

# Methylzinnverbindungen

## Methylzintris(isooctylmercaptoacetat)

MAK-Wert (2013)	0,2 ml/m <sup>3</sup> $\cong$ 1 mg/m <sup>3</sup> (als Zinn)
Spitzenbegrenzung (2013)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2013)	Gruppe B
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

## Bis[methylzinndi(isooctylmercaptoacetat)]sulfid

MAK-Wert (2013)	0,2 ml/m <sup>3</sup> $\cong$ 1 mg/m <sup>3</sup> (als Zinn)
Spitzenbegrenzung (2013)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2013)	Gruppe B
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

## Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyloleat)]sulfid

MAK-Wert (2013)	0,2 ml/m <sup>3</sup> $\cong$ 1 mg/m <sup>3</sup> (als Zinn)
Spitzenbegrenzung (2013)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2013)	Gruppe B
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–



## 2 Methylzinnverbindungen

### Dimethylzinnbis(isooctylmercaptoacetat)

MAK-Wert (2013)	0,01 ml/m <sup>3</sup> $\cong$ 0,05 mg/m <sup>3</sup> (als Zinn)
Spitzenbegrenzung (2013)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2013)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

### Dimethylzinnbis(2-ethylhexylmercaptoacetat)

MAK-Wert (2013)	0,01 ml/m <sup>3</sup> $\cong$ 0,05 mg/m <sup>3</sup> (als Zinn)
Spitzenbegrenzung (2013)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2013)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

### Bis[dimethylzinn(isooctylmercaptoacetat)]sulfid

MAK-Wert (2013)	0,01 ml/m <sup>3</sup> $\cong$ 0,05 mg/m <sup>3</sup> (als Zinn)
Spitzenbegrenzung (2013)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2013)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

### Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyloleat)]sulfid

MAK-Wert (2013)	0,01 ml/m <sup>3</sup> $\cong$ 0,05 mg/m <sup>3</sup> (als Zinn)
Spitzenbegrenzung (2013)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2013)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

#### Andere Mono- und Dimethylzinnverbindungen

MAK-Wert (2013)	0,004 ml/m <sup>3</sup> ≅ 0,02 mg/m <sup>3</sup> (als Zinn)
Spitzenbegrenzung (2013)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2013)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

#### Trimethylzinnverbindungen und Tetramethylzinn

MAK-Wert (2013)	0,001 ml/m <sup>3</sup> ≅ 0,005 mg/m <sup>3</sup> (als Zinn)
Spitzenbegrenzung (2013)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4
Hautresorption (2013)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2013)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) ≅ 4,9 mg/m<sup>3</sup> (als Zinn)    1 mg/m<sup>3</sup> ≅ 0,20 ml/m<sup>3</sup> (ppm) (als Zinn)



## 4 Methylzinnverbindungen

Verbindung	CAS-Nr.	Formel	Molmasse (g/mol)	Schmelzpunkt (°C)	Siedepunkt (°C)	Dichte (g/cm <sup>3</sup> )	Dampfdruck (hPa)	Wasserlöslichkeit (g/l)	log K <sub>ow</sub>
<b>Monomethylzinnverbindungen (MMT)</b>									
Methylzinntrichlorid (MMTC) (Trichlormethylstannan)	993-16-8	CH <sub>3</sub> SnCl <sub>3</sub>	240,1	43 <sup>a)</sup>	171 (bei 1013,3 hPa) 1125) a)	1,5 <sup>a)</sup>	1,70 (25°C) <sup>a)</sup>	1038 (952–1125) (20°C) <sup>a)</sup>	-0,9 <sup>a)</sup> -3,1 <sup>b)</sup>
Methylzinn-sulfid (MIMTS) (1,3-Dimethyl-1,3-dithioxodistannanthian)	33397-79-4	CH <sub>3</sub> Sn(S)SSn(S)CH <sub>3</sub>	363,7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Methylzinntris(isooctylmercaptoacetat) (MMT(IOMA) <sub>3</sub> ) (Methyltris(isooctylsulfocarbonylmethylthio)stannan)	54849-38-6	CH <sub>3</sub> SnR <sub>3</sub> R=SCH <sub>2</sub> COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	743,7	-85 bis -65 <sup>a)</sup>	≥260 (Zersetzung) <sup>b)</sup>	1,22 (spez. Gew.) <sup>a)</sup>	0,02 (25°C) <sup>a)</sup>	0,0044 <sup>b)</sup>	11 <sup>a)</sup>
Methylzinntris(2-ethylhexylmercaptoacetat) (MMT(2-EHMA) <sub>3</sub> ) (Methyltris(2-ethylhexylsulfocarbonylmethylthio)stannan)	57583-34-3	CH <sub>3</sub> SnR <sub>3</sub> R=SCH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	743,7	-85 bis -65 <sup>a)</sup>	≥260 (Zersetzung) <sup>b)</sup>	1,18 (20°C) <sup>a)</sup>	0,02 (25°C) <sup>a)</sup>	0,002–0,006 <sup>a)</sup>	11 <sup>a)</sup>
Methylzinntris(2-mercaptoethyleoläol) (Bis[methylzinn-di(isooctylmercaptoacetat)]sulfid (Bis[methylzinn-di(IOMA)]sulfid)	59118-79-5	CH <sub>3</sub> SnR <sub>3</sub> R=S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> (CH) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	1158,5	k. A.	>230 <sup>c)</sup>	1,14 (20°C) <sup>c)</sup>	<0,67 (20°C) <sup>c)</sup>	<0,005 (20°C) <sup>c)</sup>	k. A.

Verbindung	CAS-Nr.	Formel	Molmasse (g/mol)	Schmelz- punkt (°C)	Siedepunkt (°C)	Dichte (g/cm <sup>3</sup> )	Dampf- druck (hPa)	Wasser- löslich- keit (g/l)	log K <sub>ow</sub>
Bis[methylzinn-di(2-mercaptoethyl- leat)]sulfid	59118-99-9	CH <sub>3</sub> Sn(R <sub>2</sub> )SSn(R <sub>2</sub> ) CH <sub>3</sub> R=S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCO (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> (CH) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	1665,9	k. A.	1141±75 (ber.) <sup>d)</sup>	k. A.	0 (25°C) (ber.) <sup>d)</sup>	14 (25°C) (ber.) <sup>d)</sup>	29,9 (25° C) (ber.) <sup>d)</sup>
Bis[methylzinn-di(2-mercaptoethyl- leat)]sulfid	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Methylzinnunkehersteroleat <sup>k)</sup> (Methyltris(2-sulfanylethyleat)stan- nan)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Dimethylzinnverbindungen (DMT)</b>									
Dimethylzinn-dichlorid (DMTC)	753-73-1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SnCl <sub>2</sub>	219,7	90 <sup>p)</sup>	188–190 (bei 1013,3 hPa) <sup>e)</sup>	1,4 <sup>e)</sup>	0,25 (25°C) <sup>e)</sup>	823 (819,8– 826,2) (20°C) <sup>e)</sup>	-2,18 (22°C) <sup>e)</sup>
Dimethylzinn-dibromid (DMTb)	2767-47-7	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SnBr <sub>2</sub>	308,6	75–77 <sup>f)</sup>	208–213 <sup>f)</sup>	k. A.	7,8 (25°C) (ber.) <sup>d)</sup>	0,68 (25° C) (ber.) <sup>d)</sup>	-0,5 (25°C) (ber.) <sup>d)</sup>
Dimethylzinn-difluorid (DMTF)	3582-17-0	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SnF <sub>2</sub>	186,8	k. A.	k. A.	k. A.	0,03 (25°C) (ber.) <sup>e)</sup>	1000 (25°C) (ber.) <sup>e)</sup>	-1,68 (25°C) (ber.) <sup>e)</sup>
Dimethylzinn-oxid (DMTO)	2273-45-2	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SnO	164,8	k. A.	k. A.	k. A.	781,3 (25° C) (ber.) <sup>e)</sup>	0,6 (25°C) (ber.) <sup>e)</sup>	2,38 (25°C) (ber.) <sup>e)</sup>



Verbindung	CAS-Nr.	Formel	Molmasse (g/mol)	Schmelz- punkt (°C)	Siedepunkt (°C)	Dichte (g/cm <sup>3</sup> )	Dampf- druck (hPa)	Wasser- löslich- keit (g/l)	log K <sub>ow</sub>
Bis(dimethylzinn(2-mercaptoethylol- leat)sulfid	k. A.	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Sn(R)SSn(R) (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> R=S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCO (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> (CH) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	1011,7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Bis(dimethylzinn(2-mercaptoethylol- leat)sulfid	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dimethylzinnumkehrsteroleat <sup>k)</sup> (Dimethylbis(2-sulfanylolethylolleat)stan- nan)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Trimethylzinnverbindungen (TMT)</b>									
Trimethylzinnchlorid (TMTCl)	1066-45-1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SnCl	199,3	38,5 <sup>g)</sup>	148 <sup>g)</sup>	1,65 (20° C) <sup>d)</sup>	5,2 (25°C) (ber.) <sup>g)</sup>	93,9 (25°C) (ber.) <sup>g)</sup>	-0,29 (25°C) <sup>h)</sup>
Trimethylzinnhydroxid (TMTOH)	56-24-6	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SnOH	180,8	118 <sup>i)</sup>	k. A.	k. A.	1,04 (25°C) (ber.) <sup>g)</sup>	77,6 (25° C) (ber.) <sup>g)</sup>	-0,18 (ber.) <sup>g)</sup>
Bis(trimethylzinn)sulfat	4153-34-8	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> OSO <sub>3</sub> Sn (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	423,7	k. A.	279±23 1013 hPa (ber.) <sup>d)</sup>	bei k. A.	9,3×10 <sup>-3</sup> (25°C) (ber.) <sup>d)</sup>	1,9 (25°C) (ber.) <sup>d)</sup>	-4,1 (ber.) <sup>d)</sup>
Trimethylzinn(isoocetylmercaptoacetat) (TMT(IOMA)) (Trimethyl-isoocetylcarbonylmethyl- thioctannan)	54849-39-7	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SnR R=SCH <sub>2</sub> COO (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	352,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Trimethylzinn(2-mercaptoethylolleat)	k. A.	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SnR	504,8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

## 8 Methylzinnverbindungen

Verbindung	CAS-Nr.	Formel	Molmasse (g/mol)	Schmelzpunkt (°C)	Siedepunkt (°C)	Dichte (g/cm <sup>3</sup> )	Dampfdruck (hPa)	Wasserlöslichkeit (g/l)	log K <sub>ow</sub>
(TMT(2-mercaptoethylololat))		R=S(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> OCO ·(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> (CH) <sub>2</sub> ·(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>							
<b>Tetramethylzinn (TTMT)</b>									
Tetramethylzinn (TTMT) (Tetramethylstanman)	594-27-4	(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Sn	178,8	-54,8 <sup>g)</sup>	78 <sup>g)</sup>	1,29 <sup>h)</sup>	146,7 (25°C) <sup>g)</sup>	0,06 (25°C) (ber.) <sup>g)</sup>	3,48 <sup>g)</sup>

a) OECD (2006 a)

b) Waterson et al. (1994)

c) Summer et al. (2003)

d) CAS (2013 a, b, c, d, e, f, g, h)

e) OECD (2006 b)

f) Alfa Aesar (2006)

g) SRC (2012 a, b, c, d, e, f)

h) Wulf und Byington (1975)

i) Alfa Aesar (2007 a)

j) Alfa Aesar (2007 b)

k) Die Umkehrerster werden so bezeichnet, da sie die Produkte der Reaktion zwischen Mercaptoalkoholen und Carbonsäuren und nicht zwischen Alkoholen und Mercapto-carbonsäuren sind; durch ihre Verwendung wird der widerliche Geruch, der mit dem Zusatz von Mercaptanen und Mercaptiden als Stabilisatoren für PVC verbunden ist, verringert.

Industrielle Bedeutung haben vor allem die Mono- und Dimethylzinnverbindungen. Trimethylzinn-derivate können als Kontaminationen in Mono- und Dimethylzinnverbindungen (z. B. in Mercaptoacetaten) mit Konzentrationen unter 0,1% (bezogen auf Zinn) vorkommen (OECD 2006 a, b). Mono- und Dimethylzinnverbindungen werden häufig als Mischungen hergestellt und eingesetzt.

Die nachfolgenden Ausführungen zu den Mono- und Dimethylzinnverbindungen stützen sich überwiegend auf Angaben aus Zusammenfassungen von Summer et al. (2003) und OECD (2006 a, b). In Anbetracht der großen Zahl individueller Methylzinnverbindungen und ihrer Mischungen und des Mangels an ausreichenden Daten zu den einzelnen Stoffen werden die jeweiligen Ergebnisse für die Mono- und Dimethylzinnspezies meist zusammenfassend dargestellt. Dies ist insoweit gerechtfertigt, als die biologische Aktivität der Organozinnverbindungen überwiegend durch die Art und Anzahl der Alkylgruppen und weniger durch die anionischen Liganden bestimmt wird (Arakawa und Wada 1993). Zudem werden die in vielen der genannten Verbindungen vorkommenden Zinn-Schwefel-Bindungen unter physiologischen Bedingungen rasch hydrolysiert. Dies gilt insbesondere bei oraler Aufnahme. Bei inhalativem oder dermaletem Kontakt können sich dagegen deutliche Toxizitätsunterschiede in Abhängigkeit von den Liganden ergeben.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Methylzinnverbindungen können als Dämpfe, Nebel oder Stäube über die Atemwege aufgenommen werden. Auch eine Resorption über die Haut ist möglich, bei dermaletem Kontakt stehen jedoch meist lokale Reaktionen im Vordergrund. Die Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt nimmt mit abnehmendem Alkylierungsgrad ab. Resorbierte Methylzinnverbindungen verteilen sich in die einzelnen Organe, mit höchsten Gewebespiegeln in der Leber. Hier werden die Methylzinn-derivate sukzessive desalkyliert. Die Halbwertszeit liegt bei wenigen Tagen.

Bei den Methylzinnverbindungen nimmt die Toxizität von den Tri- zu den Monoalkyl-derivaten ab. Tetramethylzinn ähnelt in seinen toxischen Wirkungen den Trimethylzinnverbindungen, die Effekte sind jedoch meist schwächer ausgeprägt und treten verzögert ein.

Als Zielorgane der toxischen Wirkung stehen die Nieren und das zentrale Nervensystem im Vordergrund. Bei höherer Dosierung werden auch Wirkungen auf Leber, Nebennieren, Thymus, Milz, Harnblase, Hoden und Nebenhoden sowie Änderungen hämatologischer Parameter beobachtet.

An der Haut und am Auge wirken Methylzinnverbindungen in Abhängigkeit von den Liganden leicht reizend bis ätzend.

Eine sensibilisierende Wirkung wurde in einer Tierstudie mit Dimethylzinnbis(isooctylmercaptoacetat) festgestellt.

Nur in wenigen In-vitro-Genotoxizitäts-Untersuchungen ergeben sich mit Methylzinnverbindungen meist im zytotoxischen Bereich oder ohne Angaben zur Zytotoxizität positive Befunde. Aus den In-vivo-Untersuchungen liegen ebenfalls keine belastbaren positiven Ergebnisse vor. Anhand der vorliegenden Langzeitstudien ist keine abschließende Bewertung des kanzerogenen Potenzials der Methylzinnverbindungen möglich. Methylzinnverbindungen verursachen unterhalb maternaltoxischer Dosen keine entwicklungstoxischen Wirkungen.

## 10 Methylzinnverbindungen

### 2 Wirkungsmechanismus

#### Allgemeine biochemische Wirkungen

Die toxischen Wirkungen der Organozinnverbindungen werden sowohl durch Wechselwirkungen der lipophilen Alkylgruppen als auch durch die Reaktivität des Alkylzinnkations bestimmt.

Die Abhängigkeit der Toxizität von der Größe des Alkylrestes ist komplex. Berechnungen zeigten, dass bei Trimethylzinnverbindungen 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. Auch aus In-vitro-Untersuchungen an menschlichen HL-60-Zellkulturen wurde für Trialkylzinnverbindungen 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). Diese Befunde führten zu der Hypothese, dass der lipophile Charakter der Alkylgruppen die Wechselwirkungen mit Membranen und auch die Aufnahme durch Membranen bestimmt, dass aber die Reaktivität des zentralen Zinnkations für die spezifischen intrazellulären Reaktionen verantwortlich ist (Schüürmann 1998). Diese Hypothese wird auch durch die Ergebnisse aus Untersuchungen mit synthetischen Lipidmembranen gestützt: Alkylzinnchloride verursachen eine elektrische Depolarisierung der Membranen, die mit der Lipophilie der Alkylgruppen korrelierte. Die Membran-depolarisierende Wirkung war bei Trimethylzinnchlorid deutlich schwächer als bei Triethyl-, Tripropyl- und Tributylzinnchlorid (Zielinska et al. 2000).

Weitere In-vitro-Untersuchungen deuten ebenfalls darauf hin, dass die Reihenfolge der Toxizität von Monomethyl-, Dimethyl-, Trimethyl- und Dibutylzinnchlorid durch deren Lipophilie bestimmt wird (Jenkins et al. 2004).

Die Toxizität der Dialkylzinnverbindungen wird u. a. durch ihre Reaktion mit vicinalen Dithiolen vermittelt. Die wichtigste Wirkung besteht in der Hemmung mitochondrialer Enzymsysteme, die von der Bildung von Thiolkomplexen abhängen (Aschner und Aschner 1992).

#### Neurotoxizität der Trimethylzinnverbindungen

Bei Untersuchungen an Ratten waren die Neurone des Hippocampus und piriformen Cortex (primärer olfaktorischer Cortex) die empfindlichsten Regionen für die neurotoxische Wirkung von Trimethylzinnverbindungen. Bei Untersuchungen mit Dimethylzinnverbindungen, Diethylzinnverbindungen und Tributylzinnverbindungen wurden keine derartigen Wirkungen beobachtet (ATSDR 2005). Die neuronale Schädigung war begleitet von einem Anschwellen der Astrozyten, bzw. einer reaktiven Gliose (ATSDR 2005).

In kultivierten Ratten-Astrozyten erzeugten Trimethylzinnchlorid (2,5  $\mu\text{M}$ ) und Triethylzinnchlorid (0,7  $\mu\text{M}$ ) große Perforationen in den Plasmamembranen und hemmten das membranständige Ektoenzym 5'-Nucleotidase (Richter-Landsberg und Besser 1994).

Als Mechanismen der Neurotoxizität der Trimethylzinnverbindungen werden die Induktion von reaktiven Sauerstoffspezies (Yoneyama et al. 2008), Störung der intrazellulären Calcium-Homöostase (Florea et al. 2005 a, b), erhöhte extrazelluläre Neuro-

transmitter-Konzentrationen und veränderte Expression des neuronalen Zelladhäsions-Moleküls (NCAM) sowie von Neuropeptiden und Neuropeptid-Rezeptoren diskutiert (ATSDR 2005).

### Störung der intrazellulären Calcium-Homöostase

Trimethylzinnverbindungen bewirken eine Störung der intrazellulären Calcium-Homöostase. Sie induzierten in verschiedenen Zelltypen einen Anstieg der intrazellulären freien Calcium-Konzentration. Bei Untersuchungen der Ototoxizität von Trimethylzinnverbindungen an isolierten Ganglienzellen aus dem Meerschweinchenohr zeigten sich eine Mobilisierung von Calcium-Ionen aus intrazellulären Speichern und auch eine Stimulierung des Einstroms von Calcium-Ionen aus dem extrazellulären Medium (Liu und Fechter 1996). Bei humanen HL-60-Zellen erzeugten Trimethyl-, Triethyl-, Tripropyl- und Tributylzinnverbindungen persistente Erhöhungen der intrazellulären freien Calcium-Konzentration, die auf einen Calcium-Einstrom aus dem extrazellulären Medium zurückgeführt wurden (Ade et al. 1996). Bei HeLa- (Florea et al. 2005 a) und Neuroblastom-Zellen (Florea et al. 2005 b) erzeugten Trimethylzinnverbindungen transiente Calcium-Signale in Einzelzellen und dosisabhängig persistente Calcium-Plateaus in der Zellkultur. In HeLa-Zellen wurden mit Trimethylzinnverbindungen transiente Calcium-Signale schon ab 0,25  $\mu\text{M}$  induziert. Bei diesen Zellen wurde der Anstieg der intrazellulären freien Calcium-Konzentration überwiegend einer Mobilisierung aus intrazellulären Speichern zugerechnet, da dieser Effekt nicht von der extrazellulären Calcium-Konzentration beeinflusst wurde. Weil Trimethylzinn nur sehr langsam von den Zellen aufgenommen wurde, nahmen die Autoren an, dass es hauptsächlich an Rezeptoren der Plasmamembran angreift, die über Signaltransduktionswege die Calcium-Mobilisierung aus intrazellulären Speichern stimulieren (Florea et al. 2005 b).

In einer weiteren Studie wurde die Rolle der lysosomalen Protease Cathepsin D bei den Trimethylzinn-induzierten neurodegenerativen Prozessen im Hippocampus von Ratten untersucht. Nach den Autoren der Studie geht der Zelltod mit einer erhöhten intrazellulären Calcium-Konzentration einher. Dabei wird Cathepsin D durch die Aktivität von Calpain, einer Calcium-abhängigen Protease, kontrolliert. Somit ist die Aktivität von Cathepsin D von der intrazellulären Calcium-Konzentration abhängig. Die Behandlung mit Trimethylzinnchlorid induzierte *in vivo* und *in vitro* im Ratten-Hippocampus eine hohe Cathepsin-D-Aktivität. Diese trat in Gliazellen und in Neuronen der CA3-Region auf und ging mit einem deutlichen Verlust an Neuronen in dieser Region einher (Ceccariglia et al. 2011).

### Oxidativer Stress

Trimethylzinn verursacht *in vivo* und *in vitro* oxidativen Stress. Nach einmaliger intraperitonealer Injektion von Trimethylzinn (5,8 mg Zinn/kg KG) fanden sich bei Ratten im Hippocampus vermehrt Hydroxylradikale, Malondialdehyd als Indikator für Lipidperoxidation und Proteincarbonyle (Shin et al. 2005). Nach einmaliger intraperitonealer Injektion von Trimethylzinn (17,5  $\mu\text{mol/kg KG}$ ) trat bei Mäusen eine Abnahme der Nicht-Protein-Sulfhydrylverbindungen in Leber und Niere auf, aber nicht im Gehirn, allerdings keine Zunahme an oxidiertem Glutathion (Doctor et al. 1983 a). In neuronalen Zellkulturen induzierte Trimethylzinn die Bildung von Superoxid, Wasserstoffperoxid und Stickstoffmonoxid; Glutathion verminderte die toxische Wirkung von Trimethylzinn (Gunasekar et al. 2001). Bei C6-Glioma-Zellen wurde durch die Induktion



## 12 Methylzinnverbindungen

von Glutathion mit 2-Oxo-4-thiazolidincarbonsäure die Toxizität von Trimethyl- (2,3-fach) und Triethylzinn (21-fach) reduziert. Die Toxizität von Trimethylzinn konnte jedoch nicht durch Glutathiondepletion mit Buthioninsulfoximin erhöht werden (Cookson et al. 1998). In vivo hingegen führte die einmalige intraperitoneale Gabe von Trimethylzinn nach Glutathiondepletion mit 2-Cyclohexen-1-on bei Mäusen zu einer verstärkten Schädigung der Neuronen im Gyrus dentatus (Teil des Hippocampus), die auf gesteigerten oxidativen Stress zurückgeführt wurde (Yoneyama et al. 2008). Weiterhin konnte an Mäusen gezeigt werden, dass endogene und exogene Glucocorticoide vor Trimethylzinn-induzierter Neurodegeneration im zentralen Nervensystem schützen, indem sie oxidativen Stress und die dadurch ausgelösten Signaltransduktionswege abschwächen (Shuto et al. 2009).

In neuronalen Hippocampus-Zellen der Maus (HT-22) führte Trimethylzinn zur exzessiven Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ab 2,5  $\mu\text{M}$ ), zur Aktivierung der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) (ab 2,5  $\mu\text{M}$ ), zu verstärkter Expression des proapoptotischen Bax-Proteins (ab 2,5  $\mu\text{M}$ ) mit nachfolgender Reduktion des mitochondrialen Membranpotenzials (ab 5  $\mu\text{M}$ ) und zu Caspase-vermitteltem Zelltod (ab 2,5  $\mu\text{M}$ ) (Zhang et al. 2006).

In einer weiteren Studie an Mäusen wurde gezeigt, dass die Trimethylzinn-induzierte neuronale Schädigung des Gyrus dentatus durch die nachfolgende Gabe eines Cyclooxygenase (COX)-Hemmstoffs teilweise verringert werden konnte. Die Autoren betonten, dass die Trimethylzinn-induzierte Neurotoxizität nur zum Teil durch COX-abhängige reaktive Sauerstoffspezies verursacht wurde (Huong et al. 2011).

### **Störung der Tubulinaggregation und der Spindelbildung bei der Mitose**

Trimethylzinnchlorid störte erst bei Konzentrationen von 1 mM die Polymerisation von Neurotubulin aus Rindergehirn *in vitro*. Die Bindung von Colchicin an lösliche Proteine des Hippocampus nach subkutaner Injektion von 5,25 mg/kg KG bei Ratten war nicht signifikant beeinträchtigt (Bondy und Hall 1986). Die Aggregation von Rindergehirn-Tubulin war durch Trimethylzinnchlorid ab 200  $\mu\text{M}$  und die Spindelbildung in V79-Zellen ab 10  $\mu\text{M}$  beeinträchtigt (Jensen et al. 1991 b). Ab 3  $\mu\text{M}$  induzierte Trimethylzinnchlorid in humanen Lymphozyten eine signifikante Erhöhung hyperdiploider Zellen in der Metaphase (Jensen et al. 1991 a). Diese Wirkungen könnten teilweise für die in *In-vitro*-Genotoxizitätstests mit Methylzinnverbindungen aufgetretenen positiven Befunde, die meist im zytotoxischen Bereich oder ohne Angaben zur Zytotoxizität waren, verantwortlich sein (siehe Abschnitt 5.6).

### **Ototoxizität**

In Studien zur Ototoxizität von Trimethylzinnverbindungen wurden Störungen des Gehörsinns vor allem im hohen Frequenzbereich bei Ratten und Meerschweinchen beobachtet. Schädigungen und eine verringerte Anzahl von äußeren Haarzellen sowie Hinweise auf eine Störung der Funktion von inneren Haarzellen und Zellen des Ganglion spirale wurden festgestellt (Clerici et al. 1991; Crofton et al. 1990; Fechter und Carlisle 1990; Fechter et al. 1992).

In *Ex-vivo*-Untersuchungen an äußeren Haarzellen und Zellen des Ganglion spirale von Meerschweinchen führte Trimethylzinnchlorid in beiden Zelltypen zu einer Erhöhung der intrazellulären Calcium-Konzentration, wobei dieser Effekt in den Zellen des Ganglion spirale schneller und stärker ausgeprägt war. Durch Modulation der äußeren

Calcium-Konzentration und Einsatz eines Hemmstoffs der Calcium-Kanäle konnte festgestellt werden, dass Trimethylzinnchlorid bei beiden Zelltypen Calcium aus intrazellulären Speichern freisetzte und bei den Zellen des Ganglion spirale zudem den extrazellulären Einstrom von Calcium erhöhte (Fechter und Liu 1995; Liu und Fechter 1996).

Weitere Untersuchungen an Meerschweinchen ergaben, dass die durch Trimethylzinnchlorid ausgelöste Cochlea-Schädigung zumindest teilweise auf die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies zurückzuführen war (Clerici 1996; Clerici et al. 1996).

### 3 Toxikokinetik und Metabolismus

#### 3.1 Toxikokinetik

##### 3.1.1 Aufnahme

Methylzinnverbindungen können inhalativ, oral und dermal aufgenommen werden. Wie bei anderen Organozinnverbindungen ist ihre Resorption von ihrer Löslichkeit in den physiologischen Medien abhängig. Die gut löslichen Methylzinnverbindungen werden dabei besser resorbiert als die weniger gut löslichen höhermolekularen Alkyl- und Arylzinnverbindungen (Boyer 1989; Kimbrough 1976).

Zur inhalativen Aufnahme von Methylzinnverbindungen liegen keine quantitativen Daten vor. Hinweise auf eine inhalative Aufnahme ergeben sich aus dem Auftreten starker neurologischer Effekte bei Personen, die unfallbedingt gegenüber Trimethylzinn-haltigen Dämpfen exponiert waren (Feldman et al. 1993; Fortemps et al. 1978; Rey et al. 1984; Ross et al. 1981; Saary und House 2002; Yanofsky et al. 1991).

Auch zur gastrointestinalen Resorption liegen keine quantitativen Daten vor. Sie scheint von den Substituenten abhängig zu sein und nur langsam einzusetzen. Aus dem Nachweis höherer Zinnkonzentrationen in Blut und Gehirn von Feten nach oraler Verabreichung von **DMTC** an trächtige Ratten lässt sich auf eine gastrointestinale Aufnahme schließen. Im Gegensatz zu **DMTC** wird anorganisches Zinn schlechter resorbiert und passiert kaum die Plazentaschranke (Noland et al. 1983).

Wie Hydrolysestudien *in vitro* mit simuliertem Magensaft (0,07 N Salzsäure, pH-Wert 1 bis 2) gezeigt haben, werden **MMT(2-EHMA)<sub>3</sub>** und **DMT(2-EHMA)<sub>2</sub>** bei 37°C nach 30 Minuten zu 93,9% bzw. zu ca. 100% in die entsprechenden Methylzinnchlorid-Derivate überführt (OECD 2006 a, b; Parametrix Inc 2004). Die Ergebnisse der Studien zur oralen Toxizität von **MMTC** und **DMTC** können daher auch für diese Stoffe als repräsentativ betrachtet werden.

Bei dermale Kontakt mit Methylzinnverbindungen stehen lokale Reaktionen im Vordergrund (siehe Abschnitt 5.3). Bei nicht hautschädigenden Konzentrationen wurde die perkutane Resorption einer **DMTC/MMTC**-Mischung (89:11) und einer **DMT(2-EHMA)<sub>2</sub>/MMT(2-EHMA)<sub>3</sub>**-Mischung (80:20) an der Epidermis von Mensch und Ratte *in vitro* über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen. Bei Applikation der **DMTC/MMTC**-Mischung (100 µg/cm<sup>2</sup>) betragen die initialen (0 bis 6 Stunden nach Applikation) Zinnresorptionsraten an der humanen Epidermis 0,015 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde (okklusiv) und 0,003 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde (nicht-okklusiv). In einem Zeitintervall von 6 bis 24 Stunden nach der Applikation wurden maximale Resorptionsraten von 0,037 µg/

## 14 Methylzinnverbindungen

cm<sup>2</sup> und Stunde (okklusiv) und 0,006 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde (nicht-okklusiv) beobachtet. An der Rattenepidermis wurde unter okklusiven Bedingungen eine konstante Resorptionsrate von 0,233 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde gefunden, bei nicht-okklusiver Applikation war die Resorption nach drei Stunden praktisch vollständig (Resorptionsrate: 1,07 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde). Die nach 24 Stunden aufgenommenen Anteile betragen 1,4% (Mensch, okklusiv), 0,25% (Mensch, nicht-okklusiv) und 10% (Ratte, okklusiv und nicht-okklusiv) (Elf Atochem North America Inc 1999 a).

Nach dem Auftragen der **DMT(2-EHMA)<sub>2</sub>/MMT(2-EHMA)<sub>3</sub>**-Mischung (100 µl/cm<sup>2</sup>) stiegen die Zinnresorptionsraten für die humane Epidermis unter okklusiven Bedingungen von 0,005 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde (0 bis 10 Stunden nach Applikation) auf 0,018 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde (10 bis 24 Stunden nach Applikation) und von 0,002 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde (0 bis 10 Stunden nach Applikation) auf 0,007 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde (10 bis 24 Stunden nach Applikation) an. Für die Rattenepidermis wurde unter okklusiven Bedingungen eine initiale Resorptionsrate von 0,069 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde beobachtet (0 bis 3 Stunden nach Applikation), das Maximum lag bei 2,39 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde (3 bis 24 Stunden nach Applikation). Unter nicht-okklusiven Bedingungen betrug die initiale Resorptionsrate 0,489 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde, die maximale Resorptionsrate im nachfolgenden Intervall von bis zu 24 Stunden nach der Applikation betrug 1,49 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde. Die nach 24 Stunden resorbierten Zinnanteile waren <0,001% (nicht-okklusiv) und 0,001% (okklusiv) bei der menschlichen Epidermis und 0,14% (nicht-okklusiv) und 0,21% (okklusiv) bei der Rattenepidermis (Elf Atochem North America Inc 1999 b). Dimethylzinnverbindungen werden durch die Rattenepidermis offensichtlich viel schneller aufgenommen als durch die menschliche Epidermis.

Trialkylzinnverbindungen werden bei Hautkontakt gut resorbiert (k. w. A.) (WHO 1997).

### 3.1.2 Verteilung

Nach der Resorption werden die Methylzinnverbindungen in Abhängigkeit von ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften unterschiedlich schnell in verschiedene Organe verteilt. Die höchsten Gewebespiegel werden meist in der Leber gemessen. In Anbetracht der niedrigen Konzentrationen im Gehirn scheint der Transport durch die Blut-Hirn-Schranke limitiert zu sein, die Plazentaschranke wird dagegen im Gegensatz zu anorganischem Zinn leichter überwunden. Nach einmaliger oraler Verabreichung einer Dosis von 0,026 mg <sup>14</sup>C-**DMTC**/kg KG an trächtige Ratten wurde die höchste Radioaktivität bei den Muttertieren nach einer Stunde und bei den Nachkommen nach sechs Stunden gemessen. Die Konzentrationen im Gehirn stiegen bei Muttertieren und Fetten bis zum Abbruch der Messungen nach 24 Stunden an (Noland et al. 1983; Summer et al. 2003).

Nach 90-tägiger Verabreichung einer Mischung aus 78% **MMTC** und 22% **DMTC** in Konzentrationen von 0, 20, 100 oder 500 mg/kg Futter (ca. 0,8; 3,8 oder 18,9 mg Zinn/kg KG und Tag) an männliche und weibliche Wistar-Ratten wurden nur in der höchsten Dosisgruppe deutlich erhöhte Zinngehalte in Leber und Nieren gemessen. Im Femur wurden leicht erhöhte Gehalte an Zinn festgestellt, während in Gehirn, Muskeln und Serum keine Erhöhung beobachtet wurde (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 d).

Bei der Verteilung von **TMTC** in die Gewebe wurden deutliche Speziesdifferenzen beobachtet. Während bei Ratten fünf Tage nach einer oralen Dosis von 10 mg/kg KG

(6 mg Zinn/kg KG) der Blut-/Gehirn-Verteilungskoeffizient bei ungefähr 37 lag, wurden bei Seidenäffchen, Hamstern oder Rennmäusen Blut-/Gehirn-Verteilungskoeffizienten von 0,35 bis 0,5 ermittelt (Brown et al. 1979, 1984).

Relativ hohe Blut-/Gewebe-Verteilungskoeffizienten von Zinn wurden bei Long-Evans-Ratten am 30. Lebenstag beobachtet, die vom 2. bis zum 29. Lebenstag orale Dosen von 1 mg **TMTOH**/kg KG (0,66 mg Zinn/kg KG) erhalten hatten: sie betragen im Gehirn 44, in der Niere 22 und in der Leber 8 (Mushak et al. 1982).

Nach oralen Dosen von 4 mg **TMTC**/kg KG (2,4 mg Zinn/kg KG), im Abstand von sieben Tagen verabreicht, fanden sich bei Ratten Blut-/Gehirn-Verteilungskoeffizienten zwischen 30 und 48 (Brown et al. 1979).

Die im Vergleich mit anderen Spezies relativ hohen Blutzinnspiegel bei Ratten wurden einer ausgeprägteren Akkumulation von Trimethylzinn in den roten Blutzellen zugeschrieben, die auf einer Bindung an Hämoglobin beruht. Bei Hamstern, Rennmäusen, Seidenäffchen sowie beim Menschen konnte keine Hämoglobin-Bindung festgestellt werden (Brown et al. 1979, 1984; Rose und Aldridge 1968). Wurden Blutproben von Ratten mit Trimethylzinn inkubiert, ergaben sich Blut-/Plasma-Verteilungskoeffizienten von ungefähr 69, verglichen mit ungefähr 1 bei Seidenäffchen, Rennmäusen und Hamstern (Brown et al. 1984).

Bei allen Spezies wurden übereinstimmend hohe Konzentrationen von Trimethylzinn in der Leber gefunden. So lagen die Blut-/Leber-Verteilungskoeffizienten beim Seidenäffchen etwa bei 0,1 (Brown et al. 1984).

Die zelluläre Aufnahme der Methylzinnverbindungen wurde an CHO-9-Zellen untersucht (Konzentrationen im Medium 0,5  $\mu\text{M}$ –1 mM). Bei einstündiger Inkubation der Zellen wurde **DMTC** am besten aufgenommen, gefolgt von **TMTC**. **MMTC** zeigte nur eine geringe Membranpermeabilität, **Tetramethylzinn** wurde nicht aufgenommen. Die Aufnahme nahm mit steigender Konzentration zu. Eine Assoziation der Methylzinnverbindungen an Membranen wurde nicht beobachtet (Dopp et al. 2007).

Bei männlichen Mäusen wurden eine Stunde nach intraperitonealer Verabreichung von 4,26 mg Trimethylzinn/kg KG (k. w. A.) maximale Gewebekonzentrationen in Nieren, Leber, Blut, Lungen und Hoden gemessen, während diese in Gehirn, Skelettmuskulatur und Fettgewebe nach 6 bis 16 Stunden erreicht wurden (Doctor et al. 1983 b).

Zwölf Stunden nach intraperitonealer Gabe von 3, 6 oder 9 mg **TMTOH**/kg KG an männliche Long-Evans-Ratten betragen die Zinnkonzentrationen im Gehirn dosisabhängig 4,4; 8,5 bzw. 12,7 ng Zinn/mg Protein. Bei der nur in der mittleren Dosisgruppe durchgeführten Untersuchung einzelner Gehirnareale waren die Zinngehalte in Cerebellum, Medulla oblongata mit Pons, Hypothalamus und Hippocampus nicht signifikant voneinander verschieden (Cook et al. 1984).

### 3.1.3 Ausscheidung

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 3 mg **Trimethylzinn**/kg KG (1,8 mg Zinn/kg KG) an Ratten betrug die Halbwertszeit im Blut ungefähr drei Tage und im Gehirn maximal zwei Tage (Brown et al. 1984).

Nach einmaliger intraperitonealer Applikation von 6 mg **TMTOH**/kg KG an männliche Long-Evans-Ratten wurde die Eliminationskinetik von Zinn über einen Zeitraum von bis zu 22 Tagen untersucht. Die Eliminationskinetik folgte einer pseudoersten Ordnung mit Halbwertszeiten im Blut von 10 Tagen, im Gehirn von 10 Tagen, im Herz



## 16 Methylzinnverbindungen

von 11 Tagen, in den Nieren von 12 Tagen und in der Leber von 15 Tagen (Cook et al. 1984).

Mäusen von vier verschiedenen Inzuchtstämmen wurden intraperitoneale Injektionen von  $^{14}\text{C}$ -markiertem **TMTC** verabreicht und aus den Blutkonzentrationen anhand eines Einkompartiment-Modells die  $^{14}\text{C}$ -Kinetik abgeleitet. Maximale Blutkonzentrationen wurden innerhalb einer Stunde erreicht. Die Eliminationshalbwertszeiten betragen 28,5 Stunden (AKR/J), 31,3 Stunden (Balb/cByJ), 39,0 Stunden (C57Bl/6J) und 57,4 Stunden (DBA/2J) (Ekuta et al. 1998 b).

### 3.2 Metabolismus

Nach unfallbedingter Exposition (vermutlich inhalativ und dermal; siehe Abschnitt 4) gegen Dimethylzinnverbindungen wurden bei einem 43-jährigen Mann in Blut und Urin Di- und Trimethylzinn nachgewiesen. Die Autoren des Fallberichts geben an, dass das Trimethylzinn als Nebenprodukt bei der Produktion von Dimethylzinn entstanden sein könnte oder möglicherweise durch Methylierung in vivo gebildet wurde (Yoo et al. 2007).

In verschiedenen Spezies wurde die Desalkylierung von Alkylzinnverbindungen nachgewiesen. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Tetra-, Tri- und Diethylzinnverbindungen einer Desalkylierung zu Ethylzinnverbindungen unterliegen (ATSDR 2005). Die Desalkylierung und Hydroxylierung der Ethylreste wird durch mikrosomale Monooxygenasen der Leber und möglicherweise anderer Gewebe katalysiert (ATSDR 2005). Es ist davon auszugehen, dass Desalkylierungen grundsätzlich auch bei den entsprechenden Methylzinnverbindungen ablaufen.

Trimethylzinn scheint jedoch in Geweben von Mäusen nur wenig metabolisiert zu werden. Nach einmaliger intraperitonealer Applikation von 2,3 mg **TMTC**/kg KG an je vier männliche Tiere von vier verschiedenen Mäusestämmen fand sich nur die Muttersubstanz in allen untersuchten Geweben. Dimethylzinn wurde nur in geringen Konzentrationen (bis zu 6,4% des Gesamtzinns) in ca. 20% der Gewebeproben nachgewiesen. Keine der Proben enthielt Monomethylzinn (Ekuta et al. 1998 a).

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Daten zur Reproduktionstoxizität, Genotoxizität, Kanzerogenität und zur allergenen Wirkung beim Menschen liegen nicht vor.

Beobachtungen am Menschen bestätigen die Reizwirkungen zahlreicher Organozinnverbindungen an Haut und Schleimhäuten, die im Atemtrakt bis zum Lungenödem führen können (Karimuddin 1983).

### Einmalige Exposition

Ein Chemiestudent wurde bei einer Explosion im Labor, bei der er sich Verbrennungen ersten und zweiten Grades im Gesicht und im Brustbereich zuzog, gegen **TMTOH**

exponiert. Akute Störungen des Kurzzeitgedächtnisses und Verwirrtheit traten 72 Stunden nach dem Unfall auf. Drei Wochen nach dem Vorfall wurde Trimethylzinn in Konzentrationen von 130 µg/l im Serum und 520 µg/l im Urin (Hintergrundwert im Urin etwa 1 µg/l) nachgewiesen. Im Verlauf mehrerer Monate verbesserte sich der Gedächtnisverlust nach und nach (Yanofsky et al. 1991).

In einer weiteren Beschreibung des vermutlich gleichen Falles wird berichtet, dass zunächst keine neurologischen Symptome zu beobachten waren. Nach drei Tagen jedoch erschien der Patient verwirrt und desorientiert bezüglich Ort und Zeit. Es traten Delirium, Störungen des Denkvermögens, des Gedächtnisses und des emotionalen Erlebens auf. Nach fünf Monaten zeigten sich komplex-partielle Anfälle, die auch nach 7 Jahren noch die Einnahme von Antiepileptika erforderten. Bei wiederholten neuropsychologischen Tests zeigten sich auch vier Jahre nach der Exposition Gedächtnisstörungen, kognitive Dysfunktion und Dysphorie (Störung des emotionalen Erlebens) (Feldman et al. 1993).

In einer Fallbeschreibung werden neuropathologische Wirkungen einer tödlichen Trimethylzinn-Aufnahme bei einer 48-jährigen Frau beschrieben. Einige Stunden nach der Vergiftung traten Tinnitus, Benommenheit, Aggressionen und Teilnahmslosigkeit auf. Die Patientin verstarb sechs Tage nach der Giftaufnahme an Multiorganversagen. Bei der Autopsie wurde ein Zerfall des Chromatins in den Neuronen in Gehirn, Rückenmark und Spinalganglien festgestellt. Frische neuronale Nekrosen traten in der Fascia dentata des Hippocampus, den Spinalganglien und der pyramidalen Zellschicht von Hippocampus, Großhirnrinde und Basalganglien sowie bei den Purkinje-Zellen des Kleinhirns auf. Einige dieser Veränderungen könnten auch durch einen kurz vor dem Tod eingetretenen Sauerstoffmangel verursacht worden sein. Zudem wurden Ansammlungen von Lysosomen und eine Desorganisation des rauen endoplasmatischen Retikulums in den Neuronen festgestellt (Kreyberg et al. 1992).

Ein Chemiestudent war im Labor inhalativ gegen **TMTC** exponiert. Innerhalb von drei Stunden nach der Exposition wurde er unruhig und es traten starke Kopfschmerzen, Zuckungen des rechten Auges und der Wange, ein Taubheitsgefühl des linken Fußes, Husten, Atembeschwerden und Bauchschmerzen auf. Die Beschwerden gingen nach fünf Tagen langsam zurück (Saary and House 2002).

Angaben zur Expositionshöhe liegen bei den Fallbeschreibungen nicht vor.

## Wiederholte Exposition

Nach dreimonatiger Exposition gegen **DMTC**- und **TMTC**-Dämpfe klagten zwei Chemiker über Kopfschmerzen, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen, Schlaflosigkeit, Kurzatmigkeit, Appetitlosigkeit und Desorientierung. In der Folgezeit entwickelten sich schwere kognitive Störungen und generalisierte epileptische Anfälle. Nach Beendigung der Exposition kam es zu einer fortschreitenden Erholung, die nach einem Jahr abgeschlossen war. Angaben zur Expositionshöhe liegen nicht vor (Fortemps et al. 1978).

Bei der Herstellung von Organozinnverbindungen waren 22 Arbeiter einer Chemiefabrik (mittleres Alter: 37 Jahre, Bereich: 24–59 Jahre) im Januar 1978 höheren Konzentrationen (k. w. A.) von **TMTC**, **DMTC** und Methylchlorid ausgesetzt. Aufgrund



## 18 Methylzinnverbindungen

der Dauer und den Umständen ihrer Tätigkeit wurden die Arbeiter in eine Gruppe mit hoher Exposition (n=12) und eine Gruppe mit geringer oder ohne signifikante Exposition (n=10) eingeteilt. Umfangreiche neurologische, psychiatrische und neuropsychologische Untersuchungen ergaben in der hoch exponierten Gruppe im Vergleich zur zweiten Gruppe signifikant häufiger Vergesslichkeit, Müdigkeit und Schwäche, Libidoverlust, Antriebslosigkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Depression, Wutanfälle und Verätzungen der Haut. Bei den neuropsychologischen Untersuchungen erzielte die hoch exponierte Gruppe in folgenden Tests signifikant schlechtere Ergebnisse: verbaler Gedächtnistest, Fingerklopf-Test, Hand-Augen-Koordinationstest, visueller motorischer Integrations- und Lerntest und Untersuchung auf emotionale Störungen. Bei vier Arbeitern der ersten Gruppe, die für Follow-up-Untersuchungen zur Verfügung standen, wurden auch nach neun Monaten und sogar noch nach mehr als zwei Jahren Persönlichkeitsveränderungen, Vergesslichkeit, Motivationsverlust, Depressionen und Reizbarkeit festgestellt (Ross et al. 1981).

Bei der Reinigung eines Kessels waren sechs Arbeiter gegen **DMTC** und **TMTC** exponiert. Die Dauer der Exposition war unterschiedlich, die maximale Exposition betrug neunmal zehn Minuten innerhalb von drei Arbeitstagen (Rey et al. 1984). In einer zweiten Publikation zu diesem Fall wird die maximale Expositionsdauer mit 12 mal 15 Minuten innerhalb von vier Arbeitstagen angegeben (Besser et al. 1987). Angaben zur Expositionshöhe liegen nicht vor. Nach eigenen Angaben hatten die Arbeiter die vorgeschriebene Schutzkleidung und Atemmasken getragen. Die Männer litten initial unter neurologischen und psychiatrischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Tinnitus, Hörverlust, Desorientierung und Aggressivität. Einige Betroffene entwickelten epileptiforme Phänomene. Auffällige Laborbefunde waren Leukozytose, niedrige Kaliumspiegel und erhöhte Transaminasen im Blut. Die Zinnausscheidung im Urin korrelierte mit der Schwere der Symptomatik. Die maximalen Organozinngehalte im Urin wurden nach vier bis zehn Tagen erreicht und lagen bei 445 bis 1580 µg/l. Der Arbeiter mit der höchsten Zinnbelastung verstarb zwölf Tage nach Beginn der Exposition. Das klinische Bild beinhaltete Koma, Atemdepression, Atemnotsyndrom (ARDS: acute respiratory distress syndrome), Schock, Anurie und Leberzell-Schädigung. Bei der Obduktion wurden Tracheobronchitis, Pneumonie, akutes Lungenödem, massive fettige Degeneration und Nekrose der Leberzellen, Schocknieren und zerebrales Ödem mit irreversibler Zellschädigung im Bereich der Amygdala beobachtet. Weitere morphologische Veränderungen wurden im temporalen Cortex, in den Basalganglien und den Brückenkerngebieten festgestellt. Die Kleinhirnrinde zeigte einen starken Verlust an Purkinje-Zellen. Bei zwei Arbeitern blieben schwerwiegende Schäden bestehen (Besser et al. 1987; Rey et al. 1984).

Ein 43-jähriger Arbeiter war vier Tage lang mit der Reinigung eines Tanks beschäftigt, der **DMTC** enthalten hatte. Dabei trug er Schutzkleidung und eine Atemmaske. Einen Tag nach Abschluss der Arbeiten litt er unter Benommenheit, Desorientierung, Halluzinationen, Reizbarkeit und Gedächtnisverlust. Vier Tage nach stationärer Aufnahme ins Krankenhaus fiel er in ein Koma und musste künstlich beatmet werden. Es entwickelten sich eine metabolische Azidose, eine schwere Hypokaliämie und eine erschwerte Atmung. Weiterhin gab es Anzeichen für ein akutes Nierenversagen und eine Rhabdomyolyse. Am 12. Tag wurde ein zerebrales Ödem diagnostiziert. Ab dem 20. Tag verbesserte sich langsam der Bewusstseinszustand des Patienten. Er war jedoch noch desorientiert und litt unter retrograder Amnesie und schwerer motorischer Ataxie. Eine

Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus peroneus superficialis und Nervus peroneus profundus ergab in beiden Fällen eine axonale Neuropathie. Bei der Bestimmung von Dimethylzinn und Trimethylzinn in Blut und Urin war auffällig, dass im Vergleich zumeist höhere Konzentrationen an Trimethylzinn nachgewiesen wurden. Es ist unklar, ob das in Blut und Urin gemessene Trimethylzinn als Nebenprodukt bei der Herstellung von Dimethylzinn entstanden war oder ob es durch Methylierung in vivo aus dem Dimethylzinn gebildet wurde. Bei der Entlassung nach 163 Tagen litt der Patient noch unter mäßiger Ataxie, Gedächtnisverlust, Desorientierung und Sprachschwierigkeiten (Yoo et al. 2007).

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

In Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 sind die Studien zur akuten inhalativen, oralen und dermalen Toxizität von Methylzinnverbindungen wiedergegeben.

Bei den untersuchten Mono- und Dimethylzinnverbindungen lagen die akuten  $LC_{50}$ -Werte zwischen  $115 \text{ mg/m}^3$  (**DMTC**, Aerosolexposition, 4 Stunden) und  $600\,000 \text{ mg/m}^3$  (**MMTC**, Aerosolexposition, 1 Stunde), die akuten oralen  $LD_{50}$ -Werte zwischen  $74 \text{ mg/kg KG}$  (**DMTC**) und  $3300 \text{ mg/kg KG}$  (**MMTC**) und die akuten dermalen  $LD_{50}$ -Werte zwischen  $380 \text{ mg/kg KG}$  (**DMTO**, Maus) und  $>1050 \text{ mg/kg KG}$  (**DMT(2-EH-MA)<sub>2</sub>**, Kaninchen) bzw.  $>3100 \text{ mg/kg KG}$  (**DMT(IOMA)<sub>2</sub>**, Ratte). Basierend auf den Tierstudien ist die akute Toxizität der Mono- und Dimethylzinnverbindungen als gering bis moderat zu bewerten, vor allem die akute inhalative Toxizität ist stark von den Liganden abhängig.

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Bei den akuten inhalativen Toxizitätsstudien (siehe Tabelle 1) wurden die Tiere eine Stunde oder vier Stunden lang einem Mono- oder Dimethylzinn-haltigen Aerosol oder Dampf ausgesetzt. Nach Exposition gegen die verschiedenen Methylzinnspezies wurden ähnliche Befunde erhoben. Als Symptome traten bei den Tieren Atemnot, Tremor, Krämpfe, Speichelfluss, Schielen, Kaubewegungen, Seitenlage, blutige Nasen und Schnauzen sowie gestäubtes Fell auf, bei der Autopsie wurden Blutungen in Lunge, Herz, Magen und Darm, Darmerweiterungen sowie Verfärbungen von Leber, Milz und Nieren nachgewiesen. Die Effekte am Atemtrakt fanden sich auch bei den Mercaptoacetat-Derivaten, deren schleimhautreizende Wirkung gering ist. Bei den überlebenden Tieren wurden keine schweren Organveränderungen festgestellt.

Nach Exposition gegen **TMTC** trat bei den meisten Ratten Diarrhoe auf. Blutungen an Augen, Nase und Schnauze wurden beobachtet. Die Tiere hatten Krämpfe, bevor sie verendeten. Bei der Autopsie wurden Hämorrhagien in Lunge und Magen sowie blutige Hoden und Harnblase festgestellt (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 d).

Exposition von Ratten gegen **TMT(IOMA)** führte zu Depression des zentralen Nervensystems, verminderter Aktivität und Lähmung der Hinterbeine. Zudem traten Tremor, Krämpfe und schließlich der Tod ein. Bei der Autopsie wurden Blut in Magen

## 20 Methylzinnverbindungen

Tab. 1. Studien zur akuten Toxizität von Methylzinnverbindungen nach inhalativer Aufnahme

Testsubstanz (Zusammensetzung)	Spezies, Geschlecht	Konzentration		Endpunkt	Literatur
		(mg/m <sup>3</sup> )	(mg Sn/m <sup>3</sup> )		
<b>Monomethylzinnverbindungen</b>					
MMTC (>95%)	Ratte, k. w. A.	600 000 (Aerosol, 1 h)	296 400	LC <sub>50</sub>	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 j
MMTC + DMTC (80:20)	Ratte, ♂	5060 (Aerosol, 1 h)	2546	keine Mortalität	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1976 b
MMTC + DMTC (80:20)	Ratte, ♂, ♀	275 000 (Aerosol, 1 h)	138 380	LC <sub>50</sub>	Summer et al. 2003
MMT(IOMA) <sub>3</sub> (k. w. A.)	Ratte, k. w. A.	410 000 (1 h)	65 436	LC <sub>50</sub>	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1975 b
Bis[methylzinndi(IOMA)]sulfid + Bis[dimethylzinn(IOMA)]sulfid (80:20) (Advastab TM-387)	Ratte, ♂, ♀	340 000 (Aerosol, 1 h)	80 000	LC <sub>50</sub>	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1976 g
Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyl- oleat)]sulfid + Bis[dimethylzinn(2- mercaptoethyloleat)]sulfid (75:25) (Advastab TM-692)	Ratte, ♂, ♀	600 000 (Aerosol, 1 h)	99 375	keine Mortalität	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1976 h
<b>Dimethylzinnverbindungen</b>					
DMTC (k. w. A.)	Ratte, ♂, ♀	125 000 (Aerosol, 1 h)	67 500	LC <sub>50</sub>	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1975 d
DMTC (k. w. A.)	Ratte, ♂, ♀	1910 (Aerosol, 1 h)	1031	keine Mortalität (21 Tage)	NIOSH 1976
DMTC (k. w. A.)	Ratte, ♂	139 ml/ m <sup>3</sup> (Aerosol, 4 h)	–	LC <sub>50</sub>	Summer et al. 2003
DMTC (k. w. A.)	Ratte, ♂, ♀	1632 (Aerosol, 1 h)	881	LC <sub>50</sub>	OECD 2006 b
DMTC (k. w. A.)	Ratte, ♂, ♀	115 (Aerosol, 4 h)	62	LC <sub>50</sub>	OECD 2006 b

Tab. 1. Fortsetzung

Testsubstanz (Zusammensetzung)	Spezies, Geschlecht	Konzentration		Endpunkt	Literatur
		(mg/m <sup>3</sup> )	(mg Sn/m <sup>3</sup> )		
DMTC (TK-10778; 20% in Wasser)	Ratte, ♂, ♀	>700 (Aerosol, 1 h)	>378	keine Mortalität	Ciba-Geigy Limited 1973 b
DMTC (50% in Wasser u. Propylenglykol)	Ratte, ♂	>5770 (Aerosol, 1 h)	>3116	keine Mortalität	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1976 a
DMTC (75% in Wasser)	Ratte, ♂	>56 700 (Dampf, 1 h)	>30 618	keine Mortalität	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1976 d
DMTC (75% in Propylenglykol)	Ratte, ♂	>16 700 (Dampf, 1 h)	>9018	keine Mortalität	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1976 d
DMTC (k. w. A.)	Ratte, ♂, ♀	1070 000 (Dampf, 1 h)	577 800	LC <sub>50</sub>	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 e
DMTC + MMTc (75:25)	Ratte, ♂	5750 (Aerosol, 1 h)	3039	keine Mortalität	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1976 c
DMTC + MMTc (78,5:21,5)	Ratte, ♂, ♀	84 000 (Aerosol, 1 h)	44 529	LC <sub>50</sub>	Summer et al. 2003
DMT(IOMA) <sub>2</sub> (DM-8120)	Ratte, ♂	>848 (Dampf, 4 h)	>181	LC <sub>50</sub>	M & T Che- mical Co 1971 c
DMT(IOMA) <sub>2</sub> (k. w. A.)	Ratte, k. w. A.	132 000 (1 h)	28 208	LC <sub>50</sub>	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1975 c
DMT(IOMA) <sub>2</sub> (TK-11692)	Ratte, ♂, ♀	>1968 (Aerosol, 4 h)	>420,6	LC <sub>50</sub>	Ciba-Geigy Limited 1974 b; OECD 2006 b
DMT(IOMA) <sub>2</sub> + MMT(IOMA) <sub>3</sub> (75:25) (Advastab TM-181FS)	Ratte, ♂, ♀	240 000 (Aerosol, 1 h)	48 042	LC <sub>50</sub>	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1975 e



## 22 Methylzinnverbindungen

Tab. 1. Fortsetzung

Testsubstanz (Zusammensetzung)	Spezies, Geschlecht	Konzentration		Endpunkt	Literatur
		(mg/m <sup>3</sup> )	(mg Sn/m <sup>3</sup> )		
<b>Trimethylzinnverbindungen</b>					
TMTC (99%)	Ratte, k. w. A.	1900 (Aerosol, 1 h)	1132	LC <sub>50</sub>	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 d
TMTC (k. w. A.)	Ratte, ♂, ♀	8890 (k. w. A.)	5334	LC <sub>100</sub>	NIOSH 1976
TMT(IOMA) (k. w. A.)	Ratte, k. w. A.	1000 (1 h)	337	LC <sub>50</sub>	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1975 a
<b>Tetramethylzinn</b>					
TTMT (k. w. A.)	Maus, k. w. A.	10 800 (10 min)	7171	LC <sub>100</sub>	NIOSH 1976
TTMT (k. w. A.)	Maus, k. w. A.	2500 (10 min)	1660	LC <sub>25</sub>	NIOSH 1976

und Lunge, vergrößerte Eingeweide, sehr dunkle Nieren und Herzinsuffizienz festgestellt (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1975 a).

Die nach Exposition gegen **TTMT** verendeten Mäuse zeigten Krämpfe vor ihrem Tod. Bei der Untersuchung dieser Tiere wurde ein interstitielles Lungenödem festgestellt. Überlebende Tiere wiesen fettige Veränderungen der Leber und der Nieren auf (NIOSH 1976).

### 5.1.2 Orale Aufnahme

Nach Verabreichung oraler Einzeldosen zur Ermittlung der LD<sub>50</sub> (siehe Tabelle 2) wurden die folgenden Symptome bei den Tieren beobachtet: Speichelfluss, verminderte Aktivität, Ataxie, Tremor, Krämpfe, Koma, Reflexminderung, kauende Position, Schielen, Lidkrampf, Kaubewegungen, Piloarreaktion, erschwerte und beschleunigte Atmung, verminderte Nahrungsaufnahme, Dehydratation, verringerte Stuhlausscheidung, schleimige bzw. weiche Stühle, Stuhl- und Urinflecken auf dem Fell. Bei den Tieren, die während der Studie verendeten, fanden sich Blutungen in Lunge, Nieren, Nebennieren und Eingeweiden, Farbveränderungen von Leber, Nieren, Nebennieren und Thymus sowie Reizsymptome im Magen-Darm-Trakt. Bei den überlebenden Tieren wurden keine substanzbedingten Effekte beobachtet.

Nach einmaliger Gabe von 0, 4, 5, 6 oder 7 mg **TMTC**/kg KG mit der Schlundsonde an männliche Long-Evans-Ratten wurden die evozierten Potenziale des visuellen Cortex oder der Sehbahn (Tractus opticus) nach Lichtreizung bestimmt. Die Exposition gegen Trimethylzinn führte zu veränderten visuell evozierten Potenzialen. Dabei wurden sowohl Veränderungen an der Retina als auch eine gesteigerte Erregung deutlich (Dyer et al. 1982).

Tab. 2. Studien zur akuten Toxizität von Methylzinnverbindungen nach oraler Aufnahme

Testsubstanz (Zusammensetzung)	Spezies, Geschlecht	LD <sub>50</sub> (mg /kg KG)	LD <sub>50</sub> (mg Sn/kg KG)	Literatur
<b>Monomethylzinnverbindungen</b>				
MMTC + DMTC (90:10)	Ratte, ♂, ♀	1158	572	Elf Atochem North America Inc 1993 d; Rush 1993 b
MMTC (50% in Wasser)	Ratte, ♂	1191	588	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 d
MMTC (25% in Maisöl)	Ratte, ♂, ♀	2307	1140	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 a; OECD 2006 a
MMTC (10% in Maisöl)	Ratte, ♂	3300	1630	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1979 a
	Ratte, ♀	2300	1136	
MMTC (k. w. A.)	Ratte, (k. w. A.)	566–1355	280–670	Summer et al. 2003
MMTC (k. w. A.)	Ratte, (k. w. A.)	1370	677	Mesch und Kugele 1992
MMT(2-EHMA) <sub>3</sub> (k. w. A.)	Ratte, ♂, ♀	880	140	OECD 2006 a
MMT(IOMA) <sub>3</sub> (25% in Maisöl)	Ratte, ♂, ♀	830	132	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 a; OECD 2006 a
MMT(IOMA) <sub>3</sub> (k. w. A.)	Ratte, ♂, ♀	1400	223	Summer et al. 2003
MMT(IOMA) <sub>3</sub> (unverdünnt, k. w. A.)	Ratte, ♂	1342	214	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 f
MMT(IOMA) <sub>3</sub> (k. w. A.)	Ratte, ♂	1230	196	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 b; Summer et al. 2003
MMT(IOMA) <sub>3</sub> (k. w. A.)	Ratte, (k. w. A.)	920–1700	147–271	Nordenhäll et al. 1994; Summer et al. 2003
Methylzinntris(2-mercapto- ethyloleat) (unverdünnt, k. w. A.)	Ratte, ♂	7700	789	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 a; Summer et al. 2003
	Ratte, ♀	3600	369	
Bis[methylzinndi(2-mercap- toethyloleat)]sulfid (unverdünnt, k. w. A.)	Ratte, ♂	9000	1283	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 a; Summer et al. 2003
	Ratte, ♀	6000	855	
Bis[methylzinndi(IOMA)]sul- fid + Bis[dimethyl- zinn(IOMA)]sulfid (65:35)	Ratte, ♂	0,681 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 b
	Ratte, ♂	<0,464 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 e



## 24 Methylzinnverbindungen

Tab. 2. Fortsetzung

Testsubstanz (Zusammensetzung)	Spezies, Geschlecht	LD <sub>50</sub> (mg /kg KG)	LD <sub>50</sub> (mg Sn/kg KG)	Literatur
Bis[methylzinndi(IOMA)]sulfid + Bis[dimethylzinn-(IOMA)]sulfid (80:20)	Ratte, ♂	1,08 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 b
Bis[methylzinndi(IOMA)]sulfid + Bis[dimethylzinn-(IOMA)]sulfid + Mineralöl (56:14:30)	Ratte, ♂	1590	262	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 b; Summer et al. 2003
Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyl-oleat)]sulfid + Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyl-oleat)]sulfid (50%) + 50% 2-Mercaptoethyl-oleat	Ratte, ♂	11 100	–	Carstab Corporation 1981; Summer et al. 2003
Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyl-oleat)]sulfid + Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyl-oleat)]sulfid (80%) + 20% 2-Mercaptoethyl-oleat	Ratte, ♂	4700	–	Summer et al. 2003
Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyl-oleat)]sulfid + Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyl-oleat)]sulfid (80:20; unverdünnt)	Ratte, ♂ Ratte, ♂, ♀	4700 4200	757 676	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 b; Summer et al. 2003 Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1979 a
Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyl-oleat)]sulfid + Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyl-oleat)]sulfid (65:35; unverdünnt)	Ratte, ♂	ca. 6 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 b
Bis[methylzinndi(2-mercaptoethylcaprylat)]sulfid + Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethylcaprylat)]sulfid (80:20; unverdünnt)	Ratte, ♂	1,26 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 b
<b>Dimethylzinnverbindungen</b>				
DMTC+ MMTC + TMTC (84,8:15,2:0,05; ca. 50% in Wasser)	Ratte, ♂, ♀	409	221	Elf Atochem North America Inc 1993 a, d
DMTC (50,59% in Wasser)	Ratte, ♂	176	95	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 d
DMTC (unverdünnt, k. w. A.)	Ratte, ♂, ♀	2394	1292	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 a
DMTC (k. w. A.)	Ratte, ♂	74	40	OECD 2006 b

Tab. 2. Fortsetzung

Testsubstanz (Zusammensetzung)	Spezies, Geschlecht	LD <sub>50</sub> (mg /kg KG)	LD <sub>50</sub> (mg Sn/kg KG)	Literatur
DMTC (100 mg/ml in Wasser)	Ratte, ♂	141	76	M & T Chemical Co 1971 a
DMTC (1% in Maisöl)	Ratte, ♂	190	103	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1979 a
	Ratte, ♀	160	86	
DMTC (k. w. A.)	Ratte, (k. w. A.)	80–160	43–86	Summer et al. 2003
DMTO (k. w. A.)	Maus, ♀	209	150	Summer et al. 2003
DMTO (k. w. A.)	Maus, ♀	183	132	Summer et al. 2003
DMTF (k. w. A.)	Ratte, ♂	390	248	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1979 b
Dimethylzinn-sulfid (k. w. A.)	Ratte, ♂	147	97	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 c
Dimethylzinnbis(2-ethyl- hexanoat) (k. w. A.)	Ratte, ♂	0,42 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 c
Dimethylzinnbis(lauryl- mercaptid)	Ratte, ♂	12–13 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 c
DMT(IOMA) <sub>2</sub> (25% in Maisöl)	Ratte, ♂	1735	371	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 a; OECD 2006 b
	Ratte, ♀	1090	233	
DMT(IOMA) <sub>2</sub> (10% in Maisöl)	Ratte, ♂	1148	245	Witco Chemical Corpo- ration 1972
	Ratte, ♀	604	129	
DMT(IOMA) <sub>2</sub> (TK-11692; verdünnt in CMC)	Ratte, ♂, ♀	1214	259	Ciba-Geigy Limited 1974 c; OECD 2006 b
DMT(IOMA) <sub>2</sub> (k. w. A.)	Ratte, (k. w. A.)	620–1380	133–295	Summer et al. 2003
DMT(IOMA) <sub>2</sub> + MMT(IOMA) <sub>3</sub> (95:5; unverdünnt)	Ratte, ♂	0,926 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 c; OECD 2006 b
DMT(IOMA) <sub>2</sub> + MMT(IOMA) <sub>3</sub> (75:25, Advastab TM-181FS; 50% in Maisöl)	Ratte, ♂, ♀	1840	368	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1979 a



## 26 Methylzinnverbindungen

Tab. 2. Fortsetzung

Testsubstanz (Zusammensetzung)	Spezies, Geschlecht	LD <sub>50</sub> (mg /kg KG)	LD <sub>50</sub> (mg Sn/kg KG)	Literatur
DMT(2-EHMA) <sub>2</sub> (unverdünnt, k. w. A.)	Ratte, ♂, ♀	1150	246	OECD 2006 b
DMT(2-EHMA) <sub>2</sub> (k. w. A.)	Ratte, ♂	1710	365	Carstab Corporation 1984; OECD 2006 b
DMTC + MMTC (78,5:21,5)	Ratte, ♂	443	239	Summer et al. 2003
DMT(2-EHMA) <sub>2</sub> + MMT(2-EHMA) <sub>3</sub> (k. w. A.)	Ratte, (k. w. A.)	1145	–	Summer et al. 2003
<b>Trimethylzinnverbindungen</b>				
TMTC	Ratte, ♂	12,6	2,7	Brown et al. 1979
TMTC (9,85% in Wasser)	Ratte, ♂	0,171 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 d
TMTC (25% in Maisöl)	Ratte, ♂	1,47 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 a
	Ratte, ♀	1,62 ml/kg KG	–	
TMT(IOMA)	Ratte, ♂	0,02 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 d
TMT(2-mercaptoethyloleat)	Ratte, ♂	0,05 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 a
<b>Tetramethylzinn</b>				
TTMT (mit 2% THF)	Ratte, ♂, ♀	860	571	Nalco Chemical Company 1979 a

Nach einmaliger Gabe von 7 mg **TMTC**/kg KG mit der Schlundsonde an männliche Long-Evans-Ratten wurde auf Veränderungen im dopaminergen und im serotonergen System untersucht. Die Tiere wurden 14, 21 oder 28 Tage nach der Substanzgabe getötet und die Konzentrationen von Dopamin, 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure (DOPAC), Homovanillinsäure (HVA), 5-Hydroxytryptamin (5-HT) und 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) in verschiedenen Gehirnarealen mittels HPLC bestimmt. Verringerte Konzentrationen an 5-HT wurden in Striatum, Riechwulst, Septum (Area septalis) und frontalem Cortex gemessen. Die Konzentration an Dopamin war im Nucleus accumbens über einen Zeitraum von bis zu 21 Tagen nach der Behandlung vermindert, während die Konzentrationen von DOPAC und HVA im frontalen Cortex nur nach 14 Tagen erhöht waren. Die Autoren schlossen aus den Daten, dass die Gabe von Trimethylzinn das serotonerge System bis zu 28 Tage und das dopaminerge System bis zu 21 Tage lang beeinflusste (DeHaven et al. 1986).

In einer Reihe von Studien wurde der Einfluss einer einmaligen oralen Gabe von Trimethylzinn auf das Lernverhalten und das Kurzzeitgedächtnis von Ratten untersucht. Die Gabe von Trimethylzinn führte dabei zu schlechteren Leistungen (Fountain et al. 1985; Mastropaolo et al. 1984; Nation et al. 1984; Riley et al. 1984; Walsh et al. 1982).

### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Bei den Studien zur akuten dermalen Toxizität (siehe Tabelle 3) führte die Applikation von **MMTC** und **DMTC** in Abhängigkeit von der Dosis lokal zu leichten bis schweren Reizerscheinungen (siehe Abschnitt 5.3.1). Reizsymptome nach Applikation von unverdünntem **DMT(2-EHMA)<sub>2</sub>** auf die skarifizierte Kaninchenhaut klangen bis zum 12. Tag nach Dosierung wieder ab. Die während der Studien beobachteten systemischen Wirkungen entsprachen weitgehend denen nach inhalativer und oraler Gabe der Testsubstanzen, und auch die Nekropsiebefunde waren ähnlich.

Tab. 3. Studien zur akuten Toxizität von Methylzinnverbindungen nach dermalen Aufnahme

Testsubstanz (Zusammensetzung)	Spezies, Geschlecht	LD <sub>50</sub> (mg/kg KG)	LD <sub>50</sub> (mg Sn/kg KG)	Literatur
<b>Monomethylzinnverbindungen</b>				
MMTC + DMTC (90,05:9,95)	Kaninchen, ♂, ♀	>2000	>988	Elf Atochem North America Inc 1993 d; Rush 1993 c
Bis[methylzinndi(IOMA)] sulfid+ Bis[dimethyl- zinn(IOMA)]sulfid (65:35)	Kaninchen, k. w. A.	3,16 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 b, e
Bis[methylzinndi(IOMA)] sulfid + Bis[dimethyl- zinn(IOMA)]sulfid (80:20)	Kaninchen, k. w. A.	5,62 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 b
Bis[methylzinndi(IOMA)] sulfid+ Bis[dimethyl- zinn(IOMA)]sulfid + Mineralöl (56:14:30)	Kaninchen, k. w. A.	>10 800	>1217	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 b; Summer et al. 2003
Bis[methylzinndi(2-mercaptop- ethyleat)sulfid + Bis[di- methylzinn(2-mercaptopethyl- oleat)sulfid + Mineralöl (56:14:30)	Kaninchen, k. w. A.	>4,64 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 b
<b>Dimethylzinnverbindungen</b>				
DMTC + MMTC (90:10)	Kaninchen, ♂, ♀	>2000	>1080	OECD 2006 b
DMTC + MMTC (84,8:15,2)	Kaninchen, ♂, ♀	404	218	Elf Atochem North America Inc 1993 d; Rush 1993 a



## 28 Methylzinnverbindungen

Tab. 3. Fortsetzung

Testsubstanz (Zusammensetzung)	Spezies, Geschlecht	LD <sub>50</sub> (mg/kg KG)	LD <sub>50</sub> (mg Sn/kg KG)	Literatur
DMTO (k. w. A.)	Maus, ♂	380	274	Summer et al. 2003
	Maus, ♀	500	360	Summer et al. 2003
DMT(IOMA) <sub>2</sub> (TK-11692)	Ratte, ♂, ♀	>3100	>662	Ciba-Geigy Limited 1974 a; OECD 2006 b
DMT(2-EHMA) <sub>2</sub> + MMT(2-EHMA) <sub>3</sub> ) (70:20, Advastab TM-404)	Kaninchen, ♂, ♀	>1050	>224	OECD 2006 b
Dimethylzinn sulfid (k. w. A.)	Kaninchen, k. w. A.	1800	1182	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 c
Dimethylzinnbis(2-ethyl- hexanoat) (k. w. A.)	Kaninchen, k. w. A.	1,21 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 c
Dimethylzinnbis(lauryl- mercaptid) (k. w. A.)	Kaninchen, k. w. A.	5–6 ml/kg KG	–	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 c
DMT(2-EHMA) <sub>2</sub> + MMT(2-EHMA) <sub>3</sub> ) (unverdünnt, k. w. A.)	Kaninchen, ♀	1000	–	OECD 2006 a
	Kaninchen, ♂	2150	–	OECD 2006 a
Tetramethylzinn				
TTMT (mit 2% THF)	Kaninchen, ♂, ♀	<250	<166	Nalco Chemical Company 1979 b

In einer Studie zur dermalen Reizwirkung bei sechs Kaninchen (siehe Abschnitt 5.3.1) führte die unverdünnte okklusive dermale Applikation von 0,5 ml **TMT(IOMA)** zum vorzeitigen Tod von vier Tieren. Diese wiesen Nierenstauung, blutige Lungen sowie vergrößerten und diffus hämorrhagischen Thymus auf. Die übrigen beiden Tiere verendeten wenige Stunden nach der 24-stündigen Exposition. Symptome waren Tremor, Ataxie und verminderte Haltungsreflexe (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 d).

In einer weiteren Studie zur dermalen Reizwirkung (siehe Abschnitt 5.3.1) führte die unverdünnte okklusive dermale Applikation von 0,5 ml **TMT(2-mercaptoethyleat)** zum vorzeitigen Tod von fünf von sechs Kaninchen. Symptome waren Tremor, Ataxie, erschwerte Atmung, Speichelfluss und verminderte Haltungsreflexe (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 a).

Nach 24-stündiger okklusiver dermalen Applikation von **TTMT** auf die rasierte intakte oder abradierete Rückenhaul von Neuseeländer-Kaninchen in Dosierungen von 0,25 bis 5,0 mg/kg KG trat Mortalität bei 50 bis 100% der Tiere auf. Beobachtete Symptome waren Ataxie, Anorexie, Tremor, Erschöpfung, erschwerte oder beschleunigte Atmung, Hypothermie, Augenausfluss, Hyperaktivität, erweiterte Pupillen, Speichelfluss und ro-

te Färbungen an Nase und Schnauze (siehe auch Abschnitt 5.3.1). Bei der Nekropsie wurden vergrößerte Organe, Zyanose und rötlich verfärbtes Gehirn festgestellt (Nalco Chemical Company 1979 b).

### 5.1.4 Intraperitoneale und subkutane Aufnahme

In einer älteren Studie führte die intraperitoneale Gabe von 8,8 mg **Bis(trimethylzinn)sulfat** an Ratten nach 24 Stunden zu starker Erregbarkeit und aggressivem Verhalten. Eines von vier Tieren verendete. Die doppelte Dosis führte zu Lähmungen der Hinterbeine und nach 24 Stunden zu anhaltendem generalisierten Tremor. Der Tod trat innerhalb von zwei bis drei Tagen ein (Stoner et al. 1955).

An BALBc-Mäuse wurde einmalig intraperitoneal 3 mg **TMTC**/kg KG verabreicht. Innerhalb von 12 Stunden entwickelten die Tiere einen Tremor. Bei der histopathologischen Untersuchung des Gehirns wurde eine ausgeprägte neuronale Nekrose der Granularzellen im Hippocampus (Fascia dentata) beobachtet. Keine Veränderungen zeigten sich in den pyramidalen Neuronen des Hippocampus (Ammonshorn). Vereinzelter Neuronenverlust trat im piriformen Cortex, Neocortex, Amygdala und im Hirnstamm auf. Elektronenmikroskopisch ergab sich im Hippocampus eine Ansammlung von Lysosomen in den Granularzellen und den pyramidalen Neuronen (Chang et al. 1982).

In einer Vergleichsstudie wurden BALBc- und C57BL/6-Mäuse sowie Long-Evans- und Sprague-Dawley-Ratten einmalig vermutlich intraperitoneal mit **TMTC** behandelt. Mäuse erhielten 3 mg **TMTC**/kg KG und Ratten 7,5 mg **TMTC**/kg KG. Die Tiere wurden zum Zeitpunkt des Auftretens neurologischer Symptome (Zittern, Aggressivität) getötet, Mäuse nach zwei Tagen, Long-Evans-Ratten nach drei und Sprague-Dawley-Ratten nach fünf Tagen. Es wurden Spezies- und Stammesunterschiede bezüglich der Toxizität beobachtet. Bei den Mäusen waren die neurologischen Symptome und die Schädigungen des Hippocampus stärker ausgeprägt. Beim Vergleich der beiden Rattenstämme waren die Long-Evans-Ratten empfindlicher. Bei den Mäusen waren die Läsionen überwiegend im Bereich der Fascia dentata angesiedelt, während bei den Ratten der Schwerpunkt der Schädigungen im olfaktorischen Cortex und im Ammonshorn lag (Chang et al. 1983).

Bei neonatalen Ratten ist die Entwicklung pathologischer Läsionen im Hippocampus altersabhängig, der empfindlichste Zeitraum liegt zwischen dem 9. und dem 15. Lebenstag. Nach intraperitonealer Gabe von 6 mg **TMTC**/kg KG an Sprague-Dawley-Ratten am 11. Lebenstag ergaben die histopathologische und die elektronenmikroskopische Untersuchung des Hippocampus am 15., 21. oder 24. Lebenstag starke Schädigungen des Ammonshorns. Die Granularzellen der Fascia dentata waren trotz Schwellung und Ansammlung von Lysosomen nur geringgradig nekrotisch. Die pyramidalen Neuronen des Ammonshorns zeigten hingegen ab dem 15. Lebenstag eine starke Schädigung in Form von neuronalen Ödemen, Ansammlungen von Lysosomen und zellulären Nekrosen. Am 24. Lebenstag war das Ammonshorn komplett verschwunden, und erhebliche dystrophische Kalzifikationen und astrozytäre Gliosen wurden in dieser Region beobachtet (Chang 1984).

Nach einmaliger intraperitonealer Gabe von **TMTC** in Dosierungen von 0, 3, 6 oder 9 mg/kg KG (0; 1,8; 3,6 oder 5,4 mg Zinn/kg KG) an je vier Sprague-Dawley-Ratten wurden das Trinkverhalten, die Aktivität im Laufrad und die Hebelbetätigung für Futtermittelpellets 16 Tage lang beobachtet. In der mittleren und in der hohen Dosisgruppe wa-



### 30 Methylzinnverbindungen

ren Trinken, Rennen und Hebelbetätigung dosisabhängig einige Tage lang vermindert. Die Tiere der hohen Dosisgruppe starben 6 bis 8 Tage nach der Substanzgabe. Bei den Tieren der mittleren Dosisgruppe normalisierte sich das Verhalten nach 12 bis 16 Tagen wieder. Bei der histopathologischen Untersuchung der Gehirne der mittleren Dosisgruppe wurden charakteristische Läsionen im Ammonshorn des Hippocampus festgestellt (McMillan et al. 1986).

**TMTC** wurde an 16 Wochen alte Mäuse der Stämme AKR/J, Balb/cByJ, C57B1/6J und DBA/2J einmalig intraperitoneal verabreicht. Die aufgetretenen Symptome waren Gewichtsverlust, Hypererregbarkeit, Tremor, klonisch-tonische Krämpfe, Lähmungen der hinteren Extremitäten und Tod. Die minimale toxische Dosis lag bei 1,8 mg/kg KG für den AKR/J-Stamm und bei 2,3 mg/kg KG für die übrigen Stämme. Die höchste, nicht letale Dosis war 2,7 mg/kg KG für die Stämme AKR/J, C57B1/6J und DBA/2J bzw. 3,0 mg/kg KG für den Balb/cByJ-Stamm (Ekuta et al. 1998 b).

Männliche Wistar-Ratten erhielten einmalige intraperitoneale Injektionen mit 8 mg **TMTC**/kg KG und wurden 4, 7, 21, 60 oder 180 Tage lang nachbeobachtet. Zum Nachweis von Mikro- und Astrogliazellen wurden histochemische und immunzytochemische Verfahren angewandt. Die Exposition gegen **TMTC** führte zu schrittweiser Schädigung des Hippocampus mit deutlichem Verlust an Pyramidenzellen, insbesondere in den Regionen CA4/CA3c und CA1, wobei die Granularzellen nur wenig betroffen waren. Festgestellt wurden eine mindestens zwei Monate lang anhaltende Aktivierung der Mikroglia und eine kontinuierliche Zunahme des Gehaltes sowie der Immunreaktivität des sauren Gliafaserproteins. Weiterhin wurde nach zwei Monaten das Auftreten von stark vergrößerten, runden Astrozyten ausschließlich in der CA1-Region beobachtet. Die stärkste Aktivierung von Mikro- und Astroglia wurde in den am stärksten geschädigten Regionen des Hippocampus nachgewiesen. Somit scheint die Aktivierung der Gliazellen im Hippocampus die Folgen der neurotoxischen Schädigung zu beeinflussen (Koczyk und Oderfeld-Nowak 2000).

Bei vier männlichen und vier weiblichen SD-Ratten pro Gruppe führte die intraperitoneale Injektion von 100 mg **TMTC**/kg KG innerhalb von zwei Minuten zu Lähmungen und nach 3 bis 20 Minuten zum Tod. Nach Verabreichung von 46,4 mg/kg KG zeigten sich nach fünf Minuten Lähmungen und Zittern und die Tiere verendeten nach 1,5 bis 20 Stunden. Bei einer Dosierung von 21,5 mg/kg KG zeigten die Tiere Zittern, Aggressivität, Lähmungen und verendeten nach 3 bis 6 Tagen. Nach der Gabe von 4,6 oder 10 mg/kg KG überlebten alle Tiere. Die  $LD_{50}$  wurde mit 14,7 mg/kg KG angegeben. Dosisabhängig wurde bei den Tieren eine zunehmende Hypokaliämie festgestellt. Die im 24-Stunden-Urin ausgeschiedenen Mengen an Natrium, Kalium und Chlorid waren nach Verabreichung von 21,5 mg **TMTC**/kg KG signifikant erhöht (Tang et al. 2002). Nach einmaliger subkutaner Injektion von 5,25 mg **TMTC**/kg KG (75% der  $LD_{50}$ ) an männliche F344-Ratten wurden Gewebespiegel von Aminosäuren und Amininen im Gehirn (Hippocampus, frontaler Cortex, Striatum) untersucht. Nach sieben Tagen waren Glutamin und 5-Hydroxyindolessigsäure in allen Arealen signifikant erhöht. Zu diesem Zeitpunkt waren die Gehalte von Glutamat im Hippocampus und von GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) und Taurin im Hippocampus und frontalen Cortex vermindert. Nach sieben Tagen war der Ammoniumspiegel im Plasma im Vergleich zur Kontrolle um 100% erhöht. Die Aktivitäten der Serumenzyme ALP (alkalische Phosphatase) und AST (Aspartataminotransferase) waren nach 7 und nach 28 Tagen signifikant erhöht (ALP) bzw. vermindert (AST). Die Autoren beurteilen einige der neurochemischen Verände-

rungen nach Exposition gegen Trimethylzinnverbindungen als Folge der Hyperammonämie (Wilson et al. 1986).

Die einmalige subkutane Injektion von 11 mg **DMTC**/kg KG führte bei männlichen Wistar-Ratten bei der Untersuchung nach 48 und nach 96 Stunden zu einem verringerten relativen Thymusgewicht. Sieben Tage nach der Behandlung hatte das Organgewicht wieder seinen Normalwert erreicht (Nordenhäll et al. 1994).

### Ototoxizität

In einer Reihe von Studien wurden Untersuchungen zur Ototoxizität von Trimethylzinn an Ratten und Meerschweinchen nach intraperitonealer Injektion durchgeführt, die im Folgenden beschrieben werden.

Bei männlichen Long-Evans-Ratten verursachte die einmalige intraperitoneale Verabreichung von 0, 2, 4 oder 6 mg **TMTC**/kg KG eine frequenzspezifische, dosisabhängige Beeinträchtigung des Hörsinns und eine verminderte Amplitude des akustischen Schreckreflexes. Eine langsame, sich über mehrere Wochen erstreckende Reversibilität der Effekte wurde beobachtet (Young und Fechter 1986).

Die einmalige intraperitoneale Verabreichung von 5 mg **TMTC**/kg KG führte bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten bei der Untersuchung des akustischen Schreckreflexes zu einem deutlichen Verlust der Empfindlichkeit, insbesondere im hohen Frequenzbereich (Eastman et al. 1987).

Männliche Long-Evans-Ratten zeigten elf Wochen nach vermutlich intraperitonealer Gabe von 0, 3, 5 oder 7 mg **TMTOH**/kg KG bei der Untersuchung des akustischen Schreckreflexes im hohen Frequenzbereich (40 kHz) bei allen Dosierungen signifikant um 25 bis 35 dB erhöhte Schwellenwerte. Die Schwellenwerte der Gehörreaktion des Gehirnstamms wurden neun Wochen nach der Verabreichung von Trimethylzinn untersucht. Sie waren in den oberen beiden Dosisgruppen für Töne von 40 und 80 kHz um 30 bis 50 dB erhöht. Bei der 13 Wochen nach der Substanzgabe erfolgten histopathologischen Untersuchung wurde ein dosisabhängiges Absterben der äußeren Haarzellen, vor allem in den Regionen des hochfrequenten Hörens, beobachtet (Crofton et al. 1990).

Nach intraperitonealer Verabreichung von 0 oder 2 mg **TMTC**/kg KG an Meerschweinchen wurde die Gehörreaktion des Gehirnstamms nach akustischer Reizung untersucht. Eine Beeinträchtigung im hohen Frequenzbereich wurde verzeichnet, die bei den meisten Tieren nach sechs Wochen reversibel war. Bei der histopathologischen Untersuchung wurden eine verringerte Anzahl äußerer Haarzellen in dem entsprechenden Bereich der Cochlea und Gefäßerweiterung sowie eine Atrophie der Stria vascularis festgestellt (Fechter und Carlisle 1990).

Nach intraperitonealer Verabreichung von 0 oder 2 mg Trimethylzinn/kg KG (als **TMTC**) an Gruppen von je fünf männlichen Meerschweinchen wurden Untersuchungen zur Wirkung auf die Hörschnecke (Cochlea) durchgeführt. Eine erhöhte Schwelle des Summenaktionspotenzials ergab sich 30 Minuten nach der Behandlung. Das Summenaktionspotenzial wird durch die Freisetzung von Neurotransmittern von den inneren Haarzellen und der nachfolgenden Depolarisierung der Nervenzellen gebildet. Die äußeren Haarzellen waren unbeeinflusst (Clerici et al. 1991).

In einer weiteren Studie führte die intraperitoneale Applikation von 2 mg Trimethylzinn/kg KG bei Meerschweinchen nach sechs Stunden zur Verringerung der Sensitivität des Summenaktionspotenzials und der Amplitude des cochleamikrophonischen Ef-



## 32 Methylzinnverbindungen

fekts über einen breiten Frequenzbereich. Bei Nachfolgeuntersuchungen, die bis zu 48 Stunden nach der Behandlung erfolgten, war insbesondere der hohe Frequenzbereich betroffen. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden Schädigungen der äußeren Haarzellen detektiert (Fechter et al. 1992).

### 5.2 Subchronische und chronische Toxizität

#### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

#### 5.2.2 Orale Aufnahme

Untersuchungen mit wiederholter oraler Verabreichung von Methylzinnverbindungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4. Toxizität von Methylzinnverbindungen nach wiederholter oraler Applikation

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Monomethylzinnverbindungen</b>			
<b>Ratte,</b> Wistar, 4 ♂, 4 ♀	<b>14 Tage,</b> 0, 50, 250, 750, 1500 mg MMTC/kg Futter (ca. 0, 5, 25, 75, 150 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 2,5; 12,4; 37, 74 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>99,72% MMTC + 0,21% DMTC</b>	<b>ca. 2,5 mg Sn/kg KG:</b> ♂: abs. Hodengew. ↓; ♀: Futteraufnahme ↑; <b>ca. 12,4 mg Sn/kg KG:</b> ♀: Futteraufnahme ↑, abs. Ovariengew. ↑; <b>ca. 37 mg Sn/kg KG:</b> Futteraufnahme ↓; ♂: KG ↓; ♀: abs. u. rel. Milzgew. ↓; <b>ca. 74 mg Sn/kg KG:</b> Futteraufnahme ↓; ♂: KG ↓, abs. Hoden- u. Milzgew. ↓, rel. Nieren- gew. ↓, abs. u. rel. Lebergew. ↓; ♀: abs. Ova- riengew. ↓, abs. u. rel. Milzgew. ↓; <i>Dosisfindungsstudie</i>	ORTEPA 2004
<b>Ratte,</b> Wistar, 10 ♂, 10 ♀	<b>90 Tage,</b> 0, 30, 150, 750 mg MMTC/kg Futter (♂: 0; 1,9; 9,8; 49,7 mg/kg KG u. Tag; ♀: 0; 2,1; 10,2; 53,6 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 0,9; 4,8; 24,6 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>99,72% MMTC + 0,21% DMTC</b>	<b>bis ca. 4,8 mg Sn/kg KG:</b> NOAEL; <b>ca. 24,6 mg Sn/kg KG:</b> <i>Hämatologie:</i> Prothrombinzeit ↓; ♂: MCV ↑, MCH ↑; ♀: Erythrozytenzahl ↑, Hämoglobin ↑, Hämatokrit ↑, abs. u. rel. Zahl d. Eosinophi- len ↓, Thrombozytenzahl ↓; <i>klin. Chemie:</i> AST ↑; ♂: ALP ↑, Albumin ↑, Harnstoff ↑, Kreatinin ↑, Cholesterin ↑, Phos- pholipide ↑, Chlorid ↑, Kalium ↓; ♀: Albumin/ Globulin-Verhältnis ↓, Bilirubin ↓; <i>Urinanalyse:</i> Volumen ↑, Dichte ↓, pH-Wert ↑, Kristalle ↑; <i>Verhaltenstests:</i> Hyperaktivität ↑; ♂: Griffstär- ke d. Vorderpfoten ↑, Spreizung d. Pfoten bei d. Landung ↑, Körpertemperatur ↑; <i>Organgew.:</i> abs. Nebennierengew. ↑, abs. u.	ORTEPA 2004

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
		rel. Nierengew. ↑, abs. u. rel. Thymusgew. ↓; ♂: rel. Nebennierengew. ↑, abs. u. rel. Milz- gew. ↓, abs. u. rel. Nebenhodengew. ↓; ♀: abs. u. rel. Hirngew. ↓; <i>Histopathologie:</i> Verlust d. Zellkörper neuro- naler Zellen in Pyramidalschicht des Hippo- campus CA1/2 bei 9/10 ♂ u. 10/10 ♀; Rinde/ Mark-Verhältnis im Thymus ↓ bei 6/10 ♂ u. 3/ 10 ♀; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futterraufnahme, Hämatologie, klin. Chemie, Urinanalytik, Ophthalmoskopie, Organgew., Histopathologie, Verhaltenstests (FOB, motorische Aktivität)	
<b>Ratte,</b> Wistar, 10 ♂, 10 ♀	<b>90 Tage,</b> 0, 20, 100, 500 mg MMTC + DMTC/kg Fut- ter (ca. 0; 1,5; 7,5; 37,5 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 0,8; 3,8; 18,9 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>78% MMTC + 22%</b> <b>DMTC,</b> (Substanzname: 1175-114)	<b>ca. 0,8 mg Sn/kg KG:</b> ♀: rel. Nierengew. ↑, leichte epitheliale Hyperplasie der Harnblase bei 2/9; <b>ca. 3,8 mg Sn/kg KG:</b> leichte bis moderate epitheliale Hyperplasie der Harnblase bei 3/9 ♂ u. 2/8 ♀; ♂: Urinvolumen ↓; ♀: relatives Thymusgewicht ↑; <b>ca. 18,9 mg Sn/kg KG:</b> Futterraufnahme u. KG ↓, Dichte d. Urins ↓, Zinnspiegel in Niere, Leber u. Femur ↑, leichte bis moderate epithe- liale Hyperplasie der Harnblase bei 9/9 ♂ u. 9/ 9 ♀, vergrößerte Zellkerne u. schaumiges Zy- toplasma d. Epithelzellen in den proximalen Nierentubuli bei 4/10 ♂ u. 1/10 ♀; ♂: Urinvo- lumen ↑; ♀: Phosphatkristalle im Urin ↑, rel. Nierengew. ↑; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futterraufnahme, Hämatologie, Blutchemie, Urinanalytik, Organgew., Histo- pathologie, Wassergehalt im Gehirn, Zinnge- halt in Gewebe u. Serum	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 d
<b>Ratte,</b> Wistar, 5 ♂, 5 ♀	<b>90 Tage,</b> 0, 100, 500, 2500 (ab 2. Woche 1500) mg <b>MMT</b> <b>(IOMA)</b> /kg Futter (ca. 0; 7,5; 37,5; 187,5 (112,5) mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 1,2; 6,0; 29,9 (18,0) mg Sn/kg KG u. Tag)	<b>ca. 1,2 mg Sn/kg KG:</b> NOAEL; <b>ca. 6,0 mg Sn/kg KG:</b> Harnstoff-Stickstoff im Blut ↑; <b>ca. 29,9/18,0 mg Sn/kg KG:</b> grün verfärbte Nieren, ♂: Harnstoff-Stickstoff im Blut ↑, rel. Thymus- u. Nierengew. ↑, histopathologische Veränderungen der Nieren (zystisch geweitete Tubuli mit eosinophilem Material, Grad u. Häufigkeit tubulärer Nephrose ↑); Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futterraufnahme, Hämatologie, klin. Chemie, Urinanalytik, Organgew., Histo- pathologie (nur Leber u. Nieren)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 h



## 34 Methylzinnverbindungen

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte</b> , k. w. A., 5 ♂, 5 ♀	<b>13 Wochen</b> , 0, 100, 500, 2500 mg/kg Futter (ca. 0; 7,5; 37,5; 187,5 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 1,9; 9,4; 47 mg Sn/kg KG u. Tag); höchste Dosierung nach 1 Wo. auf 1500 mg/kg Futter redu- ziert (ca. 112,5 mg/kg KG u. Tag bzw. 28,2 mg Sn/ kg KG u. Tag), <b>65% Bis[methylzinndi (IOMA)]sulfid + 35% Bis[dimethylzinn- (IOMA)]sulfid</b> , (Adva- stab TM 185)	<b>ca. 1,9 mg Sn/kg KG</b> : ♂: rel. Milzgew. ↑; <b>ca. 9,4 mg Sn/kg KG</b> : rel. Nierengew. ↑; Nie- ren: leichte bis mäßige tubuläre Dilatation bei 2/5 ♂ u. 3/5 ♀, leichte bis mäßige Degenera- tion u. Regeneration des Tubulusepithels bei 10/10; <b>ca. 47/28,2 mg Sn/kg KG</b> : Krämpfe, Tremor, Hyperaktivität, beschleunigte Atmung, Urin- flecken im Fell; KG u. Futteraufnahme ↓; Mortalität 100% innerhalb von 8 Wo.; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, Hämatologie, klin. Chemie, Urinanalyse, Organgew., Histo- pathologie (Leber, Nieren u. auffällige Orga- ne)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 a
<b>Ratte</b> , k. w. A., 5 ♂, 5 ♀	<b>13 Wochen</b> , 0, 100, 500, 2500 mg/kg Futter (ca. 0; 7,5; 37,5; 187,5 mg/kg KG u. Tag bzw. 0; 1,8; 8,8; 44,1 mg Sn/kg KG u. Tag); höch- ste Dosierung nach 1 Wo. auf 1500 mg/kg Futter re- duziert (ca. 112,5 mg/kg KG u. Tag bzw. 26,5 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>80% Bis[methylzinndi (IOMA)]sulfid + 20% Bis[dimethyl- zinn(IOMA)]sulfid</b> , (Ad- vastab TM-387)	<b>ca. 1,8 mg Sn/kg KG</b> : ♂: rel. Thymus- u. - Hodengew. ↓; <b>ca. 8,8 mg Sn/kg KG</b> : ♂: rel. Thymusgew. ↓; <b>ca. 44,1/26,5 mg Sn/kg KG</b> : ♂: rel. Hoden- gew. ↓; keine behandlungsbedingten histopa- thologischen Veränderungen, keine Mortalität; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, Hämatologie, klin. Chemie, Urinanalyse, Organgew., Histo- pathologie (Leber, Nieren u. auffällige Orga- ne)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 a
<b>Ratte</b> , Wistar, 20 ♂, 20 ♀	<b>2 Jahre</b> , 100 mg/kg Futter (ca. 5 mg/kg KG u. Tag bzw. 1,2 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>80% Bis[methylzinndi (IOMA)]sulfid + 20% Bis[dimethyl- zinn(IOMA)]sulfid</b> , (Ad- vastab TM-387)	<b>ca. 1,2 mg Sn/kg KG</b> : keine expositionsabh. Veränderungen bei den Körper- od. Organ- gew., keine makroskopischen u. histologi- schen Veränderungen; Untersuchungsumfang: Körpergew., Organ- gew., Histopathologie	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1976 f

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> k. w. A., 10 ♂, 10 ♀	<b>13 Wochen,</b> 0, 30, 100, 300, 1000 mg/ kg Futter (ca. 0; 2,3; 7,5; 22,5; 75 mg/kg KG u. Tag bzw. 0; 0,4; 1,3; 3,8; 12,8 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>70% Bis[methylzinndi(2- mercaptoethyloleat)]sulfid + 30% Bis[dimethylzinn(2- mercaptoethyloleat)]sulfid</b>	<b>bis ca. 3,8 mg Sn/kg KG:</b> NOAEL; <b>ca. 12,8 mg Sn/kg KG:</b> ♂: Futteraufnahme u. Wachstum ↓; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, klin. Chemie, Urinanalyse, Organgew., Histopathologie	Summer et al. 2003
<b>Ratte,</b> Wistar, 10 ♂, 10 ♀	<b>13 Wochen,</b> 0, 100, 300, 1500 mg/kg Futter (ca. 0; 7,5; 22,5; 112,5 mg/kg KG u. Tag bzw. 0; 1,2; 3,6; 18,1 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>80% Bis[methylzinndi (2-mercaptoethyloleat)] sulfid + 20% Bis[dime- thylzinn(2-mercaptoe- thyloleat)]sulfid</b> , (Adva- stab TM-592)	<b>ca. 1,2 mg Sn/kg KG:</b> Zinngehalt in Leber, Nieren u. Femur ↑; ♂: leichte epitheliale Hy- perplasie der Harnblase bei 1/10; <b>ca. 3,6 mg Sn/kg KG:</b> Zinngehalt in Leber, Nieren u. Femur ↑; leichte epitheliale Hyper- plasie der Harnblase bei 4/10 ♂ u. 2/9 ♀; ♀: Blutglukose ↑; ALT ↓; <b>ca. 18,1 mg Sn/kg KG:</b> Futteraufnahme ↓; Hä- moglobin, Hämatokrit u. Erythrozyten ↑; Blut: Glukose, AST u. ALP ↑, ALT ↓; Urin: Trübung ↑, pH ↑, Phosphatkristalle ↑, Volumen ↑, spez. Dichte ↓; Zinngehalt in Leber, Nieren u. Femur ↑; rel. Nierengew. ↑, rel. Thymusgew. ↓; histo- pathologische Veränderungen der Nieren (ver- größerte Zellkerne u. schaumiges Zytoplasma in Epithelzellen der proximalen Tubuli) bei 5/10 ♂ u. 5/10 ♀; leichte epitheliale Hyperplasie der Harnblase bei 8/10 ♂ u. 6/10 ♀; ♂: KG ↓; Blut: Harnstoff-Stickstoff ↑, Nebennierengew. ↑; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, Hämatologie, klin. Chemie, Urinanalyse, Organgew., Histopatholo- gie, Wassergehalt im Gehirn, Zinngehalt in Or- ganen u. Serum	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 e
<b>Ratte,</b> k. w. A., 10 ♂, 10 ♀, neonatal	<b>13 Wochen,</b> 0, 30, 100, 300, 1000 mg/ kg Futter (ca. 0; 2,3; 7,5; 22,5; 75 mg/kg KG u. Tag bzw. 0; 0,3; 1,1; 3,4; 11,4 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>90% Bis[methylzinndi (2-mercaptoethyloleat)] sulfid + 10% Bis[dime- thylzinn(2-mercaptoe- thyloleat)]sulfid</b>	<b>bis ca. 3,4 mg Sn/kg KG:</b> ♀: KG ↓; NOAEL; <b>ca. 11,4 mg Sn/kg KG:</b> KG ↓, Niere: Gew. ↑, degenerative u. regenerative Veränderungen; ♂: Lebergew. ↑; ♀: anormales Verhalten (k. w. A.), Thymusgew. ↓, Nebennierengew. ↑; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, klin. Chemie, Urinanalyse, Organgew., Histopathologie (wich- tigste Organe, k. w. A.)	Summer et al. 2003

## 36 Methylzinnverbindungen

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, 20 ♂, 20 ♀	<b>2 Jahre,</b> 0, 100 mg/kg Futter (ca. 0; 5 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 0,8 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>75% Bis[methylzindi(2- mercaptoethyloleat)]sulfid</b> <b>+ 25% Bis(dimethylzinn</b> <b>(2-mercaptoethyloleat)]</b> <b>sulfid,</b> (Advastab TM-692)	<b>ca. 0,8 mg Sn/kg KG:</b> Mortalität 4/40 (Kon- trolle 8/40), keine auffälligen makroskopi- schen od. histologischen Befunde; Untersuchungsumfang: Körpergew., Organ- gew., Histopathologie	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 c, f
<b>Dimethylzinnverbindungen</b>			
<b>Ratte,</b> Wistar, 10 ♀	<b>10 Tage,</b> 0, 5, 10, 15, 20 mg <b>DMTC/kg KG</b> u. Tag bzw. 0; 2,7; 5,4; 8,1; 10,8 mg Sn/kg KG u. Tag, Schlundsonde, <b>&gt;99,0% DMTC</b>	<b>bis 5,4 mg Sn/kg KG:</b> NOAEL; <b>8,1 mg Sn/kg KG:</b> KG-Zunahme ↓, Thymus- gew. ↓; <b>10,8 mg Sn/kg KG:</b> Piloarreaktion, Ataxie, Verfärbungen an Nase u. Augen, Tremor, Krämpfe; Mortalität 2/10; siehe auch Abschnitt 5.5.2	Noda 2001
<b>Ratte,</b> Long- Evans, 4 ♂, 4 ♀; PND 2–29	<b>28 Tage,</b> 0, 3, 10, 35 mg <b>DMTB/</b> kg KG u. Tag bzw. 0; 1,2; 3,9; 12,2 mg Sn/kg KG u. Tag	<b>12,2 mg Sn/kg KG:</b> KG um 15–20% ↓; keine Mortalität, keine pathologischen Befunde bei licht- u. elektronenmikroskopischer Untersu- chung; Untersuchungsumfang: Körpergew., Zinnge- halt in Blut u. Geweben, Histopathologie (ZNS, Leber, Nieren)	Mushak et al. 1982
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, 15 ♂, 15 ♀; zusätzlich 15 ♂, 15 ♀ für Neuro- toxizität	<b>90 Tage,</b> 0, 25, 75, 200 mg <b>DMTC/l</b> Trinkwasser (♂: 0; 1,6; 5,2; 15,5 mg/kg KG u. Tag; ♀: 0; 2,2; 6,7; 19,4 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 0,9; 2,8; 8,3 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>90% DMTC + 10%</b> <b>MMTC</b>	<b>ca. 0,9 mg Sn/kg KG:</b> Wasseraufnahme ↓, neuropathologische Läsionen (Vakuolisierung der weißen Substanz in Gehirn u. Rücken- mark); ♂: Futteraufnahme ↓; ♀: Albumin ↓, abs. u. rel. Nierengew. ↑; <b>ca. 2,8 mg Sn/kg KG:</b> Wasseraufnahme ↓, lymphoide Atrophie des Thymus; ♂: Mortali- tät (1/15), Futteraufnahme ↓, Körpergewicht ↓, abs. u. rel. Thymusgew. ↓, abs. Herzgew. ↓, Ataxie u. ungewöhnliche Bewegung der Hinter- beine (1/15), kleiner Thymus, Vakuolisie- rung der weißen Substanz des Gehirns (1/15); ♀: motorische Aktivität ↓, Albumin u. Ge- samtprotein ↓, abs. u. rel. Nierengew. ↑, Auf- richtreflex ↓, Körpertemperatur ↓, Vakuolisie- rung der weißen Substanz von Gehirn (3/15) u. Rückenmark (1/15), Tremor u. Krämpfe (k. w. A.); <b>ca. 8,3 mg Sn/kg KG:</b> Studienabbruch wegen Mortalität (7 ♂, 21 ♀) nach 6 Wo.; Körperge- wicht ↓, Futter- u. Trinkwasseraufnahme ↓,	Elf Ato- chem North America Inc 1997; OECD 2006 b

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
		Läsionen in Gehirn u. Rückenmark (ventrikuläre Dilatation, neuronale Nekrose, Vakuolisierung d. weißen Substanz), kleiner Thymus u. kleine Milz, ausgemergelter Körper, Dilatation d. Verdauungstrakts, verfärbter Darminhalt, verfärbte Areale auf Magen u. Lungen; ♂: Harnstoff-Stickstoff im Blut ↑, Kreatinin- u. Phosphorgehalt ↑, Kaliumgehalt ↓, Thymusgew. ↓, ataxischer Gang, Tremor u. Kieferkrämpfe (1/15), gekrümmte Haltung (1/15); ♀: Aufrichtreflex ↓, Griffstärke der Hinterpfoten ↓, Körpertemperatur ↓, Tremor u. klonische Krämpfe (3/15), Ataxie u. rote Flüssigkeit im Urogenitalbereich (1/15); Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, Ophthalmoskopie, Hämatologie, klin. Chemie, Urinanalytik, Organengew., Histopathologie (auch Reproduktionsorgane), Neuropathologie, Verhaltenstests (FOB, motorische Aktivität)	
<b>Ratte,</b> Wistar, 10 ♂, 10 ♀; zusätzlich 6 ♂, 6 ♀ für Neuro- patho- logie	<b>13 Wochen,</b> 0, 1, 6, 15, 200 mg/kg Futter (♂: 0; 0,06; 0,39; 0,98; 16,81 mg/kg KG u. Tag; ♀: 0; 0,07; 0,41; 1,02; 17,31 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 0,03; 0,2; 0,5; 8,5 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>63,5% DMTC + 33,5% MMTC</b>	<b>bis ca. 0,5 mg Sn/kg KG:</b> NOAEL; <b>ca. 8,5 mg Sn/kg KG:</b> Studienabbruch nach 4 Wo. wegen Mortalität; submeningeales Ödem im Gehirn bei 7/10 ♂ u. 4/10 ♀, multifokaler Zelltod im Gehirn bei 10/10 ♂ u. 10/10 ♀, Tubuluserweiterung der Nieren bei 9/10 ♂ u. 5/10 ♀, Akkumulation von braunem Pigment in der Milz ↓ bei 10/10 ♂ u. 10/10 ♀, schwere neurologische u. verhaltenstoxikologische Veränderungen (Tremor, Krämpfe, verstärktes Fußspiel, kauernde Haltung), mikroskopische Veränderungen im Gehirn (Neuronenuntergang in verschiedenen Regionen); ♀: kleiner Thymus u. kleine Milz, Thymus: corticomedulläre Blutungen bei 4/9, leichte bis schwere kortikale Lymphodepletion bei 6/9; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, Ophthalmoskopie, Hämatologie, klin. Chemie, Urinanalyse, Organengew., Histopathologie, Neuropathologie, Verhaltenstests (FOB, motorische Aktivität)	OECD 2006 b; Rohm and Haas Co 2000
<b>Ratte,</b> CD, 10 ♂, 10 ♀	<b>13 Wochen,</b> 0, 25, 75, 150 mg <b>DMT</b> ( <b>IOMA</b> ) <sub>2</sub> /kg Futter (ca. 0; 1,9; 5,6; 11,3 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 0,4; 1,2; 2,4 mg Sn/kg KG u. Tag); höchste Dosisgrup-	<b>ca. 0,4 mg Sn/kg KG:</b> Wachstum u. Futteraufnahme normal; ♂: abs. u. rel. Nierengew. ↑, rel. Milzgew. ↓; <b>ca. 1,2 mg Sn/kg KG:</b> Wachstum u. Futteraufnahme bis 6. Wo. normal, Anorexie ab 7. Wo., Auszehrung, Tremor, Hypersensitivität gegen Stimuli, schnelle od. flache Atmung,	Summer et al. 2003; Witco Chemical Corporation 1973 a, b



## 38 Methylzinnverbindungen

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
	pe nach 2 Wo. auf 5 mg/kg Futter verringert (ca. 0,4 mg/kg KG u. Tag bzw. 0,09 mg Sn/kg KG u. Tag)	Depression, verminderte Reflexe, Piloarrektion, blutfarbene Färbungen um Nase u. Augen, krampfartige Bewegungen, ungepflegtes Fell, Mortalität 20/20, Hyperämie von Lunge, Nieren, Nebennieren, Darm u. Peritoneum; Nieren: ausgeprägte Tubulusnekrose, Milz: Depletion der roten Pulpa; <b>ca. 2,4 (erste 2 Wo.) bzw. 0,09 mg Sn/kg KG:</b> Wachstumshemmung (erste 2 Wo.), Mortalität 7/20, ♂: abs. u. rel. Nierengew. ↑; ♀: KG sign. ↑, abs. Gew. von Leber, Nieren, Milz u. Nebennieren ↑, abs. u. rel. Ovariengew. ↓; Nieren: leichte bis mäßige Tubulusnekrose (♂ u. ♀); Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, Hämatologie, Urinanalyse, Organgew., Histopathologie	
<b>Ratte,</b> CD, 15 ♂, 15 ♀	<b>13 Wochen,</b> 0; 0,1; 1,0; 10,0 mg <b>DMT (IOMA)<sub>2</sub></b> /kg Futter (ca. 0; 0,0075; 0,075; 0,75 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 0,002; 0,02; 0,2 mg Sn/kg KG u. Tag)	<b>bis ca. 0,2 mg Sn/kg KG:</b> NOAEL; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, Hämatologie, Urinanalyse, Organgew., Histopathologie	Witco Chemical Corporation 1975 a, b
<b>Ratte,</b> Long-Evans, 5 ♂, 5 ♀	<b>13 Wochen,</b> 0, 100, 500, 2500 mg/kg Futter (ca. 0; 7,5; 37,5; 187,5 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 1,5; 7,5; 37,5 mg Sn/kg KG u. Tag); höchste Dosierung nach 1 Wo. auf 1500 mg/kg Futter reduziert (ca. 112,5 mg/kg KG u. Tag bzw. 22,5 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>95% DMT(IOMA)<sub>2</sub> + 5% MMT(IOMA)<sub>3</sub>,</b> (Advastab TM-181)	<b>ca. 1,5 mg Sn/kg KG:</b> ♂: Leber: geringe Gallengangsproliferation (2/5), geringe Hepatozytomegalie (2/5); Niere: geringe Nephritis (1/5), geringe Mineralisierung im Tubulus (1/5); ♀: Blut: Harnstoff-Stickstoff ↑, ALT ↑; <b>ca. 7,5 mg Sn/kg KG:</b> Blut: Harnstoff-Stickstoff ↑, ALP ↑; Leber: geringe bis leichte Hepatozytomegalie bei 5/5 ♂ u. 1/5 ♀; Niere: rel. Gew. ↑, Nephritis leicht bis stark bei 5/5 ♂ u. gering bis leicht bei 4/5 ♀, leichte Mineralisierung im Tubulus 2/5 ♂ u. 1/5 ♀, Regeneration Tubulusepithel leicht bis stark bei 5/5 ♂ u. gering bis leicht bei 3/5 ♀; ♂: Leber: geringe bis mäßige Gallengangsproliferation (3/5), Niere: leichte bis mäßige Tubulusdilatation (3/5); ♀: Blut: ALT ↑; rel. Leber- u. Nebennierengew. ↑; Leber: leichte diffuse Vakuolisierung (2/5); <b>ca. 37,5/22,5 mg Sn/kg KG:</b> gekrümmte Haltung, Hyperaktivität, Tremor, Exophthalmus, Blutkrusten an der Nase, erschwerte Atmung, Urinflecken im Fell, Mortalität 100% nach 19 Tagen; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, Hämatologie, klin. Chemie, Urinanalyse, Organgew., Histopathologie (Leber, Nieren u. auffällige Organe)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 a

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, 10 ♂, 10 ♀	<b>3 Wochen,</b> 0, 100, 500 mg/kg Futter (ca. 0, 10, 50 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 2,0; 10,0 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>75% DMT(IOMA)<sub>2</sub> + 25% MMT(IOMA)<sub>3</sub>,</b> (Advastab TM-181 FS)	<b>ab ca. 2 mg Sn/kg KG:</b> Zinngehalt in Nieren u. Blut leicht ↑; <b>ca. 10 mg Sn/kg KG:</b> KG u. Futteraufnahme ↓, rel. Nierengew. ↑, Zinngehalt im Blut deut- lich, in Leber, Knochen u. Gehirn leicht ↑; ♂: Futtereffizienz ↓; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, Organgew., Zinn- gehalt in Organen	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 i
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, 5 ♂, 5 ♀	<b>13 Wochen,</b> 0, 100, 500, 2500 mg/kg Futter (ca. 0; 7,5; 37,5; 187,5 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 1,5; 7,5; 37,5 mg Sn/kg KG u. Tag); höchste Dosierung nach 1 Wo. auf 1500 mg/kg Futter reduziert (ca. 112,5 mg/kg KG u. Tag bzw. 22,5 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>75% DMT(IOMA)<sub>2</sub> + 25% MMT(IOMA)<sub>3</sub>,</b> (Advastab TM-181 FS)	<b>ca. 1,5 mg Sn/kg KG:</b> ♀: Nieren: leichte Tu- bulusdilatation (3/5), geringe bis mäßige Mi- neralisierung (5/5); <b>ca. 7,5 mg Sn/kg KG:</b> ♂: Blut: Harnstoff- Stickstoff ↑, ALP ↑; Nieren: geringe bis starke Regeneration des Epithels u. interstitielle Nephritis bei 5/5, leichte bis starke Tubulusdi- latation u. geringe bis mäßige Mineralisierung bei 4/5; ♀: geringe Mineralisierung bei 3/3; <b>ca. 37,5/22,5 mg Sn/kg KG:</b> gekrümmte Hal- tung, Hyperaktivität, Tremor, Blutkrusten an der Nase, Urinflecken im Fell, Mortalität 5/5 ♂ u. 4/5 ♀; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, Hämatologie, klin. Chemie, Urinanalyse, Organgew., Histo- pathologie (Leber, Nieren u. auffällige Organe)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1972
<b>Ratte,</b> Wistar, 10 ♂, 10 ♀	<b>13 Wochen,</b> 0, 10, 30, 100, 300 mg/kg Futter (ca. 0; 0,75; 2,3; 7,5; 22,5 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 0,15; 0,46; 1,5; 4,5 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>75% DMT(IOMA)<sub>2</sub> + 25% MMT(IOMA)<sub>3</sub>,</b> (Advastab TM-181 FS)	<b>bis ca. 1,5 mg Sn/kg KG:</b> NOAEL; <b>ca. 4,5 mg Sn/kg KG:</b> Urin: spez. Gew. ↓, Nieren: kalzifizierte zelluläre Debris im Tubu- luslumen, tubuläre Regeneration; ♂: Blutsalbu- min ↓; ♀: Futteraufnahme u. KG leicht ↓, Hä- moglobin leicht ↑, Blutserum: ALP ↑, AST ↓, Urin: Harnzylinder, Nieren: rel. Gew. ↑, Epi- thelzellnekrose bei 3/5; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, Hämatologie, klin. Chemie, Urinanalyse, Organgew., Histo- pathologie	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 g
<b>Ratte,</b> Wistar, 20 ♂, 20 ♀	<b>2 Jahre,</b> 100 mg/kg Futter (ca. 5 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 1,0 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>75% DMT(IOMA)<sub>2</sub> + 25% MMT(IOMA)<sub>3</sub>,</b> (Advastab TM-181 FS)	<b>ca. 1 mg Sn/kg KG:</b> Mortalität 2/40, keine ex- positionsabh. Veränderungen bei den Körper- od. Organgew., keine makroskopischen u. his- tologischen Befunde; Untersuchungsumfang: Körpergew., Organ- gew., Histopathologie	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1976 e; Nordenhäll et al. 1994

## 40 Methylzinnverbindungen

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte</b> , k. w. A., 10 ♂, 10 ♀	<b>13 Wochen</b> , 0, 100, 300, 1000 mg/kg Futter (ca. 0; 7,5; 22,5; 75 mg/kg KG u. Tag bzw. 0; 1,0; 3,0; 10,1 mg Sn/kg KG u. Tag), <b>80% DMT(2-mercapto- ethyleat)<sub>2</sub> + 20% MMT (2-mercaptoethyleat)<sub>3</sub></b>	<b>bis ca. 3,0 mg Sn/kg KG</b> : NOAEL; <b>ca. 10,1 mg Sn/kg KG</b> : ♂: KG transient ↓, Schilddrüsen- u. Nierengew. ↑; ♀: mikroskopi- sche Veränderungen der Nieren (k. w. A.); Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, klin. Chemie, Urinalyse, Organgew., Histopathologie (wichtigste Organe, k. w. A.)	Summer et al. 2003
<b>Trimethylzinnverbindungen</b>			
<b>Ratte</b> , Wistar, 4 ♂	<b>3 Tage</b> , 0, 3, 6, 10 mg <b>TMTC/kg</b> KG u. Tag bzw. 0; 1,8; 3,6; 6,0 mg Sn/kg KG u. Tag, in Erdnussöl, Schlundsonde	<b>1,8 mg Sn/kg KG</b> : Urin: Volumen ↑ (ab 24 h p.a.), pH-Wert ↑; Nierentubulus: zelluläre Va- kuolisierung, Bürstensaumverluste, luminale Dilatation; <b>3,6 mg Sn/kg KG</b> : Urin: Volumen ↑ (ab 6 h p.a.), pH-Wert ↑; Wasseraufnahme ↑ (ab 48 h p.a.), rel. Nierengew. 18% ↑; Nierentubulus: zelluläre Degeneration u. Regeneration, Dila- tation; <b>6,0 mg Sn/kg KG</b> : Urin: Volumen ↑ (ab 3 h p.a.), pH-Wert ↑, flockige Präzipitate; Wasser- aufnahme ↑ (ab 24 h p.a.), KG 23% ↓, rel. Nierengew. 57% ↑, Nierentubulus: Nekrose, Regeneration, hyaline Harnzylinder; Untersuchungsumfang: Wasseraufnahme, Kör- pergewicht, Urinparameter, Histopathologie (nur Nieren)	Opacka und Sparrow 1985
<b>Ratte</b> , Long- Evans, ♂, ♀ (k. w. A.)	<b>14 Tage</b> , 0, 1 mg <b>TMTOH/kg</b> KG u. Tag (ca. 0; 0,7 mg Sn/ kg KG u. Tag), Schlund- sonde	<b>0,7 mg Sn/kg KG</b> : KG ↓ (nach 10–12 Tagen), hohe Aggressivität, Selbstverstümmelung, nekrotische Neurone (vor allem in Neocortex u. piriformer Cortex, aber auch in Hippocampus, Basalganglien, Hirnstamm, Rückenmark, Spinalganglien); Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergewicht, Histopathologie (ZNS, Leber, Nieren)	Bouldin et al. 1981
<b>Ratte</b> , Wistar, 10 ♂	<b>14 Tage</b> , 0, 5, 15, 50, 150 mg <b>TMTC/kg</b> Futter (ca. 0; 0,5; 1,5; 5,0; 15,0 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 0,3; 0,9; 3,0; 8,9 mg Sn/ kg KG u. Tag)	<b>ca. 0,3 mg Sn/kg KG</b> : KG um 8% ↓, keine Organgewichtsveränderungen, keine neurona- le Degeneration; <b>ca. 0,9 mg Sn/kg KG</b> : Mortalität (2/10), keine Gewichtszunahme bei überlebenden Tieren, rel. Gew. von Thymus u. Milz ↓, rel. Gew. von Nieren, Nebennieren u. Hoden ↑, Futter- aufnahme um 40% ↓, ausgeprägte neuronale Schädigung in Hippocampus u. Riechrinde (piriformer Cortex);	Snoeij et al. 1985

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
		<b>ab ca. 3 mg Sn/kg KG:</b> Studienabbruch wegen Mortalität aller Tiere innerhalb weniger Tage; Untersuchungsumfang: Körpergew., Futteraufnahme, Organgew. (Thymus, Milz, Leber, Nieren, Nebennieren, Gehirn u. Hoden), Wassergehalt im Gehirn, Histopathologie	
<b>Ratte,</b> Alpk: APfSD, 12 ♂, 12 ♀	<b>22–25 Tage,</b> 0, 8 mg <b>TMTC</b> /kg Futter (ca. 0; 0,8 mg <b>TMTC</b> /kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 0,5 mg Sn/kg KG u. Tag)	<b>ca. 0,5 mg Sn/kg KG:</b> Aggressivität (insbes. ♂), ab 22. Tag: Piloarrektion, Inkontinenz, gekrümmte Haltung, Tremor, Krämpfe; neuronale Nekrose (Hippocampus, Cortex piriformis, Amygdala u. Tuberculum olfactorium), leichte Degeneration motorischer Neurone im Ventralhorn des Rückenmarks; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., FOB (Griffstärke, Spreizung d. Pfoten bei d. Landung, Schreckreflex), motorische Aktivität, Histopathologie (Gehirn, Rückenmark, Trigemininalganglien, Spinalganglien, Musculus gastrocnemius, Nervus ischiadicus, Nervus suralis, Nervus tibialis)	Allen et al. 1994
<b>Ratte,</b> Long- Evans, 4 ♂, 4 ♀, neonatal PND 2–29	<b>28 Tage,</b> 0; 0,1; 0,3; 1; 3 mg <b>TMTOH</b> /kg KG u. Tag bzw. 0; 0,07; 0,2; 0,66; 2 mg Sn/kg KG u. Tag	<b>0,07 mg Sn/kg KG:</b> NOAEL; <b>0,2 mg Sn/kg KG:</b> KG um 10–20% ↓; keine Mortalität, keine pathologischen Befunde bei lichtmikroskopischer Untersuchung; <b>0,66 mg Sn/kg KG:</b> KG um 20–40% ↓; Tremor, Mortalität 16/24, pathologische Befunde in Hippocampus u. Cortex piriformis (Neuronenverlust, Nekrose); <b>2 mg Sn/kg KG:</b> Tremor u. Krämpfe, Mortalität nach 5–10 Dosierungen, pathologische Befunde in Hippocampus u. Cortex piriformis (Neuronenverlust, Nekrose); Untersuchungsumfang: Körpergew., Zinngehalt in Blut u. Geweben, Histopathologie (ZNS, Leber, Nieren)	Mushak et al. 1982
<b>Ratte,</b> Wistar, 28–32 ♂	<b>4 Wochen,</b> 4 mg <b>TMTC</b> /kg KG (bzw. 2,4 mg Sn/kg KG), einmal wöchentlich, in Erdnussöl, Schlundsonde	<b>2,4 mg Sn/kg KG:</b> Tremor, Krämpfe, aggressives Verhalten, Mortalität (7/28); Gehirn: leichte Schwellung, neuronale Zellschädigungen am Hippocampus, Cortex piriformis, Amygdala u. Neocortex; Hydronephrose u. vakuoläre Degeneration der Nierentubuli; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Histopathologie (Organe, Nervengewebe), Bestimmung von Trimethylzinn in Blut u. Gehirn	Brown et al. 1979



## 42 Methylzinnverbindungen

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, 10 ♂	<b>1 bis 5 Wochen,</b> 0, 4 mg <b>TMTC</b> /kg KG (bzw. 0; 2,4 mg Sn/kg KG), einmal wöchentlich, in Erdnussöl, Schlundsonde	<b>2,4 mg Sn/kg KG:</b> Tremor (ab 3 Wo.), Krämpfe (ab 4 Wo.), KG ↓ (ab 3 Wo.), Mortalität 40% nach 4 Wo.; DNA-Gehalt im Hippocampus ↑ nach 1 Wo., ↓ ab 3. Wo.; β-Glucuronidase ↑ nach 3 u. 4 Wo. in Hippocampus, Medulla oblongata u. Cerebellum; β-Galactosidase ↓ in Hippocampus nach 2 Wo., ↑ in Medulla oblongata nach 3 Wo., unverändert in Cerebellum; Histopathologie: Verlust von Neuronen im Hippocampus; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Histopathologie (ZNS), lysosomale Enzyme u. DNA-Gehalt im Gehirn	Rose et al. 1984
<b>Ratte,</b> Wistar, 10 ♂, 10 ♀	<b>13 Wochen,</b> 0, 3, 10 mg <b>TMT</b> ( <b>IOMA</b> )/kg Futter (ca. 0; 0,225; 0,75 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 0,075; 0,25 mg Sn/kg KG u. Tag)	<b>ca. 0,075 mg Sn/kg KG:</b> Zinngehalt im Blut ↑; Niere: geringe Hypertrophie d. Tubuluszellen bei 3/10 ♂, geringe Nekrose der Tubulusepithelzellen bei 3/10 ♂ u. 2/10 ♀, geringgradige tubuläre Regeneration bei 10/10 ♂ u. 4/10 ♀; <b>ca. 0,25 mg Sn/kg KG:</b> Blut: ALP ↑; Urin: AST ↑; Zinngehalt im Blut ↑; Niere: rel. Gew. ↑, leichte bis mäßige Hypertrophie d. Tubuluszellen bei 8/10 ♂ u. 5/10 ♀, leichte bis mäßige Nekrose der Tubulusepithelzellen bei 9/10 ♂ u. 4/10 ♀, geringgradige bis starke tubuläre Regeneration bei 10/10 ♂ u. 5/10 ♀; ♂: KG ↓, Futteraufnahme ↓, Futtereffizienz ↓; Dichte des Urins ↓; rel. Lebergew. ↑; ♀: eosinophile Leukozyten ↓; Zinngehalt in Leber u. Knochen ↑; Nekrose pyramidaler Neuronen im Hippocampus bei 2/10; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, Hämatologie, klin. Chemie, Urinanalyse, Organengew., Histopathologie	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 c
<b>Ratte,</b> Wistar, 10 ♂, 10 ♀	<b>13 Wochen,</b> 0; 0,1; 0,3; 1; 3 mg <b>TMT</b> ( <b>IOMA</b> )/kg Futter (ca. 0; 0,0075; 0,0225; 0,075; 0,225 mg/kg KG u. Tag bzw. ca. 0; 0,003; 0,008; 0,025; 0,075 mg Sn/kg KG u. Tag)	<b>ca. 0,003 mg Sn/kg KG:</b> NOEL; <b>ca. 0,008 mg Sn/kg KG:</b> ♂: rel. Lebergew. ↑; <b>ca. 0,025 mg Sn/kg KG:</b> ♂: rel. Nierengew. ↑ (noch nicht sign.), rel. Lebergew. ↑; NOAEL; <b>ca. 0,075 mg Sn/kg KG:</b> Nieren: leichte Nekrose der Tubulusepithelzellen bei 4/10 ♂ u. 1/10 ♀, tubuläre Regeneration bei 8/10 ♂ u. 5/10 ♀; ♂: rel. Nierengew. ↑, rel. Lebergew. ↑; Untersuchungsumfang: klin. Beobachtungen, Körpergew., Futteraufnahme, Hämatologie, klin. Chemie, Urinanalyse, Organengew., Histopathologie (nur Nieren u. Gehirn)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 c

ALP: alkalische Phosphatase; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; FOB: „functional observation battery“; MCH: mittleres korpuskuläres Hämoglobin; MCV: mittleres Erythrozyteneinzolvolumen

Die Zwei-Jahre-Studien (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1976 e, f, 1978 c) sind durch das experimentelle Design in ihrer Aussagekraft stark limitiert (geringe Tierzahl, nur eine Dosisgruppe) und können deshalb nicht zur Bewertung herangezogen werden. Für die Monomethylzinnverbindungen liegt eine orale 90-Tage-Studie mit **MMTC** an der Ratte vor, bei der ein NOAEL von ca. 4,8 mg Zinn/kg KG und Tag ermittelt wurde (ORTEPA 2004). In einer weiteren 90-Tage-Fütterungsstudie mit **MMT(IOMA)<sub>3</sub>** liegt der NOAEL bei der Ratte bei ca. 1,2 mg Zinn/kg KG. Der LOAEL dieser Studie liegt bei ca. 6,0 mg Zinn/kg KG und Tag (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 h). Im Fall von Mono- und Dimethylzinnmischungen scheint die Toxizität mit zunehmendem Anteil an Dimethylzinn in der Testsubstanz anzusteigen. In einer 13-Wochen-Studie mit einer Mischung aus 78% **MMTC** und 22% **DMTC** wurden bei weiblichen Ratten ab der niedrigsten Dosis von ca. 0,8 mg Zinn/kg KG noch erhöhte relative Nierengewichte und eine leichte epitheliale Hyperplasie der Harnblase festgestellt (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 d). Diese Wirkung lässt sich vermutlich auf den hohen Anteil an DMTC in der Testsubstanz zurückführen.

Werden nur die Studien betrachtet, in denen überwiegend Dimethylzinnverbindungen eingesetzt worden sind, stellen zwei orale 90-Tage-Studien an Ratten die wichtigsten

Tab. 5. Wesentliche Studien zur Bewertung der Methylzinnverbindungen (90 Tage, Ratte)

Testsubstanz	Bewertung	Dosierung	Literatur
<b>Monomethylzinnverbindungen</b>			
MMTC 99,7%	NOAEL	ca. 4,8 mg Sn/kg KG	ORTEPA 2004
MMTC 78%, DMTC 22%	LOAEL	ca. 0,8 mg Sn/kg KG (ca. 0,18 mg Sn/kg KG bezogen auf DMTC-Anteil)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 d
MMT(IOMA) <sub>3</sub>	NOAEL	ca. 1,2 mg Sn/kg KG	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 h
MMT(IOMA) <sub>3</sub>	LOAEL	ca. 6 mg Sn/kg KG	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 h
<b>Dimethylzinnverbindungen</b>			
DMTC 63%, MMTC 33%	NOAEL	ca. 0,5 mg Sn/kg KG (ca. 0,3 mg Sn/kg KG bezogen auf DMTC-Anteil)	Rohm and Haas Co 2000
DMTC 90%, MMTC 10%	LOAEL	ca. 0,9 mg Sn/kg KG	Elf Atochem North America Inc 1997
DMT(IOMA) <sub>2</sub>	NOAEL	ca. 0,2 mg Sn/kg KG	Witco Chemical Corpo- ration 1975 a, b
DMT(IOMA) <sub>2</sub>	LOAEL	ca. 0,4 mg Sn/kg KG	Witco Chemical Corpo- ration 1973 a, b
<b>Trimethylzinnverbindungen</b>			
TMT(IOMA)	NOAEL	ca. 0,025 mg Sn/kg KG	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 c
TMT(IOMA)	LOAEL	ca. 0,075 mg Sn/kg KG	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 c

## 44 Methylzinnverbindungen

Studien dar. Die beiden Studien ergänzen sich und zeigen Effekte zwischen NOAEL und Letalität. Neurotoxische Effekte wurden jeweils bei der höchsten Dosis (200 mg **DMTC**/l Trinkwasser bzw. 200 mg **DMTC**/kg Futter) beobachtet. Die Fütterungsstudie ergab einen neuropathologischen NOAEL von ca. 0,5 mg Zinn/kg KG und Tag (Rohm and Haas Co 2000). Bezogen auf den Anteil an **DMTC** von 63,5% lag der NOAEL bei ca. 0,3 mg Zinn/kg KG und Tag, der LOAEL bei ca. 8,5 mg Zinn/kg KG und Tag. Aus der Trinkwasserstudie (Elf Atochem North America Inc 1997) war kein NOAEL abzuleiten, hier war der Anteil an **DMTC** mit 90% im Vergleich zur Fütterungsstudie mit 63,5% höher. Der LOAEL lag bei ca. 0,9 mg Zinn/kg KG und Tag. Nach 13-wöchiger Exposition gegen **DMT(IOMA)<sub>2</sub>** im Futter wurde bei CD-Ratten ein NOAEL von ca. 0,2 mg Zinn/kg KG und Tag ermittelt (Witco Chemical Corporation 1975 a, b). Der LOAEL war bei ca. 0,4 mg Zinn/kg KG und Tag (Witco Chemical Corporation 1973 a, b).

Die Toxizität der Trimethylzinnverbindungen, die als Kontaminationen (typischerweise <0,1%) in den Mono- und Dimethylzinnverbindungen vorkommen, ist deutlich höher. Aus einer 13-Wochen-Fütterungsstudie an der Ratte mit **TMT(IOMA)** liegt ein LOAEL von ca. 0,075 mg Zinn/kg KG für Nierentoxizität vor. Der NOAEL in dieser Studie ist bei ca. 0,025 mg Zinn/kg KG (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 c). In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der für die Bewertung entscheidenden Studien aus Tabelle 4 nochmals zusammengefasst.

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Nach täglicher dermaler Verabreichung von 80 mg **DMTC**/kg KG an drei männliche Ratten für die Dauer von fünf Tagen wurden Nekrosen der oberen Hautschichten beobachtet. Die Tiere zeigten einen leichten Gewichtsverlust (Barnes und Stoner 1958).

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

Die Studien zu den hautreizenden Effekten der Methylzinnverbindungen sind in Tabelle 6 zusammenfassend wiedergegeben.

**MMTC** und **DMTC** wirkten ätzend an der Haut von Kaninchen. Wenn statt der Halogenliganden organische Liganden (z. B. 2-Ethylhexylmercaptoacetat (2-EHMA), Isooctylmercaptoacetat (IOMA)) vorhanden waren, wurde eine leichte bis mäßige Reizwirkung an der Haut beobachtet (OECD 2006 a, b).

In drei der vier vorliegenden Patchtests mit **MMTC** und **DMTC** wurden ausgeprägte Ödeme und Nekrosen beobachtet, wenn die Testsubstanzen als wässrige Lösung appliziert wurden (Ciba-Geigy Limited 1973 a; Elf Atochem North America Inc 1993 b, c). Allerdings liegt auch eine Studie mit **DMTC** vor, bei der ein primärer dermaler Irritationsindex (PDII) von 1,75 (leichte Reizwirkung) ermittelt worden ist (OECD 2006 b; M & T Chemical Co 1971 b). Hier wurde die Testsubstanz als Feststoff appliziert. Aus den Patchtests mit den weiteren Mono- und Dimethylzinnverbindungen wurden PDII zwischen 0,29 (minimale Reizwirkung) und 2,6 (mäßige Reizwirkung) abgeleitet (OECD 2006 a, b; Summer et al. 2003).

Tab. 6. Studien zur hautreizenden Wirkung von Methylzinnverbindungen

Substanz (Zusammensetzung)	Spezies	Test- bedingungen	Befunde	Literatur
<b>Monomethylzinnverbindungen</b>				
<b>MMTC + DMTC</b> , (90,05:9,95; 50%ige Lösung)	Kaninchen, n=6	semiokklusiver Patchtest (nach OECD 404), 0,5 ml, Expositions- dauer 4 h	schwere Erytheme mit Bleichwir- kung u. Nekrose ab 24 h bei 5/6 Tieren, Schorfbildung ab 48 h bei 5/6 Tieren (1/6 nur leichtes Ery- them, evtl. Applikationsfehler); ab 1 h mäßige bis schwere Ödeme bei 6/6, nach 72 h sehr geringe bis mäßige Ödeme bei 6/6	Elf Atochem North America Inc 1993 c, d
<b>MMT(IOMA)<sub>3</sub></b> , (k. w. A.)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	sehr geringe od. umschriebene Erytheme an intakter u. skarifi- zierter Haut bei 6/6 Tieren u. sehr leichte bis leichte Ödeme an 2/6 intakten u. 2/6 skarifizierten Stel- len nach 24 h; nach 72 h sehr ge- ringe Erytheme bei 5/6 an der in- takten u. bei 6/6 Tieren an der skarifizierten Haut; bei 1/6 Tier- en sehr leichte Ödeme an der in- takten u. der skarifizierten Haut nach 72 h (PDII=1,80)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 f
<b>MMT(IOMA)<sub>3</sub> + DMT(IOMA)<sub>2</sub></b> , (unverdünn, k. w. A.)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	sehr geringe od. umschriebene Erytheme an der intakten u. der skarifizierten Haut bei 5/6 Tieren nach 24 h; nach 72 h sehr geringe Erytheme an der intakten u. der skarifizierten Haut bei 1/6 Tieren (PDII=0,67)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 b; OECD 2006 a
<b>Bis[methylzinni (IOMA)]sulfid + Bis[dimethylzinn (IOMA)]sulfid</b> , (80:20)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	sehr leichte Erytheme bei 3/6 in- takten u. 1/6 skarifizierten Area- len u. sehr leichte Ödeme an 3/6 intakten u. 2/6 skarifizierten Stel- len nach 24 h; keine Irritationsef- fekte nach 72 h (PDII=0,38)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 b
<b>Bis[methylzinni (IOMA)]sulfid + Bis[dimethylzinn (IOMA)]sulfid</b> , (65:35)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 g, Expositions- dauer 24 h	sehr leichte Erytheme bei 4/6 in- takten u. 4/6 skarifizierten Area- len u. sehr leichte Ödeme an je 1/ 6 Stellen nach 24 h; keine Irrita- tionseffekte nach 72 h (PDII=0,42)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 b
<b>Bis[methylzinni (IOMA)]sulfid + Bis[dimethylzinn (IOMA)]sulfid + Mineralöl</b> , (56:14:30)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	sehr leichte Erytheme bei 4/6 in- takten u. 4/6 skarifizierten Area- len u. sehr leichte Ödeme an je 1/ 6 Stellen nach 24 h; keine Irrita- tionseffekte nach 72 h (PDII=0,42)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 b



## 46 Methylzinnverbindungen

Tab. 6. Fortsetzung

Substanz (Zusammensetzung)	Spezies	Test- bedingungen	Befunde	Literatur
<b>Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyloleat)]sulfid + Bis(dimethylzinn(2-mercaptoethyloleat)]sulfid</b> , (unverdünnt, 80:20)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	sehr leichte Erytheme an 5/6 intakten u. 6/6 skarifizierten Arealen nach 24 u. 72 h; sehr leichte Ödeme an 1/6 intakten u. 2/6 skarifizierten Stellen ausschließ- lich nach 24 h (PDII=1,04)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 b
<b>Bis[methylzinndi(2-mercaptoethylcaprylat)]sulfid + Bis(dimethylzinn(2-mercaptoethylcaprylat)]sulfid</b> , (unverdünnt, 80:20)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	sehr leichte Erytheme an 3/6 intakten u. 2/6 skarifizierten Arealen nach 24 h u. an 3/6 intakten u. 1/6 skarifizierten Arealen nach 72 h; keine Ödeme (PDII=0,38)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 b
<b>Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyloleat)]sulfid + Bis(dimethylzinn(2-mercaptoethyloleat)]sulfid</b> , (unverdünnt, 65:35)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	sehr leichte Erytheme an 5/6 intakten u. 5/6 skarifizierten Arealen nach 24 h u. an 5/6 intakten u. 6/6 skarifizierten Arealen nach 72 h; keine Ödeme (PDII=0,88)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 b
<b>Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyloleat)]sulfid + Bis(dimethylzinn(2-mercaptoethyloleat)]sulfid + 50% 2-Mercaptoethyloleat</b>	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	sehr leichte Erytheme an 6/6 Stellen nach 24 h u. sehr leichte Erytheme bei 4/6 intakten u. 6/6 skarifizierten Arealen nach 72 h; sehr leichte Ödeme an 4/6 intakten u. 2/6 skarifizierten Stellen nach 24 h u. an 1/6 bzw. 0/6 Stellen nach 72 h (PDII=1,1)	Carstab Corpora- tion 1981; Summer et al. 2003
<b>Dimethylzinnverbindungen</b>				
<b>DMTC</b> , (TK 10778 od. TK 11337, k. w. A.)	Kaninchen, 3 ♂, 3 ♀	okklusiver Patchtest, 0,5 g ange- teigt mit 50% Polyethylen- glykol in Wasser, Expositions- dauer 24 h	Hautnekrosen mit tiefen Fissuren bis in das Subkutangewebe nach 24 h	Ciba-Geigy Limited 1973 a; Summer et al. 2003
<b>DMTC</b> , (k. w. A.)	Kaninchen, 6 ♂	okklusiver Patchtest, 0,5 g, Expositions- dauer 24 h	mäßige bis schwere Erytheme u. Schorfbildung bei 6/6 Tieren an intakter u. skarifizierter Haut nach 24 u. 72 h; sehr geringe Ödeme an 6/6 Stellen nach 24 h, keine Ödeme nach 72 h (PDII=1,75)	M & T Chemical Co 1971 b

Tab. 6. Fortsetzung

Substanz (Zusammensetzung)	Spezies	Test- bedingungen	Befunde	Literatur
<b>DMTC + MMTC</b> , (84,8:15,2)	Kaninchen, n=6	semiokklusiver Patchtest (nach OECD 404), 0,5 ml, Expositions- dauer 4 h	schwere Erytheme mit Bleichwirkung u. Nekrose sowie schweres Ödem an 6/6 intakten Stellen ab 1 h bis Studienende, bis 72 h Schorfbildung an 3/6 intakten Stellen; keine Mortalität	Elf Atochem North America Inc 1993 b, c
<b>DMTF</b> , (k. w. A.)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 g, Expositions- dauer 24 h	nach 24 h sehr leichte Erytheme an 3/6 intakten u. 4/6 skarifizierten Arealen, umschriebene Erytheme an 1/6 skarifizierten Stellen, Nekrose mit sehr geringen Erythemen an 2/6 intakten Stellen; nach 72 h umschriebene Erytheme an 1/6 u. Nekrose mit sehr leichtem Erythem an 2/6 intakten Stellen; leichte u. moderate Ödeme an 1/6 intakten Arealen nach 24 bzw. 72 h (PDII=1,63)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1979 b
<b>Dimethylzinn sulfid</b> , (k. w. A.)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 g in Kochsalzlösung, Expositions- dauer 24 h	keine Erytheme, keine Ödeme (PDII=0)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 c
<b>Dimethylzinnbis(2-ethylhexanoat)</b> , (k. w. A.)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	sehr leichte Erytheme an 3/6 intakten u. 2/6 skarifizierten Stellen nach 24 h; sehr leichte Erytheme an 1/6 intakten u. 1/6 skarifizierten Arealen nach 72 h; keine Ödeme (PDII=0,29)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 c
<b>Dimethylzinnbis(laurylmercaptid)</b> , (k. w. A.)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	sehr leichte bis umschriebene Erytheme an 5/6 intakten u. 6/6 skarifizierten Stellen nach 24 u. 72 h; keine Ödeme (PDII=1,40)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 c
<b>DMT(IOMA)<sub>2</sub></b> , (TK-11692; unverdünnt)	Kaninchen, 3 ♂, 3 ♀	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	Tod innerhalb von 72 h bei 2/6 mit Nahrungsverweigerung; sehr leichte bis umschriebene Erytheme bei 4/6 an intakter Haut u. sehr leichte bis mäßige Erytheme bei 6/6 an skarifizierter Haut nach 24 h; sehr leichte Erytheme bei 2/4 an intakter Haut u. sehr leichte bis mäßige Erytheme bei 3/4 an skarifizierter Haut nach 72 h; sehr leichte Ödeme an intakter u. skarifizierter Haut bei 3/6 nach 24 h u. 2/4 nach 72 h (PDII=1,5)	Ciba-Geigy Limited 1974 e

## 48 Methylzinnverbindungen

Tab. 6. Fortsetzung

Substanz (Zusammensetzung)	Spezies	Test- bedingungen	Befunde	Literatur
<b>DMT(IOMA)<sub>2</sub> + MMT (IOMA)<sub>3</sub></b> , (unverdünnt, 95:5)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	sehr leichte bis umschriebene Erytheme u. sehr leichte od. leichte Ödeme an je 6/6 intakten u. skarifizierten Stellen nach 24 h; die Erytheme u. Ödeme persis- tierten an den meisten Stellen bis 72 h (PDII=2,36)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 c; OECD 2006 a
<b>DMT(2-EHMA)<sub>2</sub></b> , (unverdünnt, k. w. A.)	Kaninchen, 3 ♂, 3 ♀	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	sehr leichte bis umschriebene Erytheme u. sehr leichte bis mäßige Ödeme an je 6/6 intakten u. skarifizierten Stellen nach 24 h; geringe Veränderungen an allen Arealen nach 72 h, keine ätzende Wirkung (PDII=2,6)	Carstab Corporati- on 1984; OECD 2006 b; Summer et al. 2003
<b>Trimethylzinnverbindungen</b>				
<b>TMT(IOMA)</b> , (k. w. A.)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	Mortalität 4/6; leichte bis mäßige Ödeme, Nekrose u. Bleichwir- kung bei 2/6	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 d
<b>TMT(2-mercapto- ethyleat)</b> , (k. w. A.)	Kaninchen, n=6	okklusiver Patchtest, 0,5 ml, Expositions- dauer 24 h	Mortalität 5/6 nach 48 h; um- schriebene bis schwere Erytheme bei je 6/6 intakten u. skarifizierten Arealen nach 24 u. 48 h; leichte bis schwere Ödeme bei 6/6 Tieren an allen Arealen nach 24 u. 48 h (PDII=4,92)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 a
<b>Tetramethylzinn</b>				
<b>TTMT</b> , (mit 2% THF)	Kaninchen, n=22	okklusiver Patchtest, 0,25–5 mg/kg KG, Expositions- dauer 24 h	Mortalität 50–100%; sehr leichte Erytheme u. Ödeme, meist nach 3 Tagen, spätestens nach 7 Tagen reversibel, Ablösung der Epider- mis bei 4 Tieren	Nalco Chemical Company 1979 b

k. w. A.: keine weiteren Angaben; PDII: primärer dermaler Irritationsindex, maximaler Wert=8; THF: Tetrahydrofuran

Tab. 7. Studien zur augenreizenden Wirkung von Methylzinnverbindungen

In Studien mit Trimethylzinnverbindungen trat nach dermalen Applikation eine hohe Mortalität auf. Es wurden Erytheme, Ödeme, Nekrosen sowie Bleichwirkung beobachtet und mit **TMT(2-mercaptoethyleat)** ein PDII von 4,92 bestimmt (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 d, 1974 a).

In einer dermalen Toxizitätsstudie an Neuseeländer-Kaninchen (siehe Abschnitt 5.1.3) mit **TTMT** in Dosierungen von 0,25 bis 5,0 mg/kg KG trat Mortalität bei 50 bis 100%

der Tiere auf. Nach 24-stündiger okklusiver Applikation wurden sehr leichte Erytheme und Ödeme beobachtet, die meist nach drei Tagen, spätestens jedoch nach sieben Tagen, reversibel waren (Nalco Chemical Company 1979 b).

### 5.3.2 Auge

In Tabelle 7 sind die Studien zur Augenreizung der Methylzinnverbindungen zusammenfassend aufgeführt.

Substanz (Zusammensetzung)	Spezies	Menge	Befunde	Literatur
<b>Monomethylzinnverbindungen</b>				
<b>MMT(2-EHMA)<sub>3</sub> + DMT(2-EHMA)<sub>2</sub></b> , (k. w. A.)	Kaninchen, 3 ♂, 3 ♀	0,1 ml	leichte konjunktivale Veränderungen (2/6) nach 24 u. 48 h	Summer et al. 2003
<b>MMT(IOMA)<sub>3</sub> + DMT(IOMA)<sub>2</sub></b> , (unverdünnt, k. w. A.)	Kaninchen, n=6	0,1 ml	keine irritativen Effekte an Kornea, Iris od. Konjunktiven (PEII=0)	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 b; OECD 2006 a
<b>MMT(IOMA)<sub>3</sub></b> , (k. w. A.)	Kaninchen, n=6	0,1 ml	leichte Erytheme der Konjunktiven (1/6) nach 24 u. 48 h, nicht mehr nach 72 h	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 f
<b>Bis[methylzinni(2-mercaptoethyl-oleat)]sulfid + Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyl-oleat)]sulfid</b> , (unverdünnt, 80:20)	Kaninchen, n=6	0,1 ml	keine irritativen Effekte an Kornea, Iris od. Konjunktiven	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 b
<b>Bis[methylzinni(2-mercaptoethyl-oleat)]sulfid + Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyl-oleat)]sulfid</b> , (unverdünnt, 65:35)	Kaninchen, n=6	0,1 ml	keine irritativen Effekte an Kornea, Iris od. Konjunktiven	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 b
<b>Bis[methylzinni(2-mercaptoethyl-oleat)]sulfid + Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyl-oleat)]sulfid + 50% 2-Mercaptoethyl-oleat</b>	Kaninchen, n=6	0,1 ml	minimale Irritation, leichte korneale Trübung (1/6) nach 48 u. nach 72 h, leichte konjunktivale Erytheme nach 24 h (2/6), keine anderen irritativen Effekte	Carstab Corporation 1981; Summer et al. 2003
<b>Bis[methylzinni(2-mercaptoethylcaprylat)]sulfid + Bis[dime- thylzinn(2-mercaptoethylcapry- lat)]sulfid</b> , (unverdünnt, 80:20)	Kaninchen, n=6	0,1 ml	keine irritativen Effekte an Kornea, Iris od. Konjunktiven	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 b



## 50 Methylzinnverbindungen

Tab. 7. Fortsetzung

Substanz (Zusammensetzung)	Spezies	Menge	Befunde	Literatur
<b>Bis[methylzinndi(IOMA)]sulfid + Bis[dimethylzinn-(IOMA)]sulfid,</b> (65:35)	Kaninchen, n=6	0,1 ml	keine irritativen Effekte an Kornea, Iris od. Konjunktiven; Score 0/110	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 b
<b>Bis[methylzinndi(IOMA)]sulfid + Bis[dimethylzinn(IOMA)]sulfid,</b> (80:20)	Kaninchen, n=6	0,1 ml	keine irritativen Effekte an Kornea, Iris od. Konjunktiven; Score 0/110	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 b
<b>Bis[methylzinndi(IOMA)]sulfid + Bis[dimethylzinn(IOMA)]sulfid + Mineralöl,</b> (56:14:30)	Kaninchen, n=6	0,1 ml	keine Augenirritation, minimales konjunktivales Erythem (1/6), Score 2/110; keine auffälligen Befunde nach 48 h	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 b
<b>Dimethylzinnverbindungen</b>				
<b>DMTC,</b> (unverdünt)	Kaninchen, 3 ♂, 3 ♀	0,1 g	teilweise Zerstörung der Kornea nach 1 h; Tiere (6/6) lethargisch nach 6 h; vollständige Trübung der Kornea (5/6); nach 24 h schwere Nekrose der Konjunktiven mit schweren Ödemen	OECD 2006 b; Summer et al. 2003
<b>DMTC,</b> (unverdünt)	Kaninchen, 6 ♂	0,1 g	schwere Irritation, vollständige Enukleation der Augen (6/6); mittlere Scores nach 24, 48 u. 72 h waren 110/110	OECD 2006 b; Summer et al. 2003
<b>DMTF,</b> (k. w. A.)	Kaninchen, n=6	0,1 g	schwere Irritation, extreme korneale Trübung (6/6), schwere konjunktivale Erytheme, Ödeme u. blutige Absonderung; mittlere Scores nach 24, 48 u. 72 h mind. 100/110, Scoring für Iritis nicht möglich	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1979 b
<b>Dimethylzinn-sulfid,</b> (k. w. A.)	Kaninchen, n=6	0,1 g	Irritation, korneale Trübung (6/6), Iritis (6/6), deutliche Konjunktivitis mit Bleichwirkung u. Hämorrhagien, ausgeprägtem Ödem u. Absonderung (6/6); mittlere Scores 37,7; 43,8; 60,8 nach 24, 48 u. 72 h	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 c
<b>Dimethylzinnbis(2-ethylhexanoat),</b> (k. w. A.)	Kaninchen, n=6	0,1 ml	Irritation, korneale Trübung (5/6), Iritis (3/6), Konjunktivitis mit leichtem od. mäßigem Erythem, Ödem u. Ab-	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 c

Tab. 7. Fortsetzung

Substanz (Zusammensetzung)	Spezies	Menge	Befunde	Literatur
			sonderung (6/6); mittlere Scores 17,7; 10,3; 7,7 nach 24, 48 u. 72 h	
<b>Dimethylzinnbis(laurylmercaptid)</b> , (k. w. A.)	Kaninchen, n=6	0,1 ml	leichte Konjunktivitis (5/6), keine korneale Trübung od. Iritis; mittlere Scores 1,7; 0; 0 nach 24, 48 u. 72 h	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 c
<b>Dimethylzinn-di(oleylmaleat)</b> , (k. w. A.)	Kaninchen, n=3	0,1 ml	mäßige bis schwere Irritation nach 72 u. 96 h	Summer et al. 2003
<b>DMT(IOMA)<sub>2</sub></b> , (TK-11692; unverdünnt)	Kaninchen, 3 ♂, 3 ♀	0,1 ml	2/3 ♀ innerhalb 72 h verendet; PEII=0 (Iris), 0 (Konjunktiven), 0,4 (Kornea)	Ciba-Geigy Limited 1974 d
<b>DMT(2-EHMA)<sub>2</sub></b> , (TK-11552; unverdünnt)	Kaninchen, 3 ♂, 3 ♀	0,1 ml	PEII=0,3	Summer et al. 2003
<b>DMT(2-EHMA)<sub>2</sub></b> , (unverdünnt)	Kaninchen, 3 ♂, 3 ♀	0,1 ml	leichte Erytheme der Konjunktiven (3/6) zwischen 24 u. 48 h, max. Scores 2/110 nach 24 u. 48 h; nicht augenreizend	Carstab Corporation 1984; OECD 2006 b
<b>DMT(IOMA)<sub>2</sub> + MMT(IOMA)<sub>3</sub></b> , (unverdünnt, 95:5)	Kaninchen, n=6	0,1 ml	zu keinem Zeitpunkt irritative Effekte an Kornea, Iris od. Konjunktiven	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 c; OECD 2006 b

### Trimethylzinnverbindungen

<b>TMT(IOMA)</b> , (k. w. A.)	Kaninchen, n=6	0,1 ml	Mortalität 6/6, keine weitere Untersuchung	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 d
<b>TMT(2-mercaptoethyleat)</b> , (k. w. A.)	Kaninchen, n=6	0,1 ml	Mortalität 6/6 innerhalb von 48 h, leichte Erytheme der Konjunktiven (4/6) nach 1 h, mäßige korneale Trübung, konjunktivale Erytheme u. Mydriasis bei den 3 Überlebenden nach 24 h	Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 a

k. w. A.: keine weiteren Angaben; PEII: primärer Augen-Irritationsindex, maximaler Wert=110

Zur Augenreizung von **MMTC** liegen keine Daten vor. Aus den Daten zur hautreizen Wirkung kann jedoch angenommen werden, dass **MMTC** auch an den Augen eine ätzende Wirkung besitzt (OECD 2006 a). Unverdünntes **DMTC** führte innerhalb weniger Stunden zu einer partiellen Zerstörung der Kornea und im weiteren Verlauf zu einer schweren Nekrose der Konjunktiven mit ausgeprägtem Ödem (OECD 2006 b; Summer

## 52 Methylzinnverbindungen

et al. 2003) bzw. zu einer kompletten Enukleation des Auges (OECD 2006 b; Summer et al. 2003).

Im Vergleich mit **DMTC** waren die augenreizenden Wirkungen der Methylzinnverbindungen, bei denen auch die weiteren Bindungsstellen am Zinn mit organischen Liganden besetzt sind, schwächer ausgeprägt. Dies gilt insbesondere für die methylierten Zinnspezies, die über Liganden mit Schwefelbrücken zum Zinnatom verfügen.

Die Applikation von Trimethylzinnverbindungen führte bei zwei Untersuchungen am Auge von Kaninchen zu leichten Erythemen der Konjunktiven, mäßigen kornealen Trübungen und Mydriasis sowie innerhalb von 48 Stunden zum Tod der Versuchstiere (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 d, 1974 a).

### 5.4 Allergene Wirkung

Nach Injektion von 0,05 bis 0,1 ml einer 0,1%igen Lösung von **DMTC** in Polyethylenglykol wurde im Optimierungstest nach Maurer bei zehn Meerschweinchen keine Sensibilisierung beobachtet (OECD 2006 b; Summer et al. 2003).

In einem weiteren Maurer-Optimierungstest ergab nach mehrmaliger Vorbehandlung der Tiere die intradermale Injektion von 0,1 ml einer 0,1%igen Lösung von **DMT(IOMA)<sub>2</sub>** (TK-11692) in physiologischer Kochsalzlösung bei 9 von 20 Meerschweinchen eine Reaktion. Zehn Tage nach der intradermalen Behandlung der Tiere wurden diese epikutan für 24 Stunden unter okklusiven Bedingungen erneut mit der Testsubstanz (k. A. zu Konzentration oder Vehikel) behandelt. Dabei zeigten 11 von 20 Tieren eine positive Testreaktion. Die Draize-Scores lagen 24 Stunden nach der Entfernung des Verbands bei 4 von 10 männlichen und 7 von 10 weiblichen Tieren bei 1 (leichtes Erythem) (Ciba-Geigy Limited 1975; OECD 2006 b). Es ist davon auszugehen, dass „isooctyl“ und „ethylhexyl“ damals synonym verwendet wurden und die eingesetzte Substanz nicht 100% isomerenrein war (BASF 2012).

Im Bühler-Test mit 20 Meerschweinchen induzierte eine 50%ige Lösung (Gew.%) aus **DMT(2-EHMA)<sub>2</sub>** und **MMT(2-EHMA)<sub>3</sub>** (C-2533, k. w. A.) in Aceton keine Sensibilisierung (Morton-Thiokol 1989; OECD 2006 b; Summer et al. 2003).

### 5.5 Reproduktionstoxizität

#### 5.5.1 Fertilität

In einer Fütterungsstudie erhielten je 20 Wistar-Ratten pro Geschlecht 100 mg Advastab TM-181FS/kg Futter (ca. 1,5 mg Zinn/kg KG und Tag). Die Prüfsubstanz bestand aus 25% **MMT(IOMA)<sub>3</sub>** und 75% **DMT(IOMA)<sub>2</sub>** (Nordenhäll et al. 1994). Ein männliches Tier wurde nach ca. 5 Monaten Behandlungszeit mit 5 weiblichen Tieren verpaart. Angaben zu Fertilitätsparametern liegen nicht vor. Es wurden 40 Nachkommen (F1) geboren, 19 männliche und 21 weibliche Tiere, und von diesen jeweils 5 Tiere pro Geschlecht der weiteren Behandlung unterzogen. Nach ca. 5 Monaten Behandlungszeit erfolgte die Verpaarung von 5 weiblichen F1-Tieren mit einem männlichen F1-Tier. Es wurden 40 Tiere der F2-Generation geboren (28 männliche und 12 weibliche), deren

Wachstum als normal beschrieben wird. Alle Neugeborenen wurden einer gründlichen externen makroskopischen Untersuchung unterzogen und bei 10 Tieren eine detaillierte pathologische Untersuchung durchgeführt. Es traten keine Anomalien auf. Bei zwei Tieren wurden histologische Untersuchungen von Lunge, Leber und Nieren vorgenommen, die keine Auffälligkeiten ergaben (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1976 e). Die Studie ist durch das experimentelle Design in ihrer Aussagekraft stark limitiert (geringe Tierzahl, nur eine Dosisgruppe). Der Bericht ist nur als Zusammenfassung erstellt worden.

In einer weiteren Fütterungsstudie erhielten je 20 Wistar-Ratten pro Geschlecht eine Mischung aus 75% **Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyleat)]sulfid** und 25% **Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyleat)]sulfid** (Advastab TM-692). Die Dosierung betrug 100 mg/kg Futter (ca. 0,8 mg Zinn/kg KG und Tag). Nach ca. 6 Monaten Behandlungszeit wurde ein männliches Tier mit 5 weiblichen Tieren verpaart. Nach der Geburt von 52 Nachkommen (F1), 28 männlichen und 24 weiblichen Tieren, wurden jeweils 5 Tiere pro Geschlecht der weiteren Behandlung unterzogen. Nach ca. 6 Monaten Behandlungszeit wurden 5 weibliche F1-Tiere mit einem männlichen F1-Tier verpaart. Es wurden 35 Tiere der F2-Generation geboren (14 männliche und 21 weibliche), deren Wachstum als normal beschrieben wird. Alle Neugeborenen wurden einer gründlichen externen makroskopischen Untersuchung unterzogen, und bei je 10 Tieren der F1- und der F2-Generation erfolgte eine detaillierte pathologische Untersuchung. Es traten keine Anomalien auf. Die histologische Untersuchung dieser Tiere (Lunge, Leber, Milz und Nieren) ergab keine Auffälligkeiten (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 c, f). Die Studie ist durch das experimentelle Design in ihrer Aussagekraft stark limitiert (geringe Tierzahl, nur eine Dosisgruppe). Der Bericht ist nur als Zusammenfassung erstellt worden.

In einer Fütterungsstudie erhielten je 20 Wistar-Ratten pro Geschlecht eine Mischung aus 80% **Bis[methylzinndi(IOMA)]sulfid** und 20% **Bis[dimethylzinn(IOMA)]sulfid** (Advastab TM-387). Die Dosierung betrug 100 mg/kg Futter (ca. 1,2 mg Zinn/kg KG und Tag). Ein männliches Tier wurde mit 5 weiblichen Tieren nach ca. 5 Monaten Behandlungszeit verpaart. Von den 42 Nachkommen (F1) (20 männliche und 22 weibliche Tiere) wurden jeweils 5 Tiere pro Geschlecht einen Monat nach der Geburt getötet. Weder bei der makroskopischen noch bei der histologischen Untersuchung der inneren Organe fanden sich Anomalien. Von den verbliebenen 32 Tieren wurden nach ca. 5 Monaten Behandlungszeit 5 weibliche F1-Tiere mit einem männlichen F1-Tier verpaart. Es wurden 39 Tiere der F2-Generation geboren (23 männliche und 16 weibliche), die keine makroskopischen Anomalien aufwiesen. Einen Monat nach der Geburt wurden je 5 männliche und 5 weibliche Tiere der F2-Generation getötet. Die makroskopische Untersuchung und der histologische Befund der inneren Organe ergaben keine Auffälligkeiten (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1976 f). Die Studie ist durch das experimentelle Design in ihrer Aussagekraft stark limitiert (geringe Tierzahl, nur eine Dosisgruppe). Der Bericht ist nur als Zusammenfassung erstellt worden.

In einer 90-Tage-Studie mit **MMTC** (99,72% + 0,21% **DMTC**) wurden auch Satellitengruppen einbezogen, um die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 421 zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.5.2 und Tabelle 4). Vier Gruppen mit je 10 weiblichen Wistar-Ratten wurden mit den behandelten männlichen Tieren aus der 90-Tage-Studie verpaart. Die weiblichen Tiere erhielten das Futter mit der Testsubstanz 2 Wochen vor der Verpaarung bis zum 4. Postnataltag. Die Gruppen



## 54 Methylzinnverbindungen

erhielten 0, 30, 150 oder 750 mg MMTC/kg Futter (0; 1,2–2,0; 6,2–11,7 oder 26,5–45,8 mg/kg KG und Tag bzw. 0; 0,6–1,0; 3,0–5,8 oder 13,1–22,6 mg Zinn/kg KG und Tag). In der hohen Dosisgruppe verendete ein Muttertier am 22. Tag nach Behandlungsbeginn. Wahrscheinliche Todesursache war ein Hämothorax auf Grund eines gestörten Geburtsverlaufes. Ansonsten wurde keine weitere Toxizität beobachtet. Dosen von 26,5 bis 45,8 mg MMTC/kg KG und Tag (13,1–22,6 mg Zinn/kg KG und Tag; LOAEL) führten zu einer Zunahme der Postimplantationsverluste (43%, Kontrolle 13%), einer verringerten Zahl von Nachkommen (7,1; Kontrolle 11,2) und einer erhöhten Mortalität bei den Nachkommen bis zum 4. Lebenstag (65%, Kontrolle 16%). Weiterhin waren Viabilitätsindex (35%, Kontrolle 84%) und Anzahl lebender Nachkommen pro Wurf vermindert (4,3; Kontrolle 10,6). Veränderte Körpergewichte oder Anomalitäten bei den Nachkommen sowie histopathologische Veränderungen der Muttertiere wurden nicht beobachtet. Als NOAEL für die systemische (maternale) Toxizität sowie für Fertilität und Entwicklungstoxizität wurde eine Dosis von 6,2 bis 11,7 mg MMTC/kg KG und Tag (3,0–5,8 mg Zinn/kg KG und Tag) ermittelt (ORTEPA 2004). Der verringerte Viabilitätsindex und die Zunahme der Postimplantationsverluste könnte auch durch Kannibalismus der Muttertiere verursacht worden sein. Genaue Angaben hierzu liegen jedoch nicht vor (ECHA 2011).

Bei den oralen Toxizitätsstudien (siehe Abschnitt 5.2.2) wurden nach 90-tägiger Verabreichung von ca. 50 mg MMTC/kg KG und Tag (ca. 25 mg Zinn/kg KG und Tag) an Ratten ein vermindertes absolutes und relatives Nebenhodengewicht (ORTEPA 2004), nach 13-wöchiger Gabe von ca. 112,5 mg Advastab TM-387/kg KG und Tag (ca. 26,5 mg Zinn/kg KG und Tag) an Ratten ein verringertes relatives Hodengewicht (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1973 a) und nach 14-tägiger Gabe von 1,5 mg TMTC/kg KG und Tag (ca. 0,9 mg Zinn/kg KG und Tag) ein erhöhtes Hodengewicht (Snoeijs et al. 1985) nachgewiesen.

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

#### Pränatale Entwicklungstoxizität

In einer 90-Tage-Studie mit MMTC (99,72% + 0,21% DMTC) wurden auch Satellitengruppen einbezogen, um die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 421 zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.5.1 und Tabelle 4). Die Verabreichung von 26,5 bis 45,8 mg MMTC/kg KG und Tag (13,1–22,6 mg Zinn/kg KG und Tag; LOAEL) führte zu einer Zunahme der Postimplantationsverluste (43%, Kontrolle 13%), einer verringerten Zahl von Nachkommen (7,1; Kontrolle 11,2) und einer erhöhten Mortalität bis zum 4. Lebenstag bei den Nachkommen (65%, Kontrolle 16%). Weiterhin waren Viabilitätsindex (35%, Kontrolle 84%) und Anzahl lebender Nachkommen pro Wurf vermindert (4,3; Kontrolle 10,6). Als NOAEL für die systemische (maternale) Toxizität sowie für Fertilität und Entwicklungstoxizität wurde eine Dosis von 6,2 bis 11,7 mg MMTC/kg KG und Tag (3,0–5,8 mg Zinn/kg KG und Tag) ermittelt (ORTEPA 2004). Der verringerte Viabilitätsindex und die Zunahme der Postimplantationsverluste könnte auch durch Kannibalismus durch die Muttertiere verursacht worden sein. Genaue Angaben hierzu liegen jedoch nicht vor (ECHA 2011).

**DMTC** (>99,0%) wurde je zehn weiblichen Wistar-Ratten vom 7. bis 17. Trächtigkeitstag in Dosen von 0, 5, 10, 15 oder 20 mg/kg KG und Tag (0; 2,7; 5,4; 8,1 oder 10,8 mg Zinn/kg KG und Tag) mit der Schlundsonde verabreicht. Schnittentbindung

und Untersuchung erfolgten am 20. Trächtigkeitstag. Bis 10 mg/kg KG und Tag (5,4 mg Zinn/kg KG und Tag) wurden keine expositionsabhängigen Effekte bei den Muttertieren beobachtet, ab 15 mg/kg KG und Tag (8,1 mg Zinn/kg KG und Tag) zeigten sich maternaltoxische Effekte (verzögerte Körpergewichtsentwicklung, reduziertes Thymusgewicht). In der höchsten Dosisgruppe starben zwei Muttertiere am 18. bzw. 19. Trächtigkeitstag, nachdem sie vier Tage lang Piloarrektion, Ataxie, Verfärbungen an Nase und Augen, vaginale Blutungen, Tremor und Krämpfe aufwiesen. Bei der pathologischen Untersuchung wurden keine Veränderungen an den Organen beobachtet. Alle Muttertiere der 20-mg/kg-KG-Gruppe (10,8 mg Zinn/kg KG und Tag) wiesen ab dem 15. Trächtigkeitstag Piloarrektion, Ataxie und Verfärbungen an Nase und Augen auf. Drei weitere Muttertiere hatten ebenfalls vaginale Blutungen, Tremor und Krämpfe, bei einem von diesen kam es zu einer kompletten Resorption der Feten. Bei den Feten waren die mittleren Körpergewichte ab 15 mg/kg KG und Tag (8,1 mg Zinn/kg KG und Tag) signifikant vermindert. Bei 20 mg/kg KG und Tag (10,8 mg Zinn/kg KG und Tag) trat eine Erhöhung der Postimplantationsverluste (19,4%, Kontrolle 4,7%) ein. Zudem wurden höhere Inzidenzen von Feten mit äußerlichen Fehlbildungen (22,5%), vorwiegend Gaumenspalten, sowie mit erweitertem Nierenbecken beobachtet (Noda 2001; OECD 2006 b). Für DMTC beträgt der NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität 5,4 mg Zinn/kg KG und Tag.

In einer weiteren Studie wurden je 8 bis 11 Wistar-Ratten vom 7. bis 9., 10. bis 12., 13. bis 15. oder 16. bis 17. Trächtigkeitstag Dosen von 0, 20 oder 40 mg **DMTC** (>99,0%)/kg KG und Tag (0; 10,8 oder 21,6 mg Zinn/kg KG und Tag) mit der Schlundsonde verabreicht. Schnittentbindung und Untersuchung erfolgten am 20. Trächtigkeitstag. Ein NOAEL für Maternaltoxizität ließ sich nicht ermitteln. Der LOAEL lag bei 20 mg/kg KG und Tag (10,8 mg Zinn/kg KG und Tag). Als toxische Effekte ergaben sich eine reduzierte Gewichtszunahme und ein vermindertes Thymusgewicht der Muttertiere bei Verabreichung der Testsubstanz vom 10. bis 12. Trächtigkeitstag. Dieselben Effekte wurden auch bei 40 mg/kg KG und Tag (21,6 mg Zinn/kg KG und Tag) in allen Gruppen beobachtet. Zudem traten bei Behandlung der Muttertiere vom 7. bis 9. Trächtigkeitstag signifikant höhere Inzidenzen viszeraler Variationen, verminderte Körpergewichte bei den weiblichen Feten und bei einem Muttertier in der hohen Dosisgruppe eine komplette Resorption auf. Nach Behandlung vom 7. bis 9. oder vom 13. bis 15. Trächtigkeitstag wurden signifikant höhere Inzidenzen skelettaler Variationen (Halsrippen) festgestellt. Die Behandlung vom 16. bis 17. Trächtigkeitstag führte bei den Feten zu signifikant häufigerem Auftreten von abgeknickten Harnleitern (Noda 2001; OECD 2006 b).

Gruppen von trächtigen Sprague-Dawley-Ratten wurden am 7., 12. oder 17. Trächtigkeitstag einmalig intraperitoneal mit **TMTC** in Konzentrationen von 0, 5, 7 oder 9 mg/kg KG (0; 3,0; 4,2 oder 5,4 mg Zinn/kg KG und Tag) behandelt. Die Körpergewichte der Muttertiere wurden regelmäßig vom 6. Trächtigkeitstag bis zum 20. Lebenstag und die der Nachkommen vom 1. bis zum 280. Lebenstag bestimmt. Die Würfe wurden auf acht Nachkommen mit einem ausgewogenen Geschlechterverhältnis standardisiert. Neurochemische und neuropathologische Untersuchungen der Gehirne einzelner Nachkommen wurden am 1. Lebenstag durchgeführt. Die Körpergewichtszunahme der Muttertiere war am 21. Trächtigkeitstag bei allen Dosisgruppen im Vergleich zur Kontrolle signifikant vermindert. Dieser Effekt blieb auch bis zu zwei Wochen nach der Geburt bestehen. Die Körpergewichte der Nachkommen waren im Vergleich zu den übrigen



## 56 Methylzinnverbindungen

Gruppen in der höchsten Dosisgruppe bis zum 20. Lebenstag signifikant verringert. Bei Betrachtung der verschiedenen Behandlungstage wurde deutlich, dass die Verabreichung am 7. Trächtigkeitstag auf die Körpergewichte der Nachkommen vom 1. bis 20. Lebenstag keinen Einfluss hatte. Die Behandlung am 12. Trächtigkeitstag hingegen hatte verringerte Körpergewichte bei den Nachkommen der beiden höchsten Dosisgruppen zur Folge, die auch noch am 280. Lebenstag bestanden. Die Verabreichung von TMTC in der höchsten Dosierung am 17. Trächtigkeitstag führte zu einer verringerten Zahl von lebenden Nachkommen pro Wurf. Ein ähnlicher, jedoch nicht signifikanter Effekt wurde auch bei Behandlung am 12. Trächtigkeitstag beobachtet. Die Gehirngewichte der am 1. Lebenstag getöteten Nachkommen waren weder in Abhängigkeit vom Tag der Behandlung noch von der Dosierung signifikant verändert. Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung der Gehirne wurden qualitativ ähnliche Veränderungen bei allen Dosierungen festgestellt, insbesondere nach Behandlung am 12. und 17. Trächtigkeitstag. Es traten leichte degenerative Veränderungen der CA3- und CA4-Regionen des Hippocampus auf. Der Proteingehalt der Gehirne war wie das Bindungsverhalten an muskarinische Acetylcholinrezeptoren im Gehirn von der Trimethylzinnbehandlung unbeeinflusst (Paule et al. 1986). Die Studie kann auf Grund der einmaligen intraperitonealen Verabreichung nicht zur Beurteilung der kontinuierlichen inhalativen Exposition am Arbeitsplatz herangezogen werden.

### Generationenstudien

Es sind drei Fütterungsstudien mit 25% **MMT(IOMA)<sub>3</sub>** und 75% **DMT(IOMA)<sub>2</sub>**, 75% **Bis[methylzinni(2-mercaptoethyleat)]sulfid** und 25% **Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyleat)]sulfid** (Advastab TM-692) sowie 80% **Bis[methylzinni(10-MA)]sulfid** und 20% **Bis[dimethylzinn(IOMA)]sulfid** (Advastab TM-387) durchgeführt worden (siehe Abschnitt 5.5.1), die durch das experimentelle Design in ihrer Aussagekraft stark limitiert sind (geringe Tierzahl, nur eine Dosisgruppe) und nur als kurze Zusammenfassung vorliegen. Die Studien sind zur Beurteilung der Entwicklungstoxizität nicht geeignet.

### Postnatale Entwicklungstoxizität

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie zur Neurotoxizität wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten mit dem Trinkwasser der Muttertiere in utero und nach der Geburt weiter bis zum 21. Lebenstag gegen **MMTC** oder **TMTC** exponiert. Die Konzentrationen von MMTC waren 12, 40 oder 120 mg Zinn/l Trinkwasser (1,2–2,9; 4,0–9,7; 11,9–29,0 mg Zinn/kg KG und Tag) und von TMTC 0,15; 0,5 oder 1,0 mg Zinn/l (0,023–0,042; 0,077–0,139; 0,15–0,30 mg Zinn/kg KG und Tag). Eine Kontrollgruppe wurde mitgeführt. Die Behandlung der Muttertiere dauerte insgesamt 56 Tage. Die Würfe wurden nach der Geburt auf acht männliche Nachkommen standardisiert. Im Alter von elf Tagen wurden die Nachkommen einem Test zur Prüfung des Lernvermögens unterzogen. Die Nachkommen der jeweils höchsten Dosisgruppen von MMTC bzw. TMTC wiesen eine statistisch signifikant verlängerte Lernphase auf, während bei allen behandelten Gruppen im Vergleich zu den Kontrolltieren eine statistisch signifikant verkürzte Löschung des erlernten Reizes festgestellt wurde. Im Alter von 21 Tagen wurden die Nachkommen einem Schwimmverhaltenstest zur Prüfung der Lernfähigkeit unterzogen. Hierbei zeigten die Tiere der 12- und der 120-mg/l-Gruppen (MMTC) bzw. der 0,5-mg/l-Gruppe (TMTC) signifikant verlängerte Zeiten bei der Lösung der Aufgabe.

Die Autoren führen die Ergebnisse auf Schädigungen des limbischen Systems zurück (Noland et al. 1982). Hinsichtlich der Ergebnisse zum Schwimmverhalten zeigte sich keine Dosisabhängigkeit. Für Monomethylzinnverbindungen ergibt sich ein NOAEL für Verhaltensneurotoxizität von 40 mg Zinn/l Trinkwasser (4,0–9,7 mg Zinn/kg KG und Tag) und ein LOAEL von 120 mg Zinn/l Trinkwasser (11,9–29,0 mg Zinn/kg KG und Tag). Für die Trimethylzinnverbindungen beträgt der NOAEL für Verhaltensneurotoxizität 0,5 mg Zinn/l Trinkwasser (0,077–0,139 mg Zinn/kg KG und Tag) und der LOAEL 1,0 mg Zinn/l Trinkwasser (0,15–0,30 mg Zinn/kg KG und Tag).

In einer weiteren Entwicklungstoxizitätsstudie zur Neurotoxizität erhielten je 30 weibliche Sprague-Dawley-Ratten 0, 10, 50 oder 245 mg **MMTC**/l Trinkwasser (0; 1,0–1,8; 5,3–10,6 oder 23,3–41,6 mg **MMTC**/kg KG und Tag bzw. 0; 0,5–0,9; 2,6–5,2 oder 11,5–20,6 mg Zinn/kg KG und Tag). Die Reinheit der Testsubstanz betrug 97%. Die Tiere wurden zwei Wochen vor der Verpaarung, während der Trächtigkeit und der Laktation mit der Testsubstanz behandelt. Die Würfe wurden am ersten Lebenstag auf acht männliche Tiere standardisiert. Am 21. Lebenstag wurden die Nachkommen entwöhnt und erhielten unbehandeltes Futter und Wasser ad libitum. Ein männliches Tier von jedem Wurf wurde Verhaltenstests (Laufeigenschaften, motorische Aktivität, Wasserlabyrinth) unterzogen. Eine Bestimmung der Gehirngewichte (am 1., 22. oder 80. bis 90. Lebenstag) und eine neuropathologische Untersuchung (am 1., 12., 22. oder 85. bis 90. Lebenstag) erfolgten an je 6 bis 11 Tieren. Bei den Muttertieren fanden sich keine signifikanten Körpergewichtsunterschiede. Die Anzahl der Tiere mit Würfen betrug 10, 11, 11 und 12 bei Konzentrationen von 0, 10, 50 oder 245 mg **MMTC**/l Trinkwasser. Die pathologische Untersuchung aller nicht trächtigen oder nicht werfenden Tiere ergab Resorptionen bei zwei Kontrolltieren und einem Tier der niedrigen Dosisgruppe. Bezüglich Trächtigkeit, Wurfzeitpunkt und Resorptionen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Bei den Nachkommen zeigten sich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Anzahl der Nachkommen pro Wurf, Geschlechterverhältnis, Wurfgewicht und Körpergewicht sowie bei Wachstum, Entwicklung, kognitiver Funktion oder Apoptose im Gehirn. In der hohen Dosisgruppe wurde ein Trend zu einem verringerten Gehirngewicht beobachtet. Bei allen behandelten Gruppen wurden zwischen dem 85. bis 90. Lebenstag herdförmige Vakuolisierungen im Neopil der Großhirnrinde diagnostiziert. Dieser Befund trat bei den Kontrolltieren nicht auf, auch nicht bei früheren Untersuchungszeitpunkten (Moser et al. 2006).

In einer zweiten Untersuchung erhielten je 17 bis 18 weibliche Sprague-Dawley-Ratten 0 oder 500 mg **MMTC**/l Trinkwasser vom 6. Trächtigkeitstag bis zum 21. Postnataltag. Die Reinheit der Testsubstanz betrug 97%. Die Würfe wurden am 4. Lebenstag auf je vier männliche und vier weibliche Nachkommen standardisiert. Die am 21. Lebenstag entwöhnten Nachkommen erhielten unbehandeltes Futter und Wasser ad libitum. Ein männliches und ein weibliches Tier eines jeden Wurfes wurden Verhaltenstests (Laufeigenschaften nur männliche Tiere, motorische Aktivität, Wasserlabyrinth) unterzogen. In der **MMTC**-Gruppe war die Flüssigkeitsaufnahme signifikant vermindert. Die Dosierung entsprach während der Trächtigkeit und der Laktation 55,8 bzw. 94,3 mg **MMTC**/kg KG und Tag (27,6 bzw. 46,6 mg Zinn/kg KG und Tag). Das Körpergewicht war durch die Behandlung nicht beeinflusst. Zwei der behandelten Muttertiere hatten keinen Wurf, bei einem Tier bestand der Wurf komplett aus weiblichen Tieren und ein Wurf wurde vom Muttertier nach der Geburt getötet. Die Anzahl der Nachkommen pro



## 58 Methylzinnverbindungen

Wurf und das Geschlechterverhältnis waren nicht signifikant verschieden. Bei den Verhaltenstests ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Moser et al. 2006). In den beiden Entwicklungstoxizitätsstudien waren die morphologischen Veränderungen nicht dosisabhängig und auch nicht mit Verhaltensauffälligkeiten verbunden. Deswegen werden diese morphologischen Veränderungen von der Kommission nicht als advers angesehen. Der NOAEL für Verhaltensneurotoxizität beträgt somit 23,3 bis 41,6 mg MMTC/kg KG und Tag (11,5–20,6 mg Zinn/kg KG und Tag) in der ersten Studie und 55,8 mg MMTC/kg KG und Tag (27,6 mg Zinn/kg KG und Tag) bei gleichzeitiger Maternaltoxizität in Form von reduzierter Wasseraufnahme in der zweiten Untersuchung.

In einer Studie zur Entwicklungsneurotoxizität erhielten im ersten Teil je 30 weibliche Sprague-Dawley-Ratten 0, 3, 15 oder 74 mg **DMTC**/l (0; 0,28–0,52; 1,16–2,55 oder 4,38–12,2 mg DMTC/kg KG und Tag bzw. 0; 0,15–0,3; 0,6–1,4 oder 2,4–6,6 mg Zinn/kg KG und Tag) mit dem Trinkwasser. Die Reinheit der Testsubstanz betrug 97%. Die Tiere wurden zwei Wochen vor der Verpaarung, während der Trächtigkeit und der Laktation mit der Testsubstanz behandelt und die Würfe am ersten Lebenstag auf acht männliche Tiere standardisiert. Am 21. Lebenstag erhielten die entwöhnten Nachkommen unbehandeltes Futter und Wasser ad libitum. Ein männliches Tier von jedem Wurf wurde je einem Verhaltenstest (Laufeigenschaften, motorische Aktivität, Wasserlabyrinth) unterzogen. Zudem erfolgten die Bestimmung des Gehirngewichts (am 1., 12., 22. oder 80. bis 90. Lebenstag), eine neuropathologische Untersuchung des Gehirns (am 1., 12., 22. oder 85. bis 90. Lebenstag) und die Quantifizierung von Apoptose in verschiedenen Regionen des Gehirns (am 22. oder 80. bis 90. Lebenstag). In der hohen Dosisgruppe war die Körpergewichtszunahme der Muttertiere signifikant vermindert. Generell war die Trächtigkeitsrate mit 39% sehr niedrig, aber nicht substanzbedingt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der Nachkommen pro Wurf, des Geschlechterverhältnisses oder der mittleren Körpergewichte der Nachkommen im Vergleich zur Kontrolle ermittelt. Drei Würfe von Tieren der hohen Konzentrationsgruppe hatten je ein bis zwei tote Nachkommen. Dieser Effekt trat bei den Kontrolltieren nicht auf und wurde als statistisch nicht signifikant bewertet. Bei den Laufeigenschaften und der motorischen Aktivität gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Nur im Wasserlabyrinth-Test mit Tieren der mittleren Dosisgruppe ergab sich ein verzögertes Lernen bzw. eine längere Latenzzeit für das Finden der Plattform durch ein verändertes räumliches Suchverhalten. Ab dem 22. Lebenstag wurden histopathologische Veränderungen in der Großhirnrinde der Ratten festgestellt. In der Hochdosisgruppe traten bei drei von fünf Nachkommen im Erwachsenenalter und bei einer von fünf Ratten am 22. Lebenstag leichte (Grad 2 von 5) Vakuolisierungen des Neuropils der grauen Substanz auf. In der mittleren und der niedrigen Dosierung zeigten sich nur bei jeweils einem von fünf Tieren im Erwachsenenalter ähnliche Vakuolisierungen (Grad 1 von 5). Weitere auffällige histopathologische Befunde wurden nicht erhoben. Die Gehirngewichte waren im Vergleich zur Kontrolle in der niedrigen Dosisgruppe um 4% und in der hohen Dosisgruppe um 8% vermindert, während die mittlere Dosisgruppe unverändert war. Verringerte Apoptose wurde nur am 22. Lebenstag in den beiden oberen Dosisgruppen im Kleinhirn und bei allen Dosierungen in der Großhirnrinde festgestellt. Im zweiten Teil der Untersuchung fand die Behandlung vom 6. Trächtigkeitstag bis zum 21. Lebenstag mit den gleichen Dosierungen statt. Es wurden männliche und weibliche Nachkommen getestet. Bei der Beobachtung der

Laufeigenschaften wurden nur männliche Tiere eingesetzt. In der Gruppe mit der hohen Dosierung war die Körpergewichtszunahme bei den Muttertieren, das Körpergewicht der männlichen Nachkommen (dosisabhängig), das der weiblichen Nachkommen am 17. und 21. Lebenstag und das Gehirngewicht der Nachkommen reduziert. Apoptosemarker im Gehirn waren am 22. Lebenstag erhöht und am 90. Lebenstag erniedrigt. Ab der mittleren Dosisgruppe wurden Lerndefizite bei der Beobachtung der Laufeigenschaften am 11. Lebenstag und bei den adulten Tieren im Wasserlabyrinth nur in der mittleren Dosisgruppe festgestellt (Ehman et al. 2007).

In beiden Untersuchungen war in der niedrigen Dosierung die morphologische Auffälligkeit im Neuropil nicht korreliert mit Verhaltensauffälligkeiten und nicht dosisabhängig. Deswegen werden diese morphologischen Veränderungen von der Kommission nicht als advers angesehen. Die nur in der mittleren Dosisgruppe beobachteten Lerndefizite im Wasserlabyrinth weisen keine Dosisabhängigkeit auf. Die Befunde bei der Beobachtung der Laufeigenschaften waren in den beiden Studienteilen nicht übereinstimmend. Die Gehirngewichte waren in der mittleren Dosisgruppe nicht verändert. In der hohen Dosisgruppe waren außer reduzierten Feten- und Gehirngewichten keine Auffälligkeiten in der Verhaltensneurotoxizität zu beobachten, was die Relevanz der Befunde in der mittleren Dosisgruppe fragwürdig erscheinen lässt. Der NOAEL für die Verhaltensneurotoxizität beträgt somit 1,16 bis 2,55 mg DMTC/kg KG und Tag (0,6–1,4 mg Zinn/kg KG und Tag) und der LOAEL für eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung bei gleichzeitiger Maternaltoxizität 4,38 bis 12,2 mg DMTC/kg KG und Tag (2,4–6,6 mg Zinn/kg KG und Tag).

### Immuntoxizität

In einer weiteren Studie, bei der die Untersuchung immunologischer Parameter im Vordergrund stand, erhielten weibliche Sprague-Dawley-Ratten (8–9 pro Dosisgruppe) 0, 20 oder 40 mg DMTC/l Trinkwasser vom 6. Trächtigkeitstag bis zum 22. Lebenstag (0; 2,4 oder 4,6 mg DMTC/kg KG und Tag während der Trächtigkeit; 0; 3,6 oder 6,9 mg DMTC/kg KG und Tag während der Laktation entspricht 0; 1,25 oder 2,5 mg Zinn/kg KG und Tag während der Trächtigkeit bzw. 0; 1,83 oder 3,7 mg Zinn/kg KG und Tag während der Laktation). Die Reinheit der Testsubstanz betrug 97%. Die Würfe wurden am zweiten Lebenstag auf vier männliche und vier weibliche Tiere standardisiert. Am 22. Lebenstag wurden die Nachkommen entwöhnt und erhielten unbehandeltes Futter und Wasser ad libitum. Am 27. Lebenstag wurden die Wurfgeschwister nach Geschlechtern getrennt. Die Funktion des Immunsystems wurde an weiteren Gruppen von 6 bis 9 Wochen alten Tieren (6 Tiere pro Geschlecht und Dosis, keine Wurfgeschwister) untersucht. Parameter waren die Antikörperreaktion nach Verabreichung von Schafserythrozyten, Typ IV-Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Rinderserumalbumin und Aktivität der natürlichen Killerzellen. Vom 6. bis 21. Trächtigkeitstag sowie vom 9. bis 19. Lebenstag war die Wasseraufnahme der Muttertiere im Vergleich zur Kontrolle in beiden DMTC-Gruppen um ca. 20% vermindert. Das Körpergewicht der Muttertiere war von der Behandlung unbeeinflusst, das der männlichen und weiblichen Nachkommen der höchsten Dosisgruppe war vom 7. bis zum 37. Lebenstag um 10% erhöht. In der hohen Dosisgruppe verendeten drei Nachkommen zwischen dem 14. und dem 17. Lebenstag. Die immunologischen Untersuchungen sowie Milz- und Thymusgewichte waren von der DMTC-Behandlung unbeeinflusst (DeWitt et al. 2007).



## 60 Methylzinnverbindungen

### Fazit:

#### Monomethylzinnverbindungen

In einer Screeningstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 an Ratten wurden ab ca. 26,5 mg **MMTC**/kg KG und Tag (LOAEL; ca. 13,1 mg Zinn/kg KG und Tag) eine Zunahme der Postimplantationsverluste, eine verringerte Anzahl und eine erhöhte Mortalität der Nachkommen bei maternaltoxischen Effekten beobachtet. Der NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität lag bei ca. 11,7 mg **MMTC**/kg KG (ca. 5,8 mg Zinn/kg KG und Tag). In Verhaltensneurotoxizitätsstudien mit **MMTC** waren beim NOAEL von 41,6 mg **MMTC**/kg KG (20,6 mg Zinn/kg KG und Tag) Wachstum, Entwicklung, kognitive Funktion und Apoptose im Gehirn ohne auffälligen Befund. In der zweiten Studie waren beim NOAEL von 55,8 mg **MMTC**/kg KG (27,6 mg Zinn/kg KG und Tag) die Verhaltenstests von der Behandlung unbeeinflusst.

#### Dimethylzinnverbindungen

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten zeigten sich ab 15 mg **DMTC**/kg KG und Tag (LOAEL; 8,1 mg Zinn/kg KG und Tag) bei maternaltoxischen Effekten signifikant verringerte Körpergewichte der Feten. Bei 20 mg **DMTC**/kg KG und Tag (10,8 mg Zinn/kg KG und Tag) traten Postimplantationsverluste (19,4%) und äußerliche Fehlbildungen wie Gaumenspalten und erweiterte Nierenbecken (22,5%) auf. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität lag bei 10 mg **DMTC**/kg KG und Tag (5,4 mg Zinn/kg KG und Tag). Der NOAEL für Verhaltensneurotoxizität betrug für **DMTC** 2,55 mg **DMTC**/kg KG und Tag (1,4 mg Zinn/kg KG und Tag) und der LOAEL bei gleichzeitiger Maternaltoxizität begann ab 4,38 mg **DMTC**/kg KG und Tag (2,4 mg Zinn/kg KG und Tag). In einer Entwicklungstoxizitätsstudie zur Untersuchung immunologischer Parameter ergaben sich bei Ratten bis zu 40 mg **DMTC**/l Trinkwasser (4,6 mg **DMTC**/kg KG und Tag; ca. 2,5 mg Zinn/kg KG und Tag) keine Effekte auf das Immunsystem (IgM- und IgG-Antikörper-Antwort auf Schafserythrozyten, Hypersensitivitätsantwort vom verzögerten Typ, Zytotoxizitätstest mit natürlichen Killerzellen) und auf die Organgewichte von Milz und Thymus.

#### Trimethylzinnverbindungen und Tetramethylzinn

In einer Studie zur Verhaltensneurotoxizität von **TMTC** wurde ein NOAEL von 0,139 mg Zinn/kg KG und Tag erhalten, die höchste in dieser Studie getestete Dosis. Daten zur pränatalen Entwicklungstoxizität fehlen.

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

Mit Hilfe der Mössbauer-Spektroskopie wurde nachgewiesen, dass in Ethanol gelöstes **DMTC** und **TMTC** mit wässriger nativer Kalbthymus-DNA unlösliche Komplexe bildet, während wasserlösliche hydrolysierte Di- und Trimethylzinnspezies bei physiologischem pH-Wert diesen Effekt nicht zeigten (Barbieri und Silvestri 1991; Piro et al. 1992). Eine Interaktion zwischen **DMTC** und verschiedenen Nukleinsäurebestandteilen wurde auch potentiometrisch nachgewiesen (Al-Flaijj et al. 2001). Diese Methode lässt jedoch keine Unterscheidung zwischen kovalenter und nichtkovalenter Bindung zu.

Tab. 8. In-vitro-Genotoxizitätsuntersuchungen der Methylzinnverbindungen

Test	Testsystem	Konzentrationsbereich	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis		Literatur
					- m. A.	+ m. A.	
<b>MMTC</b>							
Rec-Assay	Bacillus subtilis (H17 rec <sup>+</sup> u. M45 rec <sup>-</sup> )	10–10 000 µg/50 µl	–	k. A.	–	n. u.	Hamasaki et al. 1992
SOS-Chromotest	E. coli (PQ37)	k. A.	–	k. A.	–	n. u.	Hamasaki et al. 1992
bakterielle Mutagenität	S. typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537) und E. coli (WP2 uvrA)	62–5000 µg/Platte	–	556–5000 µg/Platte	–	–	ORTEPA 2002
bakterielle Mutagenität	S. typhimurium (TA100)	0,1–100 µg/Röhrchen	–	k. A.	–	n. u.	Hamasaki et al. 1993
SCE	CHO-9-Zellen, Inkubation 1 h	0,01–1 mM	–	>1 mM	–	n. u.	Dopp et al. 2007
CA	CHO-9-Zellen, Inkubation 1 h	0,01–1 mM	–	>1 mM	–	n. u.	Dopp et al. 2007
MN	CHO-9-Zellen, Inkubation 1 h oder 24 h	0,005–1 mM	–	>1 mM	–	n. u.	Dopp et al. 2007
<b>MMT(2-EHMA)<sub>3</sub></b>							
bakterielle Mutagenität	S. typhimurium (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537) und E. coli (WP2 uvrA)	16,7–5000 µg/Platte	–	≥500 µg/Platte	–	–	Morton International 1996 a; OECD 2006 a
<b>DMTC</b>							
Rec-Assay	Bacillus subtilis (H17 Rec <sup>+</sup> und M45 Rec <sup>-</sup> )	10–10 000 µg/50 µl	100–10 000 µg/50 µl	k. A.	+	n. u.	Hamasaki et al. 1992
SOS-Chromotest	E. coli (PQ37)	k. A.	–	k. A.	–	n. u.	Hamasaki et al. 1992
bakterielle Mutagenität	S. typhimurium (TA100)	0,1–10 µg/Röhrchen	10 µg/Röhrchen	k. A.	+	n. u.	Hamasaki et al. 1993
SCE	CHO-9-Zellen, Inkubation 1 h	0,01–1 mM	1 mM	≥0,3 mM	+	n. u.	Dopp et al. 2007
CA	CHO-9-Zellen, Inkubation 1 h	0,01–1 mM	1 mM	≥0,3 mM	+	n. u.	Dopp et al. 2007
MN	CHO-9-Zellen, Inkubation 1 h oder 24 h	0,005–1 mM	≥0,5 mM (1 h), 0,1 mM (24 h)	≥0,3 mM (1 h), ≥0,001 mM (24 h)	+	n. u.	Dopp et al. 2007



## 62 Methylzinnverbindungen

Tab. 8. Fortsetzung

Test	Testsystem	Konzentrationsbereich	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis		Literatur
					- m. A.	+ m. A.	
<b>DMT(2-EHMA)<sub>2</sub></b>							
bakterielle Mutagenität	S. typhimurium (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537) und E. coli (WP2uvrA)	16,7–5000 µg/Platte	–	≥500 µg/Platte	–	–	Morton International 1996 b; OECD 2006 b; Summer et al. 2003
<b>72% DMTC + 28% MMTC</b>							
bakterielle Mutagenität	S. typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	10–5000 µg/Platte, 5–1000 µg/Platte	–	≥1000 µg/Platte	–	–	Morton International 1990 a; Summer et al. 2003
bakterielle Mutagenität	E. coli (WP2uvrA)	10–5000 µg/Platte	–	≥5000 µg/Platte	–	–	Morton International 1990 b; Summer et al. 2003
CA	menschl. Lymphozyten	8–32 µg/ml (– m. A.), 20–80 µg/ml (+ m. A.)	≥40 µg/ml (+ m. A.)	≥40 µg/ml (– m. A.) ≥200 µg/ml (+ m. A.)	–	+	Morton International 1990 c; Summer et al. 2003
<b>80% DMTC + 20% MMTC</b>							
Mutagenität (HPRT)	CHO-Zellen	49–120 µg/ml (– m. A.), 31,4–150 µg/ml (+ m. A.)	–	≥96 µg/ml (– m. A.) ≥76,8 µg/ml (+ m. A.)	–	–	Morton International 1990 d; Summer et al. 2003
<b>80% Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyleat)]sulfid + 20% Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyleat)]sulfid</b>							
bakterielle Mutagenität	S. typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) und E. coli (WP2uvrA)	10–5000 µg/Platte	–	≥5000 µg/Platte	–	–	Morton International 1996 c
<b>Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyleat)]sulfid + Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyleat)]sulfid 50% + 50% 2-Mercaptoethyleat</b>							
bakterielle Mutagenität	S. typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) und E. coli (WP2uvrA)	10–5000 µg/Platte	–	>5000 µg/Platte	–	–	Morton International 1990 e; Summer et al. 2003

Tab. 8. Fortsetzung

Test	Testsystem	Konzentrationsbereich	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis		Literatur
					- m. A.	+ m. A.	
<b>90% Bis[methylzinni(2-mercaptoethyltallat)]sulfid + 10% Bis[dimethylzinni(2-mercaptoethyltallat)]sulfid</b>							
bakterielle Mutagenität	S. typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537) und E. coli (WP2uvrA)	10–5000 µg/Platte, 10–2500 µg/Platte	–	>5000 µg/Platte	–	–	Morton International 1993 a; Summer et al. 2003
<b>20% Bis[methylzinni(2-mercaptoethyltallat)]sulfid + 80% Bis[dimethylzinni(2-mercaptoethyltallat)]sulfid</b>							
bakterielle Mutagenität	S. typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537) und E. coli (WP2uvrA)	10–5000 µg/Platte, 10–2500 µg/Platte	–	>5000 µg/Platte	–	–	Morton International 1993 b; Summer et al. 2003
<b>TMTC</b>							
Rec-Assay	Bacillus subtilis (H17 Rec <sup>+</sup> und M45 Rec <sup>-</sup> )	10–10 000 µg/50 µl	500–10 000 µg/50 µl	k. A.	+	n. u.	Hamasaki et al. 1992
SOS-Chromotest	E. coli (PQ37)	k. A.	–	k. A.	–	n. u.	Hamasaki et al. 1992
bakterielle Mutagenität	S. typhimurium (TA100)	0,1–100 µg/Röhrchen	–	k. A.	–	n. u.	Hamasaki et al. 1993
SCE	humane Lymphozyten	0,5–1,0 µg/5 ml	≥0,5 µg/5 ml	k. A.	+	n. u.	Ganguly et al. 1992
SCE	CHO-9-Zellen, Inkubation 1 h	0,01–1 mM	–	>1 mM	–	n. u.	Dopp et al. 2007
CA	humane Lymphozyten	0,5 u. 1,0 µg/5 ml	0,5 u. 1,0 µg/5 ml	k. A.	+	n. u.	Gosh et al. 1991; Ganguly et al. 1992
CA	CHO-9-Zellen, Inkubation 1 h	0,01–1 mM	–	>1 mM	–	n. u.	Dopp et al. 2007
MN	humane Lymphozyten	0,5 u. 1,0 µg/5 ml	0,5 u. 1,0 µg/5 ml	k. A.	+	n. u.	Gosh et al. 1990
MN	CHO-9-Zellen, Inkubation 1 h oder 24 h	0,005–1 mM	1 mM (1 h), 0,1 mM (24 h)	>1 mM (1 h), ≥0,15 mM (24 h)	+	n. u.	Dopp et al. 2007

## 64 Methylzinnverbindungen

Tab. 8. Fortsetzung

Test	Testsystem	Konzentrationsbereich	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis		Literatur
					- m. A.	+ m. A.	
<b>TTMT</b>							
Rec-Assay	Bacillus subtilis (H17 Rec <sup>+</sup> und M45 Rec <sup>-</sup> )	10–10 000 µg/50 µl	–	k. A.	–	n. u.	Hamasaki et al. 1992
SOS-Chromotest	E. coli (PQ37)	k. A.	–	k. A.	–	n. u.	Hamasaki et al. 1992
bakterielle Mutagenität	S. typhimurium (TA100)	0,1–100 µg/Röhrchen	–	k. A.	–	n. u.	Hamasaki et al. 1993
SCE	CHO-9-Zellen, Inkubation 1 h	0,01–1 mM	–	>1 mM	–	n. u.	Dopp et al. 2007
CA	CHO-9-Zellen, Inkubation 1 h	0,01–1 mM	–	>1 mM	–	n. u.	Dopp et al. 2007
MN	CHO-9-Zellen, Inkubation 1 h oder 24 h	0,005–1 mM	–	>1 mM	–	n. u.	Dopp et al. 2007

MN: Mikronuklei; CA: Chromosomenaberrationen; SCE: Schwesterchromatidaustausche; – m. A.: ohne metabolische Aktivierung; + m. A.: mit metabolischer Aktivierung; n. u.: nicht untersucht

Die Ergebnisse der In-vitro-Genotoxizitäts-Untersuchungen mit Bakterien und Säugerkzellen sind in Tabelle 8 wiedergegeben.

**MMTC** war in einem Rec-Assay und einem SOS-Chromotest negativ (Hamasaki et al. 1992). Im bakteriellen Mutagenitätstest waren **MMTC** und **MMT(2-EHMA)<sub>3</sub>** mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung nicht mutagen (Hamasaki et al. 1993; Morton International 1996 a; OECD 2006 a; ORTEPA 2002; Summer et al. 2003). **MMTC** erwies sich auch in einem Mikronukleustest mit CHO-Zellen als nicht genotoxisch und rief auch keine chromosomalen Aberrationen oder Schwesterchromatid-Austausche hervor (Dopp et al. 2007).

**DMTC** war in einem Rec-Assay und einem bakteriellen Mutagenitätstest mit *S. typhimurium* TA100 ohne metabolische Aktivierung positiv (Hamasaki et al. 1992, 1993). Bei dem positiven bakteriellen Mutagenitätstest mit Stamm TA100 wurde nur bei den höchsten verwendeten Konzentrationen ein signifikanter Anstieg der His<sup>+</sup>-Revertanten beobachtet. Beim Rec-Assay ist zu berücksichtigen, dass er auch mit Verbindungen, die nicht an die DNA binden, aber wie DMTC die RNA-Polymerase hemmen, positive Resultate ergibt (Summer et al. 2003). In einem SOS-Chromotest (Hamasaki et al. 1992) war **DMTC** hingegen negativ. Auch **DMT(2-EHMA)<sub>2</sub>** war im bakteriellen Mutagenitätstest mit verschiedenen Stämmen von *S. typhimurium* und mit *E. coli* mit und ohne Zusatz von metabolischer Aktivierung nicht mutagen (Morton International 1996 b; OECD 2006 b; Summer et al. 2003). In einem Schwesterchromatidaustausch-, einem Chromosomenaberrations- und einem Mikronukleustest wurden mit **DMTC** jeweils im zytotoxischen Bereich positive Ergebnisse erhalten (Dopp et al. 2007).

Mit Mischungen von 72% **DMTC** und 28% **MMTC** wurde im bakteriellen Mutagenitätstest mit verschiedenen Stämmen von *S. typhimurium* und mit *E. coli* mit und ohne

Zusatz von metabolischer Aktivierung ein negatives Ergebnis erhalten (Morton International 1990 a, b; Summer et al. 2003). In einem Chromosomenaberrationstest mit menschlichen Lymphozyten wurden in Anwesenheit von metabolischer Aktivierung vermehrt chromosomale Aberrationen induziert (Morton International 1990 c; Summer et al. 2003).

In einem HPRT-Test mit CHO-Zellen wirkte eine Mischung von 80% **DMTC** und 20% **MMTC** in An- und in Abwesenheit von metabolischer Aktivierung nicht mutagen (Morton International 1990 d; Summer et al. 2003).

Mischungen von **Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyleat)]sulfid** und **Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyleat)]sulfid** sowie von **Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyltallat)]sulfid** und **Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyltallat)]sulfid** waren negativ im bakteriellen Mutagenitätstest mit verschiedenen Stämmen von *S. typhimurium* und mit *E. coli* (Morton International 1993 a, b, 1996 c; Summer et al. 2003).

**TMTC** führte in einem Rec-Assay zu einem positiven Ergebnis, während es in einem SOS-Chromotest und einem bakteriellen Mutagenitätstest negativ war (Hamasaki et al. 1992, 1993). **TMTC** verursachte in einer weiteren Studie jedoch keine Induktion von Schwesterchromatidaustauschen oder chromosomalen Aberrationen in CHO-9-Zellen (Dopp et al. 2007), während es in anderen Studien in menschlichen Lymphozyten Schwesterchromatidaustausche induzierte und positive Ergebnisse im Chromosomen-Aberrationstest und im Mikronukleustest erbrachte (Ganguly et al. 1992; Gosh et al. 1990, 1991). Bei 24-stündiger Inkubation von CHO-9-Zellen (0,1 mM) induzierte **TMTC** einen leichten, aber signifikanten Anstieg der Mikronukleusinzidenz (Dopp et al. 2007).

**TTMT** war in einem Rec-Assay, einem SOS-Chromotest und einem bakteriellen Mutagenitätstest negativ (Hamasaki et al. 1992, 1993). **TTMT** führte nicht zur Induktion von Schwesterchromatidaustauschen, chromosomalen Aberrationen oder Mikronuklei (Dopp et al. 2007).

### Fazit:

Zusammenfassend deuten die verschiedenen Mutagenitätsuntersuchungen mit Bakterien und Säugtierzellen darauf hin, dass die Methylzinnverbindungen keine bedeutende Kapazität zur Induktion von Genmutationen und Chromosomenaberrationen in vitro besitzen (Summer et al. 2003).

### 5.6.2 In vivo

Die Ergebnisse der In-vivo-Genotoxizitäts-Untersuchungen sind in Tabelle 9 wiedergegeben.

In einem Mikronukleus-Test an Ratten wurden die Tiere mit 0, 37, 111, 333 oder 1000 mg **MMTC**/kg KG behandelt (k. w. A.). Ein signifikanter Anstieg der Zahl der Mikronuklei in polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks trat nach 24 Stunden ab 37 mg/kg KG auf. Die mittlere Anzahl von Mikronuklei pro 2000 polychromatischen Erythrozyten lag bei  $1,2 \pm 0,4$ ;  $3,0 \pm 1,2$ ;  $1,8 \pm 0,4$ ;  $3,0 \pm 1,4$  und  $3,4 \pm 1,7$ . Dieser Effekt war nicht dosisabhängig und nur nach 24 Stunden, jedoch nicht nach 48 Stunden zu beobachten (Mikronuklei pro 2000 polychromatische Erythrozyten:  $2,4 \pm 1,8$ ;  $1,8 \pm 1,1$  und  $1,6 \pm 0,9$  bei 0, 333 und 1000 mg/kg KG). Der Kontrollwert war nach 48 Stunden doppelt so hoch wie nach 24 Stunden. Bei Berücksichtigung der Standardabweichungen

## 66 Methylzinnverbindungen

Tab. 9. In-vivo-Genotoxizitätsuntersuchungen mit Methylzinnverbindungen

Testsystem	Dosis	Ergebnis	Literatur	
<b>MMTC (98,53% + 1,32% DMTC)</b>				
MN, Knochenmark	Ratte (k. w. A.), je 5–10 ♂, Untersuchung nach 24 od. 48 h	0, 37, 111, 333, 1000 mg/kg KG	24 h: (+) (≥37 mg/kg KG), 48 h: –	ECHA 2011; OECD 2006 a
<b>DMTC (&gt;99%)</b>				
MN, Knochenmark	Maus, Swiss-Webster, je 15 ♂/♀, Untersuchung nach 24, 48 od. 72 h	0, 100, 200, 400 mg/kg KG in Wasser (Schlundsonde)	– Mortalität (6/30 u. 11/30) bei 200 bzw. 400 mg/kg KG	Morton International 1991; OECD 2006 b; Summer et al. 2003
<b>78,5% DMTC + 21,5% MMTC</b>				
UDS, Leber	Ratte, F344, je 6–8 ♂, Untersuchung nach 2 od. 16 h	0, 50, 110, 225 mg/kg KG in Wasser (Schlundsonde)	– Mortalität (1/6) bei 110 mg/kg KG	Morton International 1993 c; OECD 2006 b; Summer et al. 2003
<b>Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyleat)]sulfid + Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyleat)]sulfid (50%) + 50% 2-Mercaptoethyleat</b>				
MN, Knochenmark	Maus, Swiss-Webster, je 15 ♂/♀, Untersuchung nach 24, 48 od. 72 h	600, 1200, 2500 mg/kg KG (♂) bzw. 450, 900, 1800 mg/kg KG (♀) in Maisöl (Schlundsonde)	– keine Mortalität	Summer et al. 2003
<b>TMTC</b>				
CA, Knochenmark	Maus, Swiss, je 5 ♂, Untersuchung nach 6, 18 od. 24 h	0; 0,25; 0,4; 0,5; 1 mg/kg KG, i.p.	+	Ganguly 1994

MN: Mikronuklei; UDS: unplanmäßige DNA-Synthese; CA: Chromosomenaberrationen

liegen die Kontroll- und Behandlungswerte nach 24 Stunden im gleichen Bereich. Die Zahl der polychromatischen Erythrozyten in den exponierten Ratten war mit steigender Dosis leicht verringert (OECD 2006 a; ECHA 2011). Insgesamt kann das Ergebnis dieser Untersuchung nicht als positiv angesehen werden (ECHA 2011).

In einem UDS-Test an männlichen Ratten wurde nach oraler Verabreichung von bis zu 225 mg **DMTC**/kg KG ein negatives Ergebnis erzielt (Morton International 1993 c; OECD 2006 b).

**DMTC** war in einem In-vivo-Mikronukleus-Test an Mäusen nach oraler Verabreichung von bis zu 400 mg/kg KG negativ. Bei der höchsten Dosis verendeten 11 von 30 Tieren (Morton International 1991; OECD 2006 b).

Ein Mikronukleustest mit Knochenmarkszellen von Mäusen ergab nach oraler Gabe bis zur höchsten Dosierung von 2500 bzw. 1800 mg/kg KG bei männlichen und weiblichen Tieren ein negatives Ergebnis. Getestet wurde ein Gemisch aus **Bis[methylzinndi**

**(2-mercaptoethyleat)sulfid**, **Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyleat)sulfid** und **2-Mercaptoethyleat**. Es trat keine Mortalität auf. Angaben zur Zytotoxizität liegen nicht vor (Summer et al. 2003).

Nach intraperitonealer Gabe von 0,25 bis 1 mg **TMTC**/kg KG an je fünf männliche Swiss-Mäuse pro Dosis und Untersuchungszeitpunkt wurde nach 6, 18 und 24 Stunden ein Chromosomenaberrationstest am Knochenmark durchgeführt. Es wurden Chromatiden- und Chromosomen-Gaps und -Brüche erfasst und statistisch getrennt ausgewertet. Zudem wurde von dizentrischen Chromosomen berichtet, die jedoch ohne begleitende Fragmente nicht wertbar sind. Zu allen Zeitpunkten wurde im Trendtest ein signifikanter Anstieg der Aberrationen pro Zelle (ohne Gaps) mit steigender Dosis festgestellt. Der Mitoseindex war nach 18 und 24 Stunden dosisabhängig signifikant verringert (Ganguly 1994). Eine negative Kontrollgruppe mit destilliertem Wasser wurde nur nach sechs Stunden untersucht, nicht jedoch zu den späteren Zeitpunkten. Eine positive Kontrollgruppe fehlte. Die Kriterien für Chromatiden- und Chromosomenaberrationen sind nicht klar dargestellt. Die Unterscheidung von Gaps und Brüchen entspricht nicht den Standards. Aufgrund dieser methodischen Mängel ist das positive Ergebnis trotz der umfangreichen Statistik nicht zur Bewertung heranzuziehen.

#### Fazit:

In den vorliegenden validen Untersuchungen, UDS-Test und Mikronukleustest an Ratten und Mäusen, sind die Methylzinnverbindungen nicht genotoxisch.

## 5.7 Kanzerogenität

In einer Fütterungsstudie erhielten je 20 Wistar-Ratten pro Geschlecht für die Dauer von bis zu zwei Jahren 100 mg einer Mischung aus 25% **MMT(IOMA)<sub>3</sub>** und 75% **DMT(IOMA)<sub>2</sub>**/kg Futter. Es wurden keine malignen Tumoren beobachtet. Bei 8 von 164 unbehandelten Kontrolltieren traten maligne Tumoren auf. Zur histopathologischen Untersuchung nach zwei Jahren Behandlungszeit wurden 11 männliche und 15 weibliche Tiere herangezogen. Die übrigen Tiere waren für Untersuchungen zu früheren Zeitpunkten getötet worden oder vorzeitig verendet (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1976 e).

In einer Zwei-Jahre-Studie erhielten je 20 Wistar-Ratten pro Geschlecht eine Mischung aus 75% **Bis[methylzindi(2-mercaptoethyleat)sulfid** und 25% **Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyleat)sulfid** (Advastab TM-692). Die Dosierung betrug 100 mg/kg Futter (ca. 0,8 mg Zinn/kg KG und Tag), Kontrolltiere wurden mitgeführt. Drei männliche und ein weibliches behandeltes Tier sowie acht Kontrolltiere verendeten vor Beendigung der Studie. Bei zwei von 40 behandelten Tieren und einem Kontrolltier wurden maligne retikuläre Lymphosarkome diagnostiziert. Bei einem behandelten weiblichen Tier und zwei Kontrolltieren wurden benigne Adenofibrome der Brustdrüse festgestellt (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1978 c, f).

In einer Zwei-Jahre-Studie erhielten je 20 Wistar-Ratten pro Geschlecht eine Mischung aus 80% **Bis[methylzindi(IOMA)]sulfid** und 20% **Bis[dimethylzinn(IOMA)]sulfid** (Advastab TM-387). Die Dosierung betrug 100 mg/kg Futter (ca. 1,2 mg Zinn/kg KG und Tag). Es wurden keine malignen Tumoren beobachtet. Bei 8 von 164 unbehandel-



## 68 Methylzinnverbindungen

ten Kontrolltieren traten maligne Tumoren auf. Zur histopathologischen Untersuchung nach zweijähriger Behandlungszeit wurden 16 männliche und 17 weibliche Tiere herangezogen. Die übrigen Tiere wurden zu früheren Zeitpunkten getötet (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1976 f).

Alle drei Studien sind durch das experimentelle Design limitiert (geringe Tierzahl, nur eine Dosisgruppe) und somit nicht geeignet, eine Aussage über die kanzerogene Wirkung der untersuchten Substanz bzw. Mischungen zu treffen.

### Fazit:

Anhand der aufgeführten Studien ist keine Bewertung des kanzerogenen Potenzials der Methylzinnverbindungen möglich.

## 5.8 Sonstige Wirkungen

### Zytotoxizität

Mit Trimethylzinn- (TMT) oder Triethylzinnverbindungen (TET) wurden je nach Zelltyp und untersuchendem Labor unterschiedliche zytotoxische Konzentrationen gefunden (siehe Tabelle 10).

Tab. 10. In-vitro-Untersuchungen zur Zytotoxizität (TC<sub>50</sub>) von TMT und TET

Zelltyp	TC <sub>50</sub> [µM]		Literatur
	TMT	TET	
humane HTB-14-Gliomzellen	>100 (48 h)	11 (48 h)	Thompson et al. 1996
C6-Gliomzellen (Ratte)	0,8 (24 h)	0,02 (24 h)	Cookson et al. 1998
primäre Astrozyten (Mensch)	610 (24 h)	12 (24 h)	Cristòfol et al. 2004
primäre Astrozyten (Ratte)	2,5 (24 h)	0,7 (24 h)	Richter-Landsberg und Besser 1994
primäre Astrozyten (Ratte)	800 (40 h)	30 (40 h)	Röhl et al. 2001
humane Neuroblastomzellen SK-N-MC	2 (48 h)	1 (48 h)	Thompson et al. 1996
humane Neuroblastomzellen SH-SY5Y	547 (24 h)	8,9 (24 h)	Cristòfol et al. 2004
humane Neuroblastomzellen SK-N-MC	148 (24 h)	3,6 (24 h)	Cristòfol et al. 2004
primäre Neuronen (Mensch)	335 (24 h)	15 (24 h)	Cristòfol et al. 2004
Hippocampus-Neuronen (Ratte)	0,005 (48 h)	0,02 (48 h)	Thompson et al. 1996
Hippocampus-Neuronen (Ratte)	1,5 (24 h)	4,7 (24 h)	Cristòfol et al. 2004

## 6 Bewertung

Kritische Effekte sind die leicht reizende bis ätzende Wirkung an Haut und Schleimhäuten, die Nephrotoxizität und die Neurotoxizität der Methylzinnverbindungen.

**MAK-Wert.** Für die MAK-Wert-Ableitung geeignete Daten beim Menschen liegen nicht vor. Da Mono- und Dimethylzinnverbindungen häufig als Gemische hergestellt und verwendet werden, ist ein gemeinsamer MAK-Wert anzustreben. Als gemeinsame Bezugsbasis der verschiedenen Methylzinnverbindungen wird die Zinnkonzentration herangezogen. Tierstudien mit inhalativer Langzeitexposition liegen nicht vor. Daher stützt sich die Bewertung auf 90-Tage-Fütterungsstudien an Ratten. Auf Grund der deutlich höheren Toxizität sind die Studien zu den Dimethylzinnverbindungen maßgeblich. Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von ca. 0,3 mg Zinn/kg KG und Tag für neurotoxische Wirkungen (Rohm and Haas Co 2000) in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der den toxikokinetischen Unterschieden zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziespezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption von 50% (Standardfaktor für Metallverbindungen), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 0,36 mg Zinn/m<sup>3</sup>. Da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt, würde sich entsprechend der Vorgehensweise der Kommission (siehe Abschnitt I der MAK- und BAT-Werte Liste) und unter Berücksichtigung einer Wirkungsverstärkung mit der Zeit ein MAK-Wert für **Dimethylzinnverbindungen** von 0,05 mg/m<sup>3</sup> bzw. 0,01 ml/m<sup>3</sup> (als Zinn) ergeben.

Für **Monomethylzinnverbindungen** allein würde sich aus dem NOAEL von ca. 4,8 mg Zinn/kg KG und Tag (ORTEPA 2004) unter den gleichen Annahmen zur toxikokinetischen Übertragung eine Konzentration von 5,88 mg/m<sup>3</sup> als Zinn bzw. entsprechend der Vorgehensweise der Kommission (siehe Abschnitt I der MAK- und BAT-Werte-Liste) und unter Berücksichtigung einer Wirkungsverstärkung mit der Zeit ein MAK-Wert von 1 mg/m<sup>3</sup> als Zinn ergeben. Da jedoch keine Inhalationsstudien vorliegen und die Methylzinnverbindungen in Abhängigkeit von den Liganden an Haut und Schleimhäuten leicht reizend bis ätzend wirken und massive Schäden bis hin zu Nekrosen hervorrufen können, kann kein Grenzwert in dieser Höhe festgesetzt werden. In Analogie zu den n-Butylzinnverbindungen, für die ein MAK-Wert von 0,02 mg/m<sup>3</sup> (als Zinn) festgelegt wurde und die eine ähnliche Reizwirkung wie die Methylzinnverbindungen besitzen (Begründung „n-Butylzinnverbindungen“ 2008), ist bei einem MAK-Wert von 0,02 mg/m<sup>3</sup> bzw. 0,004 ml/m<sup>3</sup> (als Zinn) nicht mit einer Reizwirkung zu rechnen. Dieser MAK-Wert wird für alle Mono- und Dimethylzinnverbindungen festgesetzt.

Davon ausgenommen werden Verbindungen, die sich als nicht reizend am Auge oder nur leicht hautreizend erwiesen haben. Bei den Monomethylzinnverbindungen sind das **Methylzinntris(isooctylmercaptoacetat)**, **Bis[methylzinndi(isooctylmercaptoacetat)]sulfid** und **Bis[(methylzinndi(2-mercaptoethyleat)]sulfid**, bei den Dimethylzinnverbindungen **Dimethylzinnbis(isooctylmercaptoacetat)**, **Dimethylzinnbis(2-ethylhexylmercaptoacetat)**, **Bis[dimethylzinn(isooctylmercaptoacetat)]sulfid** und

## 70 Methylzinnverbindungen

**Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyloleat)]sulfid.** Es ist davon auszugehen, dass diese Verbindungen nach oraler Aufnahme in die entsprechenden Methylzinnchlorid-Derivate überführt werden. Somit ist es gerechtfertigt und steht nicht im Widerspruch zu den vorliegenden Daten nach oraler Gabe der genannten Einzelverbindungen, für diese Mono- und Dimethylzinnverbindungen die oben abgeleiteten MAK-Werte von 1 mg/m<sup>3</sup> (0,2 ml/m<sup>3</sup>) bzw. 0,05 mg/m<sup>3</sup> (0,01 ml/m<sup>3</sup>) festzulegen.

Die Toxizität der **Trimethylzinnverbindungen**, die als Kontaminationen (typischerweise <0,1%) in den Mono- und Dimethylzinnverbindungen vorkommen, ist deutlich höher. Aus einer 13-Wochen-Fütterungsstudie an Ratten mit **TMT(IOMA)** liegt ein LOAEL von ca. 0,075 mg Zinn/kg KG für die Nierentoxizität vor. Der NOAEL in dieser Studie ist bei ca. 0,025 mg Zinn/kg KG (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 c). Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der den toxikokinetischen Unterschieden zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption von 50% (Standardfaktor für Metallverbindungen), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 0,03 mg Zinn/m<sup>3</sup>. Da in einer 14-Tage-Studie mit **TMTC** (Snoei et al. 1985) bei ca. 0,3 mg Zinn/kg KG keine Wirkung an der Niere aufgetreten war, hingegen in einer 13-Wochen-Studie mit **TMT(IOMA)** (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1974 c) bei ca. 0,25 mg Zinn/kg KG u. a. ein erhöhtes relatives Nierengewicht beobachtet wurde, muss von einer Wirkungsverstärkung mit der Zeit ausgegangen werden. Weil außerdem dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt, kann entsprechend der Vorgehensweise der Kommission (siehe Abschnitt I der MAK- und BAT-Werte-Liste) ein MAK-Wert für Trimethylzinnverbindungen von 0,005 mg/m<sup>3</sup> bzw. 0,001 ml/m<sup>3</sup> (als Zinn) abgeleitet werden.

Für **Tetramethylzinn** gilt wegen der angenommenen Metabolisierung zu Trimethylzinn ebenfalls dieser MAK-Wert, bei dem wie oben gezeigt nicht mit einer Reizwirkung zu rechnen ist.

**Spitzenbegrenzung.** Für die **Mono- und Dimethylzinnverbindungen** orientiert sich der MAK-Wert an der lokalen Reizwirkung in Analogie zu den n-Butylzinnverbindungen. Die Spitzenbegrenzung wird daher wie bei den n-Butylzinnverbindungen nach Kategorie I mit einem Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt.

Davon ausgenommen werden bei den Monomethylzinnverbindungen **Methylzintris(isooctylmercaptoacetat)**, **Bis[methylzinndi(isooctylmercaptoacetat)]sulfid** und **Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyloleat)]sulfid**, bei den Dimethylzinnverbindungen **Dimethylzinnbis(isooctylmercaptoacetat)**, **Dimethylzinnbis(2-ethylhexylmercaptoacetat)**, **Bis[dimethylzinn(isooctylmercaptoacetat)]sulfid** und **Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyloleat)]sulfid**, weil sich diese als nicht reizend am Auge oder nur leicht hautreizend erwiesen haben. Wegen der im Vordergrund stehenden systemischen Wirkung wird für diese Verbindungen ebenso wie für die **Trimethylzinnverbindungen** und **Tetramethylzinn** die Spitzenbegrenzung nach Kategorie II festgelegt. Wegen des Fehlens von toxikokinetischen Daten wird für die ausgenommenen Verbindungen ein Überschreitungsfaktor von 2 festgesetzt. Für Trimethylzinnverbindungen wurde eine

Halbwertszeit im Bereich von Tagen nachgewiesen. Für Tetramethylzinn fehlen Daten, es wird aber eine Desalkylierung zu Trimethylzinn angenommen, so dass eine ähnliche Halbwertszeit wahrscheinlich ist. Der daraus entsprechend der vorgehensweise der Kommission (siehe Begründung „Spitzenbegrenzung“ 2011) resultierende Überschreitungsfaktor von 8 führt aber zu  $0,04 \text{ mg/m}^3$  und damit zu einer Konzentration, bei der Reizwirkungen nicht ausgeschlossen werden können. Deshalb wird für Trimethylzinnverbindungen und Tetramethylzinn ein Überschreitungsfaktor von 4 festgesetzt.

### Fruchtschädigende Wirkung.

#### Mono- und Dimethylzinnverbindungen

Zur toxikokinetischen Übertragung der NOEL für Entwicklungstoxizität an Ratten von MMTC in Höhe von ca.  $5,8 \text{ mg Zinn/kg KG}$  und Tag bzw. DMTC von  $5,4 \text{ mg Zinn/kg KG}$  und Tag sowie des NOEL für Verhaltensneurotoxizität und Immunttoxizität von DMTC ( $1,4$  bzw.  $2,5 \text{ mg Zinn/kg KG}$  und Tag) (siehe Abschnitt 5.5.2, Fazit) in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der den toxikokinetischen Unterschieden zwischen Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption von 50% (Standardfaktor für Metallverbindungen), das Körpergewicht ( $70 \text{ kg}$ ) und das Atemvolumen ( $10 \text{ m}^3$ ) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit entsprechen die NOEL für Entwicklungstoxizität, Verhaltensneurotoxizität und Immunttoxizität Konzentrationen im Bereich von  $5,1$  bzw.  $4,7$ ,  $1,2$  und  $2,2 \text{ mg Zinn/m}^3$ . Die Abstände zum MAK-Wert von  $0,02 \text{ mg/m}^3$  betragen somit 255 und 235 für Entwicklungstoxizität von MMTC bzw. DMTC, 60 für Verhaltensneurotoxizität von DMTC und 110 für Immunttoxizität von DMTC. Diese Abstände sind ausreichend groß, und somit werden die **Mono- und Dimethylzinnverbindungen** der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Ausgenommen von dieser Zuordnung sind folgende Verbindungen:

Für die Monomethylzinnverbindungen **Methylzintris(isooctylmercaptoacetat)**, **Bis[methylzinndi(isooctylmercaptoacetat)]sulfid** und **Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyleat)]sulfid** liegen keine Daten zu Entwicklungstoxizität, Verhaltensneurotoxizität und Immunttoxizität vor, deshalb werden die NOEL für Monomethylzinnchlorid (MMTC) zur Beurteilung der fruchtschädigenden Wirkung herangezogen (siehe Abschnitt 5.5.2, Fazit). Da der MAK-Wert für diese Verbindungen höher liegt als der für die übrigen Mono- und Dimethylzinnverbindungen verringern sich die Abstände zu den NOEL für Entwicklungstoxizität und Verhaltensneurotoxizität von MMTC auf das 2,6- bis 24-Fache und sind zum MAK-Wert von  $1 \text{ mg Zinn/m}^3$  nicht ausreichend groß, so dass die Verbindungen **MMT(IOMA)<sub>3</sub>**, **Bis[methylzinndi(isooctylmercaptoacetat)]sulfid** und **Bis[methylzinndi(2-mercaptoethyleat)]sulfid** der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet werden.

Für die Dimethylzinnverbindungen **Dimethylzinnbis(isooctylmercaptoacetat)**, **Dimethylzinnbis(2-ethylhexylmercaptoacetat)**, **Bis[dimethylzinns(isooctylmercaptoacetat)]sulfid** und **Bis[dimethylzinns(2-mercaptoethyleat)]sulfid** liegen ebenfalls keine Daten zu Entwicklungstoxizität, Verhaltensneurotoxizität und Immunttoxizität vor, deshalb werden die NOEL für Dimethylzinnchlorid (DMTC) zur Beurteilung der fruchtschädigenden Wirkung herangezogen (siehe Abschnitt 5.5.2, Fazit). Der MAK-Wert für diese Verbindungen liegt höher als der MAK-Wert für die übrigen Mono- und Dimethylzinnverbindungen. Somit verringern sich die Abstände zu den NOEL für Ent-



## 72 Methylzinnverbindungen

wicklungstoxizität, Verhaltensneurotoxizität und Immuntoxizität, sind jedoch mit dem 10- bis 90-fachen Abstand zum MAK-Wert von 0,05 mg Zinn/m<sup>3</sup> noch ausreichend groß, so dass die Verbindungen DMT(IOMA)<sub>2</sub>, DMT(2-EHMA)<sub>2</sub>, Bis[dimethylzinn(isooctylmercaptoacetat)]sulfid und Bis[dimethylzinn(2-mercaptoethyleat)]sulfid der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet werden.

### **Trimethylzinnverbindungen und Tetramethylzinn**

Es liegt nur eine Studie zur Verhaltensneurotoxizität von Trimethylzinnchlorid (NOA-EL 0,077–0,139 mg Zinn/kg KG und Tag) vor. Daten zur pränatalen Entwicklungstoxizität fehlen. Deswegen werden die Trimethylzinnverbindungen und Tetramethylzinn der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

**Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung.** Die Untersuchungen zur Genotoxizität der Methylzinnverbindungen verliefen überwiegend negativ. Trotz einiger weniger positiver Befunde meist im zytotoxischen Bereich oder ohne Angaben zur Zytotoxizität ist nicht von einer genotoxischen Wirkung auszugehen. Aus den vorliegenden Untersuchungen ergibt sich damit auch kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung. Die verfügbaren Studien zur Kanzerogenität von Methylzinnverbindungen zeigen keine diesbezüglichen Hinweise, sind allerdings für eine abschließende Bewertung nicht ausreichend valide. Daher erfolgt keine Einstufung in eine der Kategorien für keimzellmutagene oder kanzerogene Arbeitsstoffe.

**Hautresorption.** Zur Hautresorption gibt es In-vitro-Untersuchungen mit Diffusionszellen an Humanhaut für gebrauchstypische nicht hautreizende Mischungen von DMTC/MMTC sowie für DMT(2-EHMA)<sub>2</sub>/MMT(2-EHMA)<sub>3</sub>. Unter okklusiven Bedingungen wurden Resorptionsraten zwischen 0,005 und 0,037 µg Zinn/cm<sup>2</sup> und Stunde ermittelt. Bei einstündiger dermaler Exposition von 2000 cm<sup>2</sup> Hautfläche kann demnach bis 74 µg Zinn resorbiert werden, bei 70 kg Körpergewicht somit bis 1,1 µg Zinn/kg KG und Tag. Auf der Basis eines oralen NOAEL für die Ratte von 0,3 mg Zinn/kg KG und Tag für diese Gemische (Rohm and Haas Co 2000) und der daraus nach toxikokinetischer Übertragung abgeleiteten Konzentration in der Luft unter Arbeitsbedingungen (0,36 mg/m<sup>3</sup>) errechnet sich unter der Berücksichtigung, dass es sich um einen Tierversuch handelt, und einer möglichen Wirkungsverstärkung mit der Zeit eine NA-EC von 0,09 mg Zinn/m<sup>3</sup>, was bei 100%iger Resorption etwa 13 µg Zinn/kg KG und Tag für den Menschen entspricht. Die Monomethylzinnverbindungen allein haben eine geringere systemische Toxizität. Daher trägt die dermale Aufnahme nicht signifikant zur Gesamtbelastung mit **Mono- und Dimethylzinnverbindungen** bei, und die beiden Stoffgruppen werden nicht mit „H“ markiert.

Aufgrund der tierexperimentell nachgewiesenen hohen akuten dermalen Toxizität der **Trimethylzinnverbindungen** (Cincinnati Milacron Chemicals Inc 1971 d, 1974 a) und wegen ihrer im Vergleich zu Dimethylzinnverbindungen um das Zehnfache höheren systemischen Toxizität werden diese Methylzinnspezies mit „H“ markiert. Aus dem gleichen Grund (Nalco Chemical Company 1979 b) wird auch **Tetramethylzinn** mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Es existieren keine Befunde zur sensibilisierenden Wirkung beim Menschen. Die vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen reichen nicht aus, eine kontaktsensibilisierende oder atemwegsensibilisierende Wirkung der

Methylzinnverbindungen zu belegen. Es erfolgt daher keine Markierung mit „Sa“ oder „Sh“. Jedoch gelten für Methylzinnverbindungen, deren organische Liganden bereits mit „Sa“ oder „Sh“ markiert worden sind, diese Markierungen ebenfalls.

## 7 Literatur

- Ade T, Zaucke F, Krug HF (1996) The structure of organometals determines cytotoxicity and alteration of calcium homeostasis in HL-60 cells. *Anal Bioanal Chem* 354: 609–614
- Alfa Aesar (2006) Dimethyltin dibromide, Sicherheitsdatenblatt, Alfa Aesar GmbH & Co KG, Karlsruhe, [www.alfa.com](http://www.alfa.com)
- Alfa Aesar (2007 a) Trimethyltin hydroxide, Sicherheitsdatenblatt, Alfa Aesar GmbH & Co KG, Karlsruhe, [www.alfa.com](http://www.alfa.com)
- Alfa Aesar (2007 b) Tetramethyltin, Sicherheitsdatenblatt, Alfa Aesar GmbH & Co KG, Karlsruhe, [www.alfa.com](http://www.alfa.com)
- Al-Flaijij O, Shehata MR, Mohamed MMA, Shoukry MM (2001) Interaction of dimethyltin (IV) with DNA constituents. *Monatsh Chem* 132: 349–366
- Allen SL, Simpson MG, Stonard MD, Jones K (1994) Induction of trimethyltin neurotoxicity by dietary administration. *Neurotoxicology* 15: 651–654
- Arakawa Y, Wada O (1993) Biological properties of alkyltin compounds. In: Sigel H und Sigel A (Hrsg) *Metal ions in biological systems*, Band 29, Marcel Dekker Inc, New York, USA, 101–136
- Aschner M, Aschner JL (1992) Cellular and molecular effects of trimethyltin and triethyltin: relevance to organotin neurotoxicity. *Neurosci Biobehav Rev* 16: 427–435
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2005) Toxicological profile for tin and tin compounds. US public health service, ATSDR, Atlanta, GA, USA, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp55.pdf>
- Barbieri R, Silvestri A (1991) The interaction of native DNA with dimethyltin (IV) species. *J Inorg Biochem* 41: 31–35
- Barnes JM, Stoner HB (1958) Toxic properties of some dialkyl and trialkyl tin salts. *Br J Ind Med* 15: 15–22
- BASF (2012) E-Mail der BASF SE an das Kommissionssekretariat vom 19.11.2012 zur Identität von „TK11692“ in der Studie von Ciba-Geigy Limited (1975)
- Besser R, Krämer G, Thümler R, Bohl J, Gutmann L, Hopf HC (1987) Acute trimethyltin limbic-cerebellar syndrome. *Neurology* 37: 945–950
- Bondy SC, Hall DL (1986) The relation of the neurotoxicity of organic tin and lead compounds to neurotubule disaggregation. *Neurotoxicology* 7: 51–55
- Bouldin TW, Goines ND, Bagnell CR, Krigman MR (1981) Pathogenesis of trimethyltin neuronal toxicity – ultrastructural and cytochemical observations. *Am J Pathol* 104: 237–249
- Boyer (1989) Toxicity of dibutyltin, tributyltin and other organotin compounds to humans and to experimental animals. *Toxicology* 55: 253–298
- Brown AW, Aldridge WN, Street BW, Verschoyle RD (1979) The behavioral and neuropathologic sequelae of intoxication by trimethyltin compounds in the rat. *Am J Pathol* 97: 59–76
- Brown AW, Verschoyle RD, Street BW, Aldridge WN, Grindley H (1984) The neurotoxicity of trimethyltin chloride in hamsters, gerbils and marmosets. *J Appl Toxicol* 4: 12–21
- Carstab Corporation (1981) Acute oral toxicity, primary skin and acute eye irritation potentials of C-1851. Hill Top Research Inc, Carstab Corporation, Cincinnati, OH, USA, unveröffentlicht
- Carstab Corporation (1984) Acute oral median lethal dosage study in rats, primary skin irritation study in rabbits, primary eye irritation study in rabbits of 1383-117. Hill Top Research Inc, Carstab Corporation, Cincinnati, OH, USA, unveröffentlicht
- CAS (Chemical Abstracts Service) (2013 a) SciFinder, CAS-No 59118-99-9, <https://scifinder.cas.org>

## 74 Methylzinnverbindungen

- CAS (2013 b) SciFinder, CAS-No 2767-47-7,  
<https://scifinder.cas.org>
- CAS (2013 c) SciFinder, CAS-No 13269-74-4,  
<https://scifinder.cas.org>
- CAS (2013 d) SciFinder, CAS-No 51287-84-4,  
<https://scifinder.cas.org>
- CAS (2013 e) SciFinder, CAS-No 67859-63-6,  
<https://scifinder.cas.org>
- CAS (2013 f) SciFinder, CAS-No 157530-13-7,  
<https://scifinder.cas.org>
- CAS (2013 g) SciFinder, CAS-No 1066-45-1,  
<https://scifinder.cas.org>
- CAS (2013 h) SciFinder, CAS-No 4153-34-8,  
<https://scifinder.cas.org>
- Ceccariglia S, d'Altocolle A, Del Fa' A, Pizzolante F, Caccia E, Michetti F, Gangitano C (2011) Cathepsin D plays a crucial role in the trimethyltin-induced hippocampal neurodegeneration process. *Neuroscience* 174: 160–170
- Chang LW (1984) Hippocampal lesions induced by trimethyltin in the neonatal rat brain. *Neurotoxicol* 5: 205–216
- Chang LW, Tiemeyer TM, Wenger GR, McMillan DE (1982) Neuropathology of mouse hippocampus in acute trimethyltin intoxication. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4: 149–156
- Chang LW, Wenger GR, McMillan DE, Dyer RS (1983) Species and strain comparison of acute neurotoxic effects of trimethyltin in mice and rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5: 337–350
- Ciba-Geigy Limited (1973 a) Primary skin irritation test in albino rabbits with compound TK 10778. Geigy Pharmaceuticals, Toxicology Department, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1973 b) Acute inhalation toxicity of TK-10778 in the rat. Project No Siss 2840, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1974 a) Acute dermal LD50 of TK-11692 in the rat. Project No Siss 3985, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1974 b) Acute inhalation toxicity of TK-11692 in the rat. Project No Siss 3985, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1974 c) Acute oral LD50 of TK-11692 in the rat. Project No Siss 3985, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1974 d) Irritation of TK-11692 in the rabbit eye. Project No Siss 3985, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1974 e) Skin irritation in the rabbit after single application of TK-11692. Project No Siss 3985, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1975) Skin sensitizing (contact allergenic) effect in guinea pigs of TK-11692. Project No Siss 3985, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1971 a) 13-week dietary administration – rats, Advastab TM-180, Advastab TM-181, Thermolite 831, final report, Hazleton Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 733–861
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1971 b) Acute toxicity and irritation studies on sample SW-81003, Hill Top Research Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 200–228
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1971 c) Acute toxicity and irritation studies on sample TM-181, Hill Top Research Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 131–139
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1971 d) Acute oral toxicity and skin and eye irritation studies on organotin thioester, batch no 1009-40, Hill Top Research Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals

- Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 118–123
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1971 e) Report on inhalation toxicity in rats using dimethyltin dichloride, Wells Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 428–430
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1972) 13-week dietary administration – rats, Advastab TM-181FS, Advastab T-270, final report, Hazleton Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 862–958
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1973 a) 13-week dietary administration – rats, three compounds, final report, Hazleton Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 990–1063
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1973 b) Acute toxicity studies, Hill Top Research Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 200–228
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1973 c) Acute toxicity and irritation studies, Hill Top Research Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 383–412
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1973 d) Acute toxicity studies on a series of three materials, Hill Top Research Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 124–130
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1973 e) Acute toxicity studies, Hill Top Research Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 192–199
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1973 f) Acute toxicity and irritation studies of methyltin tris isoctylthioglycolate LOT 1056-130, International Bio-Research. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 149–156
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1973 g) Sub-chronic (90-day) toxicity study with Advastab TM-181 FS in albino rats, TNO (Niederländische Organisation für angewandte naturwissenschaftliche Forschung). In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 964–977
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1973 h) Sub-chronic (90-day) toxicity study with monomethyltin tris-isoctyl-mercaptoacetate in rats, TNO. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 978–989
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1973 i) Tin accumulation studies with Advastab TM-181 FS in rats, TNO. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 1064–1068
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1973 j) Report on inhalation LC50 testing using monomethyltin trichloride, Wells Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 431–433



## 76 Methylzinnverbindungen

- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1974 a) Acute toxicity and irritation studies of organotinmercaptide lot #1102-20, Hill Top Research Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 413–423
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1974 b) Acute toxicity and irritation studies of organotinmercaptides batch nos. 1083-114, 1087-103, and 1097-27, International Bio-Research. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 169–183
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1974 c) Sub-chronic (90-day) toxicity studies with trimethyltin isooctylthioglycolate in rats, TNO. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 1069–1088
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1974 d) Report on inhalation LC50 in rats (trimethyltin chloride), Wells Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 435–437
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1975 a) Report on inhalation LC50 in rats, Wells Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 438–440
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1975 b) Report on inhalation LC50 in rats, Wells Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 441
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1975 c) Report on inhalation LC50 in rats, Wells Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 442
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1975 d) Report on inhalation LC50 in rats using dimethyltin dichloride, Wells Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 445–446
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1975 e) Report on inhalation LC50 in rats using Advastab TM-181FS, Wells Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 449–450
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1976 a) Acute inhalation toxicity study in rats – dimethyltin dichloride, Hazleton Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 462–464
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1976 b) Acute inhalation toxicity study in rats – 80% mono- 20% dimethyltin chloride, Hazleton Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 470–473
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1976 c) Acute inhalation toxicity study in rats – 25% mono- 75% dimethyltin chloride, Hazleton Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 474–477
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1976 d) Acute inhalation toxicity study of dimethyltin dichloride, International Bio-Research. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 455–458

- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1976 e) Final report Advastab TM 181 FS, Mosinger M. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 1148–1243
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1976 f) Final report concerning the Advastab TM 387 product from the Cincinnati Laboratories, Mosinger M. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 1301–1359
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1976 g) Report on inhalation LC50 in rats using Advastab TM-387, Wells Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 451
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1976 h) Report on inhalation LC50 in rats using Advastab TM-692, Wells Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 452
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1978 a) Extended acute oral LD50 studies of nine samples, Hill Top Research Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 250–318
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1978 b) Acute dermal LD50 potentials of Advastab TM-692 and antimony mercaptide, Hill Top Research Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 184–191
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1978 c) Final report regarding a long-term study of the product Advastab TM-692, Mosinger M. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 1360–1546
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1978 d) Subchronic (90-day) oral toxicity study with 1175-114 in rats, TNO. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 1089–1118
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1978 e) Sub-chronic (90-day) oral toxicity study with 1175-99 in rats, TNO. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 1119–1145
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1978 f) Sub-acute oral toxicity study with Advastab TM-692 in chickens, TNO. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 498–508
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979 a) Acute oral toxicity of: 1185-13 (dioctyltin dichloride), 28G082, 28H047, 1185-114, 1219-21 (dimethyltin dichloride), 1185-150, 1185-119 and 1185-138 in weanling Sprague-Dawley rats, Cannon Laboratories Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 319–368
- Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979 b) Acute oral toxicity, primary skin irritation and corrosivity and acute eye irritation potentials of dimethyltin difluoride, Hill Top Research Inc. In: Cincinnati Milacron Chemicals Inc (1979) Investigation of potential illness in certain workers exposed in certain processes at Cincinnati Milacron with addendum & cover letter. OTS00000230, NTIS, Alexandria, VA, USA, 232–249
- Clerici WJ (1996) Effects of superoxide dismutase and U74389G on acute trimethyltin-induced cochlear dysfunction. *Toxicol Appl Pharmacol* 136: 236–242
- Clerici WJ, Ross Jr B, Fechter LD (1991) Acute ototoxicity of trialkyltins in the guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol* 109: 547–556



## 78 Methylzinnverbindungen

- Clerici WJ, Hensley K, DiMartino DL, Butterfield DA (1996) Direct detection of ototoxicant-induced reactive oxygen species generation in cochlear explants. *Hear Res* 98: 116–124
- Cook LL, Stine KE, Reiter LW (1984) Tin distribution in adult rat tissues after exposure to trimethyltin and triethyltin. *Toxicol Appl Pharmacol* 76: 344–348
- Cookson MR, Slamon ND, Pentreath VW (1998) Glutathione modifies the toxicity of triethyltin and trimethyltin in C6 glioma cells. *Arch Toxicol* 72: 197–202
- Cristófol RM, Gassó S, Vilchez D, Pertusa M, Rodríguez-Farré E, Sanfeliu C (2004) Neurotoxic effects of trimethyltin and triethyltin on human fetal neuron and astrocyte cultures: a comparative study with rat neuronal cultures and human cell lines. *Toxicol Lett* 152: 35–46
- Crofton KM, Dean KF, Ménache MG, Janssen R (1990) Trimethyltin effects on auditory function and cochlear morphology. *Toxicol Appl Pharmacol* 105: 123–132
- DeHaven DL, Krigman MR, Mailman RB (1986) Temporal changes in dopaminergic and serotonergic function caused by administration of trimethyltin to adult rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 8: 475–479
- DeWitt JC, Copeland CB, Luebke RW (2007) Immune function is not impaired in Sprague-Dawley rats exposed to dimethyltin dichloride (DMTC) during development or adulthood. *Toxicology* 232: 303–310
- Doctor SV, Sultatos LG, Murphy SD (1983 a) Effect of trimethyltin on hepatic and extra-hepatic non-protein sulfhydryl levels in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 70: 165–168
- Doctor SV, Sultatos LG, Murphy SD (1983 b) Distribution of trimethyltin in various tissues of the male mouse. *Toxicol Lett* 17: 43–48
- Dopp E, Hartmann LM, von Recklinghausen U, Florea AM, Shokouhi B, Rabieh S, Hirner AV, Rettenmeier AW (2007) Organotin compounds induce chromosomal alterations in CHO cells depending upon cellular uptake capability. *Toxicology* 232: 226–234
- Dyer RS, Howell WE, Wonderlin WF (1982) Visual system dysfunction following acute trimethyltin exposure in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4: 191–195
- Eastman CL, Young JS, Fechter LD (1987) Trimethyltin ototoxicity in albino rats. *Neurotoxicol Teratol* 9: 329–332
- ECHA (European Chemicals Agency) (2011) Annex 1. Background document to the opinion proposing harmonised classification and labelling at community level of trichloromethylstannane (MMTC). European Chemicals Agency, Committee for Risk Assessment (RAC), Helsinki, Finland, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Ehman KD, Phillips PM, McDaniel KL, Barone Jr S, Moser VC (2007) Evaluation of developmental neurotoxicity of organotins via drinking water in rats: dimethyl tin. *Neurotoxicol Teratol* 29: 622–633
- Ekuta JE, Allgood JC, O'Neal JM, Matthews JC (1998 a) Detection and analysis of methyltins in extracts from mouse tissues following injection of trimethyltin. *Anal Lett* 31: 2133–2143
- Ekuta JE, Hikal AH, Matthews JC (1998 b) Toxikokinetics of trimethyltin in four inbred strains of mice. *Toxicol Lett* 95: 41–46
- Elf Atochem North America Inc (1993 a) An acute oral toxicity study in rats with [di/mono] methyltin chlorides solution. Springborn Laboratories Inc, SLS study no 3255.6, Elf Atochem North America Inc, King of Prussia, PA, USA, unveröffentlicht
- Elf Atochem North America Inc (1993 b) Primary skin irritation study in rabbits with [di/mono] methyltin chlorides solution. Springborn Laboratories Inc, SLS study no 3255.9, Elf Atochem North America Inc, King of Prussia, PA, USA, unveröffentlicht
- Elf Atochem North America Inc (1993 c) Primary skin irritation study in rabbits with [Mono/Di] methyltin chlorides solution. Springborn Laboratories Inc, SLS study no 3255.13, Elf Atochem North America Inc, King of Prussia, PA, USA, unveröffentlicht
- Elf Atochem North America Inc (1993 d) Acute toxicity tests: methyltin chlorides, sample descriptions and data summary. Elf Atochem North America Inc, King of Prussia, PA, USA, unveröffentlicht
- Elf Atochem North America Inc (1997) A 13-week toxicity study of a mixture of methyltin chloride compounds administered in the drinking water of the rat. NTIS/OTS 0573719, EPA/OTS Doc ID 88970000131S, NTIS, Alexandria, VA, USA

- Elf Atochem North America Inc (1999 a) In vitro absorption of a methyltin chloride mixture through human and rat epidermis. Central Toxicology Laboratory, CTL study number JV1555, Elf Atochem North America Inc, Philadelphia, PA, USA, unveröffentlicht
- Elf Atochem North America Inc (1999 b) In vitro absorption of a methyltin (2-ethylhexyl) mercaptoacetate blend through human and rat epidermis. Central Toxicology Laboratory, CTL study number JV1556, Elf Atochem North America Inc, Philadelphia, PA, USA, unveröffentlicht
- Fechter LD, Carlisle L (1990) Auditory dysfunction and cochlear vascular injury following trimethyltin exposure in the guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol* 105: 133–143
- Fechter LD, Liu Y (1995) Elevation of intracellular calcium levels in spinal ganglion cells by trimethyltin. *Hear Res* 91: 101–109
- Fechter LD, Clerici WJ, Yao L, Hoefding V (1992) Rapid disruption of cochlear function and structure by trimethyltin in the guinea pig. *Hear Res* 58: 166–174
- Feldman RG, White RF, Eriator II (1993) Trimethyltin encephalopathy. *Arch Neurol* 50: 1320–1324
- Florea AM, Dopp E, Büsselberg D (2005 a) Elevated Ca<sup>2+</sup>(i) transients induced by trimethyltin chloride in HeLa cells: types and levels of response. *Cell Calcium* 37: 251–258
- Florea AM, Spletstoesser F, Dopp E, Rettenmeier AW, Büsselberg D (2005 b) Modulation of intracellular calcium homeostasis by trimethyltin chloride in human tumour cells: neuroblastoma SY5Y and cervix adenocarcinoma HeLa S3. *Toxicology* 216: 1–8
- Fortemps E, Amand G, Bomboir A, Lauwerys R, Laterre EC (1978) Trimethyltin poisoning. Report of two cases. *Int Arch Occup Environ Health* 41: 1–6
- Fountain SB, Schenk DE, Annau Z (1985) Serial-pattern-learning processes dissociated by trimethyltin exposure in rats. *Physiol Psychol* 13: 53–62
- Ganguly BB (1994) Bone marrow clastogenicity of trimethyltin. *Mutat Res* 312: 9–15
- Ganguly (Gosh) BB, Talukder G, Sharma A (1992) Cytotoxicity of tin on human peripheral lymphocytes in vitro. *Mutat Res* 282: 61–67
- Gosh BB, Talukder G, Sharma A (1990) Frequency of micronuclei induced in peripheral lymphocytes by trimethyltin chloride. *Mutat Res* 245: 33–39
- Gosh BB, Talukder G, Sharma A (1991) Frequency of chromosome aberrations induced by trimethyltin chloride in human peripheral blood lymphocytes in vitro: related to age of donors. *Mech Ageing Dev* 57: 125–137
- Gunasekar PG, Mickova V, Kotyzova D, Li L, Borowitz JL, Eybl V, Isom GE (2001) Role of astrocytes in trimethyltin neurotoxicity. *J Biochem Mol Toxicol* 15: 256–262
- 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
- Huong NQ, Nakamura Y, Kuramoto N, Yoneyama M, Nagashima R, Shiba T, Yamaguchi T, Hasebe S, Ogita K (2011) Indomethacin ameliorates trimethyltin-induced neuronal damage in vivo by attenuating oxidative stress in the dentate gyrus of mice. *Biol Pharm Bull* 34: 1856–1863
- Jenkins SM, Ehman K, Barone Jr S (2004) Structure–activity comparison of organotin species: dibutyltin is a developmental neurotoxicant in vitro and in vivo. *Dev Brain Res* 151: 1–12
- Jensen KG, Andersen O, Rønne M (1991 a) Organotin compounds induce aneuploidy in human lymphocytes in vitro. *Mutat Res* 246: 109–112
- Jensen KG, Önfelt A, Wallin M, Lidums V, Andersen O (1991 b) Effects of organotin compounds on mitosis, spindle structure, toxicity and in vitro microtubule assembly. *Mutagenesis* 6: 409–416
- Karimuddin T (1983) Tin, alloys and compounds. In: Parmeggiani L (Hrsg) *Encyclopaedia of occupational health and safety*, Band 2, International Labor Office, Genf, 2177–2179
- Kimbrough RD (1976) Toxicity and health effects of selected organotin compounds: a review. *Environ Health Perspect* 14: 51–56
- Koczyk D, Oderfeld-Nowak B (2000) Long-term microglial and astroglial activation in the hippocampus of trimethyltin-intoxicated rat: stimulation of NGF and TrkA immunoreactivities in astroglia but not in microglia. *Int J Dev Neurosci* 18: 591–606
- Kreyberg S, Torvik A, Bjørneboe A, Wiik-Larsen W, Jacobsen D (1992) Trimethyltin poisoning: report of a case with postmortem examination. *Clin Neuropathol* 11: 256–259

## 80 Methylzinnverbindungen

- Liu Y, Fechter LD (1996) Comparison of the effects of trimethyltin on the intracellular calcium levels in spiral ganglion cells and outer hair cells. *Acta Otolaryngol* 116: 417–421
- Mastropaolo JP, Dacanay RJ, Luna BH, Tuck DL, Riley AL (1984) Effects of trimethyltin chloride on differential-reinforcement-of-low-rate responding. *Neurobehav Toxicol Teratol* 6: 193–199
- McMillan DE, Chang LW, Idemudia SO, Wenger GR (1986) Effects of trimethyltin and triethyltin on lever pressing, water drinking and running in an activity wheel: associated neuropathology. *Neurobehav Toxicol Teratol* 8: 499–507
- Mesch KA, Kugele TG (1992) Use of organotin stabilizers – risk assessment analysis. *J Vinyl Technol* 14: 131–134
- Morton International (1990 a) Salmonella/microsome plate incorporation assay of mixes of methyltin compounds. SRI International, Morton International Inc, Chicago, IL, USA, unveröffentlicht
- Morton International (1990 b) E. coli WP2 (uvrA)/microsome plate incorporation assay of mixes of methyltin compounds. SRI International, Morton International Inc, Chicago, IL, USA, unveröffentlicht
- Morton International (1990 c) An assessment of the clastogenic potential of mixes of methyltin compounds using the chromosomal aberration assay with cultured human lymphocytes. SRI International, Morton International Inc, Chicago, IL, USA, unveröffentlicht
- Morton International (1990 d) The evaluation of mixes of methyltin compounds tested in the CHO/HGPRT gene mutation assay. SRI International, Morton International Inc, Chicago, IL, USA, unveröffentlicht
- Morton International (1990 e) E. coli WP2 (uvrA)/microsome plate incorporation assay of a mixture of 50% TM-592 and 50% 2-mercaptoethyl oleate. SRI International, Morton International Inc, Chicago, IL, USA, unveröffentlicht
- Morton International (1991) Measurement of micronuclei in bone marrow erythrocytes of Swiss-Webster mice following treatment with mixes of methyltin compounds. SRI International, Morton International Inc, Chicago, IL, USA, unveröffentlicht
- Morton International (1993 a) Salmonella/microsome plate incorporation assay of TM-599. SRI International, Morton International Inc, Cincinnati, OH, USA, unveröffentlicht
- Morton International (1993 b) Salmonella/microsome plate incorporation assay of TM-599D. SRI International, Morton International Inc, Cincinnati, OH, USA, unveröffentlicht
- Morton International (1993 c) Measurement of unscheduled DNA synthesis in male Fischer-344 rat hepatocytes following in vivo treatment with mixtures of methyltin chloride compounds. SRI International, Morton International Inc, Cincinnati, OH, USA, unveröffentlicht
- Morton International (1996 a) Ames/Salmonella-E. coli reverse mutation assay on test article 1706-151, Methyltin tris(2-ethylhexylthioglycolate). Pharmakon USA, Morton International Inc, Chicago, IL, USA, unveröffentlicht
- Morton International (1996 b) Ames/Salmonella-E. coli reverse mutation assay on test article 1706-152, dimethyltin bis(2-ethylhexylthioglycolate). Pharmakon USA, Morton International Inc, Chicago, IL, USA, unveröffentlicht
- Morton International (1996 c) Salmonella-Escherichia coli/microsome plate incorporation assay of TM-592. SRI International, Morton International Inc, Chicago, IL, USA, unveröffentlicht
- Morton-Thiokol (1989) Delayed contact hypersensitivity study in guinea pigs of C-2533. Hill Top Biolabs Inc, Studiennummer 89-3776-21, Morton-Thiokol, Carstab Division, Cincinnati, OH, USA, unveröffentlicht
- Moser VC, Barone Jr S, Phillips PM, McDaniel KL, Ehman KD (2006) Evaluation of developmental neurotoxicity of organotins via drinking water in rats: monomethyl tin. *Neurotoxicology* 27: 409–420
- M & T Chemical Co (1971 a) Acute oral toxicity in rats using dimethyl tin dichloride (DM-8121). Affiliated Medical Enterprises Inc, Studiennummer 120-697-12-70, M & T Chemical Co, Rahway, New Jersey, USA, unveröffentlicht
- M & T Chemical Co (1971 b) Primary dermal irritation of dimethyl tin dichloride (DM-8121) in rabbits. Affiliated Medical Enterprises Inc, Studiennummer 120-697-12-70, M & T Chemical Co, Rahway, New Jersey, USA, unveröffentlicht
- M & T Chemical Co (1971 c) Acute inhalation study of dimethyl tin IOMA (DM-8120) in rats. NTIS/OTS 0555427, EPA/OTS Doc ID 88920009374, NTIS, Alexandria, VA, USA

- Mushak P, Krigman M, Mailman R (1982) Comparative organotin toxicity in the developing rat: somatic and morphological changes and relationship to accumulation of total tin. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4: 209–215
- Nalco Chemical Company (1979 a) Acute oral toxicity study in male and female rats, tetramethyl tin with 2% THF, final report. NTIS/OTS 0535377, EPA/OTS Doc ID 88920000875, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Nalco Chemical Company (1979 b) Acute dermal toxicity study in rabbits, tetramethyl tin with 2% THF, final report. NTIS/OTS 0535689, EPA/OTS Doc ID 88920000923, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Nation JR, Bourgeois AE, Clark DE, Elissalde M (1984) Effects of acute trimethyltin exposure on appetitive acquisition and extinction performance in the adult rat. *Behav Neurosci* 98: 919–924
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1976) Occupational exposure to organotin compounds. US Department of Health, Education and Welfare, Publication No. 77-115, <http://www.cdc.gov/niosh/docs/1970/77-115.html>
- Noda T (2001) Maternal and fetal toxicity of dimethyltin in rats. *J Health Sci* 47: 544–551
- Noland EA, Taylor DH, Bull RJ (1982) Monomethyl and trimethyltin compounds induce learning deficiencies in young rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4: 539–544
- Noland EA, McCauley PT, Bull RJ (1983) Dimethyltin dichloride: investigations into its gastrointestinal absorption and transplacental transfer. *J Toxicol Environ Health* 12: 89–98
- Nordenhäll K, Dock L, Vahter M (1994) Mono- and di-substituted organotins used as plastic additives. Band 2. Health hazard identification. KEMI Report No 11/94, the Swedish National Chemicals Inspectorate, Solna, Sweden
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2006 a) Monomethyltins. OECD SIDS Initial Assessment Report, OECD, Paris, Frankreich, <http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.axd?id=14ce8559-fdd8-4b4b-a08f-bdc0db35d62b>
- OECD (2006 b) Dimethyltins. OECD SIDS Initial Assessment Report, OECD, Paris, Frankreich, <http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.axd?id=126ac7a3-3b8c-459a-92f4-21efa900a4a2>
- Opacka J, Sparrow S (1985) Nephrotoxic effect of trimethyltin in rats. *Toxicol Lett* 27: 97–102
- ORTEPA (Organotin environmental programme association) (2002) Bacterial reverse mutation test with trichloromethylstannane. TNO Chemistry, Report V 3405/21, Organotin environmental programme (ORTEP) association, Stabilizer Task Force, Bellevue, WA, USA, unveröffentlicht
- ORTEPA (2004) Trichloromethylstannane [CAS # 993-16-8]: Subchronic (13-week) oral toxicity study in rats, including a reproduction/developmental screening study. TNO Nutrition and Food Research, TNO Report V4929, Organotin environmental programme (ORTEP) association, Stabilizer Task Force, Bellevue, WA, USA, unveröffentlicht
- Parametrix Inc (2004) Monomethyltin tris (2-ethylhexylmercaptoacetate) (CASRN 57583-34-3) and mono-octyltin tris (2-ethylhexylmercaptoacetate) (CASRN 27107-89-7): Simulated gastric hydrolysis. TNO Nutrition and Food Research, TNO Report V5219, Parametrix Inc, Auburn, WA, USA, unveröffentlicht
- Paule MG, Reuhl K, Chen JJ, Ali SF, Slikker Jr W (1986) Developmental toxicology of trimethyltin in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 84: 412–417
- Piro V, Di Sinone F, Madonia G, Silvestre A, Giuliani M, Ruisi G, Barbieri R (1992) The interaction of organotins with native DNA. *Appl Organomet Chem* 6: 537–542
- Rey C, Reinicke HJ, Besser R (1984) Methyltin intoxication in six men; toxicological and clinical aspects. *Vet Hum Toxicol* 26: 121–122
- Richter-Landsberg C, Besser A (1994) Effects of organotins on rat brain astrocytes in culture. *J Neurochem* 63: 2202–2209
- Riley AL, Dacanay RJ, Mastropaolo JP (1984) The effects of trimethyltin chloride on the acquisition of long delay conditioned taste aversion learning in the rat. *Neurotoxicology* 5: 291–296
- Rohm and Haas Co (2000) Subchronic (13-week) oral toxicity study with MMTTC/DMTDC (30/70) in rats. NTIS/OTS 0559840-1, EPA/OTS Doc ID 89010000093, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Rose MS, Aldridge WN (1968) The interaction of triethyltin with components of animal tissues. *Biochem J* 106: 821–828
- Rose GP, Taylor JM, Waters J, Kemp J (1984) The use of the trimethyltin model of CNS neurotoxicity to study biochemical indices of neuropathological change in the rat. *Neurotoxicology* 5: 279–290



## 82 Methylzinnverbindungen

- Röhl C, Gülden M, Seibert H (2001) Toxicity of organotin compounds in primary cultures of rat cortical astrocytes. *Cell Biol Toxicol* 17: 23–32
- Ross WD, Emmett EA, Steiner J, Tureen R (1981) Neurotoxic effects of occupational exposure to organotins. *Am J Psychiatry* 138: 1092–1095
- Rush RE (1993 a) An acute dermal toxicity study in rabbits with [di/mono] methyltin chlorides solution. NTIS/OTS 0572045, EPA/OTS Doc ID 88940000002S, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Rush RE (1993 b) An acute oral toxicity study in rats with [mono/di] methyltin chlorides solution. NTIS/OTS 0572045, EPA/OTS Doc ID 88940000002S, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Rush RE (1993 c) An acute dermal toxicity study in rabbits with [mono/di] methyltin chlorides solution. NTIS/OTS 0572045, EPA/OTS Doc ID 88940000002S, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Saary MJ, House RA (2002) Preventable exposure to trimethyl tin chloride: a case report. *Occup Med (Lond)* 52: 227–230
- Schüürmann G (1998) Ecotoxic modes of action of chemical substances. In: Schüürmann G, Markert B (Hrsg) (1998) *Ecotoxicology*. John Wiley und Spektrum Akademischer Verlag, New York und Heidelberg, 665–749
- Shin EJ, Suh SK, Lim YK, Jhoo WK, Hjelle OP, Ottersen OP, Shin CY, Ko KH, Kim WK, Kim DS, Chun W, Ali S, Kim HC (2005) Ascorbate attenuates trimethyltin-induced oxidative burden and neuronal degeneration in the rat hippocampus by maintaining glutathione homeostasis. *Neuroscience* 133: 715–727
- Shuto M, Higuchi K, Sugiyama C, Yoneyama M, Kuramoto N, Nagashima R, Kawada K, Ogita K (2009) Endogenous and exogenous glucocorticoids prevent trimethyltin from causing neuronal degeneration of the mouse brain in vivo: involvement of oxidative stress pathways. *J Pharmacol Sci* 110: 424–436
- Snoeij 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
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2012 a) PhysProp database, CAS-No 3582-17-0, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- SRC (2012 b) PhysProp database, CAS-No 2273-45-2, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- SRC (2012 c) PhysProp database, CAS-No 51287-84-4, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- SRC (2012 d) PhysProp database, CAS-No 1066-45-1, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- SRC (2012 e) PhysProp database, CAS-No 56-24-6, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- SRC (2012 f) PhysProp database, CAS-No 594-27-4, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Stoner HB, Barnes JM, Duff JI (1955) Studies on the toxicity of alkyl tin compounds. *Br J Pharmacol* 10: 16–25
- 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
- Tang X-J, Lai G-C, Huang J-X, Li L-Y, Deng Y-Y, Yue F, Zhang Q (2002) Studies on hypokalemia induced by trimethyltin chloride. *Biomed Environ Sci* 15: 16–24
- Thompson TA, Lewis JM, Dejneka NS, Severs WB, Polavarapu R, Billingsley ML (1996) Induction of apoptosis by organotin compounds in vitro: neuronal protection with antisense oligonucleotides directed against stannin. *J Pharmacol Exp Ther* 276: 1201–1215
- Walsh TJ, Miller DB, Dyer RS (1982) Trimethyltin, a selective limbic system neurotoxicant, impairs radial-arm maze performance. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4: 177–183
- Walterson E, Sangfors O, Landner L (1994) Mono- and di-substituted organotins used as plastic additives. Band 1. Environmental hazard assessment. KEMI Report No 11/94, the Swedish National Chemicals Inspectorate, Solna, Schweden

- WHO (World Health Organization) (1997) Triethyltin. IPCS – Poisons information monograph Nr. 588, WHO, Genf, Schweiz,  
<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim588.htm>
- Wilson WE, Hudson PM, Kanamatsu T, Walsh TJ, Tilson HA, Hong JS, Marenpot RR, Thompson M (1986) Trimethyltin-induced alterations in brain amino acids, amines and amine metabolites: relationship to hyperammonemia. *Neurotoxicology* 7: 36–74
- Witco Chemical Corporation (1972) Acute oral administration – rats, DMT-IOMA, final report. NTIS/OTS 0205847, EPA/OTS Doc ID 878213518, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Witco Chemical Corporation (1973 a) Thirteen-week dietary administration of DMT-IOMA to rats. NTIS/OTS 0205847, EPA/OTS Doc ID 878213519, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Witco Chemical Corporation (1973 b) Thirteen-week dietary administration of DMT-IOMA to rats – supplement. NTIS/OTS 0205847, EPA/OTS Doc ID 878213520, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Witco Chemical Corporation (1975 a) Thirteen-week dietary administration study in rats. NTIS/OTS 0205847, EPA/OTS Doc ID 878213522, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Witco Chemical Corporation (1975 b) 90-day dietary study of OSK-41A and OSK-41B in rats. Summary of histopathology. NTIS/OTS 0205847, EPA/OTS Doc ID 878213521, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Wulf RG, Byington KH (1975) On the structure-activity relationships and mechanism of organotin induced, nonenergy dependent swelling of liver mitochondria. *Arch Biochem Biophys* 167: 176–185
- Yanofsky NN, Nierenberg D, Turco JH (1991) Acute short-term memory loss from trimethyltin exposure. *J Emerg Med* 9: 137–139
- Yoneyama M, Nishiyama N, Shuto M, Sugiyama C, Kawada K, Seko K, Nagashima R, Ogita K (2008) In vivo depletion of endogenous glutathione facilitates trimethyltin-induced neuronal damage in the dentate gyrus of mice by enhancing oxidative stress. *Neurochem Int* 52: 761–769
- Yoo CI, Kim Y, Jeong KS, Sim CS, Choy N, Kim J, Eum JB, Nakajima Y, Endo Y, Kim YJ (2007) A case of acute organotin poisoning. *J Occup Health* 49: 305–310
- Young JS, Fechter LD (1986) Trimethyltin exposure produces an unusual form of toxic auditory damage in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 82: 87–93
- Zhang L, Li L, Prabhakaran K, Borowitz JL, Isom GE (2006) Trimethyltin-induced apoptosis is associated with upregulation of inducible nitric oxide synthase and Bax in a hippocampal cell line. *Toxicol Appl Pharmacol* 216: 34–43
- Zielinska D, Radecka H, Radecki J (2000) Contribution of membrane surface charge in the interaction of lead and tin derivatives with model lipid membrane. *Chemosphere* 40: 327–330

abgeschlossen am 27.02.2013