

# Bleitetramethyl

[75-74-1]

Nachtrag 2009 (fruchtschädigende Wirkung)

<b>MAK-Wert (1995)</b>	<b>0,05 mg/m<sup>3</sup> (als Pb berechnet)</b>
<b>Spitzenbegrenzung (2001)</b>	<b>Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2</b>
<b>Hautresorption (1966)</b>	<b>H</b>
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2008)</b>	<b>Gruppe B</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert (1995)</b>	<b>50 µg Gesamtblei/l Urin</b>

## Entwicklungstoxizität

Studien zur Entwicklungstoxizität sind in der Begründung aus dem Jahre 1995 dargestellt. In Tabelle 1 sind die bewertungsrelevanten Studien zusammengefasst.

Tab. 1. Bewertungsrelevante Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität von Bleitetramethyl

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte</b> , SD, je 4–8 ♀	<b>GD 9–11</b> oder <b>GD 12–14</b> , 0, 40, 80, 112, 160 mg/kg KG und Tag, oral, Untersuchung GD 22	<b>ab 40 mg/kg KG</b> : <u>Muttertiere</u> : toxisch; <u>Feten</u> : Fetengewichte ↓ <b>ab 80 mg/kg KG</b> : <u>Feten</u> : Ossifikationsverzögerungen <b>112 mg/kg KG</b> : <u>Muttertiere</u> : letal (GD 12–14); <u>Feten</u> : Resorptionen ↑ (GD 9–11) <b>160 mg/kg KG</b> : <u>Muttertiere</u> : letal (GD 9–11, GD 12–14)	McClain und Becker 1972
<b>Ratte</b> , Long-Evans, je 4 ♀	<b>GD 7, 14, 21</b> sowie <b>PND 6 und 13</b> , 0, 22 mg/kg KG und Tag, s.c., Untersuchung PND 13, 16	<b>22 mg/kg KG</b> : <u>Nachkommen</u> : kein Einfluss auf Myelinisierung, Dendritenwachstum und Rezeptoren der Retina (PND 13, 16)	Cragg und Rees 1984; Ferris und Cragg 1984

Abkürzungen: GD: Gestationstag; PND: Postnataltag; SD: Sprague-Dawley

## 2 Bleitetramethyl

### Pränatale Toxizität

Bleitetramethyl führt ab maternaltoxischen Dosierungen von 40 mg/kg KG und Tag zu verringerten Fetengewichten, ab 80 mg/kg KG und Tag zu Ossifikationsverzögerungen und bei 112 mg/kg KG und Tag zu Resorptionen. Missbildungen wurden nicht vermehrt beobachtet (McClain und Becker 1972). Aus dieser Studie kann kein NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität abgeleitet werden. Für Bleitetraethyl, das eine stärkere toxische Wirkung besitzt als Bleitetramethyl, wurden in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten (Exposition 6.–16. Gestationstag) und Mäusen (Exposition 5.–15. Gestationstag) NOAEL für maternale und Entwicklungstoxizität von jeweils 0,1 mg/kg KG und Tag, entsprechend 0,064 mg Pb/kg KG und Tag, erhalten (Kennedy et al. 1975; siehe Begründung „Bleitetraethyl“ 2009).

Der NOAEL für Bleitetraethyl von 0,1 mg/kg KG und Tag bzw. 0,064 mg Pb/kg KG und Tag entspricht für einen Menschen (70 kg KG; 10 m<sup>3</sup> eingeatmete Luft in 8 Stunden) 0,4 mg Pb/m<sup>3</sup>. Der Abstand von diesen NOAEL zum MAK-Wert für Bleitetramethyl von 0,05 mg/m<sup>3</sup> (als Pb berechnet) wäre damit ausreichend groß, um für die untersuchten pränataltoxischen Effekte Schwangerschaftsgruppe C ableiten zu können. Aufgrund der neurotoxischen Wirkung von Bleitetramethyl (siehe Begründung 1971 und Nachtrag 1995) ist jedoch insbesondere die Auswirkung einer pränatalen Exposition auf die postnatale Entwicklung zu bewerten.

### Postnatale Effekte nach pränataler Exposition

Studien zu den Auswirkungen pränataler Bleitetramethyl-Expositionen auf die Entwicklung des ZNS liegen nicht vor.

Im Falle von Blei und seinen anorganischen Verbindungen hat sich gezeigt, dass es beim Menschen nach pränataler Exposition zu Schädigungen des sich entwickelnden Nervensystems als sensitivstem Endpunkt kommt. Blei und seine anorganischen Verbindungen waren deshalb vor Aussetzung des MAK-Wertes von 0,1 mg/m<sup>3</sup> im Jahre 2004 in Schwangerschaftsgruppe B eingestuft. Ein direkter quantitativer Vergleich mit anorganischem Blei bzgl. der entwicklungsneurotoxischen Wirkung ist jedoch nicht möglich, da organische Bleiverbindungen stärker neurotoxisch wirken als anorganisches Blei. Außerdem werden organische Bleiverbindungen anders als anorganische Bleiverbindungen metabolisiert. So kommt es nach Bleitetramethyl-Exposition zur Demethylierung und Ausscheidung von Tri- und insbesondere Dimethylblei im Urin, jedoch auch zur weiteren Metabolisierung zu anorganischem Blei. Als Parameter für Biomonitoring dient Gesamtlei im Urin. Nach Exposition gegen anorganisches Blei findet sich demgegenüber 95% des Bleis an Erythrozytenmembranen gebunden, weshalb der Parameter für Biomonitoring anorganischer Bleiverbindungen Blei im Vollblut ist.

In einer Studie an Ratten mit Verabreichung von 22 mg Bleitetramethyl/kg KG und Tag an 3 Prä- und 2 Postnataltagen kam es zu keinen morphologischen Veränderungen der Nerven oder der Myelinisierung (Cragg und Rees 1984; Ferris und Cragg 1984). Funktionelle neurologische Untersuchungen wurden jedoch nicht durchgeführt. Weitere Studien zur Auswirkung pränataler Bleitetramethyl-Expositionen auf die postnatale Entwicklung des ZNS liegen nicht vor.

Eine Studie an neonatalen Ratten mit Triethylblei, dem neurotoxischen Metaboliten von Bleitetraethyl, lässt jedoch erkennen, dass auch bei organischen Bleiverbindungen

die neonatale Exposition bei adulten Tieren zu ZNS-Schädigungen mit Hyperreaktivität und Schädigungen des Hypocampus führt (Booze und Mactutus 1990). Ein NOAEL wurde nicht erhalten.

## **Bewertung**

Beim MAK-Wert für Bleitetramethyl von 0,05 mg Pb/m<sup>3</sup> werden in 8 Stunden etwa 200 µg Pb aufgenommen (10 m<sup>3</sup>; 40% retiniert). Bei Untersuchungen, auf die sich der frühere MAK-Wert für anorganisches Blei von 0,1 mg/m<sup>3</sup> stützte, wurden in 8 Stunden etwa 300 µg Pb aufgenommen (10 m<sup>3</sup>; 30% resorbiert). Anorganische Bleiverbindungen wurden der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet, da bei endogenen Belastungen, die 0,1 mg/m<sup>3</sup> entsprachen, Beeinträchtigungen bei exponierten Kindern noch nachweisbar waren. Da organische Bleiverbindungen eine stärkere neurotoxische Wirkung besitzen als anorganische Bleiverbindungen und auch zu anorganischem Blei metabolisiert werden, ist zu erwarten, dass auch bei Einhaltung des MAK-Wertes für Bleitetramethyl – wie bei anorganischem Blei – entwicklungsneurotoxische Effekte auftreten. Bleitetramethyl wird daher der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet.

## **Literatur**

- Booze RM, Mactutus CF (1990) Developmental exposure to organic lead causes permanent hippocampal damage in Fischer-344 rats. *Experientia* 15: 292–297
- Cragg B, Ress S (1984) Increased body:brain weight ratio in developing rats after low exposure to organic lead. *Exp Neurol* 86: 113–121
- Ferris NJ, Cragg BG (1984) Organic lead and histological parameters of brain development. *Acta Neuropathol* 63: 306–312
- Kennedy GL, Arnold DW, Calandra JC (1975) Teratogenic evaluation of lead compounds in mice and rats. *Food Cosmet Toxicol* 13: 629–632
- McClain RM, Becker BA (1972) Effects of organolead compounds on rat embryonic and fetal development. *Toxicol Appl Pharmacol* 21: 265–274

abgeschlossen am 18.12.2007