftragung von 67 nmol **TBTC**/cm² erzeugte auf der Rückenhaut von Ratten Gewebnekrosen (ACGIH 2001). Der Feststoff **TBTF** hatte auf der Kaninchenhaut nur eine geringe Reizwirkung. In einer Farbenformulierung war **TBTF** dagegen stark reizend (Sheldon 1975). Unverdünntes **TBTO** erwies sich an der Kaninchenhaut (k. w. A.) als hochgradig reizend (BUA 1988). 0,25%ige **TBTO**-Lösungen riefen an der Rattenhaut Blutungen, leichte Ödeme und Erytheme hervor (Pelikan und Cerny 1968 b).

Zu **TTBT** liegen keine Daten vor.

5.3.2 Auge

In Untersuchungen gemäß OECD-Prüfrichtlinie 405 waren bei männlichen Kaninchen **MBT(2-EHMA)** (Parametrix Inc 2006 f) und **MBT(IOMA)** nicht reizend an der Augenbindehaut (OECD 2006 a).

Am Kaninchenauge erwiesen sich unverdünntes **DBTC** als stark reizend (Parametrix Inc 2006 a), **DBTM** (Parametrix Inc 2006 d) und **DBTO** (Parametrix Inc 2006 e) als reizend sowie **DBTL** (Parametrix Inc 2006 c), **DBT(2-EHMA)** (Parametrix Inc 2006 b) und **DBT(IOMA)** (Parametrix Inc 2006 i) als schwach reizend.

TBTF war unverdünnt oder in einer Antifoulingfarbe hochgradig reizend am Kaninchenauge (Sheldon 1975). **TBTO** wirkte unverdünnt oder in einer Antifoulingfarbe am Kaninchenauge stark reizend (BUA 1988). 0,15- bis 0,2%ige wässrige Lösungen von **TBTO** führten zu ulzerierender Entzündung der Augenlider und der Hornhaut, Trübung und Nekrose der Hornhaut, Chemosis und Nekrosen der Bindehaut. Bei 1,5- und 2%igen Lösungen waren die Effekte stärker, führten zur Zerstörung des Auges und zum Tod von zwei Kaninchen (Pelikan 1969).

Für **TTBT** wird eine leichte Augenreizwirkung angegeben (ECB 2000).

5.4 Allergene Wirkung

In Untersuchungen gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 406 war **MBT(2-EHMA)** bei Meerschweinchen sensibilisierend (Parametrix Inc 2006 f), nicht aber **MBT(IOMA)** (OECD 2006 a).

In zwei entsprechend der OECD-Prüfrichtlinie 406 durchgeführten Maximierungstests an Meerschweinchen wurde **DBT(2-EHMA)** (Parametrix Inc 2006 b) als sensibilisierend bewertet. **DBT(IOMA)** erwies sich in einem Maximierungstest als sensibilisierend, und in einem anderen war es nicht allergen (Parametrix Inc 2006 i).

In einem Maximierungstest am Meerscheinchchen mit zwei **TBTO** enthaltenden Anti-foulingfarben ergab sich kein Hinweis auf eine hautsensibilisierende Wirkung (BUA 1988). Bei Mäusen verursachte **TBTO** hingegen eine Kontaktallergie (BUA 2003).

Zu **TTBT** liegen keine Daten vor.

Diese Untersuchungen lassen vermuten, dass bei den n-Butylzinnverbindungen für eine sensibilisierende Wirkung nicht das Alkylzinnkation verantwortlich ist, sondern die organischen Liganden. Bei den oben aufgeführten Untersuchungen erwiesen sich bei den Mono- und Di-n-butylverbindungen jeweils die 2-EHMA-Liganden als sensibilisierend im Maximierungstest an Meerschweinchen.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Studien zur Wirkung der n-Butylzinnverbindungen auf die Fertilität sind in Tabelle 4 dargestellt.

Mono-n-butylzinnverbindungen

In einem OECD-Screening-Test 421 an Wistar-Ratten wurden bis 530 mg **MBTC**/kg KG und Tag keine behandlungsbedingten Veränderungen beobachtet (Parametrix Inc 2006 f). Der NOAEL für die Fertilität lag demnach bei 530 mg **MBTC**/kg KG und Tag. In einer parallel durchgeführten 13-Wochen-Studie betrug der systemische NOAEL hinsichtlich der erhöhten relativen Leberenzymaktivitäten im Serum und der erhöhten Lebergewichte ca. 100 mg/kg KG und Tag (vgl. Abschnitt 5.2.2) (Parametrix Inc 2006 f).

In einem OECD-Screening-Test 422 traten bei Sprague-Dawley-Ratten bei 150 mg **MTB(2-EHMA)**/kg KG und Tag erhöhte Mortalität, und bei den überlebenden Ratten verringerte Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme, erhöhte Leber- und Nierengewichte und erhöhte Vakuolenbildung in Hepatozyten auf. Bei dieser Dosierung starben zwei weibliche Tiere am 21. Trächtigkeitstag, ein Tier wurde am 22. Trächtigkeitstag aufgrund eines gestörten Geburtsverlaufes getötet und ein weiteres am ersten Laktationstag aufgrund des Todes aller Nachkommen. Bei den weiblichen Tieren zeigte sich post partum eine gesteigerte Schleimbildung des cervikalen und vaginalen Epithels. In dieser Studie erwiesen sich 50 mg **MTB(2-EHMA)**/kg KG und Tag als NOAEL für die systemische Toxizität (Parametrix Inc 2006 g). Der NOAEL für Fertilität lag ebenfalls bei 50 mg/kg KG und Tag, da aufgrund der Geburtsschwierigkeiten und der Jungtiersterblichkeit am ersten Lebenstag ein Effekt auf die Fertilität der weiblichen Tiere nicht ausgeschlossen werden kann.

Di-n-butylzinnverbindungen

In einem OECD-Screening-Test 421 zeigten sich bei ca. 11 mg **DBTC**/kg KG und Tag bei weiblichen Wistar-Ratten eine signifikante Verminderung des Gestationsindex, erhöhte Postimplantationsverluste sowie eine ausgeprägte Fetotoxizität mit erhöhter postnataler Mortalität. Der NOAEL für die Fertilität lag bei ca. 2 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL für systemische Toxizität, wie verringerte Körpergewichtszunahme oder Thymusatrophie, lag bei ca. 0,4 mg **DBTC**/kg KG und Tag (Parametrix Inc 2006 a).

32 n-Butylzinnverbindungen

Tab. 4. Generationenstudien und Studien zur Fertilität von n-Butylzinnverbindungen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
MBTC			
Ratte, Wistar, je 10 ♂, ♀	OECD-Screening-Test 421 0, 300, 1500, 7500 mg MBTC/kg Futter, ca. 0, 20, 100, 530 mg MBTC/kg KG u. Tag; Exposition: ♂ Beginn 10 Wochen bis Ende der Verpaarung, ♀ Beginn 2 Wochen vor Verpaarung bis PND 4–6; Untersuchung PND 4	ca. 100 mg/kg KG: NOAEL für systemische Toxizität aus 13-Wochen Studie ca. 530 mg/kg KG: NOAEL für Fertilität, NOAEL für postnatale Entwicklungstoxizität	Parametrix Inc 2006 f
MTB(2-EHMA)			
Ratte, Sprague Dawley, je 12 ♂, ♀	OECD-Screening-Test 422 0, 10, 50, 150 mg MTB(2-EHMA)/kg und Tag; Exposition: ♂ u. ♀ Beginn 15 Tage vor Verpaarung; Untersuchung PND 4	50 mg/kg KG: NOAEL für Fertilität, NOAEL für systemische Toxizität, NOAEL für postnatale Entwicklungstoxizität 150 mg/kg KG: F ₀ : Mortalität ↑, KG-Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓, Leber- u. Nierengew. ↑, Vakuolenbildung in Hepatozyten ↑; Schleimproduktion im cervikalen u. vaginalen Epithel ♀ ↑; F ₁ : überlebende Tiere ↓, KG-Zunahme ↓	Parametrix Inc 2006 g
DBTC			
Ratte, Wistar, je 12 ♂, ♀	OECD-Screening-Test 421 0, 5, 30, 200 mg DBTC/kg Futter, ♂: ca. 0; 0,4; 2,0; 12 mg DBTC/kg KG u. Tag; ♀: ca. 0; 0,4; 2,0; 11 mg DBTC/kg u. Tag; Exposition: ♂ Beginn 10 Wochen vor bis Ende der Verpaarung, ♀ Beginn 2 Wochen vor Verpaarung bis PND 4–6; Untersuchung PND 4–6	ca. 0,4 mg/kg KG: NOAEL für systemische Toxizität ca. 2 mg/kg KG: NOAEL für Fertilität, NOAEL für postnatale Entwicklungstoxizität; F ₀ : Thymusatrophie ♀, KG-Zunahme ↓ ca. 11 mg/kg KG: F ₀ : Gestationsindex ↓ ♀, KG-Zunahme ↓, Thymusatrophie; F ₁ : Postimplantationsverluste ↑, Zahl lebender Nachkommen ↓, überlebende Tiere bis PND 4 ↓, KG-Zunahme ↓, Kümmerlinge	Parametrix Inc 2006 a
Ratte, Wistar, je 10 ♀	4 Tage, 0, 4, 8, 16 mg DBTC/kg KG; Exposition: F ₀ : Beginn PND 0–3, Untersuchung PND 5	16 mg/kg KG: Implantationen ↓, Serumprogesteronspiegel an PND 4 ↓, Progesterongabe von PND 0–4 schützte vor Implantationsverlusten	Harazono und Ema 2003

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
TBTO			
Maus, ICR, je 6 ♂, 5 Wochen alt	4 Wochen, 0; 0,4; 2; 10 mg TBTO/kg KG, 2× pro Woche, oral	0,4 mg/kg KG: NOAEL für Effekte auf Spermien ab 2 mg/kg KG: Spermiedichte („sperm head count“) im Hodenhomogenat ↓, Zinn- konzentration im Hoden ↑	Kumasaka et al. 2002
Ratte, Sprague Dawley, je 30 ♂, ♀	2-Generationenstudie 0; 0,5; 5,0; 50 mg TBTO/kg Futter, ♂: ca. 0; 0,02; 0,29; 2,95 mg/kg KG u. Tag, ♀: ca. 0; 0,03; 0,34; 3,43 mg/kg KG u. Tag; Exposition: F ₀ : Beginn 10 Wochen vor bis Ende der Verpaarung; F ₁ : Beginn Verpaarung bis PND 145, Untersu- chungen bis PND 211; F ₂ : Untersuchungen bis PND 21	ca. 0,3 mg/kg KG: NOAEL für systemi- sche Toxizität bei F ₀ , F ₁ u. F ₂ ; NOAEL für postnatale Entwicklungstoxizität ca. 3 mg/kg KG: NOAEL für Fertilität; KG-Zunahme ↓ (F ₀ , F ₁ Jungtiere PND 14, 21; F ₁ Elterntiere, F ₂ Jungtiere PND 7, 14, 21), absol. u. rel. Thymusgew. ↓ (F ₀ ♀, F ₁ ♀, ♂); keine auffälligen Befunde bei histolog. Untersuchung aller relevanten Organe; Gew.-Bestimmung nur von Thymus, Lymphknoten u. Milz; keine Untersuchung von Spermien, Östruszyklus od. äußeren Geschlechtsmerkmalen der Nachkommen	BUA 1988
TBTC			
Ratte, Wistar, je 30 ♂, ♀	2-Generationenstudie 0, 5, 25, 125 mg TBTC/kg Futter, ca. 0; 0,4; 2; 10 mg/kg KG u. Tag; Exposition: F ₀ : Beginn bei Verpaarung; F ₁ : Beginn Verpaarung bis PND 92; Untersuchun- gen bis PND 119; F ₂ : Untersuchungen bis PND 91	ab ca. 0,4 mg/kg KG: NOAEL für Fertilität und postnatale Entwicklungstoxizität ab ca. 2 mg/kg KG: ♂: Spermatidenzahl ↓ (F ₂) ca. 10 mg/kg KG: ♀: Geburtsgew. u. KG- Zunahme postnatal ↓ (F ₁ , F ₂), Anogenitalab- stand ↑ (F ₁ , F ₂), verzögerte Vaginalöffnung (F ₁ , F ₂), verzögerter Östruszyklus (F ₁ , F ₂), rel. Ovargew. ↓ (F ₁), rel. Uterusgew. ↑ (F ₂); ♂: Geburtsgew. u. KG-Zunahme postnatal ↓ (F ₁ , F ₂), Spermatidenzahl ↓ (F ₁ , F ₂), Spermienzahl ↓ (F ₂), rel. Prostatagew. ↓ (F ₁ , F ₂), Testosteronkonz. ↑ (F ₁ , F ₂), 17β-Estradiolkonz. ↓ (F ₂)	Ogata et al. 2001; Omura et al. 2001
TTBT			
Ratte, Wistar, je 12 ♂, ♀	OECD-Screening-Test 422 0, 100, 300, 2000 mg TTBT/kg Futter, ca. 0; 6,5; 19; 119 mg TTBT/kg KG u. Tag; Exposition: ♂ 33 Tage (k. w. A.), ♀ Beginn 2 Wochen vor Verpaarung bis PND 4–5; Untersuchung PND 4–5	ca. 6,5 mg/kg KG: NOAEL für systemi- sche Toxizität ca. 19 mg/kg KG: NOAEL für Entwick- lungstoxizität; Milzgew. ♂ ↓, Thymus: Gew. ↓ u. Rückbildung ca. 119 mg/kg KG: KG-Entw. ↓, Futterauf- nahme ↓, Postimplantationsverluste ↑, Zahl lebender Nachkommen ↓, überlebende Tiere bis PND 4 ↓, Fetengew. ↓, Kümmerlinge	ORTEP 2004

PND = Postnataltag

34 n-Butylzinnverbindungen

Tri-n-butylzinnverbindungen

In einer Vier-Wochen-Untersuchung zur testikulären Toxizität waren bei ICR-Mäusen ab 2 mg **TBTO**/kg KG die Spermiedichte im Hodenhomogenat vermindert und die Zinnkonzentration im Hoden erhöht. Der NOAEL für Effekte auf die Spermien betrug in dieser Studie 0,4 mg/kg KG und Tag (Kumasaka et al. 2002).

In einer Zwei-Generationenstudie wurden bei Sprague-Dawley-Ratten bis zur höchsten Dosierung von ca. 3 mg **TBTO**/kg KG und Tag keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Bei dieser Dosierung kam es in den F₀-, F₁- und F₂-Generationen zu verringerten Körpergewichtszunahmen, und die absoluten und relativen Thymusgewichte waren bei den weiblichen Tieren der F₀- und bei weiblichen und männlichen Tieren der F₁-Generation reduziert. Der NOAEL für die systemische Toxizität betrug in der F₀-, F₁- und F₂-Generation ca. 0,3 mg TBTO/kg KG und Tag, der für die Fertilität 3 mg TBTO/kg KG und Tag (BUA 1988). In dieser Studie wurden keine Untersuchungen der Spermien oder des Östruszyklus durchgeführt.

In einer Zwei-Generationenstudie mit **TBTC** zeigten sich bei Wistar-Ratten bei der hohen Dosierung von 10 mg/kg KG und Tag bei den männlichen und weiblichen F₁- und F₂-Nachkommen verringerte Geburtsgewichte und verringerte postnatale Körpergewichtszunahmen. Bei den weiblichen Nachkommen waren zusätzlich der Anogenitalabstand vergrößert, die Vaginalöffnung verzögert, Gesamtzahl und Anteil der normalen Östruszyklen verringert, die relativen Ovargewichte verringert und die relativen Uterusgewichte erhöht (Ogata et al. 2001). Bei den männlichen Nachkommen wurden bei dieser Dosis verringerte Spermien- und Spermatidenzahlen, verringerte relative Prostatagewichte, erhöhte Testosteronkonzentrationen und bei F₂-Nachkommen erniedrigte 17 β -Estradiolkonzentrationen bestimmt. Die Autoren vermuteten eine Hemmung der Aromatase (Omura et al. 2001). Da bei männlichen F₂-Nachkommen auch bei 2 mg/kg KG und Tag die Spermatidenzahl signifikant verringert war, liegt der NOAEL für Fertilität und, da das Studiendesign keine Differenzierung zwischen direkt-toxischen und reproduktionstoxischen Effekten auf die Spermien ermöglichte, auch für die postnatale Entwicklungstoxizität bei der niedrigsten Dosis von 0,4 mg/kg KG und Tag. Bei den beiden niedrigen Dosierungen wurden weitere Effekte auf männliche und weibliche Nachkommen beobachtet, die die Kommission aber als nicht relevant bewertet. So waren bei den adulten männlichen F₁-Tieren ab 0,4 mg/kg KG und Tag die absoluten Hoden- und Nebenhodengewichte leicht, aber statistisch signifikant verringert, ließen jedoch keine Dosisabhängigkeit erkennen und waren in der F₂-Generation trotz längerer Expositionsdauer nicht verringert. Bei den weiblichen F₁- und F₂-Nachkommen war bereits ab der niedrigen Dosierung der Anogenitalabstand am ersten und vierten Lebenstag dosisabhängig leicht erhöht, erwies sich jedoch nur für die F₁-Generation am ersten Lebenstag als statistisch signifikant. Dieser Befund wird als nicht relevant bewertet, da die Zunahmen des Anogenitalabstandes in der niedrigen und mittleren Dosisgruppe nur geringfügig waren und im Bereich der biologischen Schwankungsbreite lagen, und weitere Effekte, wie Veränderungen des Zeitpunktes der Vaginalöffnung oder des Östruszyklus, nicht beobachtet wurden.

Tetra-n-butylzinn

In einem OECD-Screening-Test 422 zeigten sich bei ca. 119 mg **TTBT**/kg KG und Tag bei weiblichen Wistar-Ratten erhöhte Postimplantationsverluste, eine verminderte Zahl

lebender Nachkommen und eine erhöhte postnatale Mortalität, jedoch keine Beeinträchtigung der Fertilität. Der NOAEL für systemische Toxizität hinsichtlich der verringerten Milz- und Thymusgewichte sowie der Thymusrückbildungen lag bei ca. 6,5 mg TTBT/kg KG und Tag (ORTEP 2004).

Zusammenfassung

Basierend auf der 2-Generationenstudie mit TBTC an Ratten (Ogata et al. 2001; Omura et al. 2001) und der mechanistischen Studie mit TBTO an Mäusen (Kumasaka et al. 2002) wird der NOAEL für Fertilität für Tri-n-butylzinnverbindungen mit 0,4 mg/kg KG und Tag bewertet. Die 2-Generationenstudie mit TBTO (BUA 1988), sowie die OECD-Screening-Tests mit den Mono- und Di-n-butylzinnverbindungen können zur Bewertung der Fertilität nur begrenzt herangezogen werden, da die relevanten Endpunkte, wie Spermienparameter, Zeitpunkt der Vaginalöffnung oder Östruszyklus der Nachkommen, nicht bestimmt wurden.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Pränatale Entwicklungstoxizität

Studien zur Wirkung der n-Butylzinnverbindungen auf die pränatale Entwicklung finden sich in der Tabelle 5.

Mono-n-butylzinnverbindungen

In einer validen Entwicklungstoxizitätsstudie an Wistar-Ratten wurden bei oraler Applikation vom 7. bis 17. Trächtigkeitstag von bis zu 400 mg **MBTC**/kg KG und Tag keine signifikanten maternaltoxischen oder entwicklungstoxischen Wirkungen beobachtet (Noda et al. 1992). In einem OECD-Screening-Test 421 (siehe Tabelle 4), der zur abschließenden Bewertung der pränatalen Entwicklungstoxizität nicht ausreicht, fanden sich bis 530 mg **MBTC**/kg KG und Tag keine Hinweise auf entwicklungstoxische Effekte (Parametrix Inc 2006 f). Die Verabreichung von 903 mg **MBTC**/kg KG und Tag vom Beginn der Trächtigkeit bis zum dritten Trächtigkeitstag oder vom 4. bis 7. Trächtigkeitstag (Ema und Harazono 2001) führte zu verringerten Fetengewichten bei gleichzeitig verringerten maternalen Körpergewichtszunahmen. Bei Gabe von 1500 und 2000 mg/kg KG und Tag vom 7. bis 8. Trächtigkeitstag war die Mortalität von Muttertieren und Feten erhöht (Ema et al. 1995 a). Es wurden keine vermehrten Missbildungen beobachtet. Für MBTC liegt demnach der NOAEL für maternale Toxizität und Entwicklungstoxizität bei 400 mg/kg KG und Tag.

Di-n-butylzinnverbindungen

In zwei Entwicklungstoxizitätsstudien erfolgte bei Wistar-Ratten die **DBTC**-Verabreichung vom 6. bis 15. (Farr et al. 2001) oder vom 7. bis 15. Trächtigkeitstag (Ema et al. 1991). Fetotoxische Effekte und Missbildungen wurden ab 5 mg/kg KG und Tag (Ema et al. 1991) bzw. bei 10 mg/kg KG und Tag (Ema et al. 1995 a; Farr et al. 2001) beobachtet. Erhöhte Mortalität trat bei 7,5 mg/kg KG und Tag auf (Ema et al. 1991). Für DBTC liegt der NOAEL für maternale Toxizität bei 5 mg/kg KG und Tag und für Entwicklungstoxizität bei 2,5 mg/kg KG und Tag (Ema et al. 1991).

36 n-Butylzinnverbindungen

Tab. 5. Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität von n-Butylzinnverbindungen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
MBTC			
Ratte, Wistar, je 13–14 ♀	GD 7–17, 0, 50, 100, 200, 400 mg MBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	400 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : NOAEL; keine signifikanten Effekte auf KG-Zunahme, Futteraufnahme oder absol. Thymusgew.; <u>Feten</u> : NOAEL	Noda et al. 1992
Ratte, Wistar, je 16 ♀	GD 0–3 oder 4–7, 0, 56, 226, 903 mg MBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	903 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓; <u>Feten</u> : Fetengew. ↓ (♀)	Ema und Harazono 2001
Ratte, Wistar, je 6–11 ♀	GD 7–8, 0, 1000, 1500, 2000 mg MBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	1000 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓ 1500 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Mortalität (5/11); <u>Feten</u> : Zahl lebender Feten/Wurf ↓, Fetengew. ↓ 2000 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Mortalität (6/6)	Ema et al. 1995 a
DBTC			
Ratte, Wistar, je 10–12 ♀	GD 7–15, 0; 2,5; 5; 7,5; 10 mg DBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	2,5 mg/kg KG: <u>Feten</u> : NOAEL ab 5 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : NOAEL; KG-Zunahme leicht ↓; <u>Feten</u> : Fetengew. ↓, Missbildungen ↑ (cranio-facialer Bereich, Skelettsystem) ab 7,5 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Mortalität, KG-Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓, Aborte; <u>Feten</u> : Postimplantationsverluste ↑, Zahl lebender Feten/Wurf ↓ 10 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Mortalität (75%)	Ema et al. 1991
Ratte, Wistar, je 25 ♀	GD 6–15, 0; 1; 2,5; 5; 10 mg DBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	5 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : NOAEL; <u>Feten</u> : NOAEL (ein Fetus mit Ödem) 10 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓, Thymusgew. ↓, keine Mortalität; <u>Feten</u> : Missbildungen ↑ (bei 4 Feten aus 3 Würfen: Ödeme, Verkürzung des Zungenbändchens, Hydrocephalus, Anophthalmie, Zwerchfellhernie, Defekte der Unterkiefer, skelettale Anomalien)	Farr et al. 2001

Tab. 5. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, je 16–19 ♀	GD 0–3 oder 4–7, 0, 4, 8, 15 mg DBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	ab 4 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : NOAEL für KG-Zunahme; Futteraufnahme ↓ (GD 0–3); <u>Feten</u> : Postimplantationsverluste ↑ (GD 4–7), Fetengew. ↓ (GD 4–7) ab 8 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓ (GD 0–3; 4–7), Trächtigkeitsrate ↓ (GD 0–3), Zahl der Implantationen ↓ (GD 0–3), Präimplantationsverluste ↑ (GD 0–3); <u>Feten</u> : Postimplantationsverluste ↑ (GD 0–3), Resorptionen und Zahl toter Feten ↑ (GD 4–7), Zahl lebender Feten ↓ (GD 4–7) 15 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Totalresorptionen ↑ <i>Untersuchungen erstreckten sich nur auf externe Anomalien</i>	Ema und Harazono 2000
Ratte, Wistar, je 6–10 ♀	GD 7–8, 0, 10, 15 mg DBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	ab 10 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunah- me ↓; <u>Feten</u> : Postimplantationsverluste ↑, Zahl lebender Feten/Wurf ↓, Fetengew. ↓, Missbildungen ↑ (Exenzephalie, Enzephalo- cele, Kiefer-, Lippen- u. Gaumenspalten, Verkürzung des Zungenbändchens, gespal- tene Zunge, Nabelbruch, Klumpfuß, Defekte der Unterkiefer, Fusion u. Fehlen von Halswirbelbögen, Brustwirbelbögen u. Rippen, verwachsenes Brustbein, Fehlen oder verkleinerte Augäpfel)	Ema et al. 1995 a
Ratte, Wistar, je 10 ♀	GD 8, 0, 80 µmol/kg KG: 24 mg DBTC/kg KG , 28 mg DBTA/kg KG , 28 mg DBTM/kg KG , 20 mg DBTO/kg KG , 50 mg DBTL/kg KG , Schlundsonde, Untersuchung GD 20	80 µmol/kg KG: <u>Muttertiere</u> : NOAEL für KG-Zunahme u. Futteraufnahme; <u>Feten</u> : Missbildungen ↑ (Kieferspaltan, Exenzephalie, craniale Hypoplasie, ver- wachsene Rippenbögen) u. Variationen ↑ mit allen DBT-Verbindungen	Noda et al. 1993
Ratte, Wistar, je 20 ♀	GD 7–9, 10–12 oder 13–15 bzw. 6, 7, 8 oder 9, 0, 20, 40 mg DBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	Auslösung teratogener Effekte GD 7–9, effektivster Tag GD 8	Ema et al. 1992

38 n-Butylzinnverbindungen

Tab. 5. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, je 11–13 ♀	GD 13–17, 0; 165; 330 µmol DBTC/kg KG u. Tag (0, 50, 100 mg/kg KG u. Tag), Schlundsonde, Untersuchung GD 20	ab 50 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓, Mortalität ↑; <u>Feten</u> : KG ↓	Ema et al. 1996
TBTO			
Maus, Swiss, je 8 ♀	GD 6–15, 0, 5, 20, 40 mg TBTO/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 17	ab 5 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Plazentagew. ↑, abs. Milzgew. ↓ ab 20 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓ 40 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Piloerektion, Lethargie, gebückte Haltung, vaginale Blutungen, Totalresorptionen, KG ↓ während der ersten 4 Tage; <u>Feten</u> : Resorptionen ↑, Zahl lebender Feten ↓, Fetengew. ↓ <i>Untersuchungen erstreckten sich nur auf externe Anomalien</i>	Baroncelli et al. 1990
Maus, NMRI, je 40 ♀	GD 6–17, 0; 0,5; 2; 5; 14; 27 mg TBTO/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 18	14 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> , <u>Feten</u> : NOAEL 27 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Mortalität ↑ (3/40), Speichelfluss, Apathie, absol. u. rel. Thymusgew. ↓; <u>Feten</u> : Fetengew. ↓, Skelettanomalien [u. a. Gaumenspalten 11,4%, kurze Unterkiefer 5%, fusionierte Hinterhauptschädelknochen (occipital/basisoccipital) 3%] ↑	Faqi et al. 1997
Maus, NMRI, je 6–20 ♀; 118 Kontrollen	GD 6–15, 0; 1, 4, 6, 12, 23, 35 mg TBTO/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 18	6 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> , <u>Feten</u> : NOAEL 12 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓; <u>Feten</u> : Gaumenspalten 7% (Kontrolle 0,7%) 23 mg/kg KG: <u>Feten</u> : strukturelle Anomalien u. Variationen ↑ 35 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Mortalität ↑ (1/6); <u>Feten</u> : Totalresorptionen (1/5), Resorptionen ↑, lebende Feten ↓, Fetengew. ↓, Gaumenspalten 48%, Variationen ↑	Davis et al. 1987
Ratte, Sprague Dawley, je 24 ♀	GD 6–19, 0, 5, 9, 18 mg TBTO/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	5 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : NOAEL (KG-Zunahme geringfügig ↓); <u>Feten</u> : Variationen ↑ (asymmetrisches Brustbein, „rudimentäre Strukturen“, 14. Rippe)	US EPA 1997

Tab. 5. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
		9 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓ 18 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Resorptionen, Feten/Implantationsstellen ↓, Fetengew. ↓, Missbildungen (Brustbeinmissbildungen, Gaumenspalten)	
Ratte, Sprague Dawley, je 12 ♀	GD 0–19 oder GD 8–19, 0; 0,25; 2,5; 10; 20 mg TBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	ab 10 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Sertolizellen- zahl ↓ 20 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Gonozytenzahl ↓ <i>Licht- und elektronenmikroskopische Unter- suchungen der fetalen Hoden und Ovarien sowie der Genexpression</i>	Kishta et al. 2007
Kaninchen, Weiße Neu- seeländer, je 20 ♀	GD 6–18, 0; 0,2; 1; 2,5 mg TBTO/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 29	1 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> , <u>Feten</u> : NOAEL 2,5 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG ↓, Aborte ↑ (7/20; Kontrolle 3/20); <u>Feten</u> : Fetengew. ↓ (nicht signifikant)	WHO 1990
TBTC			
Ratte, Sprague Dawley, je 12–25 ♀	GD 0–19, 0; 0,25; 2,5; 10; 20 mg TBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	0,25 mg/kg KG: <u>Feten</u> : anogenitaler Abstand ↑ ♂ 2,5 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : NOAEL 10 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Thyroxin- u. Triiodthyroxin-Konz. ↓; <u>Feten</u> : Variationen ↑ (nicht-verbundene Ossifikationszentren, wie zweigeteiltes Brustbein) 20 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Trächtigkeits- rate ↓, KG-Zunahme ↓, <u>Feten</u> : Postimplan- tationsverluste ↑, Wurfgröße ↓, Fetengew. ↓, Missbildungen ↑ (Brustbeinspalte 2/23)	Adeeko et al. 2003
Ratte, Wistar, je 10–12 ♀	GD 7–15, 0, 5, 9, 15, 25 mg TBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	ab 5 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Futterauf- nahme ↓; <u>Feten</u> : Fetengew. (♀) ↓, verzö- gerte Ossifikation des Brustbeins ab 9 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓; <u>Feten</u> : Resorptionen ↑, Zahl toter Feten ↑ 25 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Mortalität (7/10), Sedierung, Diarrhö, Speichelfluss; <u>Feten</u> : keine lebenden Feten	Itami et al. 1990
Ratte, Wistar, je 10–14 ♀	GD 0–7, 0, 8, 12, 16 mg TBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	Kontrolle: alle Tiere trächtig ab 8 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Futterauf- nahme ↓, KG-Zunahme ↓, nicht trächtige Tiere 18%	Harazono et al. 1996

40 n-Butylzinnverbindungen

Tab. 5. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
		ab 12 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : toxisch, nicht trächtige Tiere 71%; <u>Feten</u> : Fetengew. ↓, verzögerte Ossifikation 16 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : nicht trächtige Tiere 77%	
Ratte, Wistar, je 11–14 ♀	GD 7–8, 0, 40, 80 mg TBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	ab 40 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓; <u>Feten</u> : Postimplantationsverluste ↑, Fetengew. ↓ 80 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Resorptionen ↑, Zahl lebender Feten ↓, Missbildungen ↑ (Gaumenspalten)	Ema et al. 1995 a
Ratte, Wistar, je 11–14 ♀	GD 13–15, 0; 165; 330 µmol TBTC/kg KG u. Tag (0, 54, 107 mg/kg KG u. Tag), Schlundsonde, Untersuchung GD 20	ab 54 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓; <u>Feten</u> : Missbildungen ↑ (Gaumenspalten) 107 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Fetengew. ↓	Ema et al. 1996
Ratte, Wistar, je 11–14 ♀	GD 7–9, 10–12 oder 13–15, 0, 25, 50, 100 mg TBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	ab 25 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓; <u>Feten</u> : Totalresorptionen, lebende Feten ↓, Postimplantationsverluste GD 7–9, Gaumenspalten ↑ (GD 13–15) 100 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Fetengew. ↓, Postimplantationsverluste ↑, Gaumenspalten ↑ (GD 10–12), Fetengew. ↓ (GD 13–15)	Ema et al. 1995 b
Ratte, Wistar, je 10–12 ♀	einmalig GD 7–15, 0, 100, 200 mg TBTC/kg KG u. Tag Schlundsonde, Untersuchung GD 20	200 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓; <u>Feten</u> : Totalresorptionen (GD 7–9), Postimplantationsverluste u. Zahl lebender Feten ↓ (GD 7–11), Fetengew. ↓ (GD 7–15), externe Missbildungen (Gaumenspalten, GD 7–14, bes. GD 11–14) ↑	Ema et al. 1997
Ratte, Wistar, je 12–16 ♀	GD 0–3 oder 4–7, 0; 8; 16; 33; 65 mg TBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	ab 8 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Futteraufnahme ↓ ab 16 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓ (GD 4–7), <u>Feten</u> : Postimplantationsverluste ↑ (GD 4–7), Fetengew. ↓ 33 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Postimplantationsverluste ↑ (GD 0–3), Zahl lebender Feten ↓ (GD 4–7), keine ↑ Variationen oder Missbildungen	Harazono et al. 1998

Tab. 5. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
TBTA			
Ratte, Wistar, je 10–14 ♀	GD 7–17, 0, 1, 2, 4, 8, 16 mg TBTA/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	2 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : NOAEL ab 4 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Thymusgew. ↓ 16 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Speichelfluss, Futtermittelaufnahme ↓, KG-Zunahme ↓, Träch- tigkeitsrate ↓ (10/14 trächtig); <u>Feten</u> : Total- resorptionen (5/10 Würfen), lebende Feten ↓, Gaumenspalten ↑ (6/27), skelettale Variationen ↑	Noda et al. 1991
TTBT			
Ratte, Wistar, je 10–13, ♀	GD 13–15, 0, 330, 660, 1320, 2640, 5280 µmol TTBT/kg KG (0, 115, 229, 458, 917, 1833 mg TTBT/kg KG u. Tag), Schlundsonde, Untersuchung GD 20	114 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : NOAEL ab 229 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG- Zunahme ↓ ab 917 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Missbildungen ↑, Gaumenspalten in 23/138 Feten in 3/12 Würfen; Kontrolle: 0/133 Feten in 0/11 Würfen 1833 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Gaumenspalten bei 13/115 Feten in 6/9 Würfen, lt. Autoren erst bei dieser Dosis stat. signifikant	Ema et al. 1996

GD = Trächtigkeitstag

In mechanistischen Studien an Wistar-Ratten erwiesen sich neben **DBTC** auch **DBTO**, **DBTA**, **DBTM** und **DBTL** bei 180 µmol/kg KG und Tag (24 mg DBTC/kg KG, 28 mg DBTA/kg KG, 28 DBTM/kg KG, 20 mg DBTO/kg KG, 50 mg DBTL/kg KG) als teratogen (Noda et al. 1993). Es wurde diskutiert, dass die Di-n-butylgruppe für das teratogene Potential verantwortlich ist (Noda et al. 1993). Als teratogene Befunde wurden Exenzephalie, Enzephalocele, Kiefer-, Lippen- und Gaumenspalten, Verkürzung des Zungenbändchens, gespaltene Zunge, Nabelbruch, Klumpfuß, Defekte der Unterkiefer, Fusion und Fehlen von Halswirbelbögen, Brustwirbelbögen und Rippen, verwachsenes Brustbein, verkleinerte oder fehlende Augäpfel aufgeführt (Ema et al. 1995 a). Die Auslösung teratogener Effekte durch **DBTC** erfolgte zwischen dem 7. und 9. Trächtigkeitstag (Ema et al. 1992, 1995; Noda et al. 1993). Behandlungen vom Beginn der Trächtigkeit an bis zum 3. Trächtigkeitstag führten zu Prä- und Postimplantationsverlusten (7,6 mg/kg KG), Applikationen vom 4. bis 7. Trächtigkeitstag verursachten verringerte Fetengewichte (3,8 mg/kg KG) und erhöhte Embryo- und Fetomortalität (7,6 mg/kg KG und Tag). Höhere Expositionen während der späten Organogenese, zwischen dem 13. und 17. Trächtigkeitstag (50 mg/kg KG und Tag), bewirkten lediglich verringerte fetale Körpergewichte (Ema et al. 1996).

42 n-Butylzinnverbindungen

Tri-n-butylzinnverbindungen

Die **TBTO**-Verabreichung an Swiss-Mäuse vom 6. bis 15. (Baroncelli et al. 1990) oder an NMRI-Mäuse vom 6. bis 15. (Davis et al. 1987) bzw. vom 6. bis 17. Trächtigkeitstag (Faqi et al. 1997) rief bei leicht maternaltoxischen Dosierungen (verringerte Körpergewichtszunahme) von 12 mg/kg KG und Tag (Davis et al. 1987) vermehrt Gaumenspalten und bei stark maternaltoxischen Dosierungen von 27 mg/kg KG und Tag (Faqi et al. 1997) oder 35 mg/kg KG und Tag (Davis et al. 1987) verringerte Fetengewichte sowie weitere Anomalien und Variationen hervor. Bei 35 mg/kg KG und Tag (Davis et al. 1987) und 40 mg/kg KG und Tag (Baroncelli et al. 1990) zeigten sich vermehrt Resorptionen bzw. Totalresorptionen. Bei Mäusen liegt für TBTO der NOAEL für die maternale Toxizität auf Grund eines erniedrigten Milzgewichtes unter 5 mg/kg KG und Tag (Baroncelli et al. 1990) und der NOAEL für die Entwicklungstoxizität bei 6 mg/kg KG und Tag (Davis et al. 1987).

Bei Ratten führten Tri-n-butylzinnverbindungen, meistens wurde **TBTC** untersucht, vereinzelt bereits ab 5 mg/kg KG und Tag, einer maternal nicht bzw. leicht toxischen Dosierung, zu vermehrten Variationen (US EPA 1997) sowie verzögerten Ossifikationen (Itami et al. 1990). In anderen Untersuchungen wurden vermehrt Variationen oder Ossifikationsverzögerungen erst ab 10 mg/kg KG und Tag (Adeeko et al. 2003) oder 12 mg/kg KG und Tag (Harazono et al. 1996) beobachtet. Missbildungen, meist Gaumenspalten, zeigten sich bei maternaltoxischen Dosierungen ab 16 mg/kg KG und Tag (Noda et al. 1991), 18 mg/kg KG und Tag (US EPA 1997) oder 20 mg/kg KG und Tag (Adeeko et al. 2003). Die Relevanz der in der Studie von Adeeko et al. (2003) ab der niedrigsten Dosierung von 0,25 mg TBTC/kg KG und Tag beobachteten erhöhten Anogenitalabstände ausschließlich bei männlichen Feten am 20. Trächtigkeitstag erscheint gering, da diese nicht dosisabhängig verändert waren.

Mechanistische Studien ließen erkennen, dass Gaumenspalten vor allem am 13., 14. oder 15. Trächtigkeitstag induziert wurden (Ema et al. 1995 b, 1997). Expositionen an früheren Tagen wirkten embryotoxisch mit erhöhten Postimplantationsverlusten und Resorptionen (Ema et al. 1995 b, 1997; Harazono et al. 1998). Expositionen zu späteren Zeitpunkten ließen verringerte Fetengewichte erkennen (Ema et al. 1995 b, 1996). Die NOAEL für maternaltoxische und entwicklungstoxische Effekte von Tri-n-butylzinnverbindungen bei Ratten liegen bei 2,5 mg/kg KG und Tag (Adeeko et al. 2003). In einer nach WHO zitierten Studie an Kaninchen aus dem Jahre 1987 führten bereits 2,5 mg TBTO/kg KG und Tag zu deutlicher Toxizität bei den Muttertieren und zu Aborten. Bei den Feten war jedoch nur das Körpergewicht geringfügig verringert (WHO 1990). Bei Kaninchen war damit der NOAEL für die maternaltoxischen und die entwicklungstoxischen Effekte 1 mg TBTO/kg KG und Tag.

Tetra-n-butylzinn

TTBT verursachte bei Ratten bei einer maternaltoxischen Dosierung von 917 mg/kg KG und Tag vermehrt Missbildungen in Form von Gaumenspalten, die von den Autoren erst ab 1833 mg/kg KG und Tag als statistisch signifikant angesehen wurden (Ema et al. 1996). In einem OECD-Screening-Test 422 (siehe Tabelle 4) wurden bis zur höchsten Dosierung von 119 mg/kg KG und Tag keine äußerlich sichtbaren Missbildungen beobachtet (ORTEP 2004).

Postnatale Entwicklungstoxizität

Studien zur Wirkung der n-Butylzinnverbindungen auf die postnatale Entwicklung finden sich in Tabelle 6.

Mono-n-butylzinnverbindungen

In einem OECD-Screening-Test 421 (siehe Tabelle 4) an Wistar-Ratten wurden bis zur höchsten Dosierung von 530 mg **MBTC**/kg Futter keine behandlungsbedingten Veränderungen bei den Elterntieren oder bei den bis zum 4. Lebenstag untersuchten Nachkommen beobachtet (Parametrix Inc 2006 f).

In einem OECD-Screening-Test 422 (siehe Tabelle 4) traten bei Sprague-Dawley-Ratten bei 150 mg **MTB(2-EHMA)**/kg KG und Tag maternale Toxizität (unter anderem erhöhte Mortalität, verringerte Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme) auf. Bei den Nachkommen war die Mortalität bis zum 4. Lebenstag erhöht und die Körpergewichtszunahme verringert. In dieser Studie erwiesen sich 50 mg **MTB(2-EHMA)**/kg KG und Tag als NOAEL für die postnatale Entwicklungstoxizität und für die systemische Toxizität (Parametrix Inc 2006 g).

Di-n-butylzinnverbindungen

In einem OECD-Screening-Test 421 (siehe Tabelle 4) an Wistar-Ratten traten ab 11 mg **DBTC**/kg KG und Tag erhöhte Postimplantationsverluste sowie eine ausgeprägte Fetotoxizität mit erhöhter Mortalität bis zum 4. Lebenstag auf. Für diesen Endpunkt liegt der NOAEL bei 2 mg/kg KG und Tag (Parametrix Inc 2006 a).

Tri-n-butylzinnverbindungen

Die Verabreichung von **TBTO** vom 6. bis 15. Trächtigkeitstag führte bei Swiss-Mäusen ab der niedrigsten Dosierung von 5 mg/kg KG und Tag zu verringerten maternalen Körpergewichtszunahmen und bei den Neugeborenen am ersten Lebenstag vorübergehend zu einem verminderten Zellvolumen und Hämoglobingehalt der Erythrozyten und einer leicht erhöhten Leukozytenzahl. Ab 10 mg/kg KG und Tag waren bei den Nachkommen die Körpergewichtszunahmen verringert und die Mortalität erhöht (Baroncelli et al. 1995; Karrer et al. 1995). Da die Wirkungen auf Erythrozyten und Leukozyten nicht dosisabhängig waren und auch am 7., 14. oder 21. Lebenstag nicht mehr auftraten, wurden sie als nicht relevant angesehen. Damit ist bei Mäusen der NOAEL für postnataltoxische Effekte 5 mg **TBTO**/kg KG und Tag.

Eine Untersuchung zu postnatalen entwicklungstoxischen Wirkungen auf das Immunsystem von Mäusen nach pränataler Exposition gegen 0,1 mg/kg KG und Tag liegt nur als Zusammenfassung vor. Berichtet wurde von einer Unterdrückung der Hypersensitivität, einer Hemmung der Antikörperreaktionen, einer veränderten Proliferation von Thymozyten und Milzzellen sowie von einer erhöhten Zahl der weißen Blutkörperchen (Buckiova et al. 1992). Da keine Darstellung der Einzeldaten vorliegt und nur eine **TBTO**-Dosis verabreicht worden war, kann diese Untersuchung nicht zur Bewertung der postnatalen Entwicklungstoxizität herangezogen werden.

Long-Evans-Ratten, denen vom 6. bis 20. Trächtigkeitstag bis zu 16 mg **TBTO**/kg KG und Tag verabreicht worden war, zeigten ab 10 mg/kg KG und Tag verringerte maternale Körpergewichtszunahmen. Bei den Nachkommen waren Wurfgröße, Geburtsge-

44 n-Butylzinnverbindungen

Tab. 6. Studien zur postnatalen Entwicklungstoxizität von n-Butylzinnverbindungen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
TBTO			
Maus, Swiss, je 8–36 ♀	GD 6–15, 0, 5, 10, 20, 30 mg TBTO/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung PND 7, 14, 21	5 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme ↓; <u>Nachkommen:</u> NOAEL, transiente hämato- logische Befunde bei den Neugeborenen (PND 1) ohne klare Dosisabhängigkeit (Zellvolumen, MCV ↓, Hämoglobingehalt der Erythrozyten ↓, MCH verändert, Leu- kozyten leicht ↑) ab 10 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> KG-Zunah- me ↓, vernachlässigte Brutpflege, Kanniba- lismus; <u>Nachkommen:</u> KG-Zunahme bis PND 7 ↓, postnatale überlebende Tiere bis PND 7 ↓ ab 20 mg/kg KG: <u>Nachkommen:</u> Zahl lebender Jungtiere ↓, Geburtsgew. ↓, Thymusgew. bis PND 21 nicht verändert 30 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> vaginale Blu- tungen (1 Tier GD 12)	Baroncelli et al. 1995; Karrer et al. 1995
Maus, ICR, (k. w. A)	GD 4–17 bzw. 11–17, 0; 0,1 mg TBTO/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung Postnatal- woche 4 u. 8	0,1 mg/kg KG: <u>Nachkommen:</u> Unter- drückung der Hypersensitivität vom verspä- teten Typ gegenüber Schafserythrozyten, Hemmung der Antikörperreaktionen auf Ovalbumin u. Lipopolysaccharid, veränderte Proliferationen von Thymozyten u. Milz- zellen, erhöhte Zahl der weißen Blutkörper- chen <i>Studie nur als Abstract vorliegend, keine Darstellung der Daten</i>	Buckiova et al. 1992
Ratte, Long Evans, je 15–18 ♀	GD 6–20, 0; 2,5; 5; 10; 12; 16 mg TBTO/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung bis PND 110	5 mg/kg KG: <u>Muttertiere, Nachkommen:</u> NOAEL ab 10 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> KG-Zunah- me ↓, <u>Nachkommen:</u> Wurfgröße ↓, Geburtsgew. ↓, KG-Zunahme ↓, überleben- de Tiere ↓, verzögerte vaginale Öffnung (♀) u. verringerte motorische Aktivität PND 14, 47, 62 (entsprechend den geringe- ren Körpergewichten), abs. Gew. von Gehirn, Kleinhirn u. Hippokampus ↓ PND 110 (keine Relativierung der Befunde auf verringertes Körpergew.) ab 12 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> vaginale Blutungen; <u>Nachkommen:</u> überlebende Tiere ↓, Gaumenspalten ↑ 16 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> KG-Abnahme	Crofton et al. 1989

Tab. 6. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
TBTC			
Ratte, Sprague Dawley, je 16 ♀, Nachkom- men je 12 ♂, ♀	GD 8–PND 30, 60 oder 90, 0; 0,025; 0,25; 2,5 mg TBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung PND 30, 60, 90	ab 0,025 mg/kg KG: <u>Nachkommen:</u> NOAEL, bis PND 21: kein n-Butylzinn im Mageninhalt ab 0,25 mg/kg KG: <u>Nachkommen:</u> bis PND 21: kein n-Butylzinn im Mageninhalt; rel. Milzgew. ↓ (PND 30 ♂), rel. Thymus- gew. ↓ (PND 60 ♀) 2,5 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> keine Effekte; <u>Nachkommen:</u> rel. Lebergew. ↓ (PND 60 ♀, PND 90 ♂)	Cooke et al. 2004
Ratte, Sprague Dawley, je 10 ♀, Nachkom- men je 10 ♂ oder ♀	GD 8–PND 30, 60 oder 90, 0; 0,025; 0,25; 2,5 mg TBTC/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung PND 30 (♂, ♀); 60 (♀); 90 ♂	ab 0,025 mg/kg KG: <u>Nachkommen:</u> Lym- phozytenmangel u. Athrophie der Lymph- knoten ↑ (PND 30 ♂); IgM ↑, Milzatrophy (PND 60 ♂); Aktivität der NK-Zellen ↑ (PND 90 ♂) ab 0,25 mg/kg KG: <u>Nachkommen:</u> Thymusatrophie ↑ (PND 30 ♂, ♀), Anzahl CD4 ⁺ 8 ⁺ (unreife T-Lymphozyten) ↑ u. Abwehrschwäche gegen <i>Listeria mono-</i> <i>cytogenes</i> (PND 60 ♀); IgA ↓, IgG ↑ u. Immunantwort vom verzögerten Typ auf Oxalon ↑ (PND 90 ♂) 2,5 mg/kg KG: <u>Nachkommen:</u> Anzahl NK- Zellen ↓ (PND 30 ♂, ♀); IgG2 _α ↓, IgM ↑ (PND 90 ♂)	Tryphonas et al. 2004

GD = Trächtigkeitstag

wicht und Körpergewichtszunahme verringert und die Sterblichkeit erhöht. Bei der Bewertung der Wirkungen auf die motorische Aktivität und auf die absoluten Gehirngewichte wurden die verringerten Körpergewichte nicht berücksichtigt (Crofton et al. 1989). Gerade auf die Körpergewichtsabnahme ließen sich die Effekte aber plausibel zurückführen. Da die Dosierung auch im letalen Bereich für die Jungtiere lag, kann aus diesen Befunden keine neurotoxische Wirkung abgeleitet werden. Der NOAEL für postnatale Toxizität in dieser Untersuchung beträgt 5 mg/kg KG und Tag.

TBTC wurde weiblichen Sprague-Dawley-Ratten vom 8. Trächtigkeitstag an verabreicht und die Nachkommen bis zum Alter von 90 Tagen weiter dosiert. Effekte auf die Neugeborenen wurden nicht berichtet. Die postnatale Mortalität war nicht signifikant erhöht. Bei den Jungtieren waren bei 0,25 mg/kg KG und Tag die relativen Milz- und Thymusgewichte signifikant verringert, und bei 2,5 mg/kg KG und Tag traten verringerte relative Lebergewichte auf (Cooke et al. 2004). Der NOAEL für toxische Effekte bei den Jungtieren, wie verringertes Thymusgewicht, lag bei 0,025 mg TBTC/kg KG

und Tag. Signifikante Wirkungen auf die Nachkommen bei der Geburt oder während der Laktation waren in der Studie nicht ersichtlich.

In utero ab dem 8. Tag und bis postnatal 30, 60 oder 90 Tage lang gegen 0,025; 0,25 oder 2,5 mg **TBTC**/kg KG und Tag exponierte Sprague-Dawley-Ratten zeigten ab 0,025 mg TBTC/kg KG und Tag eine Verringerung der Lymphozytenzahl und Atrophie der Lymphknoten sowie Milzatrophie und ab 0,25 mg/kg KG und Tag Thymusatrophie. Als Veränderungen der Immunzellen wurden ab 0,025 mg TBTC/kg KG und Tag erhöhte Aktivitäten der NK-Zellen und ab 0,25 mg/kg KG eine vermehrte Anzahl unreifer T-Lymphozyten beobachtet. Im Serum war der Gehalt an Immunglobulinen ab 0,025 mg/kg KG und Tag verändert (Tryphonas et al. 2004). Der LOAEL für Effekte auf Lymphknoten und Milz von Jungtieren lag bei 0,025 mg TBTC/kg KG und Tag.

Für die Bewertung der fruchtschädigenden Wirkung von TBTC am Arbeitsplatz sind diese beiden Studien nicht geeignet, da es sich um die Effekte bei exponierten Jungtieren handelt.

In einer Zwei-Generationenstudie (siehe Tabelle 4) mit Dosierungen von bis zu ca. 3 mg **TBTO**/kg KG und Tag war bei Ratten die Körpergewichtszunahme der Jungtiere während der Laktation sowie das absolute und relative Thymusgewicht der adulten Tiere verringert. Der NOAEL lag bei 0,3 mg/kg KG und Tag (BUA 1988).

In einer weiteren Zwei-Generationenstudie (siehe Tabelle 4) mit **TBTC** wurden bei Wistar-Ratten bei der höchsten Dosierung von ca. 10 mg/kg KG und Tag verringerte Geburtsgewichte und verringerte postnatale Körpergewichtszunahmen beobachtet. Effekte auf die weiblichen Nachkommen waren bei dieser Dosierung ein deutlich vergrößerter Anogenitalabstand bei Neugeborenen, eine verzögerte Vaginalöffnung und bei adulten Tieren verkürzte und unregelmäßige Östruszuklen und verringerte relative Ovar- und Uterusgewichte. Bei männlichen adulten Nachkommen wurden bei dieser Dosisgruppe verringerte relative Prostatagewichte, eine verringerte Spermatiden- und Spermienzahl, erhöhte Testosteron- und verringerte 17 β -Estradiol-Konzentrationen bestimmt. Bei 2 mg/kg KG und Tag war bei den männlichen Nachkommen die Spermatidenzahl signifikant verringert (Ogata et al. 2001). Der NOAEL für Effekte von TBTC auf männliche Nachkommen war demnach 0,4 mg/kg KG und Tag, der NOAEL für Effekte auf weibliche Nachkommen 2 mg/kg KG und Tag. Da die Effekte bei weiblichen Tieren zum Teil schon bei der Geburt erkennbar waren, sind die Schäden möglicherweise bereits pränatal gesetzt worden. Aus dieser Studie wird ein NOAEL von 0,4 mg/kg KG und Tag für die postnatale Toxizität abgeleitet.

Tetra-n-butylzinn

In einem OECD-Screening-Test 422 (siehe Tabelle 4) zeigten sich bei ca. 119 mg **TTBT**/kg KG und Tag bei Wistar-Ratten erhöhte Postimplantationsverluste, die Zahl lebender Nachkommen war vermindert und die postnatale Mortalität der Nachkommen erhöht. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität lag bei ca. 19 mg TTBT/kg KG und Tag und der für systemische Toxizität, wie verringerte Milz- und Thymusgewichte sowie Thymusveränderungen, betrug ca. 6,5 mg TTBT/kg KG und Tag (ORTEP 2004).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Eine Übersicht der Daten der In-vitro-Genotoxizitätsstudien gibt die Tabelle 7.

In bakteriellen Testsystemen erwiesen sich n-Butylzinnverbindungen als nicht mutagen. Eine Ausnahme waren die Untersuchungen von Hamasaki et al. (1993), in denen **MBTC**, **MBTO**, **DBTC** und **TBTC** als positiv in *Salmonella typhimurium* TA100 beschrieben wurden. Hier kam es jedoch zu weniger als einer Verdopplung der Anzahl der Spontanmutationen. Andere Studien, unter anderem mit dem gleichen Stamm, waren negativ.

Ein weiterer positiver Befund für **MBTO**, **DBTC** und **TBTC** wurde von der gleichen Autorengruppe (Hamasaki et al. 1992) im sogenannten Rec-Assay berichtet. Dieser Test misst das präferentielle Absterben Rekombinations-negativer Bakterien gegenüber Rekombinations-positiven Bakterien, also keine Mutationen. Er gilt als Screening-Indikator-Test für genotoxische Chemikalien in Bakterien. Dieser Befund wurde von einer anderen Autorengruppe, die in einer groß angelegten Studie **TBTO** an den verschiedensten Endpunkten getestet hatte, nicht bestätigt (Davis et al. 1987).

Im sogenannten Fluktuationstest mit *S. typhimurium* TA100 verursachte **TBTO** ein positives Ergebnis erst im toxischen Bereich, und eine klare Dosisabhängigkeit war nicht zu erkennen (Davis et al. 1987).

MBTC, **MBTO**, **DBTC** erwiesen sich im SOS-Chromotest als positiv (Hamasaki et al. 1992). Es ist bekannt, dass dieser Test auf Inhibitoren der DNA-Synthese, die nicht die DNA schädigen, anspricht.

In Hefezellen wurden durch n-Butylzinnverbindungen keine Genmutationen und keine mitotischen Genkonversionen induziert (Davis et al. 1987).

In Säugerzellen zeigten sich durch **MBTC**, **DBTC** und **TBTO** keine Mutationen im HPRT-Test oder im Maus-Lymphoma-Test. Eine Ausnahme bildet die Studie von Li et al. (1982), in der **DBTC** im weitgehend zytotoxischen Bereich positiv war.

TBTO induzierte Chromosomenaberrationen in CHO-Zellen, jedoch nur bei stark toxischen Konzentrationen, bei der keine Koloniebildung mehr beobachtet wurde (Davis et al. 1987). Der mit **DBTC** erhaltene positive Befund hinsichtlich der Induktion von Chromosomenaberrationen in Lymphozyten (Parametrix Inc 2006 a) kann nicht diskutiert werden, da die Originalstudie nicht zu beschaffen war. In einer gut dokumentierten Studie mit **TBTO** wurden keine Chromosomenaberrationen in Lymphozyten verursacht (Reimann und Lang 1987).

Insgesamt zeigen die Untersuchungen in vitro, dass positive Testergebnisse nur bei zytotoxischen Konzentrationen auftreten, oder dass positive Untersuchungsergebnisse von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnten.

5.6.2 In vivo

Somazellen

Ein nach OECD-Prüfrichtlinie 474 durchgeführter Mikronukleustest an ICR-Mäusen führte nach einmaliger oraler Verabreichung von 0, 10, 50 oder 250 mg **MBTC**/kg KG bei 250 mg/kg KG nach 48 Stunden zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Anzahl der Mikronuklei in 1000 polychromatischen Erythrozyten (1,3 gegenüber 0,6

Tab. 7. Genotoxizität der n-Butylzinnverbindungen in vitro

Endpunkt	Testsystem	Substanz	Konz.bereich [µg/Platte]*	wirksame Konz.*	Zytotox.* ¹⁾	Ergebnis	Literatur
						-S9 +S9	
Rec-assay							
	B. subtilis M45(rec-), H17(rec+)	MBTO	10–10000	100		+	Hamasaki et al. 1992
	B. subtilis M45(rec-), H17(rec+)	DBTC	10–10000	2000		+	Hamasaki et al. 1992
	B. subtilis M45(rec-), H17(rec+)	TBTC	10–10000	10		+	Hamasaki et al. 1992
	B. subtilis M45(rec-), H17(rec+)	TBTO	58500	–	58500	–	Davis et al. 1987
	B. subtilis M45(rec-), H17(rec+)	TTCT	10–10000	–		–	Hamasaki et al. 1992
Mitotische Genkonversion							
	S. cerevisiae D4	DBTC	bis 100	–		–	Parametrix Inc 2006 h
	S. cerevisiae D4	TBTO	0,003–0,5 µg/ml			–	Davis et al. 1987
	S. cerevisiae D4	TBTO	0,0001–0,01 µl/Platte	–	0,01 µl/Platte	–	Reimann und Lang 1987
SOS-Chromotest							
	E.coli PQ37	MBTO	10–10000	5000		+	Hamasaki et al. 1992
	E.coli PQ37	MBTC	10–10000	5000		+	Hamasaki et al. 1992
	E.coli PQ37	DBTC	0,1–5,0	0,1		+	Hamasaki et al. 1992
	E.coli PQ37	TBTC	bis 1000	–		–	Parametrix Inc 2006 h
	E.coli PQ37	TBTC	10–10000	–		–	Hamasaki et al. 1992
	E.coli PQ37	TTBT	10–10000	–		–	Hamasaki et al. 1992
Genmutation							
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537; E. coli WP2 uvr A	MBTC	62–5000	–	185–>5000	–	Parametrix Inc 2006 f
	S. typhimurium TA100	MBTC	1–100	50	>100	+	Hamasaki et al. 1993

Tab. 7. Fortsetzung

Endpunkt	Testssystem	Substanz	Konz.bereich [µg/Platte]*	wirksame Konz.*	Zytotox.* ¹⁾	Ergebnis	Literatur
						-S9 +S9	
	S. typhimurium TA100	MBTO	1 – 100	100	≥100	+	Hamasaki et al. 1993
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537; E. coli WP2 uvr A	MBT(2-EHMA)	bis 5000	–	–	–	Parametrix Inc 2006 g
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	DBTC	0,5 – 1000	–	–	–	Parametrix Inc 2006 a
	S. typhimurium TA100	DBTC	0,1 – 10	10	≥10	+	Hamasaki et al. 1993
	S. typhimurium TA 97, TA98, TA100, TA1535	DBTA	33 – 3333	–	–	–	Zieger et al. 1987
	S. typhimurium TA 97, TA98, TA100, TA1535	DBTL	1 – 166	–	–	–	Zieger et al. 1987
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1537; E. coli WP2 uvr A	DBTM	0,3 – 62	–	21–62	–	Parametrix Inc 2006 d
	S. typhimurium TA1535	DBTM	0,3 – 62	–	≥7	–	Parametrix Inc 2006 d
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537; E. coli WP2 uvr A	DBTO	1,25 – 62	–	21–62	–	Parametrix Inc 2006 e
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537; E. coli WP2 uvr A	DBT(2-EHMA)	6,2 – 5000	–	≥2500	–	Parametrix Inc 2006 b
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	DBT(IOMA)	25 – 5000	–	k.A.	–	Parametrix Inc 2006 i

Tab. 7. Fortsetzung

Endpunkt	Testssystem	Substanz	Konz.bereich [µg/Platte]*	wirksame Konz.*	Zytotox.* ¹⁾	Ergebnis	Literatur
						-S9 +S9	
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537; E. coli WP2 uvr A	DBT(IOMA)	625–5000		≥2500	-	Parametrix Inc 2006 i
	S. typhimurium TA100	TBTC	0,01–1	0,05	0,1	+	Hamasaki et al. 1993
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537; E. coli WP2 uvr A	TBTC	0,1–21	-	7–21	-	Parametrix Inc 2006 h
	S. typhimurium TA 97, TA98, TA100, TA 1530, TA1535	TBTO	2,5–500	-		-	Davis et al. 1987
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA 1537, TA 1537	TBTO	0,0001–0,16 µl/Platte	-	≥0,0025	-	Reimann und Lang 1987
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA 1537, TA 1537	TBTO	0,0001–0,16 µl/Platte	-	≥0,02	-	Reimann und Lang 1987
	S. typhimurium TA100 ^{F)}	TBTO	0,05–5,0 µM	0,5	≥0,5	+	Davis et al. 1987
	S. pombe P1	TBTO	0,003–0,5	0,5	0,5	-	Davis et al. 1987
	K. pneumoniae ^{F)}	TBTO	19,7–1970 µM	-		-	Davis et al. 1987
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA 1537; E. coli WP2 uvr A	TTBT	5,0–5000	-		-	Parametrix Inc 2006 j
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA 1537, TA1538	TTBT	5,0–5000	-		-	Parametrix Inc 2006 j

Tab. 7. Fortsetzung

Endpunkt	Testsystem	Substanz	Konz.bereich [µg/Platte]*	wirksame Konz.*	Zytotox.* ¹⁾	Ergebnis	Literatur
						-S9 +S9	
	S. typhimurium TA98, TA100	TTBT	0,1–100	–	–	–	Hamasaki et al. 1993
Schwester- chromatidaustausch	CHO-Zellen	TBTO	0,0005–0,5	–	–	–	Davis et al. 1987
Chromosomen- aberrationen	V79-Zellen	MBTC	62,5–500 µg/ml	–	–	–	Parametrix Inc 2006 f
	Humanlymphozyten	DBTC	bis 7,5 µg/ml	–	+	+	Parametrix Inc 2006 a
	Humanlymphozyten	TBTO	0,005–0,1 µg/ml 0,01–1,0 µg/ml	–	0,1 µg/ml 1,0 µg/ml	–	Reimann und Lang 1987
	CHO-Zellen	TBTO	0,8–8,4	8,4	8,4	+	Davis et al. 1987
Genmutation HPRT	V79-Zellen	MBTC	bis 5000	–	–	–	Parametrix Inc 2006 f
	V79-Zellen	DBTC	bis 0,0005 µl/ml	–	–	–	Parametrix Inc 2006 a
	V79-Zellen	DBTC	bis 0,00006 µl/ml	–	–	–	Parametrix Inc 2006 a
	CHO-Zellen	DBTC	0,165–0,99 µM	0,33 µM	0,66 µM	+	Li et al. 1982
	V79-Zellen	TBTO	0,02–0,22 µM 0,02–4,12 µM	–	–	–	Davis et al. 1987
TK ^{+/–}	L5178Y Maus-Lymphom- Zellen	TBTO	0,02–0,15µM	–	–	–	Davis et al. 1987

*) Wenn nicht anders angegeben, bezieht sich die Angabe auf [µg/Platte], ^{F)} Fluktuationstest, ¹⁾ Angaben nur, wenn in Publikation erwähnt

52 n-Butylzinnverbindungen

in der Kontrolle, keine Zytotoxizität) des Knochenmarks. Nach 24 und 72 Stunden wurde kein Unterschied bei der Anzahl der Mikronukleus-enhaltenden Erythrozyten bei behandelten und unbehandelten Tieren beobachtet. Dem Befund nach 48 Stunden wurde keine biologische Signifikanz beigemessen (k. w. A.; Parametrix Inc 2006 f).

In einem Mikronukleustest an ICR-Mäusen (gemäß OECD-Prüfrichtlinie 474) mit einmaliger oraler Verabreichung von 175, 350 oder 700 mg **MBT(2-EHMA)**/kg KG (männliche Tiere) bzw. 225, 450 oder 900 mg/kg KG (weibliche Tiere) wurde keine erhöhte Anzahl der Mikronuklei in Knochenmarkszellen gefunden (Parametrix Inc 2006 g).

Ein weiterer an ICR-Mäusen mit 0, 2, 10 oder 50 mg **DBTC**/kg KG durchgeführter Mikronukleustest war dagegen positiv. Eine Dosis von 50 mg DBTC/kg KG erwies sich als allgemein- und myelotoxisch und induzierte nach 48 und 72 Stunden eine signifikant vermehrte Anzahl an Mikronuklei (3,5 und 5,3 gegenüber 0,6 und 1,4 bei der Kontrolle) in Knochenmarkszellen (Atochem North America Inc 1991). Ein im gleichen Zeitraum (1991) an NMRI-Mäusen mit **DBTC** durchgeführter Mikronukleustest zeigte bei 50, 100 oder 200 mg DBTC/kg KG keinen Anstieg der Mikronukleushäufigkeit und keine Zytotoxizität in den polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks (Parametrix Inc 2006 a).

Je fünf männliche Swiss-Mäuse erhielten in einem entsprechend der OECD-Prüfrichtlinie 474 durchgeführten Mikronukleustest mit der Schlundsonde 0, 75, 150 oder 300 mg **TBTC**/kg KG. Bei 150 mg/kg KG wurden bei je einem Tier gesträubtes Fell oder Lidkrämpfe beobachtet. Bei der höchsten Dosierung traten Trägheit, Lidkrämpfe und gesträubtes Fell auf. Drei Tiere starben vor dem Versuchsende. Nur in der höchsten Dosis kam es nach 48 Stunden zu einem signifikanten Anstieg der Inzidenz der polychromatischen Erythrozyten mit Mikronuklei. Jedoch wurde dies nicht als positives Ergebnis gewertet, da in der Kontrollgruppe die Zahl der Zellen mit Mikronuklei unerwartet niedrig ausfiel und bei den Hochdosis-behandelten Tieren eine signifikant erhöhte Zytotoxizität in den Knochenmarkszellen ersichtlich war (ORTEP 2003 a).

Bei einmaliger Verabreichung von 0, 30 oder 60 mg **TBTO**/kg KG an männliche und weibliche BALB/c-Mäuse wurde nach 48 Stunden bei 60 mg/kg KG nur bei männlichen Tieren ein Anstieg der Mikronukleus-Häufigkeit in polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks bestimmt. Es trat keine Zytoxizität in den Knochenmarkszellen auf (Davis et al. 1987). Bei einer Nachuntersuchung der Proben wurde das positive Ergebnis nicht bestätigt (Schering AG 1986).

NMRI-Mäuse erhielten einmalig mit der Schlundsonde 0; 31,25; 62,5; 125 oder 250 mg **TBTO**/kg KG. Die Untersuchung des Knochenmarks erfolgte nach 24, 48 oder 72 Stunden. Bei 250 mg/kg KG war die Mortalität so hoch, dass die Knochenmarkszellen der überlebenden Tiere nicht ausgewertet wurden. Bei 125 mg/kg KG starben von den je fünf eingesetzten männlichen und weiblichen Mäusen ein männliches und drei weibliche Tiere. Bei den Knochenmarkszellen zeigte sich nur nach 48 Stunden ab 62,5 mg/kg KG eine signifikante Verringerung der Zahl der polychromatischen Erythrozyten und damit Zytoxizität. Eine signifikante Erhöhung der Anzahl der Mikronuklei wurde bei keiner Dosierung nachgewiesen (Reimann und Lang 1987).

Die Häufigkeit der durch Mitomycin C hervorgerufenen Mikronuklei in peripheren Retikulozyten der Maus wurde durch die Verabreichung von 50 mg **TBTO**/kg KG um etwa 50% erhöht. TBTO allein induzierte in dieser Studie keine Mikronuklei (BUA 2003).

Bei männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen, die 0, 50, 158 oder 500 mg **TBTN**/kg KG erhalten hatten, wurden nach 24, 48 und 72 Stunden keine erhöhte Zahl der Mikronuklei und keine Zytotoxizität in den Knochenmarkszellen beschrieben (Reimann und Lang 1987).

TTBT erwies sich in einem gemäß OECD-Prüfrichtlinie 474 durchgeführten Mikronukleustest an männlichen Swiss-Mäusen mit einmaliger oraler Verabreichung von 0, 500, 1000 oder 2000 mg **TTBT**/kg KG als negativ. In den Knochenmarkszellen zeigte sich keine Zytotoxizität (ORTEP 2003 b).

Insgesamt waren die Untersuchungen auf Induktion von Mikronuklei durch **MBTC** im Knochenmark negativ. Bei **DBTC** zeigte sich in einem Mikronukleustest an Mäusen ein positiver Befund bei allgemein- und myelotoxischen Konzentrationen; bei einem weiteren ergab sich ein negatives Ergebnis. **TBTO** induzierte in einer Untersuchung bei einer Konzentration und nur bei männlichen Mäusen Mikronuklei; die Nachuntersuchung bestätigte jedoch das Ergebnis nicht. Ein weiterer mit **TBTO** durchgeführter Mikronukleustest war negativ. **TBTN** und **TTBT** riefen im Knochenmark von Mäusen keine erhöhte Anzahl an Mikronuklei hervor.

Keimzellen

DBTA (Woodruff et al. 1985) und **TBTO** (Davis et al. 1987) und verursachten in *Drosophila melanogaster* keine X-Chromosomen-gebundenen rezessiven Letalmutationen.

Zusammenfassend weisen die vorliegenden Daten zur Genotoxizität in vitro und in vivo auf keinen direkten genotoxischen Wirkungsmechanismus der n-Butylzinnverbindungen hin. Die Genotoxizität wird insgesamt als negativ beurteilt.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

In einem Zwei-Stufen-Zelltransformationsmodell mit 3-Methylcholanthren als Initiator promovierten **TBTC** und **DBTC** die morphologische Transformation von C3H/10T1/2-Zellen und induzierten die Expression von Proliferin. Die wirksamen Konzentrationen von **TBTC** lagen im Bereich von 20 bis 75 nM und von **DBTC** bei 80 nM. Neben Proliferin induzierte **DBTC** mehrere Proto-Onkogene (fos, jun) und diesen zugehörige mRNA-Spezies (c-myc, egr1, odc, u.a.) (Parfett und Pilon 1993; Parfett et al. 2000).

5.7.2 Langzeitstudien

Je 50 männliche und weibliche Fischer344-Ratten wurden 0; 66,5 oder 133 mg **DBTA**/kg Futter (ca. 0; 6,65 oder 13,3 mg/kg KG und Tag) 78 Wochen lang verabreicht. Danach erhielten die Tiere weitere 26 Wochen lang Normalfutter. Zur Kontrolle wurden jeweils 20 Tiere eingesetzt. B6C3F1-Mäuse bekamen 78 Wochen lang 0, 76 oder 152 mg **DBTA**/kg Futter (ca. 0; 11,4 oder 22,8 mg **DBTA**/kg KG und Tag). Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Wochen. Bei männlichen Ratten und weiblichen Mäusen kam es zu einem dosiabhängigen und statistisch signifikanten Anstieg der Mortalität (keine Zahlenangaben). Weitere Vergiftungssymptome wurden nicht be-

54 n-Butylzinnverbindungen

Tab. 8. Tumorzinzenzen bei B6C3F1-Mäusen nach 78-wöchiger oraler DBTA-Aufnahme (berechnet aus NCI 1978)

		DBTA [mg/kg KG und Tag]		
		0	11,4	22,8
	Geschlecht	Inzidenz (%)		
hepatozelluläre Adenome	♂	2/19 (11%)	11/49 (22%)	15/49 (31%)*
u. Karzinome	♀	1/20 (5%)	4/47 (9%)	12/43 (28%)**

* p=0,08; ** p<0,05

schrieben. Jedoch ist die Aussage, dass keine makroskopischen und mikroskopischen Auffälligkeiten auftraten, nicht aussagekräftig, da die Untersuchungsergebnisse nicht auf die Anzahl aller Tiere bezogen werden konnten. Es wurden Verluste durch vermisste Tiere, Kannibalismus oder Autolyse aufgeführt.

Dennoch zeigten sich bei den untersuchten B6C3F1-Mäusen in der höchsten Dosisgruppe (22,8 mg DBTA/kg KG und Tag) eine erhöhte Inzidenz von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen (siehe Tabelle 8). Obwohl männliche und weibliche B6C3F1-Mäuse den gleichen Tumortyp zeigten und die Entstehung dieser Tumoren von den Autoren als substanzbedingt angesehen wurden, wurde das kanzerogene Potential von ihnen mit „no conclusive evidence“ bewertet.

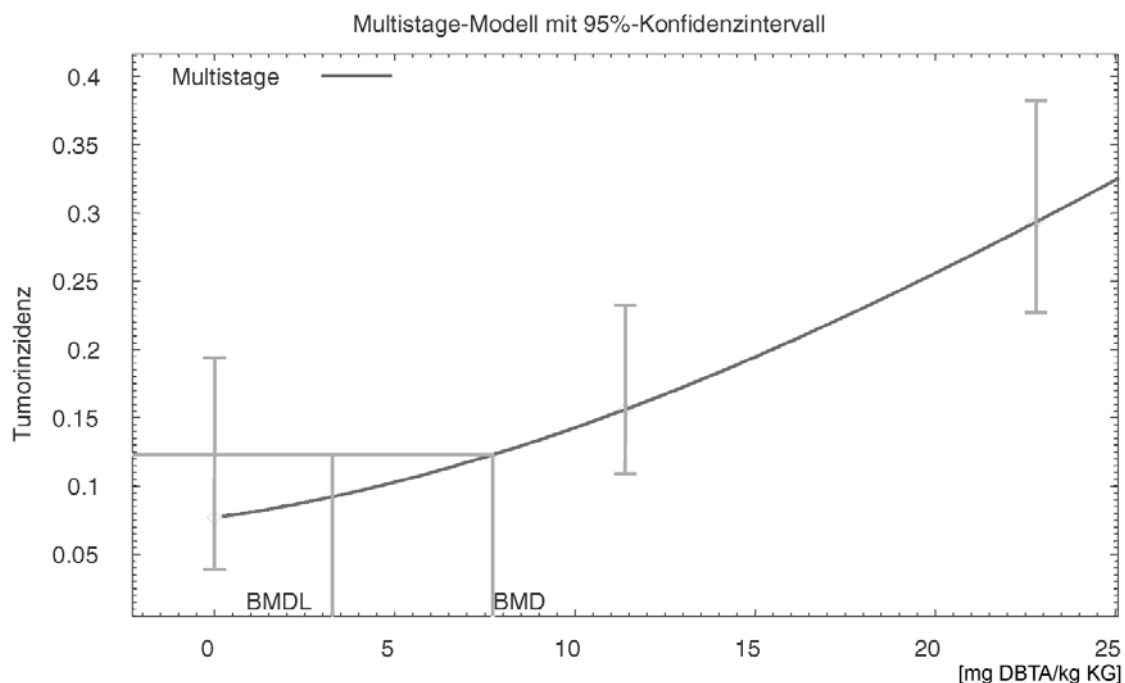


Abb. 1. Berechnung der Benchmarkdosis (BMD) bzw. der unteren Vertrauensgrenze (BMDL) für eine Erhöhung der Lebertumorzinzenz um 5% nach 78-wöchiger oraler DBTA-Aufnahme. Die BMDL95 für eine 5%-ige Inzidenzerhöhung (Extra Risk) der Lebertumoren bei männlichen und weiblichen Mäusen beträgt 3,2 mg DBTA/kg KG = 1 mg Zinn/kg KG, berechnet mit dem Multistage-Modell. Andere Modelle (Gamma, Log-Logistic) ergeben sehr ähnliche Werte.

Um zu überprüfen, inwieweit die Dosierungen, bei denen die Lebertumoren bei B6C3F1-Mäusen induziert wurden, für die Situation am Arbeitsplatz relevant sind, wurde eine Benchmark-Berechnung durchgeführt. Aus der Kanzerogenitätsstudie mit DBTA ergibt sich für eine Erhöhung der Tumorzinzidenz um 5% eine BMDL (untere Grenze des 95%-Konfidenzbereichs) von 3,2 mg DBTA/kg KG (1 mg Zinn/kg KG) (Abbildung 1).

Bei den hoch dosierten weiblichen Ratten beeinträchtigte ein Verlust von Uterus-Gewebeproben die Aussagekraft der Studie, besonders da es bei niedrig dosierten Ratten zu einer erhöhten Inzidenz von Adenokarzinomen im Uterus (3/49 gegenüber 0/20 bei den Kontrolltieren) gekommen war (NCI 1978). Aufgrund des gemeinsamen Tumortyps bei männlichen und weiblichen Mäusen und der statistisch signifikanten Erhöhung der hepatozellulären Adenome und Karzinome bei weiblichen Tieren zeigt diese Studie ein kanzerogenes Potential von DBTA.

Bei männlichen und weiblichen Wistar-Ratten, die zwei Jahre lang 0; 0,5; 5 oder 50 mg **TBTO**/kg Futter (ca. 0; 0,025; 0,25 oder 2,5 mg/kg KG und Tag) erhalten hatten, wurde in der hohen Dosisgruppe eine signifikant erhöhte Inzidenz von benignen Tumoren der Hypophyse (männliche und weibliche Tiere), Phäochromozytomen der Nebenniere (männliche und weibliche Tiere) und Adenomen der Nebenschilddrüse (männliche Tiere) gefunden. Zudem wurde bei einigen weiblichen Tieren das sehr seltene anaplastische Karzinom im exokrinen Pankreas nachgewiesen. Die Tumorzinzidenzen sind in Tabelle 9 und die systemischen Wirkungen in Tabelle 3 aufgeführt (Wester et al. 1990).

Tab. 9. Tumorzinzidenz bei Wistar-Ratten nach zweijähriger oraler TBTO-Aufnahme (Wester 1990)

		TBTO [mg/kg KG und Tag]			
		0	0,025	0,25	2,5
	Geschlecht	Inzidenz (%)			
Tumoren der Hypophyse	♂	34/50 (68%)	39/50 (78%)	29/50 (58%)	43/50 (86%)*
	♀	22/50 (44%)	32/50 (64%)	22/50 (44%)	35/50 (70%)**
Phäochromozytome der Nebenniere	♂	16/50 (32%)	13/50 (26%)	14/50 (28%)	33/50 (66%)**
	♀	3/50 (6%)	3/50 (6%)	3/50 (6%)	34/50 (68%***)
Adenome der Nebenschilddrüse	♂	0/39 (0%)	2/50 (4%)	1/51 (2%)	6/43 (12%)*
	♀	0/64 (0%)	0/44 (0%)	1/40 (2%)	1/44 (2%)
anaplastisches Karzinom im exokrinen Pankreas	♀	0/50 (0%)	1/50 (2%)	0/50 (0%)	2/50 (4%)

* p<0,05; ** p<0,01, *** p<<0,001

In einer weiteren Studie wurden bei jeweils 50 männlichen und weiblichen CD1-Mäusen, die 18 Monate lang **TBTO** mit dem Futter in Konzentrationen von 0, 5, 25 oder 50 mg 97,1%iges TBTO/kg Futter (männliche Tiere ca. 0; 0,7; 3,7 oder 7,7 mg TBTO/kg KG und Tag, weibliche Tiere ca. 0; 0,9; 4,8 oder 9,2 mg/kg KG und Tag)

56 n-Butylzinnverbindungen

erhalten hatten, keine statistisch signifikanten Unterschiede der Tumorinzidenz zwischen den behandelten und den unbehandelten Tieren beobachtet (siehe auch Abschnitt 5.2.2) (WHO 1999).

5.8 Sonstige Wirkungen

Unabhängig von der untersuchten Spezies wurden als Folge der thymolytischen bzw. lymphotoxischen Wirkung der **Di- und Tri-n-butylzinnverbindungen** die wesentlichen T-Zell-vermittelten Immunfunktionen, einschließlich der Thymus-abhängigen humoralen Immunantwort, ab 0,1 µmol/l unterdrückt. Auch bei B-Lymphozyten wurden Überlebensfähigkeit, Proliferation und Differenzierung ab 0,1 µM beeinträchtigt (de Santiago und Aguilar-Santelises 1999).

DBTC hemmte in vitro ab einer Konzentration von 0,1 µg/ml die Replikation von Lymphozyten aus Thymus und Milz der Ratte nach Stimulation mit Phytohämagglutinin oder Concanavalin A (Penninks und Seinen 1982). Es verminderte zudem ab 0,5 µmol/l nach 24-stündiger Inkubation die Funktion humaner natürlicher Killerzellen. **MBTC** wirkte in dieser Anordnung bei 5,0 µmol/l inhibierend, **TBTC** bereits bei 0,2 µmol/l (Whalen et al. 1999).

Ausgehend von Beobachtungen über Vermännlichung und Infertilität („Imposex“) bei marinen Gastropoden nach Kontamination mit Tri-n-butylzinn unter Freilandbedingungen (BUA 2003) wurde **TBTC** als kompetitiver Inhibitor der mikrosomalen Aromatase der menschlichen Plazenta (IC₅₀ 6,2 µM) beschrieben. **DBTC** zeigte dagegen nur geringe Hemmwirkung und **MBTC** war inaktiv (Cooke 2002; Heidrich et al. 2001). In einer Untersuchung mit menschlichen Plazenta-Chorionkarzinom-Zellen verursachte **TBTC** eine gesteigerte Aromataseaktivität (Nakanishi et al. 2002).

Beim Menschen ist eine Wirkung auf die Aromatase, einem Enzym, das Androgene zu Östrogenen metabolisiert, nicht zu erwarten, da die durch Hautkontakt oder oral aufgenommenen Tri-n-butylzinnverbindungen im Körper nicht akkumulieren und daher die Konzentrationen für eine endokrine Wirkung zu gering sind (Römer et al. 2002).

In MCF-7-Zellen (menschliche östrogenabhängige Brustkrebszellen) hemmten **TBTC** (10 nM) und **DBTC** (500 nM) die 17β-Östradiol- und Testosteron-induzierte Zellproliferation. Die Beeinträchtigung der Testosteron-induzierten Zellproliferation konnte durch weitere Zugabe von Testosteron verringert werden und war durch Flutamid nicht zu beeinflussen. Daraus wurde geschlossen, dass die TBTC-Wirkung nicht über den Östrogenrezeptor vermittelt wird (Nielsen und Rasmussen 2004)

6 Bewertung

n-Butylzinnverbindungen sind nicht genotoxisch.

Es liegen zwei Studien vor, die ein kanzerogenes Potenzial der n-Butylzinnverbindungen aufzeigen. In einer Studie induzierte oral verabreichtes DBTA eine statistisch signifikante Erhöhung der hepatozellulären Adenome und Karzinome bei männlichen B6C3F1-Mäusen (NCI 1978). In der zweiten Studie zeigten sich bei Wistar-Ratten nach TBTO-Gabe mit dem Futter eine signifikant erhöhte Inzidenz von benignen Tumoren der Hypophyse (männliche und weibliche Tiere), Phäochromozytomen der

Nebenniere (männliche und weibliche Tiere) und Adenomen der Nebenschilddrüse (männliche Tiere) sowie ein sehr seltenes anaplastische Karzinom im exokrinen Pankreas (weibliche Tiere) (Wester et al. 1990).

Als Auslöser der bei Wistar-Ratten nach TBTO-Applikation nachgewiesenen Tumoren in Hypophyse, Nebennierenmark und Nebenschilddrüse gelten die hormonellen Beeinträchtigungen und die Störungen der Ca^{2+} -Homöostase (siehe „Wirkungsmechanismus“). Dieser Wirkungsmechanismus ist jedoch nicht für die bei männlichen B6C3F1-Mäusen vermehrt aufgetretenen hepatozellulären Adenome und Karzinome zutreffend. Als wahrscheinliche Ursache dafür werden Hochdosiseffekte angenommen.

Insgesamt werden die n-Butylzinnverbindungen als Stoffe mit krebserzeugender Wirkung angesehen, bei denen ein nicht-genotoxischer Wirkungsmechanismus im Vordergrund steht. Daher werden n-Butylzinnverbindungen in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft.

Für die Aufstellung eines MAK-Wertes geeignete Daten beim Menschen liegen nicht vor. Aus einem Vier-Wochen-Inhalationsversuch an Ratten mit vierstündiger TBTO-Exposition pro Tag (Schering AG 1983) ergibt sich eine NOAEC von $0,16 \text{ mg TBTO/m}^3$ (Dampf). Die nächsthöhere untersuchte Konzentration war $2,8 \text{ mg/m}^3$ (Aerosol). Hier kam es zu Mortalität, Entzündungen des Atemtrakts, Thymusrückbildung sowie Lymphozytenmangel in den Thymus-abhängigen Bereichen von Milz und Lymphknoten. Aufgrund des großen Abstands zwischen NOAEC und LOAEC könnte die NOAEC auch höher liegen. Jedoch war die tägliche Expositionszeit mit vier Stunden unüblich kurz, so dass für die Ableitung des MAK-Wertes von der experimentellen NOAEC ausgegangen wird. Eine zeitabhängige Abnahme des NOAEL bezüglich der Effekte von TBTO auf den Rattenthymus in oralen Studien mit 28-tägiger, 13-wöchiger und zweijähriger Applikation zeigte sich nicht. Daher ist nicht von einer Verstärkung der systemischen Wirkung durch eine längere Expositionsdauer auszugehen. Eine 12-Monats-Studie am Hund ergab zudem denselben NOAEL wie für Ratten. Daher wird mit dem üblichen Abstand von 2 zur NOAEC im Tierversuch und dem sogenannten „Preferred Value Approach“ ein MAK-Wert von $0,05 \text{ mg TBTO/m}^3$, entsprechend $0,002 \text{ ml TBTO/m}^3$, abgeleitet. Auf das Zinn umgerechnet beträgt der MAK-Wert $0,02 \text{ mg Zinn/m}^3$ bzw. $0,004 \text{ ml Zinn/m}^3$. Auch bei den anderen n-Butylzinnverbindungen treten ähnliche systemische Wirkungen bei oraler Applikation auf. Hierfür sind nicht die Liganden sondern das Zinnkation verantwortlich. Daher wird der oben abgeleitete MAK-Wert bezogen auf Zinn für alle n-Butylzinnverbindungen festgesetzt.

Reizungen des oberen Respirationstraktes wurden bei Kurzzeiteexpositionen gegenüber Organozinnverbindungen oberhalb von $0,2 \text{ mg/m}^3$ (als Zinn) beschrieben (ACGIH 2001). Der NOEL für diese Reizwirkung ist jedoch nicht bekannt. Für die n-Butylzinnverbindungen wird daher die Spitzenbegrenzung nach Kategorie I und ein Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt.

Um zu überprüfen, inwieweit die Dosierungen, bei denen die Lebertumoren bei B6C3F1-Mäusen induziert wurden, für die Situation am Arbeitsplatz relevant sind, wurde eine Benchmark-Berechnung durchgeführt. Aus der Kanzerogenitätsstudie mit DBTA ergibt sich für eine Erhöhung der Tumorinzidenz um 5% eine BMDL (untere Grenze des 95%-Konfidenzbereichs) von $3,2 \text{ mg DBTA/kg KG}$ (1 mg Zinn/kg KG) (siehe Abbildung 1 in Abschnitt 5.7.2). Eine Dosis von 1 mg Zinn/kg KG und Tag entspricht beim Menschen unter Annahme eines in acht Stunden eingeatmeten Luftvolumens von 10 m^3 und eines Körpergewicht von 70 kg bei vollständiger Retention einer

58 n-Butylzinnverbindungen

Zinnkonzentration in der Luft von 7 mg/m^3 . Der Abstand zum MAK-Wert von $0,02 \text{ mg/m}^3$ ist somit ausreichend groß, da die Tumorinduktion nicht auf einem genotoxischen Mechanismus beruht.

Die In-vitro-Untersuchungen zur Genotoxizität ergaben, dass positive Testergebnisse nur bei zytotoxischen Konzentrationen auftraten oder von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnten. Im Tierversuch waren die Tests auf Induktion von Mikronuklei in Knochenmarkszellen negativ [MBTC, MBT(2-EHMA), DBTC, TBTC, TBTO, TBTN, TBTB], in verschiedenen Studien nicht reproduzierbar (DBTC) oder ein zunächst positives Ergebnis konnte in einer Nachuntersuchung nicht bestätigt werden (TBTO). Zusammenfassend weisen die vorliegenden Daten zur Genotoxizität auf keinen direkten genotoxischen Wirkungsmechanismus hin. Eine Einstufung der n-Butylzinnverbindungen in eine der Kategorien für Keimzellmutagene erfolgt nicht.

Mit den n-Butylzinnverbindungen gibt es zahlreiche Untersuchungen zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität. Mono-n-butylzinnverbindungen führten bei Ratten erst bei maternaltoxischen Dosierungen von über $900 \text{ mg/kg KG und Tag}$ zu verringerten Fetengewichten. Der NOAEL für maternale und Entwicklungstoxizität lag bei $400 \text{ mg/kg KG und Tag}$. Di-n-butylzinnverbindungen erwiesen sich bei Ratten ab maternaltoxischen Dosierungen von $5 \text{ mg/kg KG und Tag}$ als teratogen. Der NOAEL hierfür lag bei $2,5 \text{ mg/kg KG und Tag}$. Tri-n-butylzinnverbindungen erwiesen sich bei Ratten ab Dosierungen von $5 \text{ mg/kg KG und Tag}$ als embryotoxisch, führten jedoch erst bei maternaltoxischen Dosierungen von $16 \text{ mg/kg KG und Tag}$ zu Gaumenspalten. Die NOAEL für maternaltoxische und entwicklungstoxische Effekte lagen bei $2,5 \text{ mg/kg KG und Tag}$. Bei Kaninchen betrug der NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität $1 \text{ mg TBTO/kg KG und Tag}$. Der empfindlichste Endpunkt war jedoch die postnatale Entwicklungstoxizität nach Gabe von Tri-n-butylzinnverbindungen. In einer Zwei-Generationenstudie ergab sich bei Sprague-Dawley-Ratten ein NOAEL für postnatale Toxizität von $0,3 \text{ mg TBTO/kg KG und Tag}$ und in einer weiteren Studie von $0,4 \text{ mg/kg KG und Tag}$. Eine Dosis von $0,3 \text{ mg/kg KG und Tag}$ entspricht beim Menschen unter Annahme eines in acht Stunden eingeatmeten Luftvolumens von 10 m^3 und eines Körpergewichtes von 70 kg einer TBTO-Konzentration in der Luft von $2,1 \text{ mg/m}^3$. Auf Zinn bezogen ergibt das einen Wert von $0,84 \text{ mg Zinn/m}^3$. Der Abstand zum MAK-Wert von $0,02 \text{ mg/m}^3$ ist somit ausreichend groß. Auch der Abstand zur teratogenen Wirkung von DBTC ($5 \text{ mg DBTC/kg KG und Tag}$, entsprechend 35 mg DBTC/m^3 und damit $13,67 \text{ mg Zinn/m}^3$) ist ausreichend groß. Es erfolgt daher eine Eingruppierung der n-Butylzinnverbindungen in Schwangerschaftsgruppe C. Es liegen keine Daten zur dermalen Aufnahme von n-Butylzinnverbindungen für den Menschen vor. Bei einem MAK-Wert von $0,02 \text{ mg Zinn/m}^3$, für dessen Ableitung neben der lokalen auch die systemische Wirkung herangezogen wird, werden pro Arbeitstag bei 100% Resorption $0,2 \text{ mg Zinn}$ inhalativ aufgenommen. In tierexperimentellen Untersuchungen wurde für TBTO eine um ein Vielfaches höhere dermale Penetration als in vitro ermittelt, wobei die Reizwirkung die Penetration beschleunigt haben dürfte. Selbst unter der Annahme, dass die in vitro bestimmte Durchflussmenge an menschlicher Haut repräsentativer ist und keine Reizwirkung ausgelöst wurde, ist das aufgenommene Zinn bei einstündiger TBTO-Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche mit $0,56 \text{ mg}$ so hoch, dass der dermal resorbierte Anteil den bei Einhaltung des MAK-Werts inhalativ aufgenommenen übersteigt. Ähnliches gilt für DBTC. Daher werden n-Butylzinnverbindungen mit „H“ markiert.

Es existieren keine Befunde zur sensibilisierenden Wirkung beim Menschen. Die vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen reichen nicht aus, eine kontaktsensibilisierende oder atemwegssensibilisierende Wirkung der n-Butylzinnverbindungen zu belegen. Es erfolgt daher keine Markierung mit „Sa“ oder „Sh“. Jedoch gelten für n-Butylzinnverbindungen, deren organische Liganden bereits mit „Sa“ oder „Sh“ markiert worden sind, diese Markierungen ebenfalls.

7 Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental and Industrial Hygienists) (2001) Tin, organic compounds. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Ade T, Zaucke F, Krug HF (1996) The structure of organometals determines cytotoxicity and alteration of calcium homeostasis in HL-60 cells. *Fresenius J Anal Chem* 354: 609–614
- Adeeko A, Li D, Forsyth DS, Casey V, Cooke GM, Barthelemy J, Cyr DG, Trasler JM, Robaire B, Hales BF (2003) Effects of in utero tributyltin chloride exposure in the rat on pregnancy outcome. *Toxicol Sci* 74: 407–415
- Alam MS, Husain R, Srivastava SP, Seth PK (1988) Age and sex related behavioral changes induced by dibutyltin dilaurate in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 50: 371–377
- Alam MS, Husain R, Seth PK, Srivastava SP (1993) Influence of di-butyltin dilaurate on brain neurotransmitter system and behavior in rats. *Arch Toxicol* 61: 286–292
- Aldridge WN, Cremer JE (1955) The biochemistry of organo-tin compounds. *Biochem J* 61: 406–418
- Aldridge WN, Casida JE, Fish RH, Kimmel EC, Street BW (1977) Action on mitochondria and toxicity of metabolites of tri-n-butyltin derivatives. *Biochem Pharmacol* 26: 1997–2000
- Al-Ghais SM, Ali B (1999) Inhibition of glutathion S-transferase catalysed xenobiotic detoxification by organotin compounds in tropical fish tissues. *Bull Environ Contam Toxicol* 62: 207–213
- Aluoch A, Whalen M (2005) Tributyltin-induced effects on MAP kinases p38 and p44/42 in human natural killer cells. *Toxicology* 209: 263–277
- Aluoch A, Odman-Ghazi SO, Whalen MM (2007) Pattern of MAP kinase p44/42 and JNK activation by non-lethal doses of tributyltin in human natural killer cells. *Arch Toxicol* 81: 271–277
- Atochem North America Inc (1991) Initial submission. Dibutyl tin chloride – assessment of clastogenic action on bone marrow erythrocytes in the micronucleus test. Report No 91/0357, Auftragsinstitut: Life Science Research Ltd, unveröffentlicht
- Attahiru US, Iyaniwura TT, Aduadi AO, Bonire JJ (1991) Acute toxicity studies of tri-n-butyltin and triphenyltin acetates in rats. *Vet Hum Toxicol* 33: 554–556
- Aw TY, Nicotera P, Manzo L, Orrenius S (1990) Tributyltin stimulates apoptosis in rat thymocytes. *Arch Biochem Biophys* 283: 46–50
- Ayllett BJ (1979) The main group elements. In: Coates GE, Ayett BJ, Green MLH, Mingos DMP, Wade K (Hrsg) *Organometallic Compounds*. 4. Edition, Band 1, Chapman and Hall, New York
- Barnes JM, Magee PN (1958) The biliary and hepatic lesions produced experimentally by dibutyltin salts. *J Pathol Bacteriol* 75: 267–279
- Baroncelli S, Karrer D, Turillazzi PG (1990) Embryotoxic evaluation of bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO) in mice. *Toxicol Lett* 50: 257–262
- Baroncelli S, Karrer D, Turillazzi PG (1995) Oral bis(tri-n-butyltin) oxide in pregnant mice. I. Potential influence of maternal behavior on postnatal mortality. *J Toxicol Environ Health* 46: 355–367
- Beliles RP (1994) The metals. In: Clayton GD, Clayton FE (Hrsg) *Patty's industrial hygiene and toxicology*, Band II, Teil C, John Wiley & Sons, New York, 2270–2275
- Boralko C, Batt J (2005) Evaluation of employee exposure to organic tin compounds used as stabilizers at PVC processing facilities. *J Occup Environ Hyg* 2: 73–76
- Bressa G, Hinton RH, Price SC, Isbir M, Ahmed RS, Grasso P (1991) Immunotoxicity of tri-n-butyltin oxide (TBTO) and tri-n-butyltin chloride (TBTC) in the rat. *J Appl Toxicol* 11: 397–402
- BUA (1988) Tributylzinnoxid, BUA Bericht 36, VCH, Weinheim

60 n-Butylzinnverbindungen

- BUA (2003) Tributylzinnoxid, BUA Bericht 238 (Ergänzungsberichte IX), Hirzel, Stuttgart
- Buckiova D, Dostal M, Hofmannova V (1992) Embryotoxicity of organotins. *Reprod Toxicol* 6: 178–179
- Calley DJ, Guess WL, Autian J (1967) Hepatotoxicity of a series of organotin esters. *J Pharm Sci* 56: 240–243
- Chow SK, Orrenius S (1994) Rapid cytoskeleton modification in thymocytes induced by immunotoxicant tributyltin. *Toxicol Appl Pharmacol* 127: 19–26
- Cima F, Craig PJ, Harrington C (2003) Organotin compounds in the environment. In: *Organometallic compounds in the environment*. PJ Craig Hrsg, John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, UK
- Chikahisa L, Oyama Y (1992) Tri-n-butyltin increases intracellular Ca^{2+} in mouse thymocytes: a flow-cytometric study using fluorescent dyes for membrane potential and intracellular Ca^{2+} . *Pharmacol Toxicol* 71: 190–195
- Cooke GM (2002) Effects of organotins on human aromatase activity in vitro. *Toxicol Lett* 126: 121–130
- Cooke GM, Tryphonas H, Pulido O, Caldwell D, Bondy DS, Forsyth D (2004) Oral (gavage), in utero and postnatal exposure of Sprague-Dawley rats to low doses of tributyltin chloride. Part I: Toxicology, histopathology and clinical chemistry. *Food Chem Toxicol* 42: 211–220
- Crofton KM, Dean KF, Boncek VM, Rosen MB, Sheets LP, Chernoff N, Reiter LW (1989) Prenatal or postnatal exposure to bis(tri-n-butyltin)oxide in the rat: postnatal evaluation of teratology and behavior. *Toxicol Appl Pharmacol* 97: 113–123
- Davis A, Barale R, Brun G, Forster R, Gunther T, Hautefeuille H, van der Heijden CA, Knaap AG, Krowke R, Kuroki T, Loprieno N, Malaveille C, Merker HK, Monaco M, Mosesso P, Neubert D, Norppa H, Sorsa M, Vogel E, Voogd CE, Umeda M, Bartsch H (1987) Evaluation of the genetic and embryotoxic effects of bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO), a broad-spectrum pesticide, in multiple in vivo and in vitro short-term tests. *Mutat Res* 188: 65–95
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Tetrabutyltin. IUCILID dataset, 18.02.2000, ECB, Ispra, Italien
- Elsea JR, Paynter OE (1958) Toxicological studies on bis(tri-n-butyltin) oxide. *AMA Arch Ind Health* 18: 214–217
- Ema M, Harazono A (2000) Adverse effects of dibutyltin dichloride on initiation and maintenance of rat pregnancy. *Reprod Toxicol* 14: 451–456
- Ema M, Harazono A (2001) Toxic effects of butyltin trichloride during early pregnancy in rats. *Toxicol Lett* 125: 99–106
- Ema M, Itami T, Kawasaki H (1991) Teratogenicity of di-n-butyltin dichloride in rats. *Toxicol Lett* 58: 347–356
- Ema M, Itami T, Kawasaki H (1992) Susceptible period for the teratogenicity of di-n-butyltin dichloride in rats. *Toxicol* 73: 81–92
- Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y (1995 a) Comparative developmental toxicity of butyltin trichloride, dibutyltin dichloride and tributyltin chloride in rats. *J Appl Toxicol* 15: 297–302
- Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y (1995 b) Further evaluation of the developmental toxicity of tributyltin chloride in rats. *Toxicology* 96: 195–201
- Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y (1995 c) Comparative developmental toxicity of butyltin trichloride, dibutyltin dichloride and tributyltin chloride in rats. *J Appl Toxicol* 15: 297–302
- Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y (1996) Comparative developmental toxicity of di-, tri-, and tetrabutyltin compounds after administration during late organogenesis in rats. *J Appl Toxicol* 16: 71–76
- Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y (1997) Effect of the day of administration on the developmental toxicity of tributyltin chloride in rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 33: 90–96
- Evans WH, Cardarelli NF, Smith DJ (1979) Accumulation and excretion of [^{1-14}C]bis(tri-n-butyltin) oxide in mice. *J Toxicol Environ Health* 5: 871–877
- Faqi AS, Schweinfurth H, Chahoud I (1997) Determination of the no-effect dose of bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO) for maternal toxicity and teratogenicity in mice. *Congenit Anom* 37: 251–258
- Farr CH, Reinisch K, Holson JF, Neubert D (2001) Potential teratogenicity of di-n-butyltin dichloride and other dibutyltin compounds. *Teratog Carcinog Mutagen* 21: 405–415
- Fish RH, Kimmel EC, Casida JE (1975) Bioorganotin chemistry: biological oxidation of tributyltin derivatives. *J Organometallic Chem* 93, C1–C4

- Galli CL, Viviani B, Marinovich M (1993) Cell cultures: a tool for the study of mechanisms of toxicity. *Toxicol In Vitro* 7: 559–568
- Gammeltoft M (1978) Tributyltin oxide is not allergenic. *Contact Dermatitis* 4: 238
- Gaunt IF, Colley J, Grasso P, Creasey M, Gangolli SD (1968) Acute and short-term toxicity studies on di-n-butyltin dichloride in rats. *Food Cosmet Toxicol* 6: 599–608
- Gennari A, Potters M, Seinen W, Pieters R (1997) Organotin-induced apoptosis as observed in vitro is not relevant for induction of thymus atrophy at antiproliferative doses. *Toxicol Appl Pharmacol* 147: 259–266
- Gennari A, Bol M, Seinen W, Penninks A, Pieters R (2002 a) Organotin-induced apoptosis occurs in small CD4⁽⁺⁾CD⁽⁺⁾ thymocytes and is accompanied by an increase in RNA synthesis. *Toxicology* 175: 191–200
- Gennari A, Bleumink R, Viviani B, Galli CL, Marinovich M, Pieters R, Corsini E (2002 b) Identification by DNA microarray of nur77 as a gene induced by di-n-butyltin dichloride: its role in organotin-induced apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 181: 27–31
- Gogvadze V, Stidh H, Orrenius S, Cotgreave I (2002) Tributyltin causes cytochrome c release from isolated mitochondria by two discrete mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 292: 904–908
- Haiduc I, Zuckerman JJ (1985) Basic organometallic chemistry. Walter de Gruyter, Berlin
- Hamasaki T, Sato T, Nagase H, Kito H (1992) The genotoxicity of organotin compounds in SOS chromotest and rec-assay. *Mutat Res* 280: 195–203
- Hamasaki T, Sato T, Nagase H, Kito H (1993) The mutagenicity of organotin compounds as environmental pollutants. *Mutat Res* 300: 265–271
- Harazono A, Ema M (2003) Suppression of decidual cell response induced by dibutyltin dichloride in pseudopregnant rats: as a cause of early embryonic loss. *Reprod Toxicol* 17: 393–399
- Harazono A, Ema M, Ogawa Y (1996) Pre-implantation embryonic loss induced by tributyltin chloride in rats *Toxicology Letters* 89: 185–190
- Harazono A, Ema M, Ogawa Y (1998) Evaluation of early embryonic loss induced by tributyltin chloride in rats: phase- and dose-dependent antifertility effects. *Arch Environ Contam Toxicol* 34: 94–99
- Heidrich DD, Steckelbroeck S, Klingmüller (2001) Inhibition of human cytochrome P450 aromatase activity by butyltins. *Steroids* 66: 763–769
- Hennighausen G, Lange P, Merkord J (1980) The relationship between the length of the alkyl chain of dialkyltin compounds and their effects on thymus and bile conducts in mice. *Arch Toxicol Suppl* 4: 175–178
- Hümpel M, Kühne G, Täuber U, Schulze PE (1987) Studies on the kinetics of bis(tris-n-butyl-¹¹³tin) oxide. In: *Toxicology and analytics of the tributyltins – the present status*. ORTEP Association, Vlissingen-Oost, NL, 122–136
- Ishaaya I, Engel JL, Casida JE (1976) Dietary triorganotins affect lymphatic tissues and blood composition of mice. *Pestic Biochem Physiol* 6: 270–279
- Ishizaka T, Suzuki T, Saito Y (1989) Metabolism of dibutyltin dichloride in rats. *J Agric Food Chem* 37: 1096–1101
- Itami T, Ema M, Amano H, Murai T, Kawasaki H (1990) Teratogenic evaluation of tributyltin chloride in rats following oral exposure. *Drug Chem Toxicol* 13: 283–295
- Iwai H, Wada O, Arakawa Y (1981) Determination of tri-, di-, and monobutyltin and inorganic tin in biological materials and some aspects of their metabolism in rats. *J Anal Toxicol* 5: 300–306
- Jensen KG, Andersen O, Ronne M (1989) Spindle-inhibiting effects of organotin compounds. II. Induction of chromosomal supercontraction by di- and tri-alkyl and -aryl compounds. *Appl Organometal Chem* 3: 225–229
- 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
- Karrer D, Baroncelli S, Turillazzi PG (1995) Oral bis(tri-n-butyltin) oxide in pregnant mice. II. Alterations in hematological parameters. *J Toxicol Environ Health* 46: 369–377
- Kawanishi T, Kiuchi T, Asoh H, Shibayama R, Kawai H, Ohata H, Momose K, Hayakawa T (2001) Effect of tributyltin chloride on the release of calcium ion from intracellular calcium stores in rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 62: 863–872

62 n-Butylzinnverbindungen

- Kimmel EC, Fish RH, Casida JE (1977) Bioorganotin chemistry. Metabolism of organotin compounds in microsomal monooxygenase systems and in mammals. *J Agric Food Chem* 25: 1–9
- Krajnc EI, Wester PW, Loeber JG, van Leeuwen FXR, Vos JG, Vaessen HAMG, van der Heijden CA (1984) Toxicity of bis(tri-n-butyltin)oxide in the rat. I. Short-term effects on general parameters and on the endocrine and lymphoid systems. *Toxicol Appl Pharmacol* 75: 363–386
- Kishta O, Adeeko A, Li D, Luu T, Brawer JR, Morales C, Hermo L, Robaire B, Hales BF, Barthelemy J, Cyr DG, Trasler JM (2007) In utero exposure to tributyltin chloride differentially alters male and female fetal gonad morphology and gene expression profiles in the Sprague-Dawley rat. *Reprod Toxicol* 23: 1–11
- Kumasaka K, Miyazawa M, Fujimaki T, Tao H, Ramaswamy BR, Nakazawa H, Makino T, Satoh S (2002) Toxicity of the tributyltin compound on the testis in premature mice. *J Reprod Dev* 48: 591–597
- Li AP, Dahl AR, Hill JO (1982) In vitro cytotoxicity and genotoxicity of dibutyltin dichloride and dibutylgermanium dichloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 64: 482–485
- van Loveren H, Kranjc EI, Rombout PJA, Blommaert FA, Vos JG (1990) Effects of ozone, hexachlorobenzene, and bis(tri-n-butyltin)oxide on natural killer activity in the rat lung. *Toxicol Appl Pharmacol* 102: 21–33
- Matsuda R, Suzuki T, Saito Y (1993) Metabolism of tri-n-butyltin chloride in male rats. *J Agric Food Chem* 41: 489–495
- Meyer CR, Buncher CR, Gioscia R, Dees J (1987) Oceans '87 Proceedings, Band 4: 1432, International Organotin Symposium, Halifax, Nova Scotia, Canada, Sept. 28–Oct. 1, 1987, The IEEE Service Center, Piscataway, NJ, and The Marine Technology Society, Washington, DC, USA
- Mori Y, Iseato K, Ueda S, Mori T, Iwasaki I, Ohnishi K, Seino Y, Wakashin Y, Wakashin M, Okuda K (1984) Renal tubular disturbances induced by tributyl-tin oxide in guinea pigs: a secondary Fanconi syndrome. *Clin Nephrol* 21: 118–125
- Mushtaq M, Mukhtar H, Datta KK, Tandon SG, Seth PK (1981) Toxicological studies of a leachable stabilizer di-n-butyltin dilaurate (DBTL): effects on hepatic drug metabolizing enzyme activities. *Drug Chem Toxicol* 4: 75–88
- Nakanishi T, Kohroki J, Suzuki S, Ishizaki J, Hiromori Y, Takasuga S, Itoh N, Watanabe Y, Utoguchi N, Tanaka K (2002) Trialkyltin compounds enhance human CG secretion and aromatase activity in human placental choriocarcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2830–2837
- Nakatsu Y, Kotake Y, Ohta S (2006) Tributyltin-induced cell death is mediated by calpain in PC12 cells. *Neurotoxicology* 27: 587–593
- Nakatsu Y, Kotake Y, Ohta S (2007) Concentration dependence of the mechanism of tributyltin-induced apoptosis. *Toxicol Sci* 97: 438–447
- NCI (National Cancer Institute) (1978) Bioassay of dibutyltin diacetate for possible carcinogenicity. NCI-CG-TR-183, Bethesda MD, USA
- Nielsen JB, Rasmussen TH (2004) Antiproliferative effect of butyltin in MCF-7 cells. *Environ Res* 96: 305–310
- Noda T, Morita S, Baba A (1993) Teratogenic effects of various di-n-butyltins with different anions and butyl(3-hydroxybutyl)tin dilaurate in rats. *Toxicology* 85: 149–160
- Noda T, Morita S, Yamano T, Shimizu M, Nakamura T, Saitoh M, Yamada A (1991) Teratogenicity study of tri-n-butyltin acetate in rats by oral administration. *Toxicol Lett* 55: 109–115
- Noda T, Yamano T, Shimizu M, Saitoh M, Nakamura T, Yamada A, Morita S (1992) Comparative teratogenicity of di-n-butyltin diacetate with n-butyltrichloride in rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 23: 216–222
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2006 a) Monobutyltin chloride and selected esters. OECD SIDS Initial Assessment Report, Final draft, OECD, Paris, FR
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2006 b) Dibutyltin dichloride and selected thioesters and catalysts. OECD SIDS Initial Assessment Report, Final draft, OECD, Paris, FR
- Ogata R, Omura M, Shimasaki Y, Kubo K, Oshima Y, Auo S, Inoue N (2001) Two-generation reproductive toxicity study of tributyltin chloride in female rats. *J Toxicol Environ Health* 63: 127–144
- Omura M, Ogata R, Kubo K, Shimasaki K, Auo S, Oshima Y, Tanaka A, Hirata M, Makita Y, Inoue N (2001) Two-generation reproductive toxicity study of tributyltin chloride in male rats. *Toxicol Sci* 64: 224–232

- ORTEP (Organotin Environmental Programme) (2003 a) Tributylchlorostannane [CAS # 1461-22-9]: micronucleus test in bone marrow cells of mice. TNO Report V 4404/02, 16. Juli 2003, unveröffentlicht, Zeist, NL
- ORTEP (Organotin Environmental Programme) (2003 b) Tetrabutylstannane [CAS # 1461-25-2]: micronucleus test in bone marrow cells of mice. TNO Report V 4404/04, 2. April 2003, unveröffentlicht, Zeist, NL
- ORTEP (Organotin Environmental Programme) (2004) Tetrabutylstannane [CAS # 1461-25-2]: Combined oral repeated dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test in rats. Volumes I and II, TNO Report V 4904, 29. Januar 2004, unveröffentlicht, Zeist, NL
- Oyama Y, Ueha T, Hayashi A, Chikahisa L (1994) Effect of tri-n-butyltin on intracellular Ca^{2+} concentration of mouse thymocytes under Ca^{2+} -free condition. *Eur J Pharmacol Environ Toxicol* 270: 137–142
- Parametrix Inc (2006 a) Dibutyltin dichloride. IUCLID data set, 13.10.2000, update 24.07.2006, prepared for the Organotin Environmental Programme (ORTEP), Bellevue, WA, USA
- Parametrix Inc (2006 b) 2-Ethylhexyl-4,4-dibutyl-10-ethyl-7-oxo-8-oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoate. IUCLID data set, 13.10.2000, update 24.07.2006, prepared for the Organotin Environmental Programme (ORTEP), Bellevue, WA, USA
- Parametrix Inc (2006 c) Dibutyltin dilaurate. IUCLID dataset, 13.10.2000, update 24.07.2006, prepared for the Organotin Environmental Programme (ORTEP), Bellevue, WA, USA
- Parametrix Inc (2006 d) Dibutyltin maleat. IUCLID data set, 13.10.2000, update 24.07.2006, prepared for the Organotin Environmental Programme (ORTEP), Bellevue, WA, USA
- Parametrix Inc (2006 e) Dibutyltin oxide. IUCLID data set, 13.10.2000, update 24.07.2006, prepared for the Organotin Environmental Programme (ORTEP), Bellevue, WA, USA
- Parametrix Inc (2006 f) n-Butyltin trichloride. IUCLID data set 13.10.2000, update IUCLID 24.07.2006, prepared for the Organotin Environmental Programme (ORTEP), Bellevue, WA, USA
- Parametrix Inc (2006 g) 2-Ethylhexyl-4-butyl-10-ethyl-4-[[2-[(2-ethylhexyl)oxy]-2-oxoethyl]thio]-7-oxo-8-oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoate. IUCLID data set, 13.10.2000, update 24.07.2006, prepared for the Organotin Environmental Programme (ORTEP), Bellevue, WA, USA
- Parametrix Inc (2006 h) Tributyltin chloride. IUCLID data set, 13.10.2000, update 24.07.2006, prepared for the Organotin Environmental Programme (ORTEP), Bellevue, WA, USA
- Parametrix Inc (2006 i) Diisooctyl-2,2'-[(dibutylstannylene)bis(thio)] diacetate. IUCLID data set, 13.10.2000, update 24.07.2006, prepared for the Organotin Environmental Programme (ORTEP), Bellevue, WA, USA
- Parametrix Inc (2006 j) Tetrabutyltin. IUCLID data set, 13.10.2000, update 21.08.2006, prepared for the Organotin Environmental Programme (ORTEP), Bellevue, WA, USA
- Parfett CL, Pilon R (1993) Tri-n-butyltin chloride promotes morphological transformation and induces proliferin expression in C3H10T1/2 cells. *Cancer Lett* 71: 167–176
- Parfett CL, Marquardt T, Pilon R (2000) Promotion of morphological transformation by di-n-butyl chloride in C3H/10T1/2 cells: prediction by prior expression of tumour promoter-responsive genes. *Food Chem Toxicol* 38: 339–349
- Pelikan Z (1969) Effects of bis(tri-n-butyltin) oxide on the eyes of rabbits. *Br J Ind Med* 26: 165–170
- Pelikan Z, Cerny (1968 a) Die toxische Wirkung von Tri-n-butylzinn-Verbindungen auf weiße Mäuse. *Arch Toxicol* 23: 283–292
- Pelikan Z, Cerny E (1968 b) The effect of low doses of bis-(tri-n-butyl-tin)-oxide on the skin of rats. *Berufsdermatosen* 16: 340–349
- Penninks AH, Seinen W (1982) Comparative toxicity of alkyltin and estertin stabilizers. *Food Chem Toxicol* 20: 909–916
- Penninks AH, Seinen W (1984) Mechanisms of dialkyltin immunopathology. *Vet Q* 6: 209–215
- Pieters RHH, Bol M, Ariens T, Punt P, Seinen W, Bloksma N, Penninks AH (1994) Selective inhibition of immature CD4⁺ CD8⁺ thymocyte proliferation, but not differentiation, by the thymus atrophy-inducing compound di-n-butyltin dichloride. *Immunology* 81: 261–277
- Raffray M, Cohen GM (1991) Bis(tri-n-butyltin) oxide induces programmed cell death (apoptosis) in immature rat thymocytes. *Arch Toxicol* 65: 135–139

64 n-Butylzinnverbindungen

- Raffray M, Cohen GM (1993) Thymocyte apoptosis as a mechanism for tributyltin-induced thymic atrophy in vivo. *Toxicology* 67: 231–236
- Rao KSP, Chetty SC, Desai D (1987) Effects of tricyclohexylhydroxytin on the kinetics of adenosine triphosphatase system and protection by thiol reagents. *J Biochem Toxicol* 2: 125–140
- Reimann R, Lang R (1987) Mutagenicity studies with tributyltin compounds. In: *Toxicology and analytics of the tributyltins – the present status*. ORTEP Association, Vlissingen-Oost, NL, 66–90
- Römer HC, Golka K, Degen GH (2002) Tributylzinn-Verbindungen: endokrin wirksame Schadstoffe beim Menschen? In: Bolt HM, Griefahn B, Heuer H (Hrsg) *Arbeitsphysiologie heute*, Band 4, IfADo, Dortmund
- Rosenberg DW, Anderson KE, Kappas A (1984) The potent induction of intestinal heme oxygenase by the organotin compound bis(tri-*n*-butyltin) oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 119: 1022–1027
- RPA (Risk & Policy Analysts) (2005) Risk assessment on targeted consumer applications of certain organotin compounds. Final report prepared for the European Commission, Norfolk, UK
- Saitoh M, Yanase T, Morinaga H, Tanabe M, Mu YM, Nishi Y, Nomura M, Okabe T, Goto K, Takayanagi R, Nawata H (2001) Tributyltin or triphenyltin inhibits aromatase activity in the human granulosa-like tumor cell line KGN. *Biochem Biophys Res Commun* 289: 198–204
- de Santiago A, Aguilar-Santelises M (1999) Organotin compounds decrease in vitro survival, proliferation and differentiation of normal human B lymphocytes. *Hum Exp Toxicol* 18: 619–624
- Santroni A, Fedeli D, Gabbianelli R, Zolese G, Falcioni G (1997) Effect of organotin compounds on trout hemoglobins. *Biochem Biophys Res Commun* 238: 301–304
- Schering AG (1983) Repeated dose inhalation study of ZK 21.955 in the rat for 29–32 days (21–24 exposures). *Pharma Forschungsbericht*, IC 1/83, Schering AG, Berlin, 17.1.1983, unveröffentlicht
- Schering AG (1986) Re-evaluation of a „mouse micronucleus test on TBTO“; a confidential report of the Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland, dated Sept. 30, 1984. *Pharma Forschungsbericht*, IC 7/86, Schering AG, Berlin, 21.11.1986, unveröffentlicht
- Schering AG (1988) ZK 22.688 (Tributyltin naphthenate). Systemic toxicity study in rats with daily oral (dietary) administration over 28–32 days. *Pharma Forschungsbericht*, IC 35/88, Schering AG, Berlin, 11.11.1988, unveröffentlicht
- Schering AG (1992) Bis(tri-*n*-butyltin)oxide (TBTO; ZK21.955): Twelve-month chronic oral toxicity study in beagle dogs. *Forschungsbericht*, IC 7/91, Schering AG, Berlin, 27. August 1992, unveröffentlicht
- Schüürmann G, Markert B (1998) Ecotoxic modes of action of chemical Substances. In: Schüürmann G, Markert B (Hrsg) *Ecotoxicology – ecotoxicological fundamentals, chemical exposure and biological effects*. John Wiley & Sons Inc., New York, USA, 665–749
- Schweinfurth H (1985) Toxicology of tributyltin compounds. *Tin and its uses*. No 143: 9–12, Schering AG, Berlin
- Schweinfurth H (1987) The tributyltin compounds – a review of their toxicity. In: *Toxicology and analytics of the tributyltins – the present status*. ORTEP Association, Vlissingen-Oost, NL, 14–34
- Seinen W, Vos JG, van Spanje, I, Snoek M, Brands R, Hooykaas H (1977 a) Toxicity of organotin compounds. II. Comparative in vivo and in vitro studies with various organotin and organolead compounds in different animal species with special emphasis on lymphocyte cytotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 42: 197–212
- Seinen W, Vos JG, van Krieken R, Penninks A, Brands R, Hooykaas H (1977 b) Toxicity of organotin compounds. III. Suppression of thymus-dependent immunity in rats by di-*n*-butyltindichloride and di-*n*-octyltindichloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 42: 213–224.
- Sheldon AW (1975) Effect of organotin anti-fouling coatings on man and his environment. *J Paint Technol* 47: 54–58
- Snoeiij NJ, van Iersel AAJ, Penninks AH, Seinen W (1985) Toxicity of triorganotin compounds: comparative in vivo studies with a series of trialkyltin compounds and triphenyltin chloride in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 81: 274–286
- Snoeiij NJ, Penninks AH, Seinen W (1988) Dibutyltin and tributyltin compounds induce thymus atrophy in rats due to a selective action on thymic lymphoblasts. *Int J Immunopharmacol* 10: 891–899
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2007) <http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>

- Stridh H, Gilgiotti D, Orrenius S, Cotgreave I (1999 a) The role of calcium in pre- and postmitochondrial events in tributyltin-induced T-cell apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 266: 460–465
- Stridh H, Orrenius S, Hampton MB (1999 b) Caspase involvement in the induction of apoptosis by the environmental toxicants tributyltin and triphenyltin. *Toxicol Appl Pharmacol* 156: 141–146
- Subramoniam A, Husain R, Seth PK (1991) Reduction of phosphoinositides and diacylglycerol levels in repeatedly dibutyltin-dilaurate-treated rat brain. *Toxicol Lett* 57: 245–250
- Summer KH, Klein D, Greim H (2003) Ecological and toxicological aspects of mono- and disubstituted methyl-, butyl-, octyl-, and dodecyltin compounds – Update 2002 – Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association, Bellevue, WA, USA
- Taketa F, Siebenlist K, Kasten-Jolly J, Palosaari N (1980) Interaction of triethyltin with cat hemoglobin: identification of binding sites and effects on hemoglobin function. *Arch Biochem Biophys* 203: 466–472
- Tan LP, Ng ML, Kumar Das VG (1978) The effect of trialkyltin compounds on tubulin polymerisation. *J Neurochem* 31: 1035–1041
- Thomas LD, Shah H, Green SA, Brakhurst AD, Whalen MM (2004) Tributyltin exposure causes decreased granzyme B and perforin levels in human natural killer cells. *Toxicology* 200: 221–233
- Tischler AS, Ruzicka LA, Donahue SR, DeLellis RA (1989) Chromaffin cell proliferation in the adult rat adrenal medulla. *Int J Dev Neurosci* 7: 439–448
- Tischler AS, Powers JF, Shahsavari M, Ziar J, Tsokas P, Downing J, McClain RM (1997) Comparative studies of chromaffin cell proliferation in the adrenal medulla of rats and mice. *Fundam Appl Toxicol* 35: 216–220
- TSA (Tin Stabilizer Association) (2003 a) Dibutyltin dichloride: in vitro absorption through human and rat epidermis. Central Toxicology Laboratory, CTL/JV1698/Regulatory/Report, 9 Januar 2003, Philadelphia, PA, USA, unveröffentlicht
- TSA (Tin Stabilizer Association) (2003 b) Dibutyltin bis(2-ethylhexylmercaptoacetate): in vitro absorption through human and rat epidermis. Central Toxicology Laboratory, CTL/JV1699/Regulatory/Report, 8. Januar 2003, Philadelphia, PA, USA, unveröffentlicht
- Ueno S, Susa N, Furukawa Y, Sugiyama M (1994) Comparison of hepatotoxicity caused by mono-, di- and tributyltin compounds in mice. *Arch Toxicol* 69: 30–34
- Ueno S, Suzuki T, Susa N, Furukawa Y, Sugiyama M (1997) Effect of SKF-525A on liver metabolism and hepatotoxicity of tri- and dibutyltin compounds in mice. *Arch Toxicol* 71: 513–518
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (1997) Tributyltin oxide (TBTO). Washington DC, USA, <http://www.epa.gov/iris/subst/0349.htm>
- Verdier F, Virat M, Schweinfurth H, Descotes J (1991) Immunotoxicity of bis(tri-n-butyltin)oxide in the rat. *J Toxicol Environ Health* 32: 307–317
- Vos JG, De Klerk A, Krajnc EI, Kruizinga W, van Ommen B, Rozing J (1984) Toxicity of bis(tri-n-butyltin)oxide in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 75: 387–408
- Vos JG, De Klerk A, Krajnc EI, van Loveren H, Rozing J (1990) Immunotoxicity of bis(tri-n-butyltin) oxide in the rat: Effects on thymus-dependent immunity and on nonspecific resistance following long-term exposure in young versus aged rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 105: 144–155
- Wester PW, Krajnc EI, van Leeuwen FXR, Loeber JG, van der Heijden CA, Vaessen HAMG, Helleman PW (1990) Chronic toxicity and carcinogenicity of bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO) in the rat. *Fd Chem Toxicol* 28: 179–196
- Whalen MM, Loganathan BC, Kannan K (1999) Immunotoxicity of environmentally relevant concentrations of butyltins on human natural killer cells in vitro. *Environ Res* 81: 108–116
- Whalen MM, Ghazi S, Loganathan BG, Hatcher F (2002 a) Expression of CD16, CD18 and CD56 in tributyltin-exposed human natural killer cells. *Chem Biol Interact* 139: 159–176
- Whalen MM, Williams TB, Green SA, Loganathan BG (2002 b) Interleukins 2 and 12 produce recovery of cytotoxic function in tributyltin-exposed human natural killer cells. *Environ Res A* 88: 199–209
- WHO (World Health Organization) (1980) Tin and organic compounds: a preliminary review. IPCS – Environmental health criteria Nr 15, WHO, Genf, CH
- WHO (World Health Organization) (1990) Tributyltin compounds. IPCS – Environmental health criteria Nr 116, WHO, Genf, CH

66 n-Butylzinnverbindungen

- WHO (World Health Organization) (1999) Tributyltin oxide. IPCS – Concise international chemical assessment document Nr 14, WHO, Genf, CH
- WHO (World Health Organization) (2005) Mono- and disubstituted methyltin, butyltin, and octyltin compounds. IPCS – Concise international chemical assessment document Nr 73, WHO, Genf, CH
- Woodruff RC, Mason JM, Valencia JM, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the national toxicology program. *Environ Mutagen* 7: 677–702
- Wulf RG, Byington KH (1975) On the structure-activity relationships and mechanism of organotin induced, non energy dependent swelling of liver mitochondria. *Arch Biochem Biophys* 167: 176–185.
- Yoshizuka M, Hara K, Haramaki N, Yokoyama M, Mori N, Doi Y, Kawahara A, Fujimoto S (1992) Studies on the hepatotoxicity induced by bis (tributyltin) oxide. *Arch Toxicol* 66: 182–187
- Yu ZP, Matsuoka M, Wispiyono B, Iryo Y, Igisu H (2000) Activation of mitogen activated protein kinases by tributyltin in CCRF-CEM cells: role of intracellular Ca^{2+} . *Toxicol Appl Pharmacol* 168: 200–207
- Zielinska D, Radecka H, Radecki J (2000) Contribution of membrane surface charge in the interaction of lead and tin derivatives with model lipid mebrane. *Chemosphere* 40: 327–330

abgeschlossen am 27.06.2007