



# **Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen**

**Band 21 der Schriftenreihe**

**Materialien zur Umweltmedizin**

## **Siloxane**

Band 21 der Schriftenreihe

Die Fachinformationen zur Umweltmedizin dienen der allgemeinen Information und im Besonderen der Fachinformation der bayerischen Gesundheitsbehörden zu Themen aus den Bereichen Umweltmedizin, Toxikologie, Umweltepidemiologie, Expositions- und Human-Biomonitoring.

**Herausgeber:** Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit  
Eggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen

Telefon: 09131 764-0  
Telefax: 09131 764-102  
E-Mail: [poststelle@lgl.bayern.de](mailto:poststelle@lgl.bayern.de)  
Internet: [www.lgl.bayern.de](http://www.lgl.bayern.de)  
Bildnachweis: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit  
Druck: Kaiser Medien GmbH, Nürnberg  
Stand: Mai 2010

© Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, alle Rechte vorbehalten

Gedruckt auf Papier aus 100% Altpapier.

### **Autorinnen und Autoren des Berichts:**

Eva Katharina Kopp und Hermann Fromme

E-Mail: [hermann.fromme@lgl.bayern.de](mailto:hermann.fromme@lgl.bayern.de)

ISSN 1862-8052 Druck Ausgabe

ISBN 978-3-942018-09-8 Druck Ausgabe

ISSN 1862-9601 Internet Ausgabe

ISBN 978-3-942018-10-4 Internet Ausgabe

Diese Druckschrift wird kostenlos im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit der Bayerischen Staatsregierung herausgegeben. Sie darf weder von den Parteien noch von Wahlwerbenden oder Wahlhelfern im Zeitraum von fünf Monaten vor einer Wahl zum Zweck der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Landtags-, Bundestags-, Kommunal- und Europawahlen. Missbräuchlich ist während dieser Zeit insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen, an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken und Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zweck der Wahlwerbung. Auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl darf die Druckschrift nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Staatsregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte. Den Parteien ist es gestattet, die Druckschrift zur Unterrichtung ihrer eigenen Mitglieder zu verwenden. Bei publizistischer Verwertung – auch von Teilen – wird um Angabe der Quelle und Übersendung eines Belegexemplars gebeten. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte sind vorbehalten. Die Broschüre wird kostenlos abgegeben, jede entgeltliche Weitergabe ist untersagt. Diese Broschüre wurde mit großer Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht übernommen werden. Für die Inhalte fremder Internetangebote sind wir nicht verantwortlich.



BAYERN | DIREKT ist Ihr direkter Draht zur Bayerischen Staatsregierung.

Unter Tel. 089 122220 oder per E-Mail unter [direkt@bayern.de](mailto:direkt@bayern.de) erhalten Sie Informationsmaterial und Broschüren, Auskunft zu aktuellen Themen und Internetquellen sowie Hinweise zu Behörden, zuständigen Stellen und Ansprechpartnern bei der Bayerischen Staatsregierung.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
2	Hintergrund.....	5
	2.1 Physikalische und Chemische Eigenschaften .....	5
	2.2 Produktion und Verwendung .....	8
3	Umweltpersistenz, Bioakkumulationspotential und Ökotoxizität .....	11
	3.1 Eintragsquellen und Umweltpersistenz.....	11
	3.2 Bioakkumulationspotential und Ökotoxizität .....	15
4	Exposition des Menschen.....	18
	4.1 Berufsbedingte Exposition .....	18
	4.2 Trinkwasser .....	18
	4.3 Lebensmittel .....	18
	4.4 Arzneimittel.....	20
	4.5 Muttermilch .....	21
	4.6 Bedarfsgegenstände für Säuglinge .....	21
	4.7 Kosmetika und Körperpflegeprodukte .....	22
	4.8 Haushaltsgegenstände und Putzmittel .....	26
	4.9 Luft .....	26
	4.9.1 Siloxane in der Außenluft.....	26
	4.9.2 Siloxane in der Innenraumluft .....	28
5	Humanbiomonitoring .....	37
6	Analytik.....	39
7	Metabolismus und Toxikokinetik.....	41
	7.1 Biotransformation in der Ratte.....	41
	7.2 Biotransformation im Menschen .....	43
	7.3 Toxikokinetik.....	45
	7.3.1 Dermale Aufnahme.....	45
	7.3.2 Orale Aufnahme.....	45
	7.3.3 Inhalative Aufnahme .....	46
	7.3.4 Verteilung.....	46
	7.3.5 Elimination .....	47
	7.3.6 Akkumulationspotential.....	48

8	Toxikologie .....	50
8.1	Akute Toxizität.....	50
8.2	Histologische Veränderungen nach wiederholter Exposition.....	51
8.2.1	Hepatomegalie und Enzyminduktion .....	51
8.2.2	Effekte auf den Respirationstrakt.....	54
8.3	Reproduktionstoxizität .....	59
8.3.1	Reproduktionstoxizität von D4 .....	59
8.3.2	Effekte durch D5 .....	65
8.3.3	Effekte durch D6 .....	66
8.4	Genotoxizität / Mutagenität.....	67
8.5	Kanzerogenität .....	68
8.5.1	Chronische Toxizität und Kanzerogenität von D4 .....	68
8.5.2	Chronische Toxizität und Kanzerogenität von D5 .....	70
8.6	Endokrine Wirkungen .....	74
8.6.1	Östrogene Aktivität .....	74
8.6.2	Inhibition der LH-Ausschüttung.....	76
8.6.3	Agonismus am Dopamin D2-Rezeptor .....	78
9	Expositionsabschätzung für den Menschen .....	79
10	Risikobewertung.....	89
11	Literaturverzeichnis .....	96
12	Abkürzungsverzeichnis.....	109
13	Abbildungsverzeichnis.....	112
14	Tabellenverzeichnis.....	113
15	Anhang .....	116

# 1 Einleitung

Cyclische Siloxane sind Industriechemikalien, die als Ausgangsprodukte für Silikonpolymere oder unverändert in industriellen Anwendungen sowie als Zusätze in Kosmetika oder Haushaltsprodukten Anwendung finden (CES, 2009b).

Die Siloxane D4 (Octamethylcyclotetrasiloxan), D5 (Decamethylcyclopentasiloxan) und D6 (Dodecamethylcyclohexasiloxan) werden von der OECD als „High Production Volume Chemicals“ (>1000 t/Jahr in mindestens einem OECD Mitgliedsstaat) gelistet (OECD, 2004). Aufgrund ihres großen Produktionsvolumens und der zunehmenden Verwendung, die in einer erhöhten Exposition des Menschen und einem vermehrten Eintrag in die Umwelt resultiert, werden Siloxane bezüglich ökotoxikologischer Kriterien wie Umweltpersistenz und Bioakkumulation sowie bezüglich ihrer toxischen Wirkungen auf Mensch und Tier untersucht.

## 2 Hintergrund

### 2.1 Physikalische und Chemische Eigenschaften

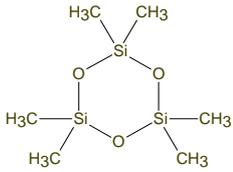
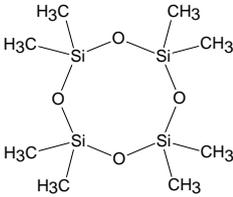
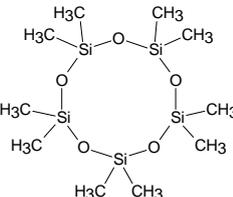
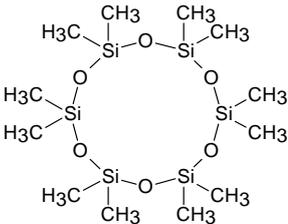
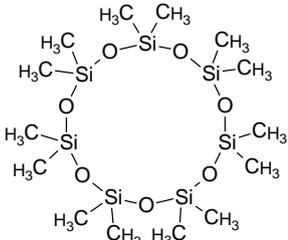
Zu den Siloxanen (oder Silikonen) gehören sowohl aliphatische als auch cyclische sauerstoffhaltige Siliciumverbindungen mit der Grundstruktur Si-O-Si, an die unterschiedliche Molekülgruppen wie z.B. Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppen gebunden sind. Anhand ihrer Molekülgröße bzw. ihrer Struktur werden die Siloxane in drei Gruppen unterteilt:

- Volatile Methylsiloxane (VMS)
  - Untergruppen: - cyclische VMS (cVMS)
  - lineare VMS (lVMS)
- Polydimethylsiloxane (PDMS) und
- Polyethermethylsiloxane (PEMS)

Zu den am weitesten verbreiteten Siloxanen gehören die cyclischen volatilen Siloxane D4 (Octamethylcyclotetrasiloxan), D5 (Decamethylcyclopentasiloxan) und D6 (Dodeca-methylcyclohexasiloxan). Generell basieren die cyclischen Siloxane

(auch Cyclosiloxane genannt) auf der chemischen Grundstruktur  $[-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{O}]_n$ , wobei bei D4 vier, bei D5 fünf und bei D6 sechs dieser Einheiten zu einem Ring formiert sind (Tabelle 1).

**Tabelle 1** Volatile cyclische Siloxane mit der allgemeinen Struktur  $[-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{O}]_n$ , ( $n=3-7$ ).

CAS-Nr. EINECS-Nr.	IUPAC- Bezeichnung	Synonyme	Summenformel	Struktur
541-05-9 208-765-4	Hexamethyl- cyclotrisiloxan	Siloxan D3, Cyclotrisiloxan, HMCTS	$\text{C}_6\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Si}_3$	
556-67-2 209-136-7	Octamethyl- cyclotetrasiloxan	Siloxan D4, Cyclotetrasiloxan, OMCTS	$\text{C}_8\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}_4$	
541-02-6 208-764-9	Decamethyl- cyclopentasiloxan	Siloxan D5, Cyclopentasiloxan, DMCPS	$\text{C}_{10}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}_5$	
540-97-6 208-762-8	Dodecamethyl- cyclohexasiloxan	Siloxan D6, Cyclohexasiloxan	$\text{C}_{12}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Si}_6$	
107-50-6 203-496-9	Tetradecamethyl- cycloheptasiloxan	Siloxan D7, Cycloheptasiloxan	$\text{C}_{14}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Si}_7$	

CAS: Chemical Abstract Services.

EINECS: European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances.

Cyclomethicon, ein Gemisch aus verschiedenen cyclischen Dimethylsiloxanen mit variierenden Anteilen von D4, D5 und D6 (sowie D3 und D7), wird unter der CAS-Nummer 69430-24-6 geführt. Im Sprachgebrauch und in Inhaltsstofflisten von Kosmetika kann mit Cyclomethicon auch reines D4 oder D5 bezeichnet werden.

Cyclosiloxane sind bei Raumtemperatur klare, flüchtige und schlecht wasserlösliche niedrig-viskose Flüssigkeiten mit geringem Molekulargewicht (<600 amu) und hohem Dampfdruck sowie hohen Octanol/Wasser Verteilungskoeffizienten ( $\log K_{o/w}$ ). Siloxane weisen eine relativ hohe thermische Stabilität auf, die auf der Stabilität der Si-O und Si-C Bindungen beruht. Allerdings können sie aufgrund des partiellen ionischen Charakters dieser Bindungen leicht bei Raumtemperatur durch konzentrierte Säuren und Laugen zerstört werden (Varaprath *et al.*, 2006). Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Cyclosiloxane D4 – D6 sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2** Physikalisch-chemische Eigenschaften von volatilen Cyclosiloxanen (Kanada, 2008a; Kanada, 2008b; Kanada, 2008c).

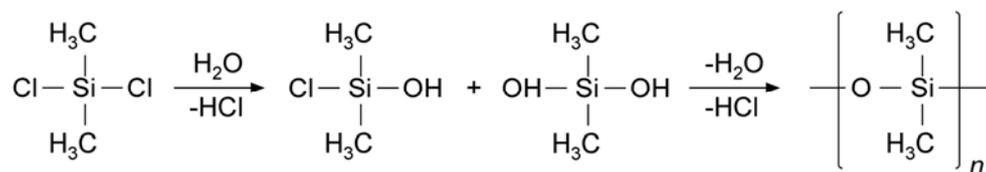
Parameter	D4	D5	D6
Molekulargewicht (g/mol)	297	371	445
Schmelzpunkt (°C)	17,5	-38	-3
Siedepunkt (°C)	175,8	210	245
Dichte (g/cm <sup>3</sup> )	0,950	0,954	0,963
Dampfdruck (Pa)	140	33,2	4,6
Henry Konstante (Pa × m <sup>3</sup> /mol)	$1,22 \times 10^6$	$3,35 \times 10^6$	$4,95 \times 10^6$
Wasserlöslichkeit (mg/l)	0,056	0,017	0,00513
Log $K_{a/w}$ (Luft/Wasser Verteilungskoeffizient, dimensionslos)	2,69	3,13	3,3
Log $K_{o/w}$ (Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient, dimensionslos)	6,49	8,03	9,06
Log $K_{oc}$ (org. Kohlenstoff/Wasser Verteilungskoeffizient, l/kg)	4,22	5,17	6,1
Log $K_{o/a}$ (Octanol/Luft Verteilungskoeffizient, dimensionslos)	4,34	5,06	5,76
Umrechnungsfaktor (ppm → mg/m <sup>3</sup> )	12	15	20
Umrechnungsfaktor (mg/m <sup>3</sup> → ppm)	0,0835	0,0666	0,05

Die Reinheit der in wissenschaftlichen Untersuchungen verwendeten Siloxane wird als unbekannt oder >95 % (Maximum 99.8 %) beschrieben. Als Hauptverunreinigungen kommen die jeweiligen Strukturanaloga (D3 – D7) in Frage. Für D4 wird zum Beispiel ein Maximum von 5 % D5 und 1 % D3 als Verunreinigung angegeben (Europäische Kommission, 2005). Es wurden keine Daten zur Reinheit von typischerweise in Kosmetika verwendeten Siloxanen gefunden.

## 2.2 Produktion und Verwendung

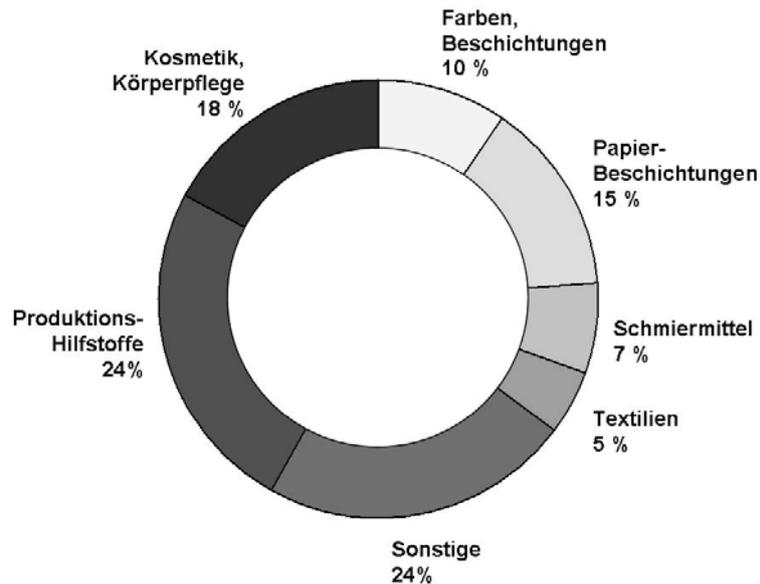
Es gibt keine bekannten natürlichen Quellen für cyclische Siloxane.

Die chemische Synthese von linearen Polysiloxanen und Cyclosiloxanen verläuft über die Hydrolyse und Polymerisation von Dichlordimethylsilan (Abbildung 1). Das Produkt ist eine Mischung aus linearen und cyclischen Siloxanen, wobei unter stark sauren Bedingungen das Reaktionsgleichgewicht in Richtung niedermolekularer cyclischer Verbindungen gedrängt wird (O dian, 2004). Generell ist bei der Herstellung von linearen Silikonen auch immer mit einer Verunreinigung durch Cyclosiloxane zu rechnen.



**Abbildung 1** Technische Herstellung von Siloxanen durch Hydrolyse von Dichlordimethylsilan mit anschließender Polymerisierung.

Laut CES (Centre Européen des Silicones) betrug im Jahr 2002 der weltweite Konsum von Silikonen (aufgeteilt in Dichtungsmittel, Elastomere, Flüssigkeiten, Silane, Spezialitäten und Harze) 2 000 000 t (CES, 2009a). Davon entfielen 33 % des Verbrauchs auf Europa (Nordamerika: 34 %, Asien: 28 %). Die unterschiedlichen Einsatzgebiete der flüssigen Silikone, zu denen auch die cyclischen Siloxane gehören, sind in Abbildung 2 dargestellt. In Westeuropa wurden 2002 ca. 139 000 t flüssige Silikone verarbeitet. Allein im Bereich Kosmetik und Körperpflege wird der Verbrauch auf 21 000 bis 23 000 t/Jahr beziffert.



**Abbildung 2** Anteilige Verwendung von flüssigen Silikonen (Daten für Westeuropa (CES, 2009a).

Zu den Hauptproduzenten und –importeuren von Silikonen und Siloxanen in der EU gehören die Bayer AG (Leverkusen, Deutschland), Dow Corning Europe (La Hulpe, Belgien), Rhône-Poulenc Chimie (Courbevoie Cedex, Frankreich) und die Wacker Chemie AG (Burghausen, Deutschland) (ESIS, 2009).

Cyclische Siloxane finden vorrangig Anwendung als Rohmaterialien bei der Produktion von höhermolekularen Polydimethylcyclsiloxanen und Copolymeren. Diese werden wiederum in der Industrie sowie in verschiedensten Verbraucherprodukten, in topisch oder oral angewandten pharmazeutischen Formulierungen, als Antischaummittel in Lebensmitteln oder auch in Medizinprodukten (z.B. Brustimplantate, Katheter, Infusionsbestecke etc.) eingesetzt (CES, 2009a). Rückstände von flüchtigen Siloxanen konnten in zahlreichen höhermolekularen Polymeren nachgewiesen werden.

Aufgrund ihrer Flüchtigkeit, ihrer niedrigen Oberflächenspannung, ihrer Transparenz und Hydrophobizität sowie ihrer Geruchlosigkeit werden Siloxane in Kosmetika und Körperpflegeprodukten wie z.B. Shampoos, Conditioner, Antitranspirants, Seifen, Feuchtigkeitscremes und Körperlotionen sowie in der dekorativen Kosmetik (Make-up, Mascara, Lippenstifte) verwendet. Den höchsten Anteil an D5 und D4 findet man in Haar- und Hautpflegemitteln sowie in Antitranspirants (Kanada, 2008a; Kanada, 2008b). Ein spezieller Einsatzbereich von D5 ist die chemische Reinigung (CES,

2009b). Die verschiedenen Verwendungen der Siloxane sind nochmals in Tabelle 3 zusammengefasst.

Siloxane werden in Kosmetika als Lösemittel, Feuchthaltemittel oder Antischaummittel eingesetzt. Sie dienen zur Viskositätskontrolle und Strukturverbesserung. Des Weiteren weisen silikonhaltige Formulierungen eine gute Spreitfähigkeit auf. Siloxane in Deodorants und Antitranspirants sorgen für ein trockenes und weiches Hautgefühl. In Haarpflegemitteln wirken Siloxane antistatisch, verleihen dem Haar einen schöneren Glanz und beschleunigen den Trocknungsvorgang beim Fönen (SEHSC, 2009).

Abhängig vom Produkt variieren die Gehalte an Siloxanen in kosmetischen Formulierungen zwischen 0.1 und über 50 %, wobei die Angaben über den Gehalt in den Endprodukten oft ungenau sind oder die Deklaration als Inhaltsstoff gänzlich fehlt (Wang *et al.*, 2009).

**Tabelle 3** Anwendungsbereiche und Einsatz von verschiedenen cyclischen Siloxanen (modifiziert nach Kaj *et al.*, 2005b).

Siloxan	Anwendungsbereich
D4	Kosmetika, Körperpflegeprodukte, Antischaummittel, Treibstoffzusätze, Reinigungs- und Waschmittel, Imprägniermittel, Haft- und Bindemittel, Oberflächenbehandlung, Baumaterialien, Farben, Lacke, Polituren, Spachtelmassen, Antihafmittel, Druckereitechnik (Anti-Set-off)
D5	Kosmetika, Körperpflegeprodukte, Reinigungs- und Waschmittel, Treibstoffzusätze, Oberflächenbehandlung, Kittmassen, Imprägniermittel, Haft- und Bindemittel, Farben und Lacke, Druckmaterialien, Weichmacher, oberflächenaktive Substanzen, chemische Reinigung
D6	Oberflächenbehandlung, Farben und Lacke

### 3 Umweltpersistenz, Bioakkumulationspotential und Ökotoxizität

Siloxane erfüllen einige der für eine Einstufung als PBT Substanzen („Persistence, Bioaccumulation, Toxicity“) nötigen Voraussetzungen. Sie sind vergleichsweise stabil, können in der Atmosphäre über weite Strecken transportiert werden und verfügen über eine ausreichende physikalische und biologische Halbwertszeit, um sich in der Umwelt und in aquatischen Lebewesen anzureichern (Kanada, 2000).

#### 3.1 Eintragsquellen und Umweltpersistenz

Aufgrund ihrer hohen Octanol/Wasser Verteilungskoeffizienten ( $\log K_{ow}$ ), die eine Anreicherung in der Umwelt befürchten lassen, sind Siloxane seit geraumer Zeit als potentiell persistente Umweltschadstoffe in der Diskussion (Kanada, 2000; Kaj *et al.*, 2005a; Kanada, 2008b).

Als Hauptexpositionsquellen bzw. Haupteintragsquellen in die Umwelt gelten die industrielle Herstellung und Verarbeitung von Siloxanen sowie die Nutzung und Entsorgung von Körperpflegeprodukten und Reinigungsmitteln. Siloxane können in Klärschlamm, in Biogas aus Klärschlamm, in der Luft von Innen- und Außenräumen, in kommunalen und industriellen Abwässern und in Biota nachgewiesen werden (Shields *et al.*, 1996; Schweigkofler und Niessner, 1999; Schleibinger *et al.*, 2001; Hippelein, 2004; Kaj *et al.*, 2005b). Analysen verschiedenster Umweltproben in skandinavischen und nordeuropäischen Ländern (Dänemark, Färøer Inseln, Finnland, Island, Norwegen und Schweden) bestätigen, dass cyclische Siloxane annähernd überall in der Umwelt zu finden sind (Tabelle 4). Lediglich in natürlichen Gewässern sowie Böden konnten in dieser Studie keine Siloxane nachgewiesen werden.

Luft-Messungen zeigen, dass es große regionale Unterschiede gibt, wobei die höchsten Siloxankonzentrationen in der Nähe von Ballungszentren, im Bereich von Kläranlagen sowie in deren Umgebung gefunden werden (Kaj *et al.*, 2005b).

Die größten Konzentrationen an Siloxanen werden allgemein in Klärschlammproben gemessen (Nachweisquote: 100 %). Klärschlamm fungiert als Auffangbecken für

Siloxane aus Körperpflegemitteln wie Duschgelen und Shampoos sowie aus Putz- und Reinigungsmitteln, die über die Kanalisation entsorgt werden.

**Tabelle 4** Siloxangehalte in verschiedenen Umweltkompartimenten in nördlichen Ländern (Dänemark, Färøer Inseln, Finnland, Island, Norwegen und Schweden) (Kaj *et al.*, 2005b).

Substanz	Umweltkompartiment						
	Luft (µg/m <sup>3</sup> )	Wasser (µg/l)		Klärschlamm (µg/kg)	Böden* (µg/kg)	Sedimente (µg/kg)	Biota (µg/kg)
		Abwässer / Industrie	Küsten / Binnengewässer*				
<b>D4</b>	0,08 – 4,0	<0,06 – 3,7	<0,04 – < 0,09	96 – 960	<6 – <10	<3 – 84	<5 – 70
<b>D5</b>	0,05 – 19	<0,04 – 26	<0,02 – <0,05	110 – 89000	<3 – <5	<2 – 2000	<5 – 2200
<b>D6</b>	0,02 – 2,1	<0,04 – 3,8	<0,02 – <0,05	220 – 11000	<2 – <4	<1 – 170	<5 – 74

\* alle Werte unterhalb der Nachweis- bzw. Bestimmungsgrenze.

Neben der Entsorgung über das Abwassersystem wird ein Großteil der Siloxane sofort bei Gebrauch in die Umgebungsluft emittiert. In welches Umweltkompartiment sie sich letztendlich verteilen, hängt stark vom Ausgangskompartiment und den jeweiligen Verteilungskoeffizienten zwischen den angrenzenden Kompartimenten ab (Tabelle 5).

**Tabelle 5** Verteilungswege von D4 – D6 nach Eintrag in verschiedene Umweltkompartimente (Kanada, 2008a; Kanada, 2008b; Kanada, 2008c).

Ausgangskompartiment	Anteil (%), der sich in das jeweilige Kompartiment verteilt			
	Luft	Wasser	Boden	Sediment
<b>D4</b>				
Luft (100 %)	100	0	0	0
Wasser (100 %)	13,6	72,2	0	14,2
Boden (100 %)	88,5	0	11,5	0
<b>D5</b>				
Luft (100 %)	100	0	0	0
Wasser (100 %)	4,4	30,9	0	64,7
Boden (100 %)	71,2	0	28,7	0
<b>D6</b>				
Luft (100 %)	99,9	0	0,1	0
Wasser (100 %)	0,9	16,0	0	83,0
Boden (100 %)	31,8	0	68,1	0,1

Siloxane die in die Luft gelangen (z.B. nach Verwendung von Deodorants, Haarsprays oder Cremes) werden dort zu annähernd 100 % auch verbleiben. Werden sie in kommunale oder industrielle Abwässer geleitet (z.B. durch die Verwendung von Duschgelen, Shampoos und Putzmitteln oder als Antischaummittel bei industriellen Prozessen), so binden sie leicht an suspendierte Teilchen und Schwebstoffe. Diese Adsorption verringert den Anteil der Siloxane, die über Verdunstung von der Wasseroberfläche in die Atmosphäre gelangen können und führt dazu, dass ein relativ großer Teil in Sedimenten oder Klärschlamm verbleibt. Auf einen Eintrag von Siloxanen in Böden, zum Beispiel durch Ausbringen von Klärschlamm auf Agrarflächen, folgt eine starke Adsorption an das Erdreich, wodurch im Folgenden das Verdampfen in die Atmosphäre sowie weitere Verteilungsschritte eingeschränkt werden (Kanada, 2008a; Kanada, 2008b; Kanada, 2008c).

Auf der Basis des „Canadian Environmental Protection Act“ (Kanada, 2000) wurden die Siloxane D5 und D6 von der Kanadischen Umwelt- und Gesundheitsbehörde als persistent in der Luft (Halbwertszeit >2 Tage), in Gewässern (Halbwertszeit

>182 Tage) und in Sedimenten (Halbwertszeit >365 Tage) eingestuft. D4 erfüllt die Kriterien für Persistenz in Luft und in Sedimenten (Tabelle 6).

Eine vergleichbare Einstufung ergibt sich durch die Anwendung der in der Europäischen Union gültigen Kriterien für Umweltpersistenz, die im Rahmen der Stockholmer Konvention zur Identifikation von persistenten organischen Umweltschadstoffen („persistent organic pollutants“, POP) festgelegt wurden (UNEP, 2001).

**Tabelle 6** Stabilität der Siloxane D4, D5 und D6 in verschiedenen Umweltkompartimenten (modifiziert nach Kanada, 2008a; Kanada, 2008b; Kanada, 2008c) und Einstufungskriterien für eine Identifikation als persistente organische Umweltschadstoffe.

Kompartiment	Halbwertszeit (Tage)			Kriterien für Umweltpersistenz, Halbwertszeit (Tage)	
	D4	D5	D6	Kanada (Kanada, 2000)	EU (UNEP, 2001)
<b>Luft</b>	5,5 – 22,8	3,0 – 14,8	5,96	>2	>2
<b>Wasser</b>	0,04 – 45	0,9 – 733	0,9 – 733	>182	>60
<b>Sediment</b>	49 – 588	49 – 588	49 – 588	>365	>182
<b>Böden</b>	0,04 – 5,25	0,08 – 5,25	1,38 – 5,25	>182	>182
<b>Vegetation</b>	3,7	74	74	—	—

die grau unterlegten Werte erfüllen die Kriterien für Umweltpersistenz der Kanadischen Umweltbehörden sowie der Stockholmer Konvention.

Werden volatile Siloxane in die Umgebungsluft emittiert, wird der Hauptanteil innerhalb weniger Tage durch Einwirkung von photochemisch entstandenen Hydroxylradikalen abgebaut. Ein Teil kann dennoch in der Atmosphäre über weite Strecken transportiert werden, wobei das Risiko einer Deposition am Boden als relativ gering eingeschätzt wird.

Der hydrolytische Abbau von Siloxanen in Wasser hängt stark von der Temperatur und dem pH-Wert des Gewässers ab. Der Abbau zum Endprodukt Dimethylsilandiol verlangsamt sich entschieden bei neutralem pH und niedrigen Temperaturen. Der Großteil der Siloxane in natürlichen Gewässern wird durch Adsorption an Sedimente oder Volatilisierung in die Atmosphäre entfernt.

In Böden werden Siloxane relativ schnell über durch Tonminerale katalysierte Hydrolyse zum Endprodukt Dimethylsilandiol abgebaut. Diese abiotische Hydrolyse läuft bevorzugt in trockenen Böden ab, während in feuchten Böden die Elimination über die Atmosphäre überwiegt (Kanada, 2008a; Kanada, 2008b; Kanada, 2008c).

### 3.2 Bioakkumulationspotential und Ökotoxizität

Cyclosiloxane verfügen über vergleichsweise hohe  $\log K_{o/w}$  - Werte. Als Konsequenz können sie relativ leicht in das Fettgewebe von exponierten Lebewesen aufgenommen werden. Ein Maß für die Fähigkeit einer Substanz, sich im Fettgewebe lebender Organismen anzureichern, ist der Biokonzentrationsfaktor (BCF). Je nach Berechnungsmodell liegen die BCF für die cyclischen Siloxane D4, D5 und D6 bei 1 700 – 13 400 l/kg, 2 000 – 13 000 l/kg und 1 660 – 150 000 l/kg (Kaj *et al.*, 2005a; Kanada, 2008a; Kanada, 2008b; Kanada, 2008c; U.S.EPA, 2009). Generell wird Substanzen mit BCF größer 1000 bzw. 5000 l/kg eine Tendenz zur Akkumulation in exponierten Lebewesen zugeschrieben (U.S. EPA, 2009). Für die Siloxane muss dementsprechend von einem erhöhten Bioakkumulationspotential ausgegangen werden.

Aquatische Organismen stehen im Zentrum der Untersuchungen zur Ökotoxizität cyclischer Siloxane. In Laborversuchen führten bereits niedrige Siloxan-Konzentrationen in Wasser in einigen Wasserlebewesen zu Langzeit-Toxizität (Sousa *et al.*, 1995; Kaj *et al.*, 2005a; Lassen *et al.*, 2005). Als empfindlichste Spezies konnte in diesen Studien der Riesenwasserfloh (*Daphnia magna*), ein Zooplankton mit wichtigen ökologischen Funktionen in vielen Binnengewässern, bestimmt werden (Tabelle 7). Als Endpunkt wurden Einflüsse auf die Reproduktionsfähigkeit der Daphnien untersucht. Die ermittelte NOEC von 1,7 µg/l D4 liegt bereits im Bereich der für industrielle Abwässer gemessenen Konzentrationen von <0,06 – 3,7 µg/l (Kaj *et al.*, 2005b).

**Tabelle 7** Ökotoxizitätsdaten für D4 (U.S. EPA, 2005; Sousa *et al.*, 1995, zitiert und abgewandelt von Kaj *et al.*, 2005a).

Spezies, Systematische Bezeichnung	Dauer der Studie	Effekt auf	Endpunkt	Konzentration D4 in Wasser (µg/l)
Amerik. Warmwasser-Glasgarnele ( <i>Americamysis bahia</i> )	14 Tage	Mobilität	NOEC	9,1
Zuckmücke ( <i>Chironomus tetans</i> )	14 Tage	Wachstum	NOEC	>15
Zuckmücke ( <i>Chironomus tetans</i> )	14 Tage	Mortalität	NOEC	>15
Wüstenkärpfling ( <i>Cyprinodon variegatus</i> )	14 Tage	Mortalität	NOEC	6,3
Riesenwasserfloh ( <i>Daphnia magna</i> )	48 Stunden	Mobilität	NOEC	>15
Riesenwasserfloh ( <i>Daphnia magna</i> )	21 Tage	Reproduktion	NOEC	1,7-15
Regenbogenforelle ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	14 Tage	Mortalität	LC <sub>50</sub>	10; 8,5-13
Regenbogenforelle ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	14 Tage	Mortalität	LOEC	6,9
Regenbogenforelle ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	14 Tage	Mortalität	NOEC	≤4,4
Regenbogenforelle ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	93 Tage	multiple Effekte	NOEC	4,4

Bislang existieren nur wenige experimentell basierte Daten zur Umwelttoxizität von cyclischen Siloxanen. Alternativ bietet der PBT-Profiler der US amerikanischen Umweltbehörden (EPA) eine computergestützte Möglichkeit zur Simulation der Umweltpersistenz, des Bioakkumulationspotentials, sowie der Toxizität verschiedener Substanzen anhand ihrer physiko-chemischen Eigenschaften (U.S. EPA, 2009). Als Kennzahl zur Beschreibung der chronischen Toxizität in Fischen wird das „Chronic Value“ (ChV) genutzt. Es beschreibt die Konzentration, die bei chronischer Belastung noch keine Toxizität auslöst. Laut Definition des PBT-Profilers stellt das ChV das geometrische Mittel von NOEC und LOEC dar.

Die mit Hilfe des PBT-Profilers ermittelten ChV in Fischen liegen für D4, D5 und D6 bei 58, 21 und 7 µg/l (Tabelle 8). Verglichen mit der von der EPA gesetzten Grenzkonzentration von 100 µg/l handelt es sich hierbei um als toxisch einzustufende Werte. Jedoch muss die vergleichsweise schlechte Wasserlöslichkeit der cyclischen Siloxane beachtet werden, die bei allen drei Siloxanen unter dem ChV

liegt. Eine mögliche Toxizität wäre in diesem Modell also nur bei gesättigten Lösungen von D4, D5 oder D6 zu erwarten.

**Tabelle 8** Gegenüberstellung der durch den PBT-Profilier der EPA (U.S. EPA, 2009) ermittelten Biokonzentrationsfaktoren (BCF) sowie der chronischen Toxizitätskonzentrationen (ChV) in Fischen und der Wasserlöslichkeit von Siloxanen.

Siloxan	BCF	ChV in Fischen (µg/l)	Wasserlöslichkeit (µg/l)
D4	1700	58	56
D5	2000	21	17
D6	15000	7	5
<b>Grenzwerte laut EPA</b>			
Bioakkumulation	≥1000; >5000		
Toxizität	<100 µg/l		

BCF = Biokonzentrationsfaktor; ChV = „Chronic Value“ = Konzentration, die bei chronischer Belastung noch keine Toxizität auslöst.

## **4 Exposition des Menschen**

Siloxane können inhalativ, dermal und oral aufgenommen werden. Wie später im Kapitel Toxikokinetik beschrieben, sind die cyclischen Siloxane trotz ihrer Lipophilie aufgrund ihrer speziellen physikalischen und chemischen Eigenschaften im Menschen relativ schlecht bioverfügbar.

### **4.1 Berufsbedingte Exposition**

Die berufsbedingte Exposition gegenüber Siloxanen kann über Inhalation oder dermalen Kontakt während der Produktion oder der Verarbeitung am Arbeitsplatz geschehen. Die höchsten Arbeitsplatzkonzentrationen werden in der kosmetischen Industrie z.B. bei der Herstellung von Antitranspirants vermutet (SEHSC, 1998f). Als maximal zulässige Konzentrationen für cyclische Siloxane am Arbeitsplatz wurden von den großen Silikonproduzenten Werte von 5 – 10 ppm festgelegt (Utell *et al.*, 1998).

### **4.2 Trinkwasser**

Es existieren bisher keinerlei Messergebnisse zu Siloxanen in Trinkwasser. Messungen in anderen natürlichen Gewässern (Oberflächenwasser) ergaben Werte unterhalb der Nachweisgrenze ( $<0,1 \mu\text{g/l}$ ) (Kaj *et al.*, 2005b). Siloxane sind sehr schlecht wasserlöslich. Dementsprechend sind auch nur minimale Verunreinigungen in Trinkwasser zu erwarten und eine Exposition des Menschen aus Trinkwasser als eher gering einzustufen. Im Sinne einer konservativen Risikoabschätzung kann die Nachweisgrenze in o.g. Studie als Konzentration verwendet werden. Bei einer täglichen Trinkmenge von ca. 1,5 l Trinkwasser ergibt sich so eine Aufnahme von jeweils  $<0,15 \mu\text{g}$  pro Siloxan.

### **4.3 Lebensmittel**

Bislang liegen keine Untersuchungen zum Gehalt von cyclischen Siloxanen in Lebensmitteln vor. Es ist allerdings bekannt, dass in verschiedenen Lebensmitteln Antischaummittel auf Silikonbasis zum Einsatz kommen. Der Lebensmittelzusatzstoff Dimethylpolysiloxan (E 900) wird zur Verminderung unerwünschten Schäumens bei

der Herstellung von Konfitüren, Obstsaften oder bei Frittiervorgängen dem entsprechenden Lebensmittel zugesetzt. In Deutschland ist E 900 nur zur Verwendung in bestimmten Lebensmitteln zugelassen. Dazu gehören Konfitüren, Marmeladen, Gelees (maximal zulässiger Gehalt: 10 mg/kg), Bratöle und -fette (max. 10 mg/kg), Obst- und Gemüsekonserven (max. 10 mg/kg) sowie Kaugummis (max. 100 mg/kg) (BMJ, 1998). Dimethylpolysiloxan selbst gilt als unbedenklich, da es aufgrund seiner Molekülgröße nicht resorbiert wird. Eine Verunreinigung von bis zu 0.1 % mit residualen niedermolekularen cyclischen Siloxanen (z.B. D4, D5 und D6) ist jedoch wahrscheinlich (SEHSC, 2008a; SEHSC, 2008b; SEHSC, 2008c).

Eine weitere Quelle, die zu einer Kontamination von Lebensmitteln mit Siloxanen führt, ist die Aufnahme aus der Umwelt. Zu den Lebensmitteln, die durch die Umwelt mit Siloxanen in Berührung kommen können, zählen vorrangig tierische Lebensmittel wie Fisch, Fleisch und Geflügel aber auch Gemüse (vor allem Salate oder Knollen- und Wurzelgewächse) sowie Milch. Die Konzentrationen in diesen Lebensmitteln stehen in einem direkten Verhältnis zur Verunreinigung des entsprechenden Umweltkompartiments (Gewässer, Luft, Böden und Sedimente) (SEHSC, 2008a; SEHSC, 2008b; SEHSC, 2008c).

Obwohl die hohen  $\log K_{o/w}$ -Werte ein hohes Maß an Bioakkumulation vermuten lassen und auch entsprechend hohe Biokonzentrationsfaktoren ermittelt wurden, kann in Fischen nur selten eine Kontamination mit Siloxanen nachgewiesen werden. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit und der starken Adsorption der Siloxane an Schwebeteilchen im Wasser und der starken Bindung an Sedimente, ist die Konzentration an freien Siloxanen in Gewässern (ausgenommen industrielle Abwässer) relativ gering und die Expositionsgefahr niedrig. Im Mittel wurden bei Messungen in Süß- Salzwasserfischen aus skandinavischen Gewässern Siloxankonzentrationen zwischen  $<5 - 100 \mu\text{g/kg}$  gefunden. In abgelegenen Gegenden lagen die Gehalte zum Großteil unterhalb der Nachweisgrenze. Eine außergewöhnliche Ausnahme bildete eine Dorschleberprobe aus dem inneren Oslofjord nahe dem Stadtzentrum, die mit über  $2\,200 \mu\text{g/kg}$  cyclischen Siloxanen kontaminiert war (Kaj *et al.*, 2005b).

Bei weiteren Messungen der Schwedischen Umweltbehörden in verschiedenen Fischarten konnten keine Siloxane im Muskelfleisch der untersuchten Fische gemessen werden. Die Nachweisgrenzen lagen hierbei bei 5 µg/kg (w/w) für D4, D5 und D6 (Kaj *et al.*, 2005a).

In einer deutschen Untersuchung wurden 20 Heringe aus der Nordsee, 22 aus dem Nordatlantik und 15 aus der Ostsee analysiert (Stiehl *et al.*, 2008). D4 konnte in keiner Probe oberhalb der Bestimmungsgrenze quantifiziert werden, lediglich in einer Fischprobe aus der Ostsee und in einigen aus den anderen Regionen wurde die Nachweisgrenze von 5 µg/kg Frischsubstanz überschritten. D5 konnte in zwei Heringen aus der Ostsee mit Gehalten von 18 bzw. 16 µg/kg Frischsubstanz bestimmt werden, während die anderen Proben unterhalb der Bestimmungsgrenze von 10 µg/kg lagen. Sowohl im Nordseefisch als auch in Proben aus dem Nordatlantik war D5 häufiger nachweisbar. In beiden Regionen ergaben sich Mediane und Maximalgehalte von 18 µg/kg bzw. 210 µg/kg Frischgewicht und <10 µg/kg bzw. 40 µg/kg Frischgewicht.

#### **4.4 Arzneimittel**

Antischaummittel finden nicht nur in der Lebensmittelherstellung Anwendung, sie sind auch Bestandteil verschiedener Medikamente zur Behandlung von gastrointestinalen Beschwerden wie Blähungen und Völlegefühl. Diese Arzneien basieren auf hochmolekularen Polydimethylsiloxanen (Dimeticon, Simethicon), die aufgrund ihres hohen Molekulargewichtes nicht aus dem Magendarmtrakt resorbiert werden und dort lokal wirksam sind. Dimeticon- oder Simethicon-Lösungen werden weit verbreitet zur Reduktion von Blähungen (3-Monats-Koliken) bei Säuglingen und Kleinkindern verwendet (FachInfo Service; <http://www.fachinfo.de>). In technischem Simethicon (hochrein), wie es auch für die Herstellung von Arzneimitteln verwendet wird, konnten Restkonzentrationen von 1 – 4 mg/kg D4 (Median: 3 mg/kg), 1 – 5 mg/kg D5 (Median: 4 mg/kg) und 1 – 5 mg/kg D6 (Median: 2 mg/kg) gefunden werden (SEHSC, 2008a; SEHSC, 2008b; SEHSC, 2008c).

## 4.5 Muttermilch

Die sehr gut fettlöslichen Siloxane gehen potentiell in die Muttermilch über und werden über diesen Expositionspfad an den Säugling weitergegeben. Wie im Kapitel Humanbiomonitoring näher beschrieben, konnten in der Muttermilch schwedischer Frauen Konzentrationen von bis zu 10 µg/l (D4), 4,5 µg/l (D5) und 4,8 µg/l (D6) gemessen werden (Kaj *et al.*, 2005a).

Obwohl die Ergebnisse dieser Studie aufgrund von verschiedenen Fehlerquellen in der Aufarbeitung der Proben sowie der Messmethodik nicht zuverlässig sind, muss man davon ausgehen, dass ein gewisser Prozentsatz der internen Dosis an D4, D5 und D6 aus dem Kreislauf der Mutter in die Milch übergeht und vom Säugling aufgenommen wird.

## 4.6 Bedarfsgegenstände für Säuglinge

Messungen in Schnullern bzw. Flaschensaugern für Säuglinge zeigten, dass in allen getesteten Produkten (n = 4) cyclische Siloxane enthalten sind (Horii und Kannan, 2008). Im Gegensatz zu Körperpflegeprodukten, in denen vorrangig die Siloxane D4 und D5 gefunden wurden, stellen in den Silikon-Schnullern die höhermolekularen Siloxane D6 und D7 die Hauptverunreinigung dar (Tabelle 9).

Säuglinge und Kleinkinder, die Schnuller verwenden, bzw. Flaschennahrung oder abgepumpte Muttermilch erhalten, sind durch das Kauen und Saugen auf den Silikongummis, sowie durch die potentielle Migration der lipophilen Silikone in das Milchfett gegenüber cyclischen Siloxanen exponiert.

**Tabelle 9** Konzentration (µg/g; Median und Konzentrationsbereich) und Nachweisfrequenz (%) von cyclischen Siloxanen in Schnullern / Saugern für Säuglinge (modifiziert nach Horii und Kannan, 2008).

Schnuller / Sauger (n = 4)	Siloxane (µg/g)			
	D4	D5	D6	D7
<b>Median</b>	0,74	80	307	364
<b>Bereich</b>	0,62 – 0,87	5,7 – 159	12 – 741	28 – 846
<b>Frequenz (%)</b>	100	100	100	100

## 4.7 Kosmetika und Körperpflegeprodukte

Kosmetika und Körperpflegeprodukte zählen zu den Expositionsquellen mit der größten Belastung an cyclischen Siloxanen. Diese werden während der Produktion in unterschiedlichen Konzentrationen absichtlich zugesetzt, um die Produkteigenschaften zu modifizieren.

Eine Auflistung an handelsüblichen Kosmetika und Körperpflegemitteln, die Siloxane enthalten ist unter <http://www.cosmeticsdatabase.com> zu finden. In dieser Datenbank sind insgesamt 111 Produkte gelistet, die laut Inhaltsangabe D4 („Cyclotetrasiloxane“) enthalten. Weitere 4 754 Produkte enthalten D5 („Cyclopentasiloxane“) [Stand: Januar 2010].

Neben der dermalen Absorption gilt die durch die hohe Flüchtigkeit der cyclischen Siloxane bedingte inhalative Exposition als Hauptweg der Aufnahme von D4, D5 und D6 aus Kosmetika und Körperpflegeprodukten.

Die Gehalte an D4 – D7 wurden in einer Auswahl verschiedener Pflegeprodukte analytisch bestimmt (Horii und Kannan, 2008). Die gemessenen Konzentrationen variieren zwischen Werten unterhalb der Nachweisgrenze bis in den einstelligen Prozentbereich (w/w). D5 wurde im Vergleich zu den anderen Siloxanen am häufigsten und in den größten Konzentrationen gefunden (Tabelle 10). In den letzten Jahren hat sich aufgrund der Berichte über eine mögliche reprotoxische Potenz von D4 eine Verschiebung der Präferenz der Industrie zur Verwendung von D5 anstatt D4 vollzogen, die durch die hier gemessenen Konzentrationen widerspiegelt wird (Lassen *et al.*, 2005).

**Tabelle 10** Konzentration ( $\mu\text{g/g}$ ; Median und Konzentrationsbereich) und Nachweisfrequenz (%) von cyclischen Siloxanen in Kosmetik und Körperpflegeprodukten (modifiziert nach Horii und Kannan, 2008).

Anwendungsbereich		Siloxane ( $\mu\text{g/g}$ )			
		D4	D5	D6	D7
<b>Haarpflege (n = 13)</b>	Median	15	10	5,4	2,6
	Bereich	<0,35 – 82	<0,39 – 25800	<0,33 – 162	<0,42 - 47
	Frequenz <sup>a</sup> (%)	69	62	54	54
<b>Flüssigseifen / Duschgele (n = 9)</b>	Median	<0,35	<0,39	<0,33	<0,42
	Bereich	NV	NV	NV	NV
	Frequenz (%)	0	0	0	0
<b>Körperlotionen (n = 18)</b>	Median	0,68	0,52	<0,33	<0,42
	Bereich	<0,35 – 66	<0,39 – 47300	<0,33 – 6520	<0,42 - 70
	Frequenz (%)	61	67	39	22
<b>Kosmetika (n = 6)</b>	Median	4,4	3,7	1,7	0,21
	Bereich	<0,35 – 272	1,3 – 81800	0,33 – 43100	<0,42 – 298
	Frequenz (%)	67	100	100	50

<sup>a</sup> Prozentualer Anteil der analysierten Proben, in denen Siloxane nachgewiesen werden konnten.  
NV: nicht verfügbar.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Wang *et al.* (2009) wurden 252 in Kanada auf dem Markt erhältliche Kosmetika auf ihren Gehalt an cyclischen Siloxanen untersucht. Die zu analysierenden Produkte wurden aus sechs unterschiedlichen Produktkategorien ausgewählt. Darunter befanden sich Parfums, Haarpflegeprodukte (Haarsprays, Gele und Schäume), Deodorants sowie Antitranspirants, Nagellacke, Lotionen (Körperlotionen und Cremes), Hautreinigungsmittel und diverse Produkte für Babys (Öle, Lotionen, Shampoos und Cremes für den Windelbereich). In 36 der 252 getesteten Körperpflegeprodukte konnten cyclische Siloxane per GC-MS Analyse nachgewiesen werden. Die höchsten Gehalte wurden für D5 gefunden (Maximum: 683 mg/g in einem Antitranspirant) gefolgt von D6 mit einer Maximalkonzentration von 98 mg/g in einer Creme für den Windelbereich bei Babys und von D4 mit maximal 11 mg/g in einer Körperlotion. Insgesamt konnte in der Produktgruppe der Antitranspirants der höchste Anteil an Siloxanen (in 12 von 13 Produkten) gefunden werden. Die durchschnittlichen Siloxankonzentrationen lagen hier deutlich über denen anderer Produktgruppen. In allen Produktklassen gab es einzelne Produkte, in denen zwar Siloxane in Konzentrationen von bis zu 500 mg/g (50 % w/w) nachgewiesen werden konnten, diese aber auf der Verpackung nicht als Inhaltsstoff deklariert waren (Wang *et al.*, 2009) (Tabelle 11).

**Tabelle 11** Siloxankonzentrationen in Körperpflegeprodukten (modifiziert nach Wang *et al.*, 2009).

Produkt (N/n <sup>a</sup> )	Siloxane deklariert	Konzentration (mg/g Feuchtgewicht)			
		D3	D4	D5	D6
Parfum (1/30)	×	0,12	1,07	505	11,6
Haarspray (2/11)			0,01	0,02	0,01
	×			1,69	
Fönschaum (1/7)	×			0,04	
Haargel (3/6)				0,1	
			0,07	0,08	
				0,04	
Deodorant (3/18)				0,02	
				0,02	
				0,03	
Antitranspirant (12/13)	×		0,18	3,1	0,09
	×		1,01	683	2,38
	×		0,99	337	1,9
	×			137	2,95
			3,0	458	12,3
	×			217	2,57
				154	0,71
				273	6,84
	×			233	1,95
				446	6,79
	×			244	1,41
	×			221	3,02
Nagellack (1/20)				2,51	
Körperlotion (7/20)	×			23,4	0,66
			2,59		
	×			1,79	0,05
			11,0	0,57	
	×			2,34	1,18
	×			8,16	0,13
	×			1,92	
Körper Creme (3/9)	×			3,36	
			0,09	35,3	0,91
	×			14,3	6,26
Baby Öl (0/19)					
Baby Shampoo (0/23)					
Windelcreme (2/31)	×		0,1	9,88	6,01
	×	0,45	0,52	150	97,7
Baby Lotion (1/26)				0,13	0,08
<i>Nachweisquote</i>		0,79 %	4,8 %	14 %	9,1 %

<sup>a</sup> N/n = Anteil der positiven Proben an insgesamt untersuchten Proben.

## 4.8 Haushaltsgegenstände und Putzmittel

Eine weitere Expositionsquelle für den Menschen stellt die Verwendung von siloxanhaltigen Putzmitteln oder Haushaltsgegenständen auf Silikonbasis dar. Beim Gebrauch von Putzmitteln können die zugesetzten Siloxane über die Haut und über die Atemluft aufgenommen werden. Unvollständig polymerisierte Siloxane können aus Silikon-Fugendichtungen ausdampfen und eingeatmet werden. Des Weiteren kann residuelles Siloxan aus Kochutensilien wie z.B. Silikonbackformen entweichen.

Analytische Messungen in einer Auswahl der betreffenden Produktgruppen zeigen sehr unterschiedliche Siloxankonzentrationen (Tabelle 12).

**Tabelle 12** Konzentration ( $\mu\text{g/g}$ ; Median und Konzentrationsbereich) und Nachweisfrequenz (%) von cyclischen Siloxanen in Haushaltsgegenständen und Reinigungsmitteln (modifiziert nach Horii und Kannan, 2008).

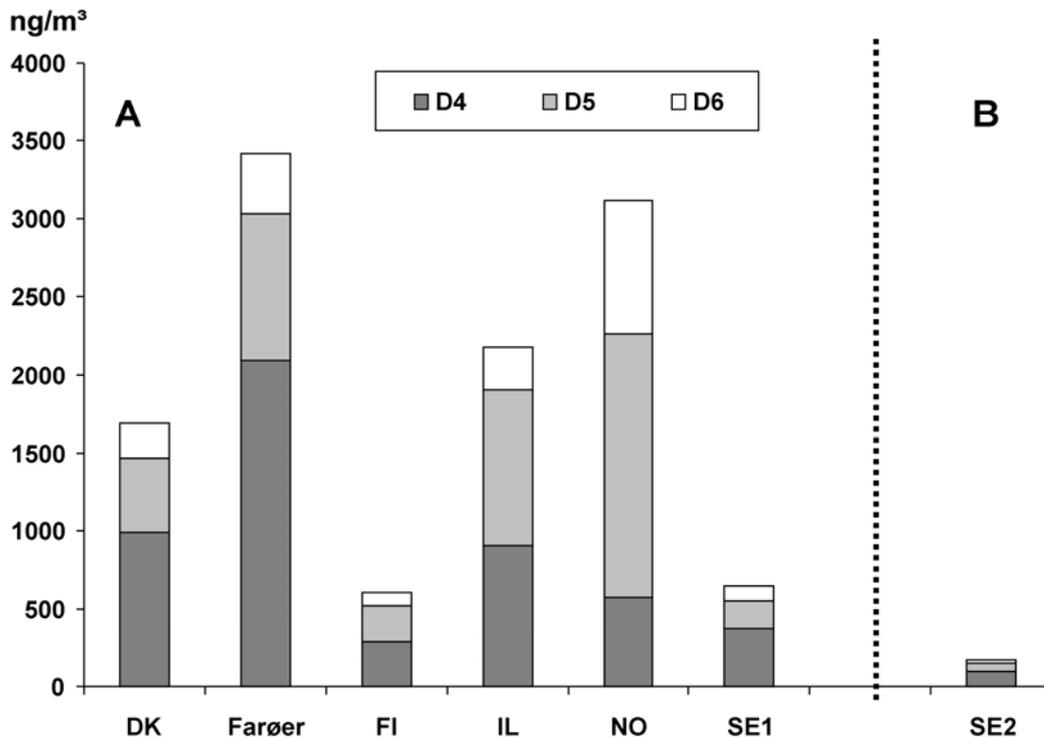
Anwendungsbereich		Siloxane ( $\mu\text{g/g}$ )			
		D4	D5	D6	D7
<b>Kochutensilien</b> (n = 13)	Median	0,62	6,2	18	8,6
	Bereich	<0,35 – 7,3	<0,39 – 15	<0,33 – 365	<0,42 - 298
	Frequenz (%)	54	77	85	77
<b>Dichtungsmittel</b> (n = 3)	Median	<3,5	<0,39	<0,33	<0,42
	Bereich	<0,35 – 551	<0,39 – 643	<0,33 – 1010	<0,42 - 583
	Frequenz (%)	33	33	33	33
<b>Putzmittel</b> (n = 6)	Median	1,0	1,1	0,21	<4,2
	Bereich	<0,35 – 9380	<0,39 – 21500	<0,33 – 9900	<0,42 - 530
	Frequenz (%)	50	50	50	17

## 4.9 Luft

### 4.9.1 Siloxane in der Außenluft

Bisher liegen nur sehr begrenzt Daten zur Belastung der Außenluft mit cyclischen Siloxanen vor. In einer amerikanischen Studie von Büorinnenräumen wurden 1991 parallel auch an 70 Standorten Messungen in der Außenluft durchgeführt (Shields *et al.*, 1996). Hierbei ergaben sich für D4 und D5 geometrische Mittelwerte von 100  $\text{ng/m}^3$  (39 % der Messungen oberhalb der Bestimmungsgrenze) und 500  $\text{ng/m}^3$  (64 % oberhalb der Bestimmungsgrenze).

Die Ergebnisse von zwei skandinavischen Studien, die 2004/5 und 2004 durchgeführt wurden, sind in Abbildung 3 zusammengefasst (Kaj *et al.*, 2005a; Kaj *et al.*, 2005b).



**Abbildung 3** Siloxane in der Außenluft in ng/m<sup>3</sup> (Mittelwerte; DK, Dänemark, n=4; Farøer, n=1; FI, Finnland, n=1; IL, Island, n=5; NO, Norwegen, n=3; SE1, Schweden, n=9; SE2, Schweden, n=6); **A:** (Kaj *et al.*, 2005b), **B:** (Kaj *et al.*, 2005a)

In der ersten Studie (Abbildung 3, A) wurden in verschiedenen skandinavischen Ländern cyclische Siloxane gemessen, wobei die Probennahmeorte in ländlichen und städtischen Gebieten lagen bzw. eine diffuse oder punktuelle Quelle vermutet wurde (Kaj *et al.*, 2005b). Die Gesamtgehalte an D4, D5 und D6 bewegten sich zwischen ca. 500 und 3 500 ng/m<sup>3</sup>, wobei sich zwischen den einzelnen Ländern deutliche Unterschiede im relativen Anteil der individuellen Siloxane an den Gesamtgehalten ergaben. In der Nähe von Punktquellen (Abwasserbehandlungsanlagen) ergaben sich keine höheren Konzentrationen.

In der zeitgleich in Schweden durchgeführten Studie (Abbildung 3, B) wurden im Vergleich zur vorgenannten Untersuchung deutlich niedrigere Gehalte beobachtet, deren Gesamtgehalte sich in den sechs Einzelproben zwischen 100 und 700 ng/m<sup>3</sup> bewegten (Kaj *et al.*, 2005a). In den meisten Proben wurde D4 in den höchsten

Konzentrationen gefunden. In dieser Untersuchung ließ sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Orten mit Hintergrundbelastung und städtischen Gebieten finden.

Insgesamt deuten die wenigen bisher veröffentlichten Ergebnisse in der Außenluft darauf hin, dass dieses Medium für die Belastung des Menschen nur eine nachrangige Bedeutung besitzt.

#### **4.9.2 Siloxane in der Innenraumluft**

##### Wohninnenräume

Im Zuge der Messungen von flüchtigen organischen Stoffen („volatile organic compounds“, VOC) werden teilweise auch Siloxane in der Raumluft miterfasst. Erstmals wurde von De Bortoli *et al.* das Auftreten von D3 in 4 von 6 Räumen mit Gehalten von 3 – 61 µg/m<sup>3</sup> bzw. von D4 in 2 von 6 Räumen mit Konzentrationen von 10 und 13 µg/m<sup>3</sup> beschrieben (De Bortoli *et al.*, 1986). Auch im Rahmen der 1980 durchgeführten Pilotstudie zur „Total Exposure Assessment Methodology (TEAM) Study“ der amerikanischen Umweltschutzbehörde wurden D3 und D4 in der Raumluft und Ausatemluft nachgewiesen, allerdings werden von den Autoren für die Siloxane keine Ergebnisse angegeben (Wallace *et al.*, 1984). Tabelle 13 gibt die in umfangreicheren Studien in Wohninnenräumen gemessenen Siloxankonzentrationen wieder.

Im Allgemeinen scheinen die Werte für Siloxane in der Raumluft sehr variabel und stark von der individuellen Nutzung des betreffenden Raumes abhängig zu sein. In einer interdisziplinären Feldstudie in Skandinavien wurde die Innenraumluft von insgesamt 400 schwedischen Kinderzimmern untersucht (NILU, 2007). Während D3 nur in einem Raum mit 7,3 µg/m<sup>3</sup> nachgewiesen werden konnte, ergaben sich für D4, D5 und D6 Konzentrationen von 0,6 – 51 µg/m<sup>3</sup>, 0,5 – 79 µg/m<sup>3</sup> bzw. 0,6 – 164 µg/m<sup>3</sup>.

Erstmals berichteten Schleibinger *et al.* über Ergebnisse von anlassbezogenen Messungen in Wohnungen und anderen öffentlichen Räumen aus dem Großraum Berlin, die 1988 bis 1999 durchgeführt wurden (Schleibinger *et al.*, 2001). Im

Vergleich zu Scholz, der vergleichbare Untersuchungen in Süddeutschland durchgeführt hat (Scholz, 2000), wurde ein sehr ähnliches Konzentrationsniveau beobachtet.

In 79 Räumen von 39 Wohnungen bzw. Häusern in Schleswig-Holstein wurden 2000 bis 2001 in jeweils zwei Räumen, die 8 Stunden vor der Probennahme nicht gelüftet wurden, Proben genommen (Hippelein, 2004). Die Konzentrationen bewegten sich zwischen  $<0,2$  und  $688 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (D4) und  $<0,2$  und  $1\,086 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (D5), wobei die Mediane unterhalb der Bestimmungsgrenze (D4) bzw. bei  $3,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (D5) lagen.

In einer weiteren Studie wurde im Rahmen der umweltmedizinischen Expositionsermittlung im Raum Berlin und Umland in Wohn- und Arbeitsräumen von 53 Patienten einer umweltmedizinischen Ambulanz im Zeitraum von Januar 1999 bis Dezember 2003 Proben genommen (Eis *et al.*, 2005). Die Probennahmen fanden tagsüber unter „worst-case“-nahen Bedingungen statt, d. h. nach vorherigem mindestens 8- bis 12-stündigen Verschluss der Räume. Es ergaben sich, bei allerdings deutlich geringerem Stichprobenumfang, auch hier Konzentrationen auf einem ähnlichen Niveau. Lediglich für D5 wurden vereinzelt sehr hohe Konzentrationen gefunden.

Im Rahmen des Kinder-Umwelt-Survey, der in den Jahren 2003–2006 in Deutschland durchgeführt wurde, konnten unter anderem auch repräsentative Vergleichswerte zur Innenraumluftbelastung in 586 Wohnungen erhoben werden (UBA, 2008). Die Probennahme erfolgte in dem Raum, in dem sich das Kind (3 – 14 Jahre) im Allgemeinen während der 24 Stunden eines Tages am längsten aufhält. Zu ca. 95 % war dies das Kinderzimmer, in gut 4 % der Fälle das Elternschlafzimmer und in 1 % ein anderer Wohnraum. Auch in dieser Studie liegen die Gehalte in dem Bereich, der aus den anderen Untersuchungen beschrieben wurde.

Der umfangreichste Datensatz stammt aus einem Forschungsvorhaben, bei dem aktuelle VOC-Messdaten und Begleitinformationen aus anlassbezogenen Untersuchungen von 19 Instituten, die in der Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) zusammengeschlossen sind, zusammengeführt und ausgewertet wurden (Hofmann und Plieninger, 2008). Es handelt sich bei den 2 462 verschiedenen Räumen insbesondere um Büroräume ( $n = 967$ ), Klassenräume

(n = 259), Wohnzimmer (n = 235), Schlafzimmer (n = 233), Aufenthaltsräume (n = 122) und Kinderzimmer (n = 116). In einer aktuellen Auswertung ergaben sich für Wohnräume Maximalgehalte von 100 µg/m<sup>3</sup> (D3), 567 µg/m<sup>3</sup> (D4), 667 µg/m<sup>3</sup> (D5) und 25 µg/m<sup>3</sup> (D6) (AGÖF 2010). Die Mediane für die 4 zyklischen Siloxane bewegten sich alle im Bereich bei 0,5 bis 4,3 µg/m<sup>3</sup>. In Wohnungen in denen kurz vor der Probenahme oder bis zu sechs Wochen vorher renoviert worden war ließen sich um den Faktor 2 – 3 höhere mittlere Gehalte an D4 und D5 finden. Mit einem längeren zeitlichen Abstand zur Renovierung war dieser Effekt hingegen nicht mehr zu beobachten.

Aus den Ergebnissen der bisherigen Studien kann gefolgert werden, dass sich D5 am häufigsten in Innenräumen finden lässt. Die Art der Verteilung der Messwerte deutet darauf hin, dass in den Wohninnenräumen spezifische Siloxanquellen vorliegen müssen, um ein höheres Konzentrationsniveau zu verursachen.

**Tabelle 13** Siloxane in der Raumluft von Wohninnenräumen in µg/m<sup>3</sup>.

D3	D4		D5		D6		Bemerkungen	Referenz
	n / %>BG	Median/ n / 95. P. %>BG	Median/ n / 95. P. %>BG	n / %>BG	Median/ n / 95. P. %>BG	Median/ n / 95. P.		
53/-	<1,0/5,0	173/-	<1,0/15,0	174/-	<1,0/27,0	-	Wohnungen und öffentliche Gebäude, Berlin, 1988-1999	(Schleibinger <i>et al.</i> , 2001)
601/-	<BG/5,0	602/-	<BG/17,0	602/-	<BG/24,0	-	Wohnungen und öffentliche Gebäude, Süddeutschland, 1995-2000	(Scholz, 2000)
		22/28 %	<sup>a</sup> <0,2/3,2	71/90 %	3,9/101	-	Wohnungen und Häuser, Schleswig-Holstein, 2000-2001	(Hippelein, 2004)
39/44 %	<1,0/5,0	39/56 %	<1,0/17,0	40/82 %	3,0/324,1	-	Wohnungen, Berlin, 1999-2003	(Eis <i>et al.</i> , 2005)
400/0,3 %		400/18 %	9,0/- <sup>b</sup>	400/63 %	9,7/- <sup>b</sup>	400/36 %	Kinderzimmer, Schweden, 2001-2002	(NILU, 2007)
438/45 %	1,0/11	463/49 %	1,0/47	453/79 %	5,0/80	31/48 %	Diverse Innenräume, Deutschland, 2002-2006	(AGÖF, 2010)
586/44 %	<1,0/9,0	586/75 %	2,5/11,3	586/89 %	10,9/133	-	Kinderzimmer, Deutschland	(Conrad und Brenske, 2010)

<sup>a</sup> 90. Perzentil

<sup>b</sup> Mittelwerte

%> BG: Prozentualer Anteil der Proben, die über der Bestimmungsgrenze liegen.

Büroräume

Shields *et al.* führten 1991 in verschiedenen amerikanischen Bundesstaaten Innenraumlufmessungen in insgesamt 70 Bürogebäuden, die sehr unterschiedlich mit Personen besetzt waren, durch (Shields *et al.*, 1996). Wie auch aus Tabelle 14 ersichtlich, ergibt sich dabei eine direkte Beziehung zwischen der Frequentierung des jeweiligen Raums und den gemessenen Konzentrationen an flüchtigen Dimethylsiloxanen. Die Autoren sehen darin einen Hinweis, dass die niedermolekularen cyclischen Siloxane vor allem auf den Gebrauch von Körperpflegeprodukten durch Personen, die sich im Raum befinden, zurückzuführen sind. Andere Faktoren, wie z.B. unterschiedliche Lüftungssysteme oder Bodenbeläge scheinen hingegen eine untergeordnete Rolle zu spielen.

**Tabelle 14** Nachweis von D4 und D5 in Büro- und Geschäftsgebäuden mit unterschiedlich hoher Anzahl an Arbeitnehmern pro Fläche in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

	<b>Telco Offices<sup>a</sup></b> (n = 50)	<b>Data Centers<sup>b</sup></b> (n = 9)	<b>Admin Offices<sup>c</sup></b> (n = 11)	<b>Außenluft<sup>d</sup></b> (n = 70)
<b>D4</b>	2,5 ± 3,3	9,4 ± 2,8	10,2 ± 2,7	0,1 ± 3,0
<b>D5</b>	7,0 ± 2,8	26,1 ± 2,4	39,6 ± 2,4	0,5 ± 2,4

<sup>a</sup> Bürogebäude Telekommunikation; <0,4 Angestellte pro 93 m<sup>2</sup> Bürofläche; D4 in 92 % und D5 in 98 % der Gebäude nachgewiesen.

<sup>b</sup> Datenverarbeitungsfirmen; 0.1-4 Angestellte pro 93 m<sup>2</sup> Bürofläche; Nachweisquote 100 %.

<sup>c</sup> Verwaltungsgebäude; 3-5 Angestellte pro 93 m<sup>2</sup> Bürofläche; Nachweisquote 100 %.

<sup>d</sup> Außenluftmessungen in direkter Nähe zu den Gebäuden; D4 in 39 % und D5 in 64 % der Proben nachgewiesen.

Aus Deutschland liegen Ergebnisse aus Büros in Mecklenburg-Vorpommern und Berlin vor (Lahrz *et al.*, 2002; LAGuS, 2010). Die erste Studie lieferte Ergebnisse aus 86 anlassbezogenen Messungen, die in der Zeit von 2004 bis 2008 erhoben wurden. Die Messungen erfolgten drei Stunden nach der letzten Lüftung über jeweils 10 und 20 Minuten unter Betriebsbedingungen bei Einhaltung des Lüftungsgebotes. Im Rahmen eines Untersuchungsprogramms zur Luftqualität an Berliner Büroarbeitsplätzen wurden im Verlauf des Jahres 2001 insgesamt in 25 typischen Büroräumen Messungen durchgeführt. Die Messungen fanden über eine Probennahmedauer von 6 – 7 Stunden während der Kernzeit (mindestens 9 – 15 Uhr) und unter den jeweils ortsüblichen Arbeits- und Lüftungsbedingungen statt.

Die Probenahme erfolgte grundsätzlich in Atemhöhe und in unmittelbarer Nähe der Beschäftigten. . Darüber hinaus liegen Ergebnisse aus einem Forschungsprojekt der AGÖF vor (AGÖF 2010).

Die Ergebnisse der vorgenannten Studien sind in der folgenden Tabelle 15 zusammengefasst dargestellt. Die Gehalte liegen auf dem Konzentrationsniveau, das auch für Wohninnenräume beschrieben wurde. Lediglich beim D4 und D5 ergeben sich eher geringere Raumluftkonzentrationen.

**Tabelle 15** Siloxane in der Luft von deutschen Bürogebäuden.

	n	%>BG	Median	95. Perzentil	Maximum	Referenz
<b>D3</b>	111	5	<1,0	1,0	37	LAGuS/LGL
	234	58	2,0	11,0	38	AGÖV, 2010
<b>D4</b>	111	22	<1,0	8,0	47	LAGuS/LGL
	247	55	1,0	9,7	40	AGÖV, 2010
<b>D5</b>	111	91	6,0	53	447	LAGuS/LGL
	224	82	4,3	51	440	AGÖV, 2010
<b>D6</b>	86	45	1,0	10	59	LAGuS/LGL
	21	33	<0,5	21	40	AGÖV, 2010

LAGuS/LGL: zusammengefasst aus LAGuS, 2010 und Lahrz *et al.*, 2002.

### Schulen und Kindergärten

Die in der Innenraumluft von Gemeinschaftseinrichtungen gemessenen Siloxangehalte sind in Tabelle 16 zusammengestellt. In 26 Berliner Kindergärten wurden dabei insbesondere D5 im Bereich von 1,5 bis 124 µg/m<sup>3</sup> gefunden (Fromme *et al.*, 2002). Auch in Klassenräumen von 39 Berliner Schulen, die in den Jahren 2002/3 untersucht wurden, ließ sich ein insgesamt vergleichbares Belastungsniveau beobachten (Lahrz *et al.*, 2003), wobei sich für D5 ein Maximalwert von 27 µg/m<sup>3</sup> ergab. Von Dezember 2004 bis Juli 2005 wurde die Innenraumluftqualität von 92 Klassenräumen (Winter) bzw. 76 Klassenräumen (Sommer) von Schulen in Süd-Bayern untersucht (Fromme *et al.*, 2008). Es ergab sich ein Konzentrationsbereich von 0,7 bis 300 µg/m<sup>3</sup> für D5 und 0,4 bis 53 µg/m<sup>3</sup> für D6. Die Gehalte in der Innenraumluft zeigen dabei tendenziell höhere Konzentrationen in den

Wintermessungen, wobei als Ursache vermutlich eine geringere Luftzirkulation und ein eingeschränkter Luftaustausch durch selteneres Lüften der Räume in der kalten Jahreszeit angenommen werden kann. In einer weiteren Studie aus Schleswig-Holstein wurde in der Raumluft von 285 Räumen aus 105 Schulen und Kindergärten insgesamt niedrige Gehalte im unteren  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Bereich mit Maximalwerten von  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (D4) bzw.  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (D5) gemessen (Ostendorp *et al.*, 2009). In einer speziellen Auswertung eines Forschungsvorhabens konnten auch die Verteilungsparameter in Schulinnenräumen bestimmt werden (AGÖF, 2010). Allerdings liegen in diesem Fall keine weiteren Angaben zum Probennahmeort und zu den Probennahmebedingungen vor.

Auffällig sind die zum Teil deutlich höheren Gehalte in der Raumluft bayerischer Schulen im Vergleich zu den aus Schleswig-Holstein berichteten Werten. Zu beachten ist dabei, dass einmal nur Schulräume, im anderen Fall auch Kindergärten untersucht wurden. Als Erklärung für die höheren Siloxangehalte kommt in erster Linie die Anwendung von Körperpflegemitteln und Parfüms in Betracht. So wurden in der bayerischen Untersuchung signifikant niedrigere Gehalte in den Schulräumen der 1. bis 4. Jahrgangsstufe im Vergleich zur 7. bis 9. Klassenstufe gefunden. Während sich die Gehalte in den Grundschulklassen im Median bei  $10,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (D5) bzw.  $3,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (D6) bewegten, lagen sie in den von älteren Schülern besuchten Klassenräumen bei  $51 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (D5) bzw.  $7,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (D6). Dies deutet sehr stark auf den verstärkten Gebrauch von Körperpflegemitteln als Siloxanquelle hin.

**Tabelle 16** Siloxangehalte in der Innenraumluft in Kindergärten und Schulen in µg/m<sup>3</sup>.

	Fromme <i>et al.</i> , 2002	Lahrz <i>et al.</i> , 2003	Fromme <i>et al.</i> , 2008	Ostendorp <i>et al.</i> , 2009	AGÖF, 2010
<b>D3</b>					
N (>BG)	-	-	-	-	122 (66 %)
Median	-	-	-	-	2,0
95. Perzentil	-	-	-	-	15,0
<b>D4</b>					
N (>BG)	25 (12 %)	39 (3 %)	-	285 (1 %)	133 (68 %)
Median	<1,5	<2,0	-	<2,0	1,0
95. Perzentil	9,2	<2,0	-	<2,0	6,0
<b>D5</b>					
N (>BG)	21 (100 %)	39 (69 %)	165 (100 %)	285 (18 %)	114 (72 %)
Median	9,7	3,4	20,0	<2,0	1,8
1,895. Perzentil	114	22,4	168	6,7	12,9
<b>D6</b>					
N (>BG)	-	-	164 (100 %)	-	9 (22 %)
Median	-	-	5,4	-	<0,5
95. Perzentil	-	-	23,9	-	4,8
	<b>Kindergärten, 2000-2001, Berlin</b>	<b>Schulen, 2002-2003, Berlin</b>	<b>Schulen, 2004- 2005, Bayern</b>	<b>Kindergärten und Schulen, 2005-2007, Schleswig- Holstein</b>	<b>Schulen, Deutschland</b>

### Diskotheken

Im Rahmen einer Studie zur Ermittlung der Belastungssituation von Gaststätten, Restaurants und Diskotheken in Bayern (Bolte *et al.*, 2008) wurden auch die VOC in der Innenraumluft bestimmt. Eine nachträgliche Auswertung der Siloxangehalte aus dieser Studie (Tabelle 17) zeigt, dass mit höheren Konzentrationen als in Wohnräumen gerechnet werden muss. Auch hier kommen die große Anzahl an Personen im Raum und der Einsatz von Körperpflegemitteln als wesentliche Ursachen in Betracht.

**Tabelle 17** Messung von Siloxangehalten in der Innenraumluft von 28 Diskotheken in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (Heitmann, 2009).

	<b>D4</b>	<b>D5</b>	<b>D6</b>
Median	2,7	21	7,8
Bereich	0,3 – 29	2,4 – 150	0,9 – 62

## 5 Humanbiomonitoring

Die interne Dosis, ein Maß für die tägliche Aufnahme von Siloxanen, kann durch die direkte Messung der Ausgangssubstanzen bzw. deren Abbauprodukte in menschlichen Körperflüssigkeiten oder Geweben erfasst werden.

Im Zuge des 2004 in Schweden durchgeführten Nationalen Screening Programms (Kaj *et al.*, 2005a) wurden neben Messungen in Luft, Wasser, Sedimenten, Fischen und Klärschlamm auch 49 Muttermilch-Proben auf ihren Gehalt an D3 – D6 untersucht. Allerdings sind die Ergebnisse unter Vorbehalt zu betrachten, da die Proben ursprünglich zur Bestimmung von Phthalaten gesammelt und während der Aufarbeitung mit 1 M Phosphorsäure angesäuert wurden. Das Ansäuern kann, wie bereits erwähnt, zur Ringöffnung und somit zur Zerstörung der Analyten führen. Des Weiteren wurde bei der Analyse via GC-MS nur eine externe Kalibrierung ohne den Einsatz von internen Standards durchgeführt. Insgesamt konnte in 11 der 49 untersuchten Muttermilch-Proben mindestens ein Siloxan nachgewiesen werden. Die maximalen Konzentrationen für D4, D5 und D6 betragen 10 µg/l, 4,5 µg/l und 4,8 µg/l, während die Nachweisgrenze bei 2 µg/l lag.

In Blut und Plasma von Frauen mit silikonhaltigen Brustimplantaten (n = 14) sowie von Frauen ohne Implantat (n = 2) wurde der Gehalt an Siloxanen mittels GC-MS Messungen bestimmt (Flassbeck *et al.*, 2001). In den Kontrollen wurden weder D4, D5 noch D6 gefunden, während die Frauen mit Silikonimplantaten erhöhte Konzentrationen an cyclischen Siloxanen aufwiesen. Teilweise wurden sogar noch mehrere Jahre nach Entfernen eines gerissenen oder geplatzten Implantats Siloxane im Blut der Probandinnen detektiert. D4 lag in einem Konzentrationsbereich von 14 – 50 ng/ml im Plasma und von 79 – 92 ng/ml im Blut der Frauen vor. D5 (28 ng/ml) und D6 (17 ng/ml) wurden im Plasma einer Patientin gefunden. Diese Daten sollten allerdings mit Vorsicht betrachtet werden, da die Kontrollgruppe mit nur zwei Teilnehmerinnen viel zu klein war, die Proben möglicherweise kontaminiert waren und einige der Messwerte nur knapp über der Nachweisgrenze lagen (Smith, 2002).

In einer weiteren Studie wurde mittels GC-MS der Gehalt an D4, D5 und D6 in verschiedenen Geweben (Bindegewebskapsel um das Implantat, Muskel- und Fettgewebe) von Frauen mit Silikonimplantaten (n = 3) und im Brustgewebe von

Frauen ohne Implantat gemessen (Flassbeck *et al.*, 2003). Wiederum konnten in den Kontrollgeweben keine Siloxane nachgewiesen werden. Bei den Frauen mit Implantaten wurden, abhängig vom Gewebe, Gehalte an D4 zwischen 11,9 – 1 333 ng/g, an D5 von 8,57 – 637 ng/g und an D6 von 25,1 – 780 ng/g gemessen. Diese Messergebnisse erbringen zwar den Beweis, dass die niedermolekularen Siloxane durch sogenanntes „Bluten“ aus den Gelkissen in das umliegende Gewebe gelangen können, sie haben aber wenig Relevanz für ein Humanbiomonitoring im Sinne einer täglichen Belastung über andere Expositionswege wie Inhalation oder dermale Aufnahme.

Aufgrund der im Kapitel Analytik näher behandelten Probleme bei der analytischen Erfassung der gesuchten Substanzen existieren bisher keine weiteren aussagekräftigen Messungen im Bereich Humanbiomonitoring von Siloxanen.

## 6 Analytik

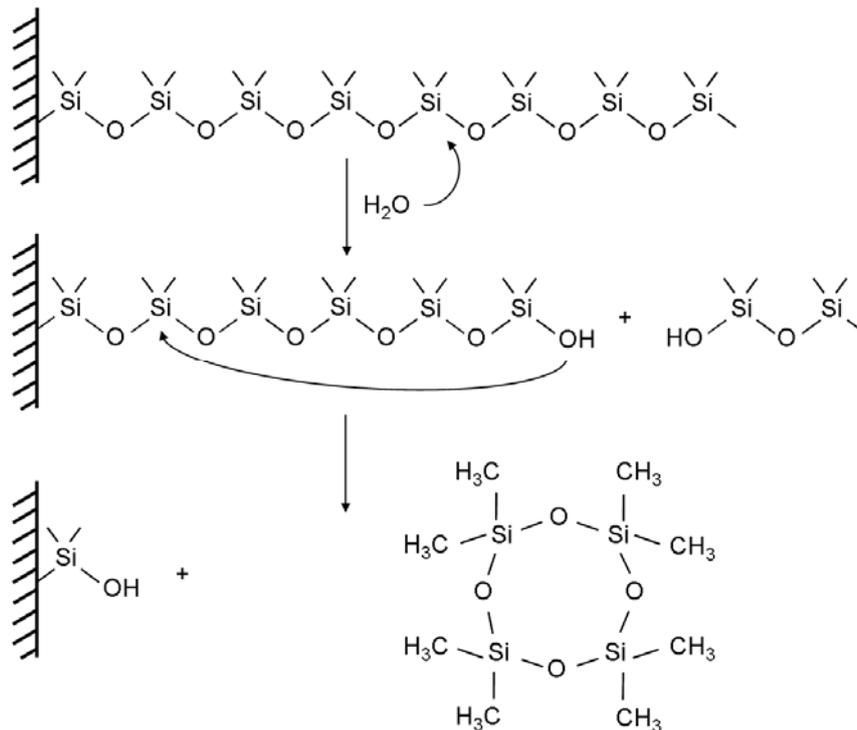
Das Hauptproblem der analytischen Erfassung von Siloxanen ist der zum Teil sehr hohe Hintergrund, der auf den weit verbreiteten Einsatz von Organosilikon in Körperpflegeprodukten, in medizinischem Gerät, in Baumaterialien und in Reinigungsmitteln zurück zu führen ist. Schon bei der Probennahme kann so eine Verunreinigung mit Siloxanen aus der Umgebung oder den Probenbehältnissen selbst erfolgen. Zudem wurden deutlich erhöhte Konzentrationen an Siloxanen in der Luft von wissenschaftlichen Laboratorien im Gegensatz zu Reinräumen oder anderen Räumen, die nicht als Labor genutzt werden, gemessen (Steer *et al.*, 2008). Dies führt leicht zu Kontaminationen, die in einer Verschlechterung der Sensitivität der jeweiligen Messmethode resultieren können. Aus diesen Gründen sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, die eine mögliche Kontamination auf ein Minimum reduzieren. Das Mitführen von Qualitätskontrollen bei jeder Messung, eine ausreichend große Anzahl an Blindproben, sowie eine durchgehende Qualitätssicherung von der Probennahme bis zur Auswertung sind unerlässlich.

Zu den bekannten Kontaminationsquellen gehören außerdem die bei der GC-Analyse verwendeten Silikon-basierten Injektionssepten (Varapath *et al.*, 2006; Horii und Kannan, 2008) sowie die Verschlusssepten der GC-Probengläschen (Pattinson und Wilkins, 1989). Des Weiteren wurde berichtet, dass Methylsiloxan-basierte GC-Säulen dazu neigen, bei Kontakt mit Wasser (z.B. aus der Probe) D4 zu generieren, welches dann als Artefakt im Massenspektrometer nachgewiesen werden kann (Abbildung 4) (Varapath *et al.*, 2000). Dieser Effekt kann durch (mehrfache) Trocknung der Proben mit wasserfreiem Magnesiumsulfat minimiert werden.

Ein zusätzliches Problem stellt die Flüchtigkeit der kurzkettigen cyclischen Siloxane (vor allem D3 und D4) dar. Bei der Verarbeitung sowie der Messung der Proben ist somit darauf zu achten, dass die flüchtigen Analyten nicht entweichen können.

Die Probenvorbereitung aus biologischen Matrices sollte außerdem ohne den Einsatz von Säuren und Basen durchgeführt werden, um Umlagerungen, Kondensationsreaktionen und Isomerisierung zu vermeiden (Varapath *et al.*, 2000). Auch ein enzymatischer Abbau von cyclischen Siloxanen in biologischem Material ist denkbar. THF (Tetrahydrofuran) wird als geeignetes Lösungsmittel zur Extraktion von

Silikonen aus Urin sowie Geweben beschrieben (Varaprath *et al.*, 1998; Plotzke *et al.*, 2000), während für die Extraktion aus verschiedenen Kosmetika je nach Formulierung *n*-Hexan, Methanol / *n*-Hexan oder Aceton / *n*-Hexan als Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische vorgeschlagen wurden (Wang *et al.*, 2009).



**Abbildung 4** Möglicher Mechanismus der Bildung von D4 durch Reaktion von Wasser mit Polydimethylsiloxanen (PDMS) der stationären Phase während der GC-Analytik (Varaprath *et al.*, 2006).

Ohne ein striktes Qualitätssicherungsprogramm können die genannten Faktoren zu einer Überschätzung der tatsächlichen Konzentrationen führen, vor allem, wenn die Messungen nahe am Detektionslimit der analytischen Methode durchgeführt werden.

## 7 Metabolismus und Toxikokinetik

### 7.1 Biotransformation in der Ratte

Nach intravenöser Applikation von 70 mg/kg KG  $^{14}\text{C}$ -D4 in männlichen und weiblichen F344 Ratten wurden im Urin zwei Hauptmetaboliten (A und D) sowie mindestens 5 weitere Metaboliten (B, C, F, E und G; Tabelle 18) gefunden (Varaprath *et al.*, 1999).

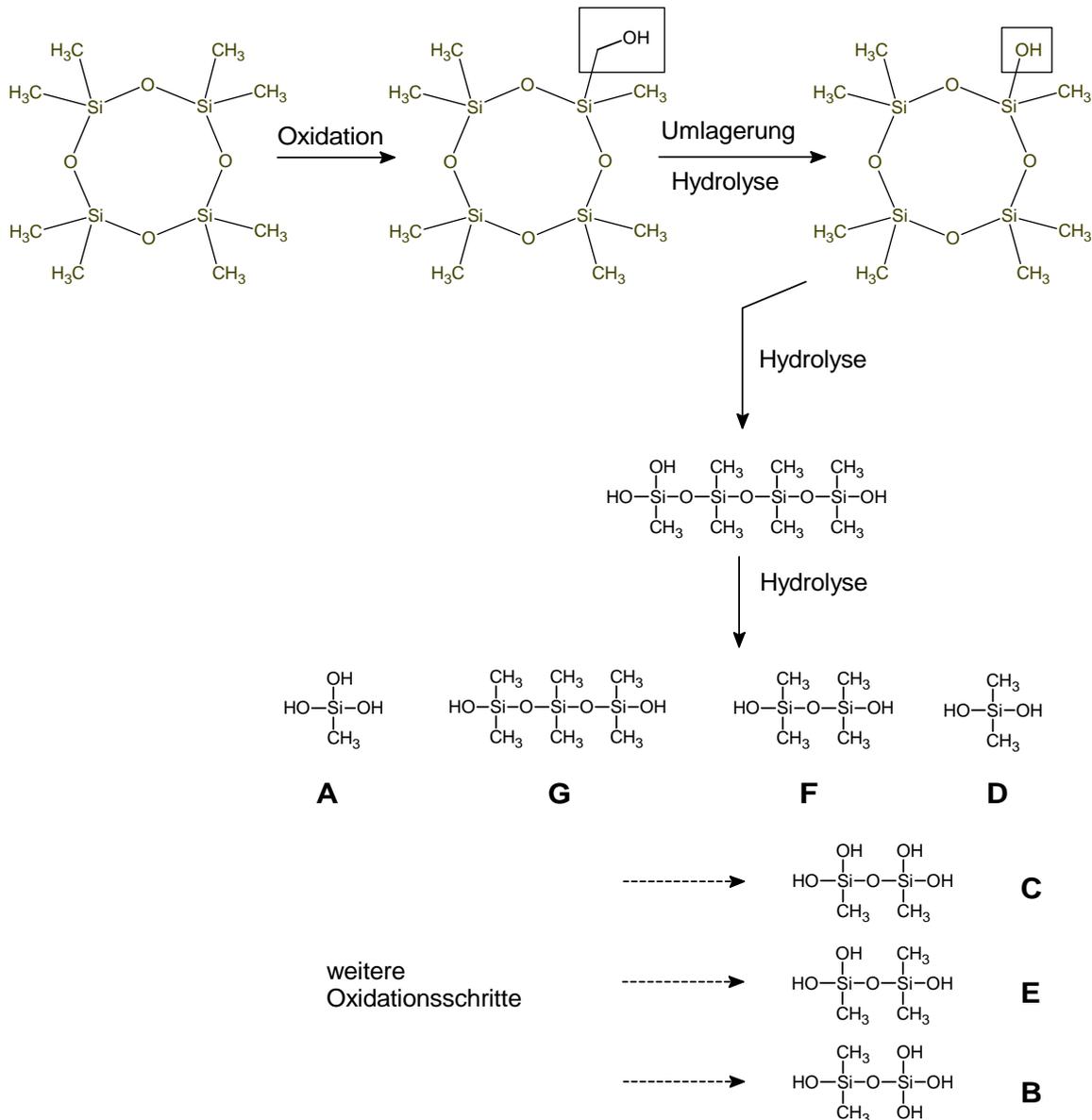
**Tabelle 18** Metabolitenprofil von Octamethylcyclotetrasiloxan (D4) im Urin von Fischer 344 Ratten nach intravenöser Applikation von  $^{14}\text{C}$ -D4 (Varaprath *et al.*, 1999).

Peak	Metabolit	Anteil im Urin
		%
A	$\text{MeSi(OH)}_3$	30-38
B	$\text{Me}_2\text{Si(OH)-O-Si(OH)}_3$	8-10
C	$\text{MeSi(OH)}_2\text{-O-Si(OH)}_2\text{Me}$	2-6
D	$\text{Me}_2\text{Si(OH)}_2$	30-50
E	$\text{Me}_2\text{Si(OH)-O-Si(OH)}_2\text{Me}$	4-8
F	$\text{Me}_2\text{Si(OH)-O-Si(OH)Me}_2$	2-10
G	$\text{Me}_2\text{Si(OH)-O-SiMe}_2\text{-O-Si(OH)Me}_2$	1

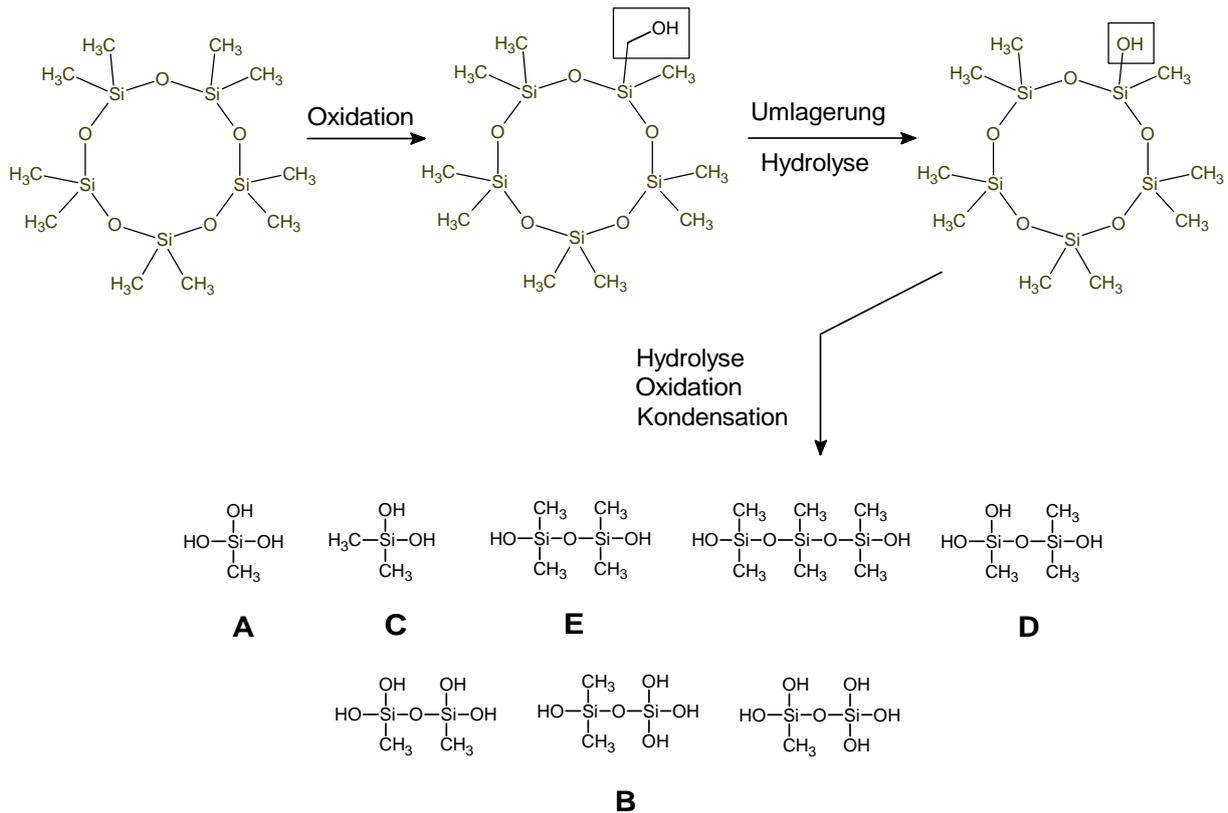
Die Biotransformation von D4 verläuft vermutlich über eine durch das Cytochrom P450 System katalysierte Oxidation einer Methylgruppe, welche über eine oxidative Demethylierung zu einer Ringöffnung führt. Als verantwortliche Isoenzyme werden CYP2B6 und CYP3A4 diskutiert (SEHSC, 2001d). Weitere Hydrolyse- und/oder Oxidationsschritte führen schließlich zur Bildung verschiedener kurzkettiger, linearer Methylsiloxane, die anschließend über den Urin eliminiert werden (Abbildung 5).

Für die Verstoffwechslung von D5 wird ein vergleichbarer Mechanismus angenommen (Abbildung 6). Nach oraler Verabreichung von  $^{14}\text{C}$ -D5 an zwei weibliche Fischer 344 Ratten konnten über 10 verschiedene Metaboliten mittels GC-MS im Urin der Tiere nachgewiesen werden (Varaprath *et al.*, 2003). Zu den wichtigsten Metaboliten gehören Dimethylsilandiol (C;  $\text{Me}_2\text{Si(OH)}_2$ ) und Methylsilantriol (A;  $\text{MeSi(OH)}_3$ ), die zusammen etwa 75 % der ausgeschiedenen Radioaktivität repräsentieren, sowie Methylidisiloxan-1,1,3,3,3-pentol

(MeSi(OH)<sub>2</sub>OSi(OH)<sub>3</sub>), Dimethyldisiloxan-1,1,3,3-tetrol (MeSi(OH)<sub>2</sub>OSi(OH)<sub>2</sub>Me), Trimethyldisiloxan-1,3,3-triol (MeSi(OH)<sub>2</sub>OSi(OH)Me<sub>2</sub>), Tetramethyldisiloxan-1,3-diol (Me<sub>2</sub>Si(OH)-O-Si(OH)Me<sub>2</sub>), Hexamethyltrisiloxan-1,5-diol (Me<sub>2</sub>Si(OH)OSiMe<sub>2</sub>O-Si(OH)Me<sub>2</sub>), Nonamethylcyclopentasiloxanol und Hydroxymethylnonamethylcyclopentasiloxan.



**Abbildung 5** Metabolismus von Octamethylcyclotetrasiloxan in Fischer 344 Ratten (Varaprath *et al.*, 1999).



**Abbildung 6** Metabolismus von Decamethylcyclopentasiloxan in Fischer 344 Ratten (Varaparth *et al.*, 2003).

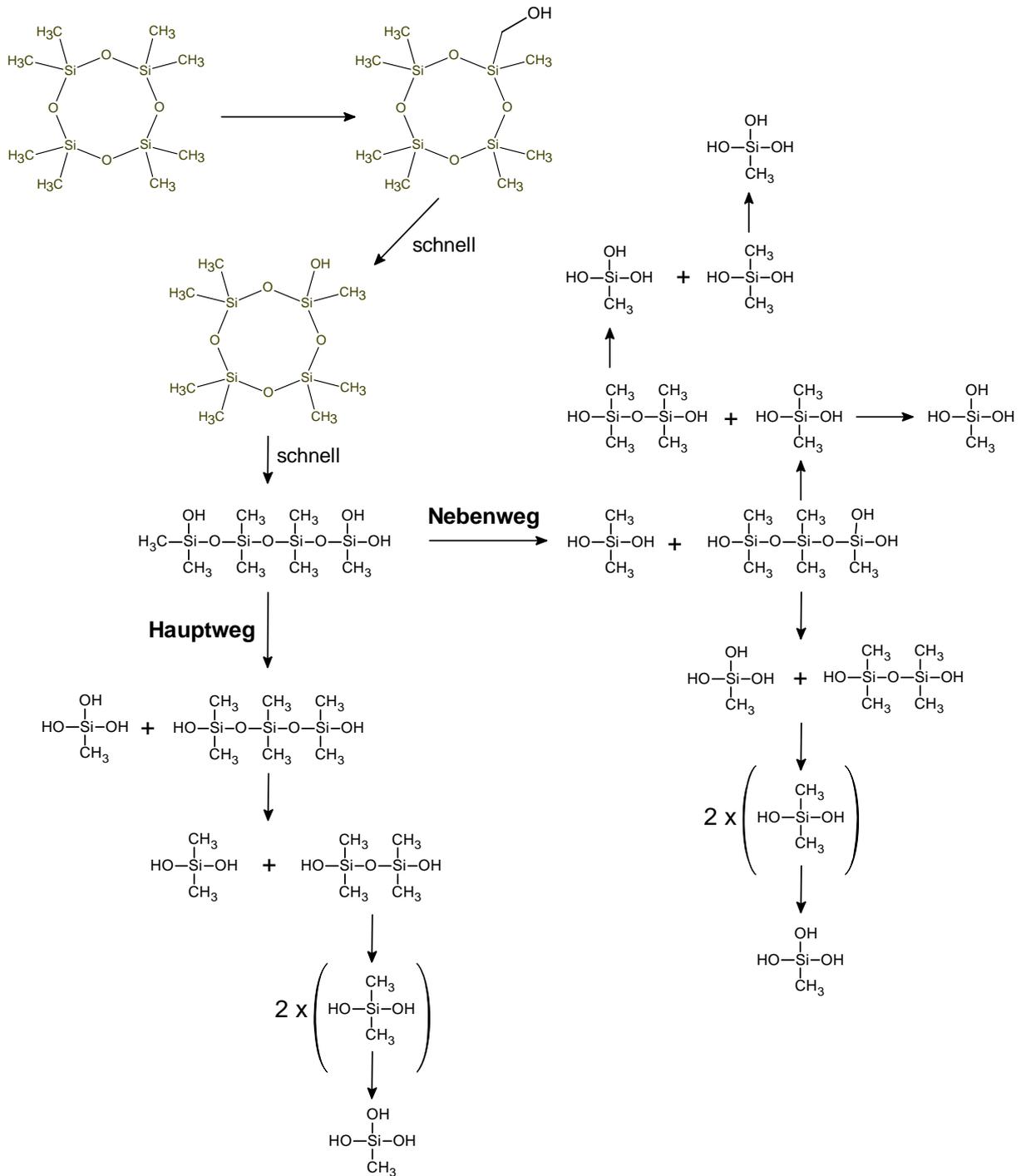
## 7.2 Biotransformation im Menschen

Nach einstündiger inhalativer Verabreichung von 10 ppm <sup>14</sup>C-D4 an sechs männliche Probanden wurden Urinproben gesammelt und diese mittels HPLC-Flüssigszintillationsspektrometrie analysiert (Utell *et al.*, 1998; Reddy *et al.*, 2003).

Dimethylsilandiol ( $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OH})_2$ ) und Methylsilantriol ( $\text{MeSi}(\text{OH})_3$ ) wurden mit einem Anteil von ca. 27 % bzw. ca. 70 % an den insgesamt beobachteten Metaboliten als Hauptbiotransformationsprodukte von D4 im Menschen identifiziert.

Eine Darstellung der möglichen Biotransformationswege von D4 im Menschen findet sich in Abbildung 7.

## Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen



**Abbildung 7** Vermuteter Metabolismus von Octamethylcyclotetrasiloxan im Menschen (Reddy *et al.*, 2003).

## 7.3 Toxikokinetik

### 7.3.1 Dermale Aufnahme

Die dermale Resorption von D4, D5 und D6 wurde in verschiedenen Testsystemen *in vitro* und *in vivo* untersucht (SEHSC, 1996g; SEHSC, 1996f; SEHSC, 1998a; SEHSC, 2000e; Zareba *et al.*, 2002; SEHSC, 2003; Jovanovic *et al.*, 2008). Generell ist die Resorption von cyclischen Siloxanen über die Haut sehr gering. Ein Großteil der Dosis verdunstet sofort nach dem Auftragen vom Applikationsort und nur ein sehr kleiner Anteil wird in die Haut aufgenommen. Davon wird wiederum auch nur ein geringer Teil systemisch resorbiert, während der Rest an die Hautoberfläche zurück diffundiert, um von dort ebenfalls in die Umgebungsluft zu volatilisieren. Während für D6 keinerlei Penetration durch die Haut festgestellt werden konnte (SEHSC, 2003), beträgt der systemisch resorbierte Anteil bei D4 von <0,5 % (Jovanovic *et al.*, 2008) bis 1,09 % (Zareba *et al.*, 2002) und bei D5 von <0,1 % (Jovanovic *et al.*, 2008) bis 1,54 % (SEHSC, 1996f) der verabreichten Dosis.

### 7.3.2 Orale Aufnahme

Die perorale Resorption von D4 aus unterschiedlichen Trägersubstanzen (Maiskeimöl, Simethicon oder rein) wurde im Tierversuch getestet. Weiblichen Fischer 344 Ratten wurde über Schlundsondierung <sup>14</sup>C-D4 in den betreffenden Matrices verabreicht. Der Anteil der resorbierten Radioaktivität betrug  $51 \pm 4,97$  %,  $12 \pm 1,21$  % und  $28,14 \pm 5,78$  % für <sup>14</sup>C-D4 in Maiskeimöl, Simethicon bzw. bei Verabreichung in Reinform (SEHSC, 1998c).

Nach oraler Gabe von <sup>14</sup>C-D6 in Maiskeimöl an weibliche und männliche Fischer 344 Ratten wurden 11,88 % bzw. 11,83 % der verabreichten Radioaktivität systemisch resorbiert (SEHSC, 2004).

Oral verabreichte Siloxane verbleiben zu einem Großteil im Magen-Darm-Bereich, wo sie als schlecht resorbierbare Mikroemulsionen vorliegen und letztendlich unverändert über den Feces zur Ausscheidung kommen (SEHSC, 2004).

### 7.3.3 Inhalative Aufnahme

Die inhalative Aufnahme scheint, abgesehen von der dermalen Resorption bei der Verwendung von Kosmetika, der plausibelste Resorptionsweg für eine humane Exposition gegenüber Siloxanen zu sein. Folglich wird der größte Teil der tierexperimentellen Studien über diesen Aufnahmeweg durchgeführt.

Für D4 wurden in verschiedenen Inhalationsstudien mit Ratten unabhängig von Geschlecht und Dosis Resorptionsraten von ca. 4,38 – 8,8 % der Dosis beobachtet (SEHSC, 1996b; SEHSC, 1996h; SEHSC, 1996i; Plotzke *et al.*, 2000; SEHSC, 2000b; SEHSC, 2002c).

In Nagerstudien mit inhalativer Verabreichung von D5 betrug die pulmonale Resorption nur 1 % bis maximal 3 % der Dosis (SEHSC, 2001b; SEHSC, 2002f; Tobin *et al.*, 2008).

In allen Studien wurde der Hauptanteil des verabreichten Siloxans sofort wieder abgeatmet.

Bei inhalativer Exposition von Menschen gegenüber D4 (10 ppm / 122 µg/L) in Ruhe konnte eine durchschnittliche Aufnahme von ca. 13 % der verabreichten Dosis nach einmaliger Applikation und ca. 10 % nach mehrfacher Applikation beobachtet werden (Utell *et al.*, 1998). Während körperlicher Betätigung (Ergometer) wurden von der eingeatmeten Dosis jeweils nur noch ca. 7 % bzw. 4 % aufgenommen. Dieser Unterschied ist auf ein vergrößertes Atemvolumen pro Minute während körperlicher Belastung zurückzuführen: durch den sehr niedrigen Blut/Luft Verteilungskoeffizienten (D4: 0,85; D5: 0,26) wird bei schnellerer und intensiverer Atmung ein vergleichsweise größerer Anteil des Siloxans abgeatmet, als über die Alveolen in die Blutlaufbahn aufgenommen werden kann.

### 7.3.4 Verteilung

Der resorbierbare Anteil der Siloxane wird generell gut in alle Gewebe verteilt. Für Plasma und Gewebe (außer Fett) werden die höchsten Konzentrationen unmittelbar nach Expositionsende gemessen. Die diffusionsgesteuerte Aufnahme in das

Fettgewebe erreicht frühestens nach ca. 24 h ihr Maximum (Plotzke *et al.*, 2000; Tobin *et al.*, 2008).

Nach Applikation von D4 oder D5 wurden die höchsten Konzentrationen in der Lunge (v.a. nach inhalativer Exposition) (SEHSC, 1996b), in Ovarien (Plotzke *et al.*, 2000) und besonders im Fettgewebe beobachtet (SEHSC, 1996h; SEHSC, 1996i; SEHSC, 1997j; Plotzke *et al.*, 2000; Tobin *et al.*, 2008), während Gewebe mit höherem Wasseranteil (Augen, Hoden, Muskeln und Milz) niedrigere Konzentrationen aufwiesen (SEHSC, 1996h).

### **7.3.5 Elimination**

Bei inhalativer Applikation erfolgt die Ausscheidung cyclischer Siloxane vor allem über die Atemluft und den Urin und nur zu einem geringen Anteil über den Feces. Die Elimination aus dem Plasma und den Geweben (außer Fett) ist im Allgemeinen sehr schnell und verläuft multiphasisch, wobei der Hauptteil der Dosis innerhalb der ersten 24 h ausgeschieden wird (SEHSC, 1996i; Plotzke *et al.*, 2000). Die Elimination aus dem Fettgewebe verläuft hingegen relativ langsam mit einer Halbwertszeit von teilweise >100 h (D5) (Tobin *et al.*, 2008). Über die Atemluft und den Feces wird vor allem die unveränderte Muttersubstanz eliminiert, während im Urin ausschließlich die hydrophilen Metaboliten zu finden sind (Plotzke *et al.*, 2000; SEHSC, 2004; Tobin *et al.*, 2008).

Für D4 wurden nach inhalativer Exposition von Fischer 334 Ratten und Sprague Dawley Ratten ca. 30 – 47 % der resorbierten Dosis im Urin, ca. 12 – 20 % im Feces sowie ca. 19 – 35 % in der Atemluft gefunden (SEHSC, 1996h; SEHSC, 1996i; SEHSC, 2000b; SEHSC, 2002c).

In Menschen wurden nach inhalativer Exposition gegenüber D4 24 % der resorbierten Dosis innerhalb der ersten 24 h über die Atmung eliminiert. Innerhalb von ca. 10 min nach Exposition wurden 94 % der insgesamt über die Atmung eliminierten Dosis ausgeatmet. Die Elimination erfolgte biphasisch mit einer initialen Eliminationshalbwertszeit von 0.6 min (89 % der Dosis) und einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 13 min (11 % der Dosis) für die zweite Eliminationsphase (Utell *et al.*, 1998). Im Urin wurde 24 h nach Expositionsende etwa

11,6 % der aufgenommenen Dosis wiedergefunden. Nach weiteren 7 Tagen stieg der über den Urin eliminierte Anteil auf 26 % (Utell *et al.*, 1998; Reddy *et al.*, 2003).

### 7.3.6 Akkumulationspotential

Siloxane sind sehr lipophile Substanzen, die sich nach der Resorption gut in alle Gewebe und vorrangig in das Fettkompartiment verteilen und von dort nur sehr langsam wieder eliminiert werden. Diese Eigenschaften lassen bei chronischer Exposition eine Akkumulation im Organismus befürchten.

Allerdings verfügen Siloxane im Gegensatz zu anderen inhalierbaren organischen Substanzen über ein außergewöhnliches Verteilungsverhalten in Körperflüssigkeiten und Geweben von Säugetieren, das dazu führt, dass sie sich trotz ihrer hohen Lipophilie kaum in tiefen Kompartimenten und im Fettgewebe anreichern (Andersen *et al.*, 2008). So besitzen sie sehr niedrige Blut/Luft Verteilungskoeffizienten (D4: 0,85; D5: 0,26) und gleichzeitig sehr hohe Fett/Blut Verteilungskoeffizienten (D4: 2089; D5:  $1436 \pm 324$ ) (Andersen *et al.*, 2001; Reddy *et al.*, 2007). Dementsprechend werden die cyclischen Siloxane über die Atmung zunächst nur zu einem sehr geringen Anteil ins Blut aufgenommen und der weitaus größte Anteil sofort wieder abgeatmet. Freie Siloxane im Blut werden ebenfalls schnell über die Atmung eliminiert. Der im Blut messbare Anteil ist vor allem auf eine langsame Rückverteilung aus lipophilen Speicherkompartimenten zurückzuführen (Andersen *et al.*, 2001) Zu den Lipidkompartimenten zählen (1) die tiefen Lipidkompartimente in Leber und Lunge, (2) die schlecht durchbluteten Fettgewebe und (3) der bewegliche Lipidpool im Blut (z.B. Chylomikronen-ähnliche Strukturen).

Eine Akkumulation von D4 kann weitestgehend ausgeschlossen werden, da D4 zum Einen leicht mit der Atemluft eliminiert wird und zum Anderen einer ausgiebigen Verstoffwechslung unterliegt. Diese beiden Clearance-Wege führen dazu, dass in Lipidkompartimenten gespeichertes D4 aufgrund des verschobenen Gleichgewichtes aus dem Fett in das Blut gelöst und anschließend pulmonal eliminiert wird (Andersen *et al.*, 2008).

Das im Vergleich zum D4 lipophilere D5 wird entsprechend langsamer aus dem Fettgewebe eliminiert (Reddy *et al.*, 2008), wodurch das Risiko einer Anreicherung

im Organismus steigt. Jedoch konnte in Langzeitstudien mit Ratten gezeigt werden, dass es nach wiederholter Gabe von D5 zur Einstellung eines Steady State kommt, der sich auch über einen Zeitraum von mehreren Monaten nicht signifikant verändert (Tabelle 19).

**Tabelle 19** Gewebekonzentrationen ( $\mu\text{g/g}$ ) in weiblichen Ratten ( $n = 4 - 6$ ) nach einmaliger oder wiederholter inhalativer Exposition gegenüber 160 ppm ( $2\,400\text{ mg/m}^3$ ) 14C-Decamethylcyclopentasiloxan (D5) (SEHSC, 2007).

Gewebe	Einmalige Exposition	Wiederholte Exposition über	
		15 Tage	6 Monate
Plasma	$2,50 \pm 1,28$	$3,48 \pm 0,57$	$3,19 \pm 0,76$
Leber	$27,14 \pm 11,66$	$32,74 \pm 4,68$	$32,76 \pm 2,97$
Perirenales Fett	$3,32 \pm 1,84$	$190,3 \pm 10,9$	$176 \pm 58$
Abdominales Fett	—	—	$115 \pm 42$
Braunes Fettgewebe	—	—	$141 \pm 22,9$

## 8 Toxikologie

Eine Zusammenstellung einiger Ergebnisse toxikologischer und kinetischer Studien zu D4, D5 und D6 findet sich im Anhang in den Tabellen A1, A2 und A3.

### 8.1 Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Siloxanen ist als gering einzustufen. In oralen Dosierungen von bis zu 5 ml/kg D4 konnte in Ratten keine Mortalität beobachtet werden. Ebenso wurde nach akuter dermaler Exposition von Ratten und Kaninchen gegenüber 4,6 mg/kg KG bzw. 2,4 mg/kg KG D4 keine Letalität der Tiere registriert (Bayer AG 1979 und 1985, zitiert in SEHSC, 2008d).

Nach inhalativer Exposition von Fischer Ratten gegenüber D4 in Dosen von bis zu 54,37 mg/l über einen Zeitraum von 4 h wurde eine  $LC_{50}$  von 36 mg/l bzw. 2975 ppm festgelegt (Dow Corning 1994, zitiert in SEHSC, 2008d).

In Mäusen wurde für die intraperitoneale Applikation von D4 eine  $LD_{50}$  von 6 – 7 g/kg KG ermittelt (Lieberman *et al.*, 1999). Diese liegt in etwa im Bereich der oralen  $LD_{50}$  von Kochsalz (Ratte: 3 g/kg, Maus: 4 g/kg)

Es wurde für D4 keine Reizwirkung weder am Auge (Kaninchen) noch an der Haut (Meerschweinchen) festgestellt (Bayer AG 1979 und 1985, zitiert in SEHSC, 2008d).

Für D5 wurde die akute Toxizität infolge oraler oder inhalativer Verabreichung an Ratten getestet. Eine orale Dosis von 4,8 g/kg D5 zeigte in männlichen und weiblichen Wistar Ratten keine Zeichen von Toxizität und es trat keine Letalität auf (Loser, Bayer AG 1984, zitiert in SEHSC, 2008d). Für die inhalative Exposition wurde nach Ganzkörperinhalation von Dosen bis zu 15,37 mg/l (1000 ppm) in Fischer 344 Ratten eine  $LC_{50}$  von 8,67 mg/l (560 ppm) D5 ermittelt (Dow Corning 1994, zitiert in SEHSC, 2008d).

Es wurde außerdem gezeigt, dass D5 weder auf die Augen (Kaninchen) noch auf die Haut (Meerschweinchen) eine Reizwirkung ausübt (SEHSC, 2008d).

Bezüglich der akuten Toxizität von D6 in weiblichen und männlichen Ratten konnten weder nach oraler Verabreichung von 2 g/kg KG noch nach dermaler Exposition

gegenüber 2 g/kg KG eine toxische Wirkung beobachtet werden (NOTOX, 1999, zitiert in SEHSC, 2008d).

D6 wurde für nicht-irritierend an Augen und Haut befunden und zeigte keine sensibilisierende Wirkung (NOTOX, 1999, zitiert in SEHSC, 2008d).

## 8.2 Histologische Veränderungen nach wiederholter Exposition

### 8.2.1 Hepatomegalie und Enzyminduktion

D4 führt in Nagern zur Ausbildung einer reversiblen, dosisabhängigen Hypertrophie und Hyperplasie der Leber, die mit der Wirkung von Phenobarbital verglichen wird (SEHSC, 1996e; SEHSC, 1997e; Klykken *et al.*, 1999; McKim *et al.*, 2001a; Burns-Naas *et al.*, 2002; SEHSC, 2002e). Ähnliche Effekte mit milderer Ausprägung wurden für D5 (Burns-Naas *et al.*, 1998a; Burns-Naas *et al.*, 1998b) und D6 beobachtet (Dow Corning 2006, zitiert in Kanada, 2008c).

**Tabelle 20** Verhältnisse von Leber- zu Körpergewicht in Fischer 344 Ratten, die über einen Zeitraum von 28 Tagen für 6 h/Tag an 5 Tagen/Woche inhalativ gegenüber D4 exponiert waren (Klykken *et al.*, 1999).

Dosis (ppm)	Männchen		Weibchen	
	Masse Leber (g)	Verhältnis Masse Leber zu Körpergewicht	Masse Leber (g)	Verhältnis Masse Leber zu Körpergewicht
0	5,12 ± 0,15	0,0282 ± 0,0004	3,65 ± 0,07	0,0283 ± 0,0004
7	5,12 ± 0,20	0,0286 ± 0,0002	3,61 ± 0,05	0,0290 ± 0,0003
20	5,31 ± 0,17	0,0288 ± 0,0003	3,92 ± 0,07*	0,0299 ± 0,0004**
60	5,35 ± 0,15	0,0288 ± 0,0002	3,88 ± 0,09*	0,0305 ± 0,0005**
180	5,70 ± 0,21	0,0304 ± 0,0003**	3,96 ± 0,08*	0,0313 ± 0,0004**
540	5,95 ± 0,15*	0,0329 ± 0,0002**	4,73 ± 0,12*	0,0360 ± 0,0005**

\* Statistisch signifikant mit Signifikanzlevel  $p < 0,05$

\*\* Statistisch signifikant mit Signifikanzlevel  $p < 0,01$

Die auf einer erhöhten Proliferation des endoplasmatischen Retikulums beruhende Zunahme des Lebergewichtes ist dosisabhängig und tritt bei weiblichen Tieren bereits bei niedrigeren Dosen und in stärkerer Ausprägung als bei männlichen Tieren auf (Tabellen 20 und 21).

**Tabelle 21** Zunahme (Leber, Lunge) bzw. Abnahme (Schilddrüse) der Organgewichte in Fischer 344 Ratten nach 3-monatiger inhalativer Exposition gegenüber D5 (Burns-Naas *et al.*, 1998b).

Dosis (ppm)	Organgewichte (g)					
	Leber		Lunge		Schilddrüse	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
0	7,04 ± 0,95	3,71 ± 0,49	1020 ± 60	740 ± 6	120 ± 10	120 ± 10
26	7,19 ± 0,96	3,94 ± 0,26	1050 ± 80	760 ± 40	130 ± 20	120 ± 20
46	7,53 ± 1,09	4,26 ± 0,60**	1020 ± 70	760 ± 50	130 ± 20	130 ± 10
86	7,35 ± 0,88	4,02 ± 0,50	1040 ± 40	470 ± 50	130 ± 20	110 ± 20
224	7,49 ± 1,26	4,31 ± 0,59**	1140 ± 100**	860 ± 70**	120 ± 20	110 ± 10
<b>Recovery<sup>a</sup></b>						
0	6,62 ± 0,43	3,77 ± 0,29	1070 ± 40	750 ± 40	150 ± 20	120 ± 10
224	6,83 ± 0,72	3,74 ± 0,29	1050 ± 50	810 ± 50**	130 ± 20**	130 ± 20

<sup>a</sup> Werte nach einer Erholungsphase von 1 Monat.

\*\* Statistisch signifikant mit Signifikanzlevel  $p < 0,01$

Die Gewichtszunahme der Leber geht mit einer ebenfalls dosisabhängigen Induktion bestimmter mikrosomaler Cytochrom P450 Enzyme einher (McKim *et al.*, 1998; McKim *et al.*, 1999; Zhang *et al.*, 2000; McKim *et al.*, 2001a; Sarangapani *et al.*, 2002). In erster Linie werden durch mehrmalige inhalative Exposition gegenüber D4 oder D5 die Cytochrom P450 Enzyme CYP2B1/2 und CYP3A1/2, sowie in geringerem Ausmaß die NADPH-Reduktase und die mikrosomale Epoxidhydrolase sowie diverse weitere Stoffwechsellenzyme induziert (Tabelle 22). Das pleiotrope Verteilungsmuster der Enzyminduktion gleicht dem nach Gabe von Phenobarbital.

**Tabelle 22** Zusammenfassung der Enzymaktivitäten in Lebermikrosomen von Fischer 344 Ratten nach 28-tägiger inhalativer Exposition gegenüber D4 (McKim *et al.*, 1998).

Enzym	Assay / Substrat	Octamethylcyclotetrasiloxan (ppm)					
		Männchen			Weibchen		
		0	70	700	0	70	700
P450 ges.	Photometrie	1,0 ± 0,09	1,3 ± 0,07*	1,2 ± 0,06*	0,9 ± 0,05	1,4 ± 0,18*	0,9 ± 0,12*
NADPH-CYP450 Reduktase	Cytochrom c Reduktion	292 ± 29	265 ± 33*	435 ± 39*	274 ± 62	383 ± 79*	504 ± 100*
CYP1A	EROD	0,8 ± 0,05	1,7 ± 0,17*	2,0 ± 0,31*	0,6 ± 0,11	1,4 ± 0,16*	1,5 ± 0,23*
CYP2B	PROD	0,06 ± 0,01	0,9 ± 0,15*	1,6 ± 0,30*	0,02 ± 0,004	0,5 ± 0,11*	0,7 ± 0,22*
CYP3A	Testosteron 6β-OH	2,0 ± 0,65	3,0 ± 0,91*	4,1 ± 0,53*	0,5 ± 0,11	0,9 ± 0,11*	1,3 ± 0,15*
CYP4A	Laurinsäure 12-OH	1,4 ± 0,09	1,4 ± 0,13	1,3 ± 0,25	0,9 ± 0,22	1,2 ± 0,13	1,0 ± 0,22
Epoxid Hydrolase	<i>cis</i> -Stilbenoxid	8,1 ± 1,6	11 ± 0,20*	16 ± 0,80*	10 ± 1,4	15 ± 0,50*	19 ± 2,0*
UDPGT	Chloramphenicol	2,6 ± 0,30	3,0 ± 0,18*	2,8 ± 0,22	2,5 ± 0,36	3,5 ± 0,62	3,1 ± 0,39
UDPGT	<i>para</i> -Nitrophenol	30 ± 2,5	33 ± 0,8	32 ± 1,6	28 ± 6,0	27 ± 2,9	29 ± 1,8

\*statistisch signifikant mit Signifikanzlevel  $p < 0,05$ .

In *in vitro* Tests konnte bestätigt werden, dass eine durch Phenobarbital ausgelöste Induktion von Cytochrom P450 Enzymen zu einer erhöhten Metabolisierungsrate von D4 führt (SEHSC, 1997a; SEHSC, 2001d). Dies lässt darauf schließen, dass die adaptive Erhöhung der Enzymaktivität nach Exposition gegenüber D4, D5 oder D6 der beschleunigten hepatischen Elimination der Siloxane dient.

Für die unterschiedlichen Endpunkte in der Leber wurden für D4 Effektllevel (LOAEL) von 7 ppm (Induktion von CYP2B1/2), 70 ppm (Zellproliferation in der Leber) sowie 150 ppm (Leberhypertrophie) ermittelt (SEHSC, 1999d; SEHSC, 2002d). Nach inhalativer Exposition von Fischer 344 Ratten gegenüber D5 konnte bei einer Dosis von 75 ppm noch keine systemische Toxizität im Sinne einer Erhöhung des Lebergewichts festgestellt werden (NOEL) (SEHSC, 1996a). Eine Erhöhung des Lebergewichtes um 13 % in weiblichen Tieren und um 5 % in männlichen Fischer 344 Ratten wurde nach 1-monatiger Inhalation von 160 ppm D5 beobachtet, auch in dieser Studie wurde ein NOEL von 75 ppm festgelegt (Burns-Naas *et al.*, 1998a).

Für D6 geht man für den Endpunkt Hepatomegalie von einem LOEL von 100 mg/kg KG (oral) aus (Dow Corning 2006, zitiert in Kanada, 2008c).

### **8.2.2 Effekte auf den Respirationstrakt**

D4 und D5 üben nach inhalativer Verabreichung von relativ hohen Dosen, bei denen die Siloxane zum Teil schon als Flüssigaerosol vorliegen, eine leichte Reizwirkung auf Lunge und Nasenschleimhäute von Ratten aus. In subchronischen und chronischen Inhalationsstudien in Ratten wurden nach Exposition gegenüber D4 und D5 vermehrt Einwanderungen von Makrophagen und anderen Immunzellen ins Lungengewebe, entzündliche Reaktionen in der Lunge sowie Proliferation von Becherzellen in der Nasenschleimhaut beobachtet (Burns-Naas *et al.*, 1998a; Burns-Naas *et al.*, 1998b; Burns-Naas *et al.*, 2002).

Nach 3-monatiger Inhalation von D4 in Dosen bis zu 898 ppm zeigte sich ein dosisabhängiger Anstieg von entzündlichen Reaktionen im Lungengewebe von männlichen und weiblichen Fischer 344 Ratten (Tabelle 23). Die histologischen Befunde gleichen denen, die in geringerer Inzidenz und Schwere auch in den Tieren der Kontrollgruppen gefunden wurden. Die inhalative Exposition gegenüber D4 führt offensichtlich zu einer Verstärkung der spontan auftretenden immunologischen Reaktionen (Burns-Naas *et al.*, 2002).

**Tabelle 23** Histopathologische Befunde im Respirationstrakt von männlichen und weiblichen Fischer 334 Ratten nach 3-monatiger inhalativer Exposition gegenüber D4 (Burns-Naas *et al.*, 2002).

	Inhalative Dosis (ppm)					Recovery <sup>a</sup> (ppm)	
	0	35	122	488	898	0	898
<i>Anzahl Tiere</i>	20	20	20	20	20	10	10
<i>Männchen</i>							
<b>Alveoläre Makrophagen Akkumulation</b>							
Grad 1	4	3	6	10	12	3	7
Grad 2	0	0	0	0	6	0	1
<b>Interstitielle Entzündung</b>							
Grad 1	3	3	4	5	5	1	6
Grad 2	0	0	0	0	7	0	0
Grad 3	0	0	0	0	2	0	0
<b>Infiltration von Leukozyten</b>							
Grad 1	0	0	0	0	11	0	0
<i>Weibchen</i>							
<b>Alveoläre Makrophagen Akkumulation</b>							
Grad 1	3	6	18	17	1	5	6
Grad 2	0	0	0	1	14	0	2
Grad 3	0	0	0	0	3	0	0
<b>Interstitielle Entzündung</b>							
Grad 1	1	3	7	11	3	1	5
Grad 2	0	0	0	1	11	0	0
Grad 3	0	0	0	0	2	0	0
<b>Infiltration von Leukozyten</b>							
Grad 1	0	0	0	0	7	0	0
Grad 2	0	0	0	0	9	0	0

<sup>a</sup> Werte nach 4-wöchiger Erholungsphase.

Grau unterlegte Ergebnisse wurden nach Exposition gegenüber D4 als Flüssigaerosol erhalten.

Ähnliche Effekte wurden nach inhalativer Exposition von Fischer 344 Ratten gegenüber D5 über einen Zeitraum von 28 Tagen gesehen (Tabelle 24).

**Tabelle 24** Histopathologische Befunde in Lungen und Nasenhöhlen von Fischer 344 Ratten nach einmonatiger inhalativer Exposition gegenüber D5 (Burns-Naas *et al.*, 1998a).

Effekt	0 ppm		10 ppm		25 ppm		75 ppm		160 ppm	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
<b>Lunge</b>										
Alveoläre Makro- phagenakkumulation	0/10 (1/5)	0/10 (0/5)	1/10 (0/5)	1/10 (0/5)	2/10 (1/5)	0/10 (0/5)	2/10 (0/5)	0/10 (0/5)	7/10 (5/5)	2/10 (0/5)
Subpleurale Monozyteninfiltration	1/10 (2/5)	1/10 (1/5)	1/10 (1/5)	1/10 (0/5)	0/10 (0/5)	2/10 (0/5)	1/10 (1/5)	2/10 (0/5)	2/10 (0/5)	1/10 (0/5)
Interstitielle Entzündung	0/10 (0/5)	1/10 (0/5)	2/10 (0/5)							
<b>Nasenhöhle</b>										
Proliferation von Kelchzellen	2/10 (0/5)	0/10 (0/5)	8/10 (1/5)	8/10 (0/5)	1/10 (0/5)	0/10 (0/5)	8/10 (1/5)	9/10 (1/5)	10/10 (0/5)	10/10 (3/5)
Submucosale Entzündung	0/10 (0/5)	0/10 (0/5)	0/10 (0/5)	0/10 (0/5)	0/10 (0/5)	0/10 (0/5)	2/10 (0/5)	0/10 (0/5)	0/10 (0/5)	7/10 (0/5)

Werte in Klammern zeigen Ergebnisse nach 14-tägiger Erholungsphase.

Die beobachteten Entzündungen in der Nasenhöhle der behandelten Tiere beruhen auf einem Reizeffekt durch die inhalative Verabreichung über die Nase (nose-only), der bereits bei niedrigen Dosierungen und auch spontan in Kontrolltieren auftreten kann (Burns-Naas *et al.*, 1998a).

Nach 3-monatiger inhalativer Exposition (nose-only) von männlichen und weiblichen Fischer Ratten gegenüber D5 in Dosen bis zu 224 ppm wurde ebenfalls eine Zunahme der Einwanderung von Immunzellen in das Lungengewebe beobachtet (Burns-Naas *et al.*, 1998b). Mit Ausnahme der Monozyten-Infiltration in männlichen Tieren der 86 ppm Gruppe konnten signifikante Zunahmen der Zelleinwanderung allerdings nur in den Tieren der Hochdosisgruppe (224 ppm) beobachtet werden (Tabelle 25).

**Tabelle 25** Histopathologische Befunde in Lungen von Fischer 344 Ratten nach 3-monatiger inhalativer Exposition gegenüber D5 (Burns-Naas *et al.*, 1998b).

Effekt	0 ppm		26 ppm		46 ppm		86 ppm		224 ppm*	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
<i>Untersuchte Tiere</i>	20 (10)	20 (10)	20	20	20	20	20	20	20 (10)	20 (10)
<b><i>Alveoläre Makrophagen Akkumulation</i></b>										
Summe	4 (4)	7 (5)	3	8	2	5	8	12	20 (10)	20 (10)
Grad 1	3 (4)	7 (5)	3	8	1	5	8	9	0 (9)	2 (8)
Grad 2	1 (0)	0 (0)	0	0	1	0	0	3	19 (1)	18 (2)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0	0	0	0	0	0	1 (0)	0 (0)
<b><i>Subpleurale Monozyten Infiltration</i></b>										
Summe	9 (3)	5 (1)	9	7	7	3	12	5	14 (2)	3 (1)
Grad 1	9 (3)	5 (1)	9	7	7	3	12	5	11 (2)	3 (1)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	0	0	0	0	0	0	3 (0)	0 (0)
<b><i>Interstitielle Entzündung</i></b>										
Summe	3 (4)	7 (3)	4	5	2	4	7	9	20 (10)	20 (9)
Grad 1	2 (4)	7 (3)	4	5	2	4	7	7	8 (10)	8 (9)
Grad 2	1 (0)	0 (0)	0	0	0	0	0	2	12 (0)	12 (0)

\* Die grau unterlegten Zahlen zeigen Ergebnisse nach Exposition gegenüber D5 als Flüssigaerosol (224 ppm). Die Werte in Klammern zeigen die Ergebnisse nach einer Erholungsphase von 1 Monat.

Im Rahmen einer 2-Generationen-Reproduktionsstudie mit inhalativer Exposition von Sprague Dawley Ratten wurden ebenfalls minimale entzündliche Erscheinungen in der Lunge registriert (Tabelle 26).

**Tabelle 26** Histopathologische Befunde nach inhalativer Exposition von Sprague-Dawley Ratten gegenüber D5 (6 h/Tag; ca. 90 Tage) im Rahmen einer 2-Generationen Reproduktionsstudie (Siddiqui *et al.*, 2007b).

Effekt	Dosisgruppe			
	Kontrolle	30 ppm	70 ppm	160 ppm
<b><i>Alveoläre Histiozytose (minimal)</i></b>				
F0 Männchen	5/30	5/29	7/30	6/28
F0 Weibchen	0/30	5/29	4/29	10/29*
F1 Männchen	2/30	4/30	6/30	7/30
F1 Weibchen	3/30	10/30	8/30	13/30*
<b><i>Pulmonale vaskuläre Mineralisation (minimal)</i></b>				
F0 Männchen	13/30	17/29	23/30*	4/28
F0 Weibchen	7/30	20/29*	22/29*	10/29
F1 Männchen	6/30	28/30*	27/30*	16/30*
F1 Weibchen	13/30	22/30	24/30*	4/30

Anteil positiver Befunde/Anzahl untersuchter Tiere.

\* Statistisch signifikant mit Signifikanzlevel  $p < 0,05$

Nach inhalativer Exposition von Menschen gegenüber D4 (10 ppm) konnte keinerlei Reizwirkung auf den Atemtrakt beobachtet werden (Looney *et al.*, 1998; Utell *et al.*, 1998).

## 8.3 Reproduktionstoxizität

### 8.3.1 Reproduktionstoxizität von D4

Zur Untersuchung der reprotoxischen Wirkungen von D4 auf die Elterngeneration sowie auf die Nachkommen wurden einige Inhalationsstudien in Ratten durchgeführt. Diese Studien beinhalten eine Reihe von 1-Generationen-Studien (z.B. (SEHSC, 1996d), Studien, in denen nur die männlichen Tiere (SEHSC, 1997c) oder nur die weiblichen Tiere (SEHSC, 1997g) exponiert wurden, Studien mit gezielter Exposition während unterschiedlichen Phasen des Reproduktionszyklus (SEHSC, 1998b; Meeks *et al.*, 2007), sowie eine 2-Generationen-Studie (Siddiqui *et al.*, 2007a).

In allen Studien wurden weibliche oder männliche Sprague-Dawley Ratten inhalativ gegenüber D4 in Dosen zwischen 70 und 700 ppm über 6 h/Tag für 7 Tage/Woche exponiert. Die Studien gleichen sich in ihrem allgemeinen Design und beruhen auf einer kontinuierlichen Exposition beginnend zwischen dem 28. und dem 70. Tag vor der Verpaarung. In einigen Studien wurde die Exposition der weiblichen Tiere während der Gestations- und Laktationsphasen weitergeführt.

In keiner der Studien konnten embryotoxische bzw. entwicklungstoxische Wirkungen nachgewiesen werden. Die beobachteten Effekte auf die Elterngeneration (Lebergewichtszunahme, Abnahme des Körpergewichts, etc.) waren minimal ausgeprägt und kehrten nach Beendigung der Exposition schnell auf das Ausgangsmaß zurück.

#### 1-Generationen-Studien

Die reprotoxischen Effekte, die im Rahmen der 1-Generationen-Studien nach Exposition von weiblichen Tieren gegenüber der höchsten verabreichten Dosis (700 ppm) auftraten, waren eine statistisch signifikante Abnahme der:

- Anzahl der Gelbkörper
- Anzahl der uterinen Implantationsstellen
- Gesamtzahl der geborenen Nachkommen
- Durchschnittlichen Wurfgrößen (Lebendgeburten)

Es wird angenommen, dass diese Effekte auf einem gemeinsamen zugrunde liegenden Wirkmechanismus beruhen, da die Anzahl der ovulierten Eier der Anzahl der Gelbkörper entspricht und diese wiederum der Anzahl der Einnistungen (Implantationsstellen) und somit der Anzahl der Feten und letztendlich der Wurfgröße entsprechen sollte (Meeks *et al.*, 2007).

Die durchschnittliche Wurfgröße lag bei den behandelten Tieren der 700 ppm Dosisgruppen zwischen 60 und 70 % der in Kontrolltieren beobachteten Wurfgrößen (SEHSC, 1996d; SEHSC, 1997g).

### Reproduktionsstudien mit Exposition der männlichen Tiere

Wurden nur die männlichen Tiere gegenüber D4 exponiert und anschließend mit nicht exponierten weiblichen Ratten verpaart, konnten keinerlei Effekte auf die Anzahl der uterinen Implantationsstellen, die Wurfgröße oder die durchschnittliche Anzahl der lebend geborenen Jungtiere beobachtet werden (SEHSC, 1997c). Parameter wie Spermienproduktion, -beweglichkeit, -morphologie oder die Histologie der männlichen Reproduktionsorgane sowie der akzessorischen Sexualorgane blieben ebenfalls unbeeinflusst. Die Effekte auf die Anzahl der Geburten können demnach nicht auf eine Störung der männlichen Fortpflanzungsfähigkeit zurückgeführt werden.

### 2-Generationen-Studie

Im Rahmen der reproduktionstoxikologischen Untersuchungen wurde eine 2-Generationen-Studie zur Ermittlung der Effekte von inhalativ verabreichtem D4 auf die Fortpflanzungsfähigkeit der Elterngeneration und der Nachkommen der ersten Generation sowie auf die Entwicklung (Überlebensraten, Wachstum und Neurotoxizität) der Nachkommen der ersten und zweiten Generation durchgeführt (Siddiqui *et al.*, 2007a).

Das Studiendesign beinhaltete die inhalative Exposition von Sprague Dawley Ratten (n = 30 / Dosis / Geschlecht) gegenüber 70, 300, 500 oder 700 ppm D4 für 6 h/Tag. Die Exposition der Elterngeneration (F<sub>0</sub>) wurde spätestens 70 Tage vor der Verpaarung begonnen und bis zur Entwöhnung der Jungtiere (21 Tage nach der

Geburt) fortgesetzt. Die Muttertiere wurden von Gestationstag 21 (GD21) bis einschließlich Postnataltag 4 (PND4) von der Exposition ausgenommen, um eine ungestörte Geburt und Versorgung der Neugeborenen zu gewähren. Die weiblichen Tiere der F<sub>1</sub>-Generation wurden beginnend mit der Entwöhnung (22 Tage nach der Geburt) durch zwei Verpaarungen bis hin zum GD20 der zweiten F<sub>1</sub>-Verpaarung (d.h. bis zum Alter von ca. 274 Tagen) gegenüber den gleichen Dosen an D4 exponiert wie die F<sub>0</sub>-Generation. Die F<sub>2</sub>-Generationen wurden nur indirekt über die F<sub>1</sub>-Generation intrauterin gegenüber D4 exponiert.

Zu den in dieser Studie beobachteten Effekten gehören eine reduzierte durchschnittliche Wurfgröße und Gesamtanzahl der lebend geborenen Jungen nach maternaler Exposition gegenüber 500 und 700 ppm D4 (F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub>). Diese Effekte wurden teilweise, jedoch ohne klare Dosis-Wirkungsbezug und ohne statistische Signifikanz, auch schon nach Exposition gegenüber 70 und 300 ppm beobachtet.

Eine Verlängerung des Östruszyklus wurde in den weiblichen Tieren der F<sub>1</sub>-Generation bei einer Dosis von 700 ppm D4 ermittelt. Diese Störung ging mit einer Reduktion der Gelbkörperanzahl und einer reduzierten Anzahl an Schwangerschaften einher.

Die Entwicklung der Jungtiere (F<sub>1</sub> und F<sub>2</sub>) wurde in keiner der Dosisgruppen negativ beeinflusst. Ebenso zeigte eine alleinige Exposition der männlichen Tiere mit anschließender Verpaarung mit nativen Weibchen keinen Einfluss auf die untersuchten Reproduktionsparameter.

Für die Reproduktionstoxizität in Männchen wurde aufgrund fehlender adverser Effekte die Höchstdosis (700 ppm) als NOAEL definiert. Der NOAEL für die weibliche Reproduktionstoxizität liegt bei 300 ppm.

#### Reprotoxizitätsstudien mit zeitlich fokussierter Exposition

Um den für die beobachteten Effekte kritischen Zeitraum für eine Exposition gegenüber D4 festzustellen, wurden 1-Generationen-Studien mit unterschiedlichen Expositionsszenarien während verschiedener Phasen des Reproduktionszyklus durchgeführt (SEHSC, 1998b; Meeks *et al.*, 2007). Die in diesen Studien exponierten weiblichen Tiere wurden mit nativen Männchen verpaart.

In der ersten Studie wurden vier verschiedene Gruppen von weiblichen Sprague Dawley Ratten an 6 h/Tag über Ganzkörperinhalation gegenüber D4 exponiert (SEHSC, 1998b). Folgende Expositionsszenarien wurden getestet:

- *Durchgehende Exposition*

Jeweils 24 Tiere wurden gegenüber Dosen von 70, 300, 500 oder 700 ppm D4 exponiert. Dauer der Exposition: kontinuierlich, mindestens 28 Tage vor der Verpaarung bis Gestationstag 19 (GD19).

- *Ovarielle Phase*

60 Tiere wurden vom 31. bis zum 3. Tag vor der Verpaarung gegenüber 700 ppm D4 exponiert.

- *Fertilisationsphase*

60 Tiere wurden in einem Zeitraum von 3 Tagen vor der Verpaarung bis zum Gestationstag 3 (GD3) gegenüber 700 ppm D4 exponiert.

- *Implantationsphase*

60 Tiere wurden vom Gestationstag 2 (GD2) bis einschließlich Gestationstag 5 (GD5) gegenüber 700 ppm D4 exponiert.

Zu den beobachteten Effekten während der *durchgehenden Exposition* zählen eine Reduktion der Gelbkörper (bei 300, 500 und 700 ppm), eine Abnahme der uterinen Implantationsstellen und der Feten (bei 500 und 700 ppm) und ein Anstieg der Prä-Implantationsverluste (bei 500 und 700 ppm) sowie der Post-Implantationsverluste (700 ppm).

Sowohl in der *ovariellen Phase*, als auch in der *Fertilisationsphase* konnten keine adversen Effekte auf die Anzahl der Gelbkörper, die Anzahl der uterinen Implantationen oder das Überleben der Feten sowie weitere Reproduktionsparameter beobachtet werden.

Die Ergebnisse der Exposition während der *Fertilisationsphase* (3 Tage vor Verpaarung bis GD3) unterscheiden sich kaum von den Effekten, die nach durchgehender Exposition im Zeitraum von 28 Tagen vor der Verpaarung bis GD19 gefunden wurden. Nach Exposition gegenüber 700 ppm D4 nahmen die Anzahl der

Gelbkörper, der uterinen Implantationen und der lebenden Feten im Vergleich zur Kontrollgruppe ab. Gleichzeitig stiegen die Prä- und Post-Implantationsverluste an.

Im Rahmen einer weiteren Studie wurde ebenfalls die Abhängigkeit der Reproduktionstoxizität von der Terminierung der Exposition gegenüber D4 untersucht (Meeks *et al.*, 2007). Wieder wurden weibliche Sprague Dawley Ratten für 6 h/Tag gegenüber 700 ppm D4 exponiert. Dabei wurden folgende Expositionsszenarien getestet:

- *Exposition vor der Verpaarung*
  - Einmalige 6-stündige Exposition am 4., 3., 2. oder 1. Tag vor der Verpaarung
  - Exposition vom 3. bis einschließlich 1. Tag vor der Verpaarung (3-malige Exposition)
  - Exposition vom 3. Tag vor der Verpaarung durch eine 2-tägige Verpaarungsphase bis einschließlich Gestationstag 3 (GD3) (8-malige Exposition)
- *Exposition nach der Verpaarung*
  - Einmalige 6-stündige Exposition an GD0, GD1 oder GD2
  - Exposition von GD0 bis einschließlich GD2 (3-malige Exposition)

Nach Verabreichung von D4 im Zeitraum vor der Verpaarung wurden in den Gruppen mit einmaliger Exposition an Tag -1 (ein Tag vor Verpaarung) sowie mit Exposition von Tag -3 (3 Tage vor Verpaarung) bis einschließlich GD3 eine reduzierte Anzahl von trächtigen Tieren, eine Reduktion der Gelbkörper, der Implantationsstellen und ein niedrigeres Uterusgewicht beobachtet. Diese Ergebnisse sind exemplarisch für die Exposition von Tag -3 bis GD3 in Tabelle 27 dargestellt.

In keiner der anderen Gruppen mit Exposition vor der Verpaarung (Tag -2, -3 oder -4) konnte eine adverse Wirkung auf die Reproduktionsparameter beobachtet werden. Wurde D4 im Zeitraum nach der Verpaarung verabreicht, führte dies ebenfalls zu keiner negativen Beeinflussung der Fortpflanzungsfähigkeit.

Eine maternale Toxizität in Form von reduzierten Körpergewichten und verminderter Nahrungsaufnahme wurde neben den Gruppen mit Exposition von Tag -3 bis Tag -1 und von Tag -3 bis GD3 auch in den Tieren, die ausschließlich nach der Verpaarung exponiert (GD0-GD2) wurden, gesehen.

Für die Entstehung reprotoxischer Effekte ist demnach eine Exposition innerhalb von 24 Stunden vor der Verpaarung, also um den Zeitpunkt der Ovulation, erforderlich.

**Tabelle 27** Zusammenfassung der Reproduktionsparameter nach inhalativer Exposition von weiblichen Sprague-Dawley Ratten (n = 60) gegenüber D4 während der Fertilisationsphase (3 Tage vor der Verpaarung bis Gestationstag 3) des Reproduktionszyklus (modifiziert nach Meeks *et al.*, 2007).

Dosisgruppe (ppm)	0	700
Anzahl trächtiger Weibchen	28	19
Gewichtszunahme GD0 - GD20 (g)	141 ± 16,9	123 ± 22,6**
Masse des trächtigen Uterus (g)	77,5 ± 11,06	44,5 ± 23,88**
Anzahl der Gelbkörper	17,1 ± 2,91	14,6 ± 2,09**
Anzahl der Implantationsstellen	15,1 ± 1,71	10,4 ± 4,25**
Prä-Implantationsverluste (% pro Wurf)	9,8 ± 12,49	28,4 ± 27,24**
Post-Implantationsverluste (% pro Wurf)	6,4 ± 7,07	18,0 ± 18,68*
Frühe Resorptionen (% pro Wurf)	6,4 ± 7,07	18,0 ± 18,68*
Späte Resorptionen (% pro Wurf)	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00
Anzahl lebender Feten	14,2 ± 2,11	8,7 ± 4,23**

GD = Gestationstag.

Daten angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung.

\* Signifikant unterschiedlich zur Kontrolle; p<0.05.

\*\* Signifikant unterschiedlich zur Kontrolle; p<0.01

### 8.3.2 Effekte durch D5

Zur Untersuchung der möglichen negativen Einflüsse einer Exposition gegenüber D5 auf die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen und weiblichen Sprague-Dawley Ratten wurden eine 1-Generationen sowie eine 2-Generationen Studie mit inhalativer Verabreichung von D5 durchgeführt (SEHSC, 1996c; Siddiqui *et al.*, 2007b).

Die 1-Generationen Studie diente zusätzlich zur Dosisfindung für die 2-Generationen Studie. Jeweils drei Gruppen von männlichen (n = 22) und weiblichen (n = 22) Ratten wurden per Ganzkörperinhalation Dosen von 0, 26 oder 132 ppm D5 ausgesetzt. Die Exposition fand an 6 h/Tag an 7 Tagen/Woche statt. Es wurde mindestens 28 Tage vor der Verpaarung mit der Verabreichung begonnen, die dann, mit Ausnahme der Expositionspause von Gestationstag 21 (GD21) bis Postnataltag 4 (PND4) bei weiblichen Tieren, kontinuierlich bis zur Nekropsie an PND21 weitergeführt wurde. Der Nachwuchs wurde nur indirekt intrauterin bzw. über die Muttermilch gegenüber D5 exponiert. Die Nekropsie der Nachkommen fand an PND28 statt. In der Parentalgeneration konnten weder bei 26 ppm noch bei 132 ppm Effekte auf verschiedene Reproduktionsparameter wie Fruchtbarkeit, Paarungsverhalten, Gestation und Geburtsverlauf, sowie die durchschnittliche Anzahl der uterinen Implantationen, die Wurfgröße und die Anzahl der lebend geborenen Jungen gefunden werden. Ebenso wurden keine Veränderungen der mittleren Körpergewichte sowie der Körpergewichtszunahmen und der Nahrungsaufnahme beobachtet. Die Nachkommen zeigten ebenfalls keine auf die Exposition gegenüber D5 zurück zu führenden klinischen Symptome. Auf der Basis dieser Resultate wurde ein NOAEL von >132 ppm D5 sowohl für die parentale Toxizität und Reproduktionstoxizität als auch für die Entwicklungstoxizität in der F<sub>1</sub>-Generation festgelegt (SEHSC, 1996c).

Im Rahmen einer 2-Generationen Studie mit inhalativer Exposition von männlichen und weiblichen Sprague Dawley Ratten (n = 30/Geschlecht/Dosis) gegenüber 30, 70 und 160 ppm D5 wurden potentielle Effekte auf die Fortpflanzungsfähigkeit der Elterngeneration sowie der Nachkommen untersucht. Besonderes Augenmerk wurde auf das Überleben und Wachstum der Neugeborenen (F<sub>1</sub> und F<sub>2</sub>) sowie auf die geschlechtliche und neurologische Entwicklung der F<sub>2</sub>-Generation gelegt. Das

Expositions-Regime beinhaltete die inhalative Verabreichung von D5 während 6 h/Tag beginnend mindestens 70 Tage vor der Verpaarung bis zur Nekropsie. Die männlichen Tiere der F<sub>0</sub>- und der F<sub>1</sub>-Generation wurden durchgehend bis nach der erfolgten Verpaarung gegenüber D5 exponiert. Die Muttertiere der F<sub>0</sub>- und der F<sub>1</sub>-Generation wurden mit Ausnahme einer Pause von GD21 bis PND4 bis zur Entwöhnung der Nachkommen an PND21 gegenüber D5 exponiert. Die F<sub>2</sub>-Generation war D5 nur indirekt intrauterin oder über die Muttermilch ausgesetzt.

Es ließen sich in keiner der Dosisgruppen der F<sub>0</sub>- und der F<sub>1</sub>-Generation adverse Effekte auf verschiedene Reproduktionsparameter wie Verpaarungsverhalten, Fertilitätsindizes, Schwangerschafts- und Geburtsverlauf, sowie auf männliche (Spermienanzahl, -motilität oder -morphologie) oder weibliche (Anzahl der Primordialfollikel) Endpunkte feststellen. Körpergewichte, Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme blieben ebenfalls unbeeinflusst. Es wurden außerdem keine Veränderungen der durchschnittlichen Wurfgröße und der Anzahl der lebend geborenen Jungtiere beobachtet. Die geschlechtliche und neurologische Entwicklung der Nachkommen (F<sub>2</sub>-Generation) wurde durch die Exposition der Eltern gegenüber D5 nicht gestört.

Aufgrund dieser negativen Ergebnisse wurde entsprechend der höchsten getesteten Dosis ein NOAEL für Reproduktionstoxizität (parentale Toxizität und Entwicklungstoxizität) von 160 ppm D5 festgelegt (Siddiqui *et al.*, 2007b).

### **8.3.3 Effekte durch D6**

In der bislang einzigen Studie zur Reproduktionstoxizität von D6 wurden männlichen und weiblichen Sprague Dawley Ratten (n = 10/Dosis/Geschlecht) orale Dosen von 0, 100, 330 oder 1 000 mg/kg KG D6 in Maiskeimöl verabreicht (Carlton *et al.*, 2006; Dow Corning 2006, zitiert in Kanada, 2008c). Die Exposition erfolgte an 7 Tagen/Woche. Während die männlichen Tiere über 28 Tage D6 erhielten, wurden die Weibchen insgesamt 45 Tage beginnend 14 Tage vor der Verpaarung bis einschließlich 3 Tage nach der Geburt gegenüber D6 exponiert. Nach 45-tägiger Exposition wurde in der Hochdosisgruppe ein (nicht statistisch signifikanter) Anstieg der Anzahl von Weibchen, die trotz erfolgter Verpaarung nicht schwanger wurden,

beobachtet. Da des Weiteren keine Effekte auf andere Reproduktionsparameter (z.B. Anzahl der Gelbkörper, Anzahl der uterinen Implantationen, Wurfgröße und Anzahl der lebend geborenen Jungen) gefunden wurden, wurde für die Reproduktionstoxizität von D6 die höchste getestete Dosis (1 000 mg/kg KG/Tag) als NOAEL festgelegt.

#### **8.4 Genotoxizität / Mutagenität**

Die Mutagenität von D4 wurde im Ames-Test ermittelt. In allen fünf getesteten *Salmonella typhimurium* Stämmen (TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538) war D4 bei einer Dosis von 5,0 mg/Platte sowohl mit als auch ohne Zusatz von S9 Mix als metabolischem Aktivierungssystem negativ (Vergnes *et al.*, 2000). In CHO-Zellen (Chinese Hamster Ovarian Cells) konnte nach Behandlung mit D4-Konzentrationen von 0,003 bis 0,01 mg/ml (ohne S9 Mix) und von 0,003 bis 0,03 mg/ml (metabolische Aktivierung mittels Rattenleber S9) keine statistisch signifikante Zunahme von chromosomalen Aberrationen beobachtet werden (Vergnes *et al.*, 2000). In weiteren *in vitro* Tests in bakteriellen Testsystemen (*Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae*, *E. coli*) und in verschiedenen Zelllinien (Maus-Lymphom-Zellen, Chinese Hamster Ovarian Cells) sowie in *in vivo* Studien in Sprague Dawley Ratten zeigte D4 ebenfalls keine mutagene oder klastogene Potenz (Isquith *et al.*, 1988a; Isquith *et al.*, 1988b; Vergnes *et al.*, 2000).

Studien zur Mutagenität (Ames-Test, Thymidin-Kinase (Tk<sup>+/-</sup>) Assay) und Klastogenität (SCE, Schwesterchromatid-Austausch) von D5 in verschiedenen bakteriellen Testsystemen (*Salmonella typhimurium*, *E. coli*, *Saccharomyces cerevisiae*) sowie in Maus-Lymphom-Zellen waren negativ (Isquith *et al.*, 1988a).

Tests zur Mutagenität von D6 in *Salmonella typhimurium* oder *Escherichia coli* fielen ebenfalls negativ aus (NOTOX 1990c, zitiert in Kanada, 2008c).

## 8.5 Kanzerogenität

### 8.5.1 Chronische Toxizität und Kanzerogenität von D4

Im Rahmen einer 2-Jahres Studie zur chronischen Toxizität und Kanzerogenität von D4 wurden insgesamt vier Gruppen von männlichen und weiblichen Fischer 344 Ratten (*A-D*) gegenüber 0, 10, 30, 150 oder 700 ppm D4 an 6 h/Tag für 5 Tage/Woche inhalativ exponiert. Während die Tiere der *Gruppen A* und *B* nur für 6 Monate bzw. ein Jahr exponiert wurden und die Ergebnisse aus diesen Studien vorrangig der Ermittlung von mittelfristigen Effekten wie Leberhypertrophie und anderen klinischen Effekten bzw. der Erstellung von PBPK-Modellen dienten, wurden die *Studienteile C* und *D* zur Prüfung auf chronische und kanzerogene Effekte von D4 im Nager herangezogen. Die Tiere der *Studie C* wurden über 12 Monate exponiert und im Anschluss für ein weiteres Jahr beobachtet, um die Reversibilität der durch D4 ausgelösten Veränderungen zu ermitteln. Den Tieren in *Studienarm D* wurde über den kompletten Zeitraum von 24 Monaten D4 verabreicht.

Nach der 12-monatigen Erholungsphase wurden in den Tieren der *Gruppe C* folgende histopathologische Beobachtungen gemacht:

- eine signifikante Zunahme der Lebergewichte in männlichen Ratten bei einer Dosis von 700 ppm.
- eine signifikante Zunahme der absoluten und relativen Uterusgewichte in den weiblichen Ratten, jedoch ausschließlich in der 10 ppm Dosisgruppe.
- ein vermutlich spontan aufgetretenes, großes endometriales Adenokarzinom in einem einzigen weiblichen Tier der 150 ppm Gruppe.

In den Tieren der *Gruppe D* konnten nach Exposition über einem Zeitraum von 24 Monaten folgende Veränderungen beobachtet werden:

- eine für die Verabreichung von D4 typische, signifikante Erhöhung der absoluten und relativen Lebergewichte in weiblichen Tieren der 150 ppm und der 700 ppm Dosisgruppen und in männlichen Tieren der 700 ppm Dosisgruppe, wobei ausschließlich in männlichen Tieren eine zentrilobuläre Hypertrophie beschrieben wurde.

- eine signifikante Zunahme der absoluten und relativen Nierengewichte in weiblichen Tieren der 150 und 700 ppm Gruppen, sowie in männlichen Tieren der 700 ppm Gruppe, einhergehend mit einer Verstärkung der für Fischer 3444 Ratten typischen, altersbedingten chronischen Nephropathie (Dixon *et al.*, 1995).
- eine gesenkte durchschnittliche 2-Jahres Überlebensrate durch die Exposition gegenüber 700 ppm D4 (38 % im Vergleich zu 58 % in Kontrolltieren bei den Männchen und 58 % im Vergleich zu 72 % in Kontrolltieren bei Weibchen).
- eine für die alternde Fischer 344 Ratte typische mononukleäre Zelleukämie (MNCL) (Haseman *et al.*, 1998; Caldwell, 1999) in 68 % der Männchen (Kontrolle: 72 %) und in 30 % der Weibchen (Kontrolle: 23 %) der 700 ppm Dosisgruppe. Die MNCL wurde als Hauptgrund für die o.g. erhöhte Sterblichkeit ermittelt.
- eine Zunahme der absoluten (46 %) und relativen (54 %) Uterusgewichte der Weibchen nach Exposition gegenüber 700 ppm D4.
- eine Zunahme der Inzidenz von zystischen Hyperplasien des Endometriums in Weibchen der 700 ppm Gruppe (50 % mit Schweregrad 2,5 im Vergleich zu 19 % mit Schweregrad 1,7 in Kontrolltieren). Ähnliche Inzidenzen wurden für die Weibchen, die zwischenzeitlich (vor Ablauf der 2-jährigen Behandlungsdauer) verstorben waren beobachtet (40 % mit Schweregrad >2).
- ein Auftreten von endometrialen Adenomen in vier der 35 überlebenden Weibchen der 700 ppm Dosisgruppe. Es wurden jedoch keine Adenome in den zwischenzeitlich verstorbenen Weibchen in der gleichen Dosisgruppe (0/25) sowie keinerlei Adenome in den Weibchen der anderen Dosisgruppen (mit Ausnahme eines Weibchens der 30 ppm Dosisgruppe in *Studienarm C*) gefunden.

Der Trend für eine zunehmende Inzidenz von endometrialen Adenomen erwies sich mit Signifikanzlevels von  $p < 0,0008$  und  $p < 0,0001$  in einer Peto bzw. der Poly3 Analyse als statistisch signifikant. Ein paarweiser Vergleich von behandelten Tieren

und Kontrolltieren lieferte jedoch keinen signifikanten Unterschied (Lee *et al.*, 2005, zitiert in SEHSC, 2008d).

### **8.5.2 Chronische Toxizität und Kanzerogenität von D5**

Die kanzerogene Potenz von D5 wurde ebenfalls in Form einer 24-monatigen Inhalationsstudie in männlichen und weiblichen Fischer 344 Ratten untersucht (Crofoot *et al.*, 2005; Dow Corning Corporation, 2005). Die Tiere wurden in vier verschiedenen Untergruppen jeweils gegenüber 0, 10, 40 und 160 ppm D5 exponiert. In *Gruppe A* (n = 6/Geschlecht/Dosis) wurde den Tieren D5 über einen Zeitraum von 6 Monaten verabreicht, um anschließend den Gehalt von D5 in Leber, Fettgewebe und Plasma zu bestimmen. Die Exposition in *Gruppe B* (n = 10/Geschlecht/Dosis) dauerte 12 Monate und diente der Bestimmung von mittelfristigen Effekten auf die Gesundheit der Tiere. Während die Tiere der *Gruppe D* (n = 60/Geschlecht/Dosis) über den gesamten Untersuchungszeitraum (24 Monate) gegenüber D5 exponiert wurden, wurden die Tiere der *Gruppe C* (n = 20/Geschlecht/Dosis) nach einer durchgehenden Exposition über 12 Monate nochmals weitere 12 Monate ohne Exposition überwacht, um eine mögliche Reversibilität der Effekte zu beobachten.

Die Ergebnisse der Gehaltsmessungen in unterschiedlichen Geweben und im Plasma der Tiere der *Gruppe A* dienten der Erstellung von physiologisch basierten pharmakokinetischen Modellen (PBPK). Die histopathologische Untersuchung ergab für die 6-monatige Exposition gegenüber 160 ppm D5 sowohl in den männlichen als auch in den weiblichen Tieren eine erhöhte Inzidenz von hyalinen Einschlüssen im respiratorischen/olfaktorischen Epithel der Nasenschleimhaut. Wie an anderer Stelle diskutiert, handelt es sich hierbei vermutlich um eine nicht-spezifische Reaktion auf die inhalative Exposition.

In *Gruppe B* konnten keine Effekte beobachtet werden, die eindeutig der Exposition gegenüber D5 zugeschrieben werden konnten.

Nach 12-monatiger Exposition gegenüber D5, gefolgt von einer 12-monatigen Erholungsphase wurden in den Tieren der *Gruppe C* verschiedene Neoplasmen diagnostiziert. Bei jeweils einem Weibchen der Kontrollgruppe und der 10 ppm Gruppe, sowie zwei Tieren in der 160 ppm Gruppe konnte ein endometriales

Adenokarzinom festgestellt werden. Des Weiteren wurden in einem weiblichen Tier der 160 ppm Gruppe adenomatöse Polypen des Endometriums entdeckt (Tabelle 28). Es wurden in keiner Dosisgruppe uterine endometriale Adenome gefunden.

**Tabelle 28** Uterustumoren in weiblichen Fischer 344 Ratten nach 12-monatiger Exposition gegenüber D5 mit anschließender 12-monatiger Erholungsphase (Dow Corning Corporation, 2005).

Neoplasmen	Exposition gegenüber D5			
	0 ppm	10 ppm	40 ppm	160 ppm
<b>Endometriale Adenokarzinome</b>	1	1	0	2
<b>Endometriale Adenome</b>	0	0	0	0
<b>Endometriale adenomatöse Polypen</b>	0	0	0	1
<i>Tumoren gesamt</i>	1	1	0	3
<b>Anzahl Tiere pro Gruppe</b>	20	20	20	20

Addiert man die beobachteten Tumorarten (Adenokarzinome + adenomatöse Polypen), so ergibt sich eine Inzidenz von 1 – 1 – 0 – 3 in den Dosisgruppen 0 ppm – 10 ppm – 40 ppm – 160 ppm. Sowohl bei getrennter, als auch bei gemeinsamer statistischer Bewertung der unterschiedlichen Krebsarten konnte jedoch kein signifikanter Trend oder Unterschied für die Entstehung von Neoplasmen in den unterschiedlichen Expositionsgruppen festgestellt werden (Tabelle 29, SEHSC, 2008e).

**Tabelle 29** Statistische Auswertung der Inzidenzen von uterinen Neoplasmen in weiblichen Fischer 344 Ratten (n = 20/Dosis) nach 12-monatiger inhalativer Verabreichung von D5 mit anschließender 12-monatiger Erholungsphase.

Test	Betrachtungsart der Variablen (Tumorarten)	Signifikanzlevel	Ergebnis
<b>Peto Test</b>	additiv	p = 0,4159	kein signifikanter Trend zwischen den Dosisgruppen.
	getrennt	p = 0,8227	
<b>Fisher Exakt Test</b>	additiv	p = 0,3867	kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Tumorinzidenz in den verschiedenen Dosisgruppen.
	getrennt	p = 0,8988	
<b>Poly-3 Test</b>	additiv	p = 0,0580	kein signifikanter Trend zwischen den Dosisgruppen.
	getrennt	p = 0,1754	

Eine histopathologische Untersuchung des respiratorischen bzw. olfaktorischen Epithels der Nasenschleimhaut ergab sowohl für die weiblichen, als auch für die männlichen Tiere der *Gruppe D* eine erhöhte Inzidenz von hyalinen Einschlüssen nach Exposition gegenüber 160 ppm D5. Diese werden auf eine substanzunabhängige Reizung durch die inhalative Verabreichung zurückgeführt.

Auch nach 24-monatiger Exposition gegenüber D5 wurde das Auftreten neoplastischer Veränderungen in den Uteri der weiblichen Tiere beobachtet. Es traten in einem Tier der 10 ppm Gruppe, sowie in fünf Tieren der 160 ppm Gruppe endometriale Adenokarzinome auf. Außerdem wiesen je ein Weibchen der Kontrollgruppe und der 40 ppm Gruppe adenomatöse Polypen des Endometriums auf. In einem Tier konnte nach Verabreichung von 10 ppm ein endometriales Adenom diagnostiziert werden (Tabelle 30).

**Tabelle 30** Uterustumoren in weiblichen Fischer 344 Ratten nach 24-monatiger Exposition gegenüber D5 (Dow Corning Corporation, 2005).

Neoplasmen	Exposition gegenüber D5			
	0 ppm	10 ppm	40 ppm	160 ppm
<b>Endometriale Adenokarzinome</b>	0	1	0	5
<b>Endometriale Adenome</b>	0	1	0	0
<b>Endometriale adenomatöse Polypen</b>	1	0	1	0
<b><i>Tumoren gesamt</i></b>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>5</i>
<b>Anzahl Tiere pro Gruppe</b>	60	60	60	60

Bei additiver Betrachtung der einzelnen Tumorarten ergibt sich eine Inzidenz von 1 – 2 – 1 – 5 in den Dosisgruppen 0 ppm – 10 ppm – 40 ppm – 160 ppm. Je nach Art der statistischen Auswertung konnte für diesen Effekt ein signifikanter bzw. nicht signifikanter Trend ermittelt werden (Tabelle 31; SEHSC, 2008e).

**Tabelle 31** Statistische Auswertung der Inzidenzen von uterinen Neoplasmen in weiblichen Fischer 344 Ratten (n = 60/Dosis) nach 24-monatiger inhalativer Verabreichung von D5.

Test	Betrachtungsart der Variablen (Tumorarten)	Signifikanz-Level	Ergebnis
<b>Peto Test</b>	additiv	p = 0,1314	nicht signifikant.
	nur Adenokarzinome	p < 0,05	signifikanter Trend zu Adenokarzinomen.
<b>Fisher Exakt Test</b>	additiv	p = 0,3233	nicht signifikant.
	nur Adenokarzinome	p < 0,05	signifikanter Anstieg von Adenokarzinomen.
<b>Poly-3 Test</b>	additiv	p < 0,05	signifikanter Trend zu Adenokarzinomen.
	nur Adenokarzinome	p < 0,001	signifikanter Trend zu Adenokarzinomen.

Die Ergebnisse deuten auf einen offensichtlichen Anstieg der Inzidenz von uterinen Adenokarzinomen hin, der auf die Verabreichung von 160 ppm D5 über einen Zeitraum von 2 Jahren zurückzuführen ist.

## 8.6 Endokrine Wirkungen

### 8.6.1 Östrogene Aktivität

Aufgrund der beobachteten Reprotoxizität im Nager wurde D4 bezüglich seiner östrogenen sowie antiöstrogenen (d.h. partiell agonistischen) Wirkungen untersucht.

Die orale Gabe von D4 in Dosen bis zu 1000 mg/kg KG an noch nicht geschlechtsreife weibliche Fischer 344 und Sprague Dawley Ratten im sogenannten Rat Uterotrophic Assay (RUA) bestätigte eine sehr schwache östrogene und antiöstrogene Wirkung von D4 (McKim *et al.*, 2001b). Als Positivkontrollen wurden Versuche mit Ethinylestradiol (30 µg/kg KG/Tag), Distilbestrol (0,5 – 15 µg/kg KG/Tag) und Coumestrol (10 – 150 µg/kg KG/Tag) durchgeführt. Im Vergleich zu diesen bekannten (Phyto-)Östrogenen war die östrogene Potenz von D4 in Fischer 344 Ratten etwa 3,7 Millionen-fach geringer als die von Ethinylestradiol und in Sprague Dawley Ratten etwa 585 000-fach geringer als die von Ethinylestradiol und 46-fach geringer als die von Coumestrol.

In einer weiteren Studie in weiblichen Ratten (Sprague Dawley und Fischer 344) wurde die östrogene Wirkung von D4 in ovariectomierten Tieren nach inhalativer Gabe von 700 ppm D4 über 16 h/Tag an drei aufeinander folgenden Tagen getestet (Quinn *et al.*, 2007b). Es konnte eine schwache östrogene Potenz von D4 gezeigt werden.

Die Ergebnisse aus den Tierversuchen wurden in *in vitro* Tests überprüft (Quinn *et al.*, 2007b). So konnte in MCF-7 Zellen (Zelllinie aus humanen Brustadenkarzinomzellen) und in Rezeptor-Bindungs-Studien eine schwache, dosisabhängige östrogene Wirkung von D4, die durch Bindung am Östrogenrezeptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) begründet ist, bestätigt werden. Eine signifikante antiöstrogene Wirkung wurde nicht gefunden.

Ebenso zeigte D4 in Rezeptor-Bindungs-Studien mit Progesteronrezeptoren (PR $\alpha$  und  $\beta$ ) sowie in einem Luciferase-Reporter-Gen-Assay keine proöstrogene Aktivität. Der Hershberger Assay zur Bestimmung der androgenen Wirkung *in vivo* verlief gleichermaßen negativ (Quinn *et al.*, 2007b).

Ein direkter Zusammenhang zwischen der sehr schwachen östrogenen Potenz von D4 und den reproduktionstoxischen Effekten im Tierversuch konnte bislang nicht bestätigt werden, da für diesen Wirkungsmechanismus eine Reihe von anderen Effekten, die für eine Beteiligung von D4 als ER-Agonist sprechen würden, nicht vorhanden sind.

So wurde keinerlei Beeinträchtigung der primären oder akzessorischen männlichen Geschlechtsorgane, keine Einflüsse auf die Spermienanzahl, die Spermienproduktion sowie deren Beweglichkeit und Morphologie oder andere Effekte auf die männliche Fortpflanzungsfähigkeit gefunden. Des Weiteren fehlen Effekte auf den Zeitpunkt der Vaginalöffnung, auf die balneopräputiale Separation sowie auf den anogenitalen Abstand. Außerdem konnten keinerlei Organschäden oder andere schwerwiegende Missbildungen in Jungtieren festgestellt werden. Die Fähigkeit weiblicher Tiere trächtig zu werden, sowie ihre Würfe bis zu Ende der Schwangerschaft auszutragen wurde ebenso wenig beeinflusst, wie das Still- und Brutpflegeverhalten.

Insbesondere Endpunkte wie der Zeitpunkt der Vaginalöffnung, die balneopräputiale Separation sowie die anogenitale Distanz sind sehr empfindlich gegenüber den Einflüssen von Östrogenen. Fehlende Veränderungen in diesen Endpunkten, sowie das Ausbleiben von Effekten auf männliche Reproduktionsorgane und die Anzahl der Spermien, die Spermienproduktion sowie deren Beweglichkeit und Morphologie deuten auf eine vernachlässigbare östrogene Potenz von D4 hin. Somit muss die Östrogenität von D4 als Ursache für die beobachteten reproduktionstoxikologischen Effekte in Frage gestellt werden.

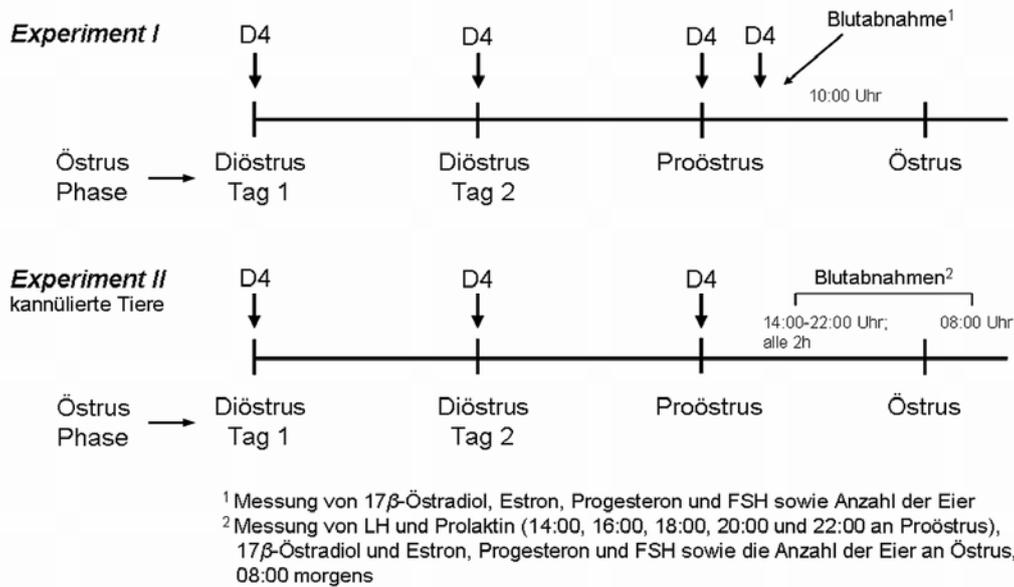
Im Gegensatz zu D4 zeigte D5 weder im Rat Uterotrophic Assay, noch in Rezeptor-Bindungs-Studien östrogene Aktivität. Der Hershberger Assay (Test auf androgene oder antiandrogene Potenz) verlief mit D5 ebenfalls negativ und es konnte keine Bindung an Progesteronrezeptoren nachgewiesen werden (Quinn *et al.*, 2007b).

Zu D6 existieren keine Daten bezüglich der hormonellen Aktivität.

### 8.6.2 Inhibition der LH-Ausschüttung

Als möglicher Wirkmechanismus für die reprotoxischen Effekte durch D4 wird die Unterdrückung der präovulatorischen Ausschüttung des luteinisierenden Hormons (LH) in Ratten postuliert (Siddiqui *et al.*, 2007a). Eine Inhibition der LH-Ausschüttung in einem definierten Zeitfenster um die Ovulation könnte zum Ausbleiben des Eisprungs führen und folglich die Befruchtung verhindern. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden weibliche Sprague-Dawley Ratten während unterschiedlicher Phasen des Östruszyklus inhalativ gegenüber 0, 700 oder 900 ppm D4 exponiert (Quinn *et al.*, 2007a). Es wurden die Effekte von D4 auf die Blutkonzentrationen von LH, Prolaktin, Follikel stimulierendem Hormon (FSH), Östradiol, Estron und Progesteron sowie auf die Anzahl der Gelbkörper, der ovulierten Eizellen und die Histologie der Ovarien beobachtet.

Nach Verabreichung von D4 an Diöstrus 1, Diöstrus 2 (jeweils über 6 h; 08:00 – 14:00 Uhr) und an Proöstrus (über 2,5 h; morgens) (*Experiment I*) sowie Verabreichung von D4 an kannülierte Ratten für 6 h/Tag (08:00-14:00 Uhr) an Diöstrus 1, Diöstrus 2 und an Proöstrus (*Experiment II*) wurde in *Experiment I* um 10:00 Uhr an Proöstrus und in *Experiment II* jeweils um 14:00, 16:00, 18:00, 20:00 und 22:00 Uhr an Proöstrus, sowie um 08:00 Uhr an Östrus Blut abgenommen und analysiert (Abbildung 8).



**Abbildung 8** Experimentelles Design zur Erfassung der Inhibition der präovulatorischen LH-Ausschüttung durch D4 in weiblichen Sprague Dawley Ratten (Quinn *et al.*, 2007a).

Bei der Analyse der Blutproben aus *Experiment I* wurde am Morgen des Proöstrus keinerlei Effekte auf die untersuchten Fortpflanzungshormone (17 $\beta$ -Östradiol, Estron, Progesteron und FSH) der behandelten Tiere beobachtet.

Dahingegen wurde eine signifikante Abnahme (Faktor 2) der mittleren LH-Konzentrationen in den Tieren der 900 ppm Gruppe in *Experiment II* (Blutentnahmezeitpunkte: 16:00 Uhr, 18:00 Uhr und 20:00 Uhr an Proöstrus) beobachtet. Ein geringerer, jedoch immer noch signifikanter Effekt wurde in den Tieren der 700 ppm Gruppe gesehen.

Die Unterdrückung bzw. Verzögerung der LH-Ausschüttung korrelierte mit einer Blockade der Ovulation. Während in der Kontrollgruppe 79 % der Tiere einen Eisprung hatten, war die Ovulation nur bei 42 % bzw. 31 % der weiblichen Ratten mit Exposition gegenüber 700 ppm bzw. 900 ppm D4 erfolgreich.

Die behandelten Weibchen zeigten am Morgen des Östrus (*Experiment II*) außerdem erhöhte 17 $\beta$ -Östradiol-Konzentrationen im Vergleich zu den unbehandelten Tieren. Diese Erhöhung ist ein weiterer Hinweis auf eine Unterdrückung des Eisprungs durch D4.

Die beobachteten Effekte zeigen, dass eine Verabreichung von hohen Dosen D4 an weibliche Ratten die präovulatorische LH-Ausschüttung und somit die Ovulation verhindern kann.

### **8.6.3 Agonismus am Dopamin D2-Rezeptor**

Ein postulierter Wirkmechanismus für die Entstehung von neoplastischen Veränderungen des Endometriums (uterine Adenome oder Adenokarzinome) in weiblichen Ratten nach Langzeitexposition gegenüber D4 und D5 ist die Beeinflussung der Prolaktin-Sekretion durch Wechselwirkungen an Dopamin-Rezeptoren des ZNS. Eine verminderte Prolaktin-Ausschüttung bedingt eine Senkung der Progesteron-Konzentration im Blut und führt somit zu einem erhöhten Östrogen / Progesteron-Gleichgewicht. Dieser erhöhte Einfluss des Östrogens wird für die Entwicklung von Tumoren im Uterus der Versuchstiere verantwortlich gemacht. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Testsysteme verwendet.

Im *in vitro* Zellversuch (Zelllinie aus Hypophysen-Tumor-Zellen der Ratte; MMQ-Zellen) wurde ohne Beeinflussung der Zell-Viabilität durch Zugabe von 10 µM D4 oder D5 die durch Maitotoxin ausgelöste Prolaktin-Sekretion um ca. 55 % blockiert (Jean *et al.*, 2005).

Zur Bestimmung der Prolaktin-Level im Serum wurde ein *in vivo* Versuch mit Reserpin-vorbehandelten weiblichen Fischer 344 Ratten durchgeführt. Nach inhalativer Verabreichung (einmalig 6 h) von 700 ppm D4 bzw. 160 ppm D5 waren die Serum-Prolaktin-Konzentrationen um 88 % (D4) bzw. 50 % (D5) reduziert. Wurden die Tiere zusätzlich mit Sulpirid, einem Dopamin-Rezeptor-Antagonisten, behandelt, wurde dieser Effekt aufgehoben (Jean *et al.*, 2005). Somit konnte bestätigt werden, dass D4 und D5 *in vivo* als Agonisten an D2-Dopamin-Rezeptoren der Hypophyse wirken.

## 9 Expositionsabschätzung für den Menschen

Die sicherste Methode, eine Exposition der Bevölkerung mit einem exogenen (Schad-)Stoff nachzuweisen und zu quantifizieren, ist die Messung der jeweiligen Substanz (oder ihrer Metaboliten) in biologischem Material wie Blut, Urin oder Geweben. Bisher gibt es zu den Siloxanen jedoch keine belastbaren Daten im Rahmen eines Humanbiomonitoring.

Alternativ kann die Exposition des Menschen über die Messung von Siloxankonzentrationen in den verschiedenen bekannten Expositionsquellen, die Aufnahme- bzw. Anwendungsmenge dieser Materialien und die experimentell ermittelte Bioverfügbarkeit über den jeweiligen Aufnahmepfad berechnet werden.

Vereinfacht gelten für die Abschätzung der Aufnahme folgende Formeln:

### Inhalation:

$$\text{Exposition} = (\text{Atemrate}) \times (\text{Siloxankonzentration in der Luft}) \times (\text{Bioverfügbarkeit})$$

### Dermale Aufnahme:

$$\text{Exposition} = (\text{aufgetragene Menge}) \times (\text{Siloxankonzentration}) \times (\text{Bioverfügbarkeit})$$

### Orale Aufnahme:

$$\text{Exposition} = (\text{aufgenommene Menge}) \times (\text{Siloxankonzentration}) \times (\text{Bioverfügbarkeit})$$

Ergebnisse, die über eine derartige mathematische Auswertung gewonnen werden, stellen jedoch nur eine Näherung an die tatsächlichen Expositionen dar und sind von einer Vielzahl teilweise unbekannter Variablen abhängig. Folglich werden im Fall der cyclischen Siloxane je nach Berechnungsmodell Ergebnisse erzielt, die sich teilweise um Faktor 10 bis 1000 unterscheiden.

Für eine umfassende Expositionsabschätzung müssen alle möglichen Expositionsquellen und Expositionspfade berücksichtigt werden. Dazu gehören unter anderem die inhalative Exposition über das Einatmen von Innenraum- und Außenluft, die dermale Exposition bei der Verwendung von Körperpflegeprodukten oder Reinigungsmitteln, sowie die orale Aufnahme über das Trinkwasser, die Nahrung,

über Medikamente und Erdreste (Böden) oder bei Säuglingen über die Muttermilch sowie durch die Verwendung von Silikonschnullern und Silikonsgaugern.

Weitere Faktoren für die Bestimmung der Exposition in der allgemeinen Bevölkerung sind die alters- und geschlechtsspezifische Verwendung, sowie die Anwendungshäufigkeit des jeweiligen Produktes. Außerdem spielt bei einigen Produkten die Verteilung der Aufnahme auf mehrere Resorptionspfade eine Rolle. Als Beispiel sei die Verwendung von Lippenstiften genannt. Diese werden im Allgemeinen vor allem von weiblichen Personen, die älter als 12 Jahre sind, verwendet. Die Anwendungshäufigkeit liegt im Mittel bei 4 Anwendungen pro Tag, wobei etwa 20 % der applizierten Menge an Siloxanen dermal resorbiert werden und 80 % oral aufgenommen werden (Kanada, 2008b). Zusätzliche Parameter wie die Anwendungswahrscheinlichkeit (Unterscheidung zwischen Nutzern und Nicht-Nutzern) sowie die Frage, wie viele Produkte einer Produktkategorie tatsächlich Siloxane enthalten, erschweren eine konkrete Expositionsbestimmung.

#### Belastung mit cyclischen Siloxanen durch den Gebrauch von Kosmetik und Körperpflegeprodukten

Eine stark vereinfachte Expositionsabschätzung für die Verwendung von Körperpflegeprodukten (Bodylotion und Antitranspirant) ist in Tabelle 32 dargestellt. Die tägliche dermale Aufnahme von D4 und D5 wurde auf der Basis von dermalen Absorptionsraten und durchschnittlichen täglichen Verbrauchsmengen des jeweiligen Produkts berechnet. Die Siloxankonzentrationen in den einzelnen Produkten wurden zuvor experimental-analytisch ermittelt (Wang *et al.*, 2009).

**Tabelle 32** Tägliche dermale Exposition ( $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ) gegenüber cyclischen Siloxanen aus hoch belasteten Kosmetika (modifiziert nach Wang *et al.*, 2009).

Produkt	Täglicher Verbrauch (g/Tag) <sup>a</sup>	Siloxan	Konzentration ( $\mu\text{g}/\text{g}$ ) <sup>b</sup>	Menge an aufgetragenem Siloxan ( $\mu\text{g}$ )	Dermale Absorptionsrate (%) <sup>c</sup>	Tägliche Exposition ( $\mu\text{g}/\text{Tag}$ )
<b>Bodylotion</b>	8,69	D4	$11,0 \times 10^3$	$96 \times 10^3$	0,5	<b>480</b>
		D5	$35,3 \times 10^3$	$306 \times 10^3$	0,04	<b>144</b>
<b>Anti-transpirant</b>	0,87	D4	$3,0 \times 10^3$	$2,6 \times 10^3$	0,5	<b>13</b>
		D5	$638 \times 10^3$	$594 \times 10^3$	0,04	<b>238</b>

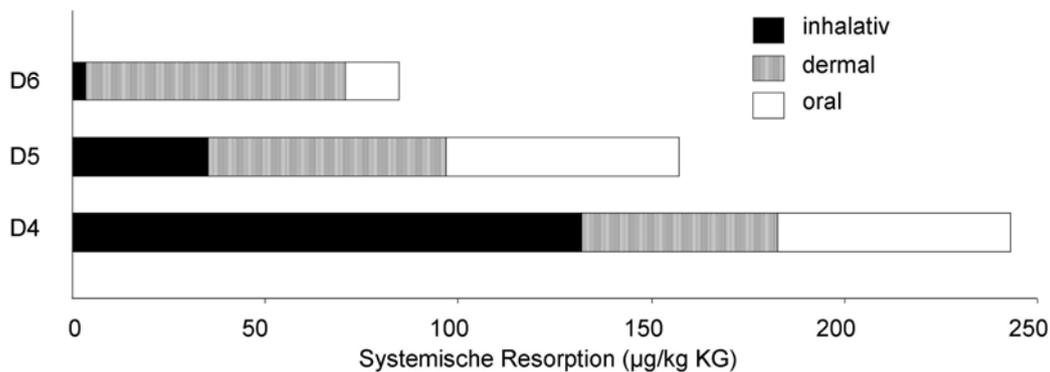
<sup>a</sup> Durchschnittlicher Verbrauch von Kosmetika (Loretz *et al.*, 2005; Loretz *et al.*, 2006).

<sup>b</sup> Konzentration an D4 und D5 in maximal belasteten Kosmetika (Wang *et al.*, 2009).

<sup>c</sup> Dermale Absorptionsraten für D4 und D5 durch menschliche Haut *in vitro* (Jovanovic *et al.*, 2008).

Für eine Frau von 69 kg Körpergewicht ergibt sich somit eine tägliche Belastung von 6,96  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  D4 und 2,09  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  D5 aus der Verwendung von Bodylotion sowie von 0,19  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  D4 und 3,45  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  D5 aus der Verwendung von Antitranspirants. Der Nachteil dieser einfachen Rechnung ist, dass nur zwei Expositionsquellen und nur einer von drei möglichen Resorptionspfaden betrachtet wurden.

Ein weiterer Versuch, die Exposition gegenüber Siloxanen aus Kosmetika zu berechnen, wurde von den Kanadischen Umwelt- und Gesundheitsbehörden unternommen (Kanada, 2008a; Kanada, 2008b; Kanada, 2008c). Für eine Frau (69 kg KG), die regelmäßig siloxanhaltige Kosmetika wie Antitranspirants oder Deodorants, Body Lotion, Sonnencreme, Gesichtscreme, Make-up, Lippenstift, Haarspray, Shampoo, Conditioner und sonstige Haarstyling-Präparate verwendet, wurde eine tägliche „Worst-Case“ Aufnahme von 243  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  D4, 160  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  D5 und 85  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  D6 errechnet. Es wurden dabei alle möglichen Resorptionspfade (dermal, inhalativ und oral) berücksichtigt, wobei die orale Aufnahme von Kosmetika auf die Verwendung von Lippenstiften zurück zu führen ist (Abbildung 9). Für die jeweiligen Aufnahmewege wurden für alle drei Siloxane folgende Resorptionsquoten angenommen: inhalativ 12 %, dermal 0,17 %, oral 52 %.



**Abbildung 9** Systemische Exposition einer Frau (69 kg KG) gegenüber Siloxanen aus Kosmetika

Die inhalative Aufnahme von Siloxanen aus Kosmetika beruht auf der leichten Flüchtigkeit der Siloxane, die dazu führt, dass ein Großteil direkt nach dem Auftragen verdunstet und so eingeatmet werden kann. Der auf diesem Weg aufgenommene Anteil nimmt entsprechend der abnehmenden Flüchtigkeit in der Reihe D4 – D5 – D6 ab.

Obwohl die Resorptionsquote für die dermale Aufnahme in dieser Berechnung bei nur 0,17 % liegt, führt die Verwendung von „leave-on“ Produkten wie Körperlotionen, Feuchtigkeitscremes und Make-up trotzdem zu einer bedeutenden dermalen Exposition. Gegenläufig zur inhalativen Aufnahme wird ein zunehmender Anteil der Aufnahme über dermale Resorption bei abnehmender Flüchtigkeit des entsprechenden Siloxans beobachtet. So wird das weniger flüchtige D6 vorrangig über die Haut aufgenommen, während D4 in erster Linie über die Atemwege resorbiert wird.

Im Vergleich zu Frauen liegt bei Männern die tägliche Exposition gegenüber D4 über Kosmetika bei nur 41,1 µg/kg KG (für D5 und D6 liegen von Health Canada keine Abschätzungen vor) (Kanada, 2008b). Eine orale Resorption wird hierbei für Männer nicht angenommen. Die Verwendung der für die Männer betrachteten Körperpflegemittel (Antitranspirant/Deodorant, Bodylotion, Sonnenschutz, Rasierschaum, Aftershave, Shampoo, Conditioner und Haarwachs) führt lediglich zu einer dermalen (19,4 µg/kg KG) bzw. inhalativen (21,7 µg/kg KG) Aufnahme von D4. Die insgesamt höhere Gesamtexposition bei Frauen beruht auf dem häufigeren

Gebrauch von besonders hoch belasteten Kosmetika wie Lippenstiften, Make-up und Feuchtigkeitscremes.

Verglichen mit den Berechnungen von Wang *et al.* (Wang *et al.*, 2009) werden in diesem Modell deutlich höhere Expositionen gefunden. Diese gründen auf der Annahme, dass die betreffende Modellperson alle betrachteten Kosmetika regelmäßig verwendet und dass alle betrachteten Kosmetika eine hohe Belastung mit Siloxanen aufweisen. Zudem wurde neben der bei Wang *et al.* betrachteten dermalen Aufnahme noch die Resorption über die Atemwege und die orale Resorption in die Berechnung einbezogen.

#### Belastung der Allgemeinbevölkerung mit cyclischen Siloxanen aus verschiedenen Expositionsquellen

Insgesamt betrachtet spiegelt die Exposition über Kosmetika nur einen Teil der Gesamtaufnahme wider. Eine umfassende Abschätzung der Exposition aus allen Expositionsquellen gestaltet sich vergleichsweise aufwendiger. Aufgrund unterschiedlicher Anwendungs- und Verbrauchsstrukturen in verschiedenen Lebensphasen müssen entsprechend den Altersgruppen unterschiedliche Expositionsquellen, bzw. unterschiedliche Häufigkeiten und Dimensionen der Belastung berücksichtigt werden.

Ein Versuch, die gesamte Exposition in der Allgemeinbevölkerung unter Einbeziehung unterschiedlicher Expositionsmuster in unterschiedlichen Lebensabschnitten darzustellen, wurde von den Kanadischen Gesundheits- und Umweltbehörden vorgenommen (Tabelle 33). Die Expositionsabschätzung beinhaltet die inhalative Aufnahme von Siloxanen über die Innenraum- und Außenluft sowie die orale Aufnahme über Muttermilch und Trinkwasser, Nahrungsmittel und Erdreste (Böden).

Diese Art der Expositionsabschätzung unterliegt jedoch zwei Nachteilen. Zum Einen wurden nur „Nutzer“ in die Berechnung einbezogen. Das heißt, es wird angenommen, dass jede Person, auf die diese Abschätzung zutrifft, allen gelisteten Expositionsquellen mit einer Wahrscheinlichkeit von 100 % ausgesetzt ist. Somit entsteht eine künstlich hohe Exposition, die eher einer „Worst-Case“ Einschätzung entspricht denn einer durchschnittlichen Belastung. Zum Anderen wurde die dermale

und orale Resorption von Siloxanen durch die Verwendung von Kosmetika – eine der Hauptquellen für eine Exposition gegenüber Siloxanen – nicht in die Berechnung aufgenommen (Kanada, 2008a; Kanada, 2008b; Kanada, 2008c).

**Tabelle 33** Schätzungen zur maximalen täglichen Aufnahme von flüchtigen Siloxanen über die Umwelt und die Nahrung (in  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht) in Abhängigkeit vom Lebensalter (modifiziert nach Kanada, 2008a; Kanada, 2008b; Kanada, 2008c).

Siloxan	Expositionsquelle	Tägliche Aufnahme in unterschiedlichen Altersgruppen ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG)							
		0 – 6 Monate <sup>1</sup>			0,5-4 Jahre <sup>5</sup>	5-11 Jahre <sup>6</sup>	12-19 Jahre <sup>7</sup>	20-59 Jahre <sup>8</sup>	> 60 Jahre <sup>9</sup>
		gestillt <sup>2</sup>	Formula <sup>3</sup>	feste Nahrung <sup>4</sup>					
<b>D4</b>	Außenluft <sup>10</sup>		0,08		0,18	0,14	0,08	0,07	0,06
	Innenraumluft <sup>11</sup>		61,0		131	102	58,0	49,8	43,3
	Trinkwasser <sup>12</sup>			0,004	0,004	0,003	0,002	0,002	0,002
	Nahrung und Getränke <sup>13</sup>	0,99	0,01	2,97	1,62	0,91	0,49	0,32	0,29
	Böden <sup>14</sup>		< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	<b>Gesamt-aufnahme D4</b>	<b>62,1</b>	<b>61,1</b>	<b>64,1</b>	<b>133</b>	<b>103</b>	<b>58,5</b>	<b>50,2</b>	<b>43,6</b>
<b>D5</b>	Außenluft		0,09		0,19	0,15	0,08	0,07	0,07
	Innenraumluft		96,3		206	161	91,5	78,6	68,3
	Trinkwasser			0,004	0,004	0,003	0,002	0,002	0,002
	Nahrung und Getränke	0,45	0,01	2,97	1,62	0,92	0,50	0,32	0,29
	Böden		< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	<b>Gesamt-aufnahme D5</b>	<b>69,9</b>	<b>96,4</b>	<b>99,3</b>	<b>208</b>	<b>162</b>	<b>92,0</b>	<b>79,0</b>	<b>68,7</b>
<b>D6</b>	Außenluft		0,03		0,07	0,05	0,03	0,02	0,02
	Innenraumluft		40,2		86,1	67,1	38,2	32,8	28,5
	Trinkwasser			0,002	0,005	0,002	0,002	0,001	0,001
	Nahrung und Getränke	0,47	0,01	1,48	0,81	0,46	0,25	0,16	0,14
	Böden		< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	<b>Gesamt-aufnahme D6</b>	<b>40,7</b>	<b>40,2</b>	<b>41,7</b>	<b>87,0</b>	<b>67,6</b>	<b>38,5</b>	<b>33,0</b>	<b>28,7</b>

<sup>1</sup> Annahmen: KG = 7,5 kg; Atemvolumen: 2,1 m<sup>3</sup> pro Tag; Trinkmenge Wasser: 0,8 l/Tag (Formula) bzw. 0,3 l/Tag (feste Nahrung); Aufnahme von 30 mg Boden (Erdreich) pro Tag.

<sup>2</sup> Höchste gemessene Siloxankonzentrationen in Muttermilch: 10  $\mu\text{g}/\text{l}$  D4, 4,5  $\mu\text{g}/\text{l}$  D5 und 4,8  $\mu\text{g}/\text{l}$  D6 (Kaj *et al.*, 2005a). Aufnahme (gestillte Kinder, 0-6 Monate): 0,75 kg Muttermilch/Tag.

<sup>3</sup> Ausschließlich über Flaschennahrung ernährte Säuglinge nehmen nur die Menge an Wasser auf, die zur Herstellung der Ersatznahrung benötigt wird. Für Trinkwasser existieren keine Messwerte für D4, D5 oder D6. Außerdem konnten keine Daten bezüglich der Konzentration an Siloxanen in Babynahrung gefunden werden

- (Kanada). Etwa 50 % der Säuglinge erhalten ab dem 4. Monat, und etwa 90 % ab einem Alter von 6 Monaten feste Nahrung.
- <sup>4</sup> Die tägliche Nahrungsaufnahme setzt sich aus der Aufnahme von 0,3 l Trinkwasser und bis zu 1,18 kg Nahrung zusammen. Diese Aufnahme ist ein rein hypothetischer worst-case und stellt keine Nahrungsempfehlung für Säuglinge dar.
  - <sup>5</sup> Annahmen: KG = 15,5 kg; Atemvolumen: 9,3 m<sup>3</sup> pro Tag; Trinkmenge Wasser: 0,7 l/Tag; Aufnahme von Boden: 100 mg/Tag.
  - <sup>6</sup> Annahmen: KG = 31,0 kg; Atemvolumen: 14,5 m<sup>3</sup> pro Tag; Trinkmenge Wasser: 1,1 l/Tag; Aufnahme von Boden: 65 mg/Tag.
  - <sup>7</sup> Annahmen: KG = 59,4 kg; Atemvolumen: 15,8 m<sup>3</sup> pro Tag; Trinkmenge Wasser: 1,2 l/Tag; Aufnahme von Boden: 30 mg/Tag.
  - <sup>8</sup> Annahmen: KG = 70,9 kg; Atemvolumen: 16,2 m<sup>3</sup> pro Tag; Trinkmenge Wasser: 1,5 l/Tag; Aufnahme von Boden: 30 mg/Tag.
  - <sup>9</sup> Annahmen: KG = 72,0 kg; Atemvolumen: 14,3 m<sup>3</sup> pro Tag; Trinkmenge Wasser: 1,6 l/Tag; Aufnahme von Boden: 30 mg/Tag.
  - <sup>10</sup> Siloxane wurden in der Außenluft in Kanada, den USA, Europa und Asien gemessen. Die höchste Konzentration an D4, die nicht in der Nähe einer expliziten Siloxanquelle (z.B. Industrie, Deponie oder Kläranlage) gemessen wurde, lag bei 2,4 µg/m<sup>3</sup> in Sepstrup, Sande, Dänemark (Kaj *et al.*, 2005b). Diese Konzentration wurde als Bezugsgröße für die Belastung der Außenluft mit D4 gewählt. Ebenso wurde mit D5 verfahren (2,5 µg/m<sup>3</sup>, gemessen in Mangerlund, Norwegen (Kaj *et al.*, 2005b)) und D6 (0,87 µg/m<sup>3</sup>, gemessen in Oslo, Norwegen (Kaj *et al.*, 2005b)). Laut Kanadischer Umwelt- und Gesundheitsbehörde verbringen Kanadier durchschnittlich 3 Stunden täglich außer Haus.
  - <sup>11</sup> Bei Messungen in 130 Wohnungen in Syracuse, New York, USA wurde in 15 % der Wohnungen D4, in 85 % D5 und in 15 % D6 nachgewiesen. Die Maximalkonzentrationen lagen bei 249 µg/m<sup>3</sup> (D4), 1560 µg/m<sup>3</sup> (D5) bzw. 393 µg/m<sup>3</sup> (D5, 90. Perzentile) und 160 µg/m<sup>3</sup> (D6) (NYIEQ, 2005). Außerdem wurden Daten einer Untersuchung von schwedischen Kinderzimmern in die Begutachtung miteinbezogen (Kaj *et al.*, 2005a). In 18 % der 400 untersuchten Zimmer konnte D4, in 63 % D5 und in 36 % der Kinderzimmer D6 nachgewiesen werden. Hierbei lagen die Höchstkonzentrationen bei 51,2 µg/m<sup>3</sup> (D4), 79,4 µg/m<sup>3</sup> (D5) und 164 µg/m<sup>3</sup> (D6). Für die Ermittlung der Exposition werden die jeweiligen Höchstwerte bzw. für D5 die 90. Perzentile herangezogen (D4: 249 µg/m<sup>3</sup>, D5: 383 µg/m<sup>3</sup> und D6: 164 µg/m<sup>3</sup>). Laut Kanadischer Umwelt- und Gesundheitsbehörde verbringen Kanadier durchschnittlich 21 Stunden in geschlossenen Räumen.
  - <sup>12</sup> Es existieren keine Messungen zu Siloxanen in Trinkwasser. Alternativ werden die bei Messungen in Oberflächenwasser ermittelten Nachweisgrenzen herangezogen (auch hier lagen die Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze). Diese liegen bei 0,09 µg/l (D4), 0,09 µg/l (D5) und 0,05 µg/l (D6) (Kaj *et al.*, 2005b).
  - <sup>13</sup> Es liegen keine Messwerte zu Siloxanen in Lebensmitteln in Kanada vor. In Flunder-Filets aus norwegischen Gewässern wurde jedoch D4 in einer Konzentration von 1,9 µg/kg (Feuchtgewicht), sowie D5 mit 3,4 µg/kg und D6 mit 0,9 µg/kg nachgewiesen (NILU, 2007). Durch die Zugabe von DMPS (Dimethylpolysiloxan) als Entschäumer während der Verarbeitung von Lebensmitteln in Konzentrationen von bis zu 10 ppm (Maximalwert) kann von Verunreinigungen mit D4, D5 und D6 in Höhe von 0,1 ppm (D4 und D5) bzw. 0,05 ppm (D6) im fertigen Lebensmittel ausgegangen werden. DMPS wird in Kanada in 50 % der verarbeiteten Lebensmittel sowie in 25 % der Milchprodukte eingesetzt. Aus den Verpackungsmaterialien für Lebensmittel können <0,2 µg/kg KG/Tag D4, ca. 0,01 µg/kg KG/Tag D5 und <0,01 µg/kg KG/Tag D6 aufgenommen werden.
  - <sup>14</sup> Es existieren keine Messungen zu Siloxanen in kanadischen Böden. Alternativ werden die Nachweisgrenzen von Messungen im Boden einer ehemaligen und einer bestehenden Deponie auf den Färöer-Inseln herangezogen (Siloxangehalte lagen unter der Nachweisgrenze). Diese liegen bei 10 µg/kg (D4), 5 µg/kg (D5) und bei 4 µg/kg (D6) (Kaj *et al.*, 2005b).

Die Auswertung von Health Canada stellt ein oberes Limit für die Exposition gegenüber cyclischen Siloxanen aus den betrachteten Quellen dar. Zu den möglichen Expositionsquellen, die in diese Berechnungen noch nicht eingegangen sind, gehören unter anderem der Gebrauch von Schnullern und Saugern bei Säuglingen und Kleinkindern, der Einsatz von Antischaummitteln zur Reduktion von Blähungen bzw. 3-Monatskoliken sowie die Verwendung von Kosmetika und Pflegeprodukten. Auch Daten wie die Anwendungs- oder Verbrauchsmenge, die Anwendungs- oder Verbrauchshäufigkeit, sowie die Anwendungs- bzw. Verbrauchswahrscheinlichkeit in den unterschiedlichen Altersklassen und Geschlechtern sollten in eine umfassende Analyse der Exposition einfließen. Wichtig wäre außerdem die Unterscheidung zwischen Nutzern und Nicht-Nutzern. Im Gegensatz zu den Werten der Abschätzung der Kanadischen Gesundheitsbehörden könnten so wesentlich geringere mittlere Expositionen für die Gesamtbevölkerung erhalten werden.

#### Berufsbedingte Belastung mit cyclischen Siloxanen

Bereits 1998 wurde von der SEHSC eine Expositionsabschätzung für Arbeiter in der Silikonproduzierenden und –verarbeitenden Industrie erstellt (SEHSC, 1998f). Die Daten basieren auf Arbeitsplatzmessungen in den unterschiedlichen Umgebungen (Tabelle 34). Außerdem wurden Faktoren wie die Expositionsdauer am Arbeitsplatz, die Inhalationsraten und Depositionsraten sowie die durchschnittliche Körpermasse der Arbeiterinnen und Arbeiter in die Berechnung einbezogen.

**Tabelle 34** Geschätzte durchschnittliche tägliche Aufnahme (average daily dose, ADD,  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ ) von cyclischen Siloxanen in verschiedenen Gruppen von Arbeiterinnen und Arbeitern der Siloxan-produzierenden oder -verarbeitenden Industrie sowie in beruflichen Anwendern (Friseur / Kosmetiker) durch Inhalation (modifiziert nach SEHSC, 1998f).

Arbeitsbereich	D4		D5		D6	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Produktion von						
Antitranspirants	35	27	400	310	28	22
Hautpflegeprodukten	260	200	190	150	75	58
Haarpflegeprodukten	1,3	1,0	0,4	0,3	0,2	0,2
Silikonindustrie	22	17	12	8,9	3,2	2,5
Kosmetiker / Friseur	7,1	5,5	0,9	0,7	0,3	0,3

Je nach Berufsgruppe ergibt sich demnach eine nicht unbeträchtliche zusätzliche Belastung zur täglichen Aufnahme aus Luft, Lebensmitteln und Kosmetik.

Neben der arbeitsplatzbedingten Aufnahme von cyclischen Siloxanen wurde in der Expositionsabschätzung der SEHSC die mögliche Belastung von Personen, die Kosmetik und Körperpflegeprodukte verwenden sowie die Belastung der Allgemeinbevölkerung untersucht. Da die Allgemeinbevölkerung in diesem Fall per Definition ausschließlich durch Inhalation von Innen- und Außenraumlufte gegenüber Siloxanen belastet ist, also keinerlei Belastung durch die Verwendung von Körperpflegeprodukten wie Shampoo oder Deodorants erfährt, ist diese Gruppe vermutlich sehr klein.

Als „Worst-Case“ Szenario wurde die Exposition einer Frau, die zugleich in der Kosmetikindustrie arbeitet, selbst Kosmetik und Körperpflegeprodukte verwendet und über die Innen- und Außenraumlufte gegenüber cyclischen Siloxanen exponiert ist, abgeschätzt (Tabelle 35).

**Tabelle 35** Tägliche Gesamtexposition ( $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ ) einer weiblichen Arbeiterin in der Hautpflegeindustrie mit zusätzlicher Belastung durch den Gebrauch von Antitranspirants und Haar- und Hautpflegemitteln mit hohem Siloxangehalt (modifiziert nach SEHSC, 1998f).

Art der Exposition	Expositionsquelle	Expositionspfad	Mittlere tägliche Aufnahme ( $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ )		
			D4	D5	D6
Arbeiter	Produktion von Hautpflegeprodukten	inhalativ	260	190	75
Verbraucher	Antitranspirants	dermal	272	6,0	0,0
		inhalativ	15	2,0	0,0
	Haarpflege	dermal	61	1,3	0,0
		inhalativ	4,4	3,9	0,6
	Hautpflege	dermal	93	17	3,1
Allgemeinbevölkerung	Wohnort nahe Silikonindustrie	inhalativ	4,6	7,8	9,3
<b>Summe</b>			<b>709</b>	<b>226</b>	<b>86</b>

Im Sinne einer konservativen Risikobewertung werden im Allgemeinen eher zu hohe Expositionsabschätzungen verfasst. Zudem ist zu bedenken, dass es sich bei genannten Expositionen um die Menge an Siloxanen handelt, die potentiell aufgenommen werden kann, nicht aber um die Menge, die tatsächlich am Wirkort ankommt. Eine Abschätzung der tatsächlichen internen Dosis, die in entscheidendem Ausmaß von den Verteilungs- und Eliminationsprozessen im Körper abhängt, kann nur durch ein Humanbiomonitoring mit direkter Messung der Ausgangsstoffe, bzw. der Metaboliten in Geweben, Blut oder Urin erfolgen.

## 10 Risikobewertung

Die cyclischen Siloxane, allen voran D4 und D5, wurden einer intensiven toxikologischen Testung nach Aufnahme über diverse Expositionswege unterzogen. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass Siloxane eine sehr geringe akute orale, inhalative und dermale Toxizität aufweisen. Weder D4 oder D5 noch D6 sind mutagen oder genotoxisch. Außerdem konnte bei keinem der Siloxane eine Reizwirkung auf Augen oder Haut nachgewiesen werden. In Studien mit wiederholter Exposition gegenüber relativ hohen Dosen wurden in den Versuchstieren nur minimale klinische Effekte festgestellt. Histologische Veränderungen waren in der Regel reversibel. Als vorrangige Zielorgane der Siloxantoxizität konnten Leber, Lunge und Ovarien identifiziert werden.

### Effekte auf die Leber

Ein Effekt, der sowohl nach Applikation von D4 als auch bei D5 und D6 auftrat, war eine vorübergehende Vergrößerung der Leber, die eine Anpassungsreaktion in Folge einer Induktion von hepatischen fremdstoffmetabolisierenden Enzymen darstellt. Die Effekte werden mit der hormetischen Wirkung von Phenobarbital verglichen (McKim *et al.*, 1999; McKim *et al.*, 2001a). Sowohl bei der Hepatomegalie als auch bei der damit einhergehenden Enzyminduktion handelt es sich um typische adaptive Reaktionen des Stoffwechsels (Karbe *et al.*, 2001; Williams und Iatropoulos, 2002), die nach Ende der Exposition auf das Ausgangsniveau zurückkehren. Aufgrund der Reversibilität der Effekte und einer fehlenden adversen Wirkung (keine Anzeichen für Leberschäden oder Kanzerogenität in 2-Jahres Studien) kann von einer geringen Relevanz für den Menschen ausgegangen werden.

### Effekte auf den Respirationstrakt

Nach inhalativer Exposition von Ratten gegenüber Siloxanen konnte eine leichte immunologische Reaktion des Respirationstraktes festgestellt werden. Diese Irritationen treten sowohl in historischen als auch aktuellen Kontrollen ebenfalls auf und werden als typisch für Fischer 344 Ratten in Inhalationsstudien beschrieben (Dixon *et al.*, 1995). Da die immunologischen Effekte vor allem in Dosisbereichen

auftreten, bei denen die Siloxane zum Teil als Flüssigaerosol vorliegen (D5 liegt beispielsweise bei einer Dosis von 224 ppm zu 40 % als Aerosol vor (Burns-Naas *et al.*, 1998b), wird diskutiert, ob es sich um Reaktionen auf eine substanzunabhängige, physikalische Reizung durch Aerosolpartikel unbekannter Größe handelt. Man nimmt an, dass die alveolengängigen Aerosoltröpfchen in das Lungengewebe aufgenommen und dort als Fremdkörper erkannt werden. Die beobachtete Einwanderung der Makrophagen dient dann der Elimination dieser Partikel (SEHSC, 2007). Da in Inhalationsstudien mit Menschen keinerlei negative Effekte auf den Respirationstrakt festgestellt werden konnten und die in den Tierversuchen verwendeten Sättigungskonzentrationen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch siloxanhaltiger Verbraucherprodukte deutlich unterschritten werden, ist nicht von einer Gefährdung für den Menschen auszugehen.

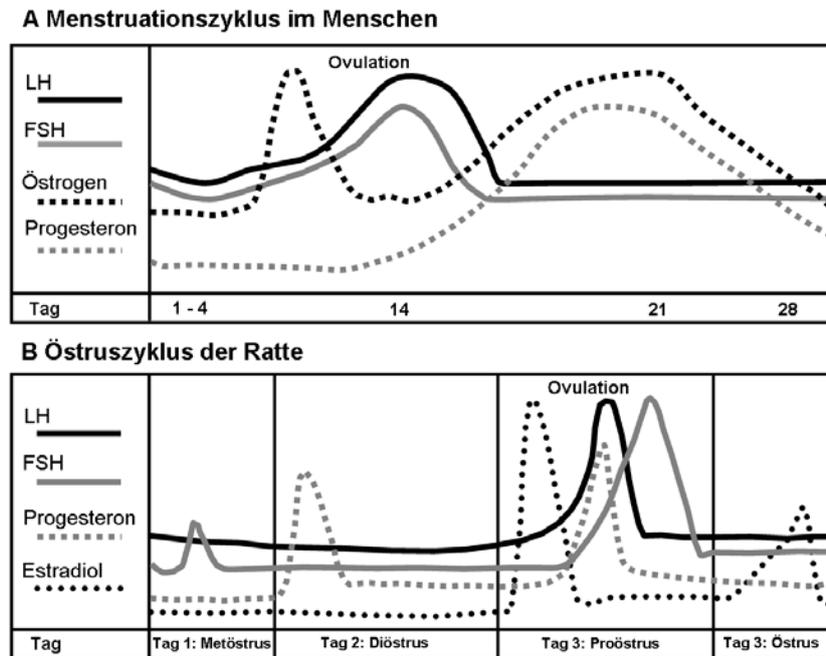
### Reprotoxische Effekte

D4 führt in weiblichen Ratten zu Reprotoxizität, die durch eine Reduktion der Gelbkörperchen, der Implantationsstellen und der Wurfgrößen gekennzeichnet ist.

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde D4 von der Europäischen Kommission als reproduktionstoxisch Kategorie 3 eingestuft (mögliche Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit im Menschen) und wird mit dem Risikosatz R62 (kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinflussen) gekennzeichnet (ESIS, 2009).

Die nur sehr schwache Östrogenität von D4 reicht nicht aus, um die beobachteten Effekte zu erklären (Meeks *et al.*, 2007). Die Reprotoxizität von D4 wird vielmehr auf eine Störung der Ovulation durch Inhibition der LH-Ausschüttung zu einem kritischen Zeitpunkt des Östruszyklus der Ratte zurückgeführt (Quinn *et al.*, 2007a). Im Gegensatz zum Ovulations- bzw. Menstruationszyklus des Menschen ist der Östruszyklus der Ratte deutlich kürzer und somit empfindlicher gegenüber zeitlichen Schwankungen in der hormonellen Regulation (Abbildung 10). In der Ratte muss für eine erfolgreiche Ovulation zu einem streng definierten Zeitpunkt eine durch das ZNS gesteuerte Ausschüttung von LH erfolgen. Störungen dieses Mechanismus, die zum

Beispiel durch Phenobarbital ausgelöst werden können, führen zu einer Verzögerung der LH-Ausschüttung und so zum Ausbleiben der Ovulation (Siddiqui *et al.*, 2007a).



**Abbildung 10** Vergleichende Darstellung der zeitlichen Abläufe von Menstruations- und Östruszyklus in Menschen und Ratten (nach Emanuele *et al.*, 2002).

Relevante Unterschiede zwischen dem menschlichem Menstruationszyklus und den Östruszyklen in Sprague-Dawley bzw. Fischer 344 Ratten sind zur Veranschaulichung nochmals in Tabelle 36 aufgeführt.

**Tabelle 36** Gegenüberstellung des Menstruationszyklus in Frauen und des Östruszyklus in Sprague-Dawley und Fischer 344 Ratten (modifiziert nach CES, 2005).

<b>Menstruationszyklus in Frauen</b>	<b>Östruszyklus in Sprague-Dawley Ratten</b>	<b>Östruszyklus in Fischer 344 Ratten</b>
Erhöhte Östrogenspiegel über 20 von 28 Tagen des Zyklus	Östrogen nur an 1,5 von 4 Tagen des Zyklus erhöht	Östrogen nur an 1,5 von 4 Tagen des Zyklus erhöht
LH-Ausschüttung dauert 2,5 – 3 Tage an	LH-Ausschüttung dauert nur 4 – 8 h	LH-Ausschüttung dauert nur 4 – 8 h
LH-Ausschüttung wird durch Follikel in Ovarien gesteuert	LH-Ausschüttung wird vom Gehirn gesteuert	LH-Ausschüttung wird vom Gehirn gesteuert
Kein kritischer Zeitpunkt für LH-Ausschüttung	LH-Ausschüttung zu streng definiertem, kritischen Zeitpunkt	LH-Ausschüttung zu streng definiertem, kritischen Zeitpunkt
Keine Blockade der LH-Ausschüttung durch Norepinephrin-Antagonisten oder Dopamin-Agonisten	Norepinephrin-Antagonisten oder Dopamin-Agonisten blockieren effektiv die LH-Ausschüttung	Norepinephrin-Antagonisten oder Dopamin-Agonisten blockieren effektiv die LH-Ausschüttung

Im Menschen dauert die LH-Ausschüttung deutlich länger an als in Ratten und wird primär durch die Follikel in den Ovarien gesteuert und ist somit weniger anfällig für endokrine Störungen (CES, 2005). So zeigten Untersuchungen an prämenopausalen Frauen, die über lange Zeit Barbiturate zu sich nahmen, keinerlei Beeinträchtigung der LH-Ausschüttung oder der Ovulation (Weiss *et al.*, 1977).

Aufgrund der unterschiedlichen Regulation und Dauer von Östruszyklus und Menstruationszyklus nimmt man an, dass der für die Ratte beschriebene Wirkmechanismus der Reprotoxizität für den Menschen nicht relevant ist.

#### Risikoabschätzung für den Menschen - Reprotoxizität

Im Jahr 1999 wurde von der SEHSC eine vorläufige Risikobewertung zur reprotoxischen Wirkung von D4 im Menschen verfasst (SEHSC, 1999f). Als relevante Tierstudie wurde eine Studie von Dow Corning gewählt, in welcher weibliche Sprague Dawley Ratten an 6 Stunden pro Tag über einen Zeitraum von 70 Tagen bis zur Verpaarung gegenüber 70, 300, 500 und 700 ppm D4 exponiert wurden (SEHSC, 1997g). Diese Studie wurde unter anderem als Referenzstudie gewählt, da eine besonders große Anzahl an Dosisgruppen untersucht wurde. Als empfindlichster Endpunkt für die Risikobewertung wurde die Verminderung der Anzahl von uterinen

Implantationen gewählt. Im Tierexperiment wurde hierfür ein NOAEL von 500 ppm ermittelt. Wie in den USA bei Risikoabschätzungen üblich wurde die Bewertung über die Erfassung des BMDL-Wertes durchgeführt. Im Gegensatz zum empirisch ermittelten NOAEL, der in der EU zur Risikobewertung herangezogen wird, stellt die BMD („benchmark dose“) eine mathematisch ermittelte Größe dar, in deren Berechnung die Form der Dosis-Wirkungsbeziehung mit einfließt. Die BMD steht für die Dosis, die eine 10 % Zunahme eines Effektes bewirkt. Die BMDL („benchmark dose linear“) gibt das untere 95 % Konfidenzintervall der BMD wieder. Für den untersuchten Endpunkt konnte ein BMDL von 50,6 mg/kg KG/Tag ermittelt werden. Dies entspricht einer täglichen Exposition gegenüber 323 ppm D4.

Für die Berechnung der MOE („Margin of Exposure“), also des Abstandes zwischen der täglichen Exposition des Menschen und der Dosis, die im Tierversuch zu 10 % Erhöhung der Inzidenz reprotoxischer Effekte in Versuchstieren führt, wurden die Expositionsabschätzungen der SEHSC (SEHSC, 1998f) in verschiedenen Arbeitergruppen sowie in der ausschließlich über Innen- und Außenraumluft exponierten Allgemeinbevölkerung verwendet (Tabelle 37).

**Tabelle 37** Berechnete MOEs für verschiedene Bevölkerungsgruppen bezüglich inhalativer Exposition gegenüber D4 im Menschen und Reprotoxizität im Nager (SEHSC, 1999f).

Arbeitsbereich	Margin of Exposure (MOE)	
	Frauen	Männer
Produktion von		
Antitranspirants	1457	1889
Hautpflegeprodukten	196	255
Haarpflegeprodukten	39231	51000
Silikonindustrie	2318	3000
Kosmetiker / Friseure	7186	9273
<i>Allgemeinbevölkerung</i>	<i>11087</i>	<i>14167</i>

Laut SEHSC stellt ein MOE zwischen 100 und 300 ein geringes Risiko für reproduktionstoxische Effekte durch D4 im Menschen dar. Dieser Wert wird in den meisten untersuchten Personengruppen um ein Vielfaches überschritten. Allein die

Gruppe der Arbeiter in der Produktion von Hautpflegeprodukten scheint mit Werten zwischen 100 und 300 ein geringfügig erhöhtes Risiko zu haben.

Diese vorläufige Risikoeinschätzung ist eine eher konservative Bewertung auf der Basis von Ergebnissen aus Tierversuchen und rechnerisch ermittelten Expositionsabschätzungen. Neben den potentiellen Speziesunterschieden im Wirkmechanismus stellt die unterschiedliche Resorption aus verschiedenen Aufnahmewegen einen weiteren Unsicherheitsfaktor dar. Während im Tierexperiment ausschließlich die inhalative Exposition getestet wird, nimmt der Mensch die Siloxane sowohl inhalativ, als auch dermal und oral auf. Aufgrund unterschiedlicher Bioverfügbarkeit variiert die Konzentration am Zielorgan je nach Aufnahmepfad. Zudem ist aufgrund fehlender Biomonitoring-Studien im Menschen die tatsächliche Aufnahmemenge an cyclischen Siloxanen nicht bekannt.

Für eine realitätsnähere Einschätzung müssten sowohl die Unterschiede im Wirkmechanismus als auch die tatsächlich aufgenommenen und wirksamen Konzentrationen berücksichtigt werden.

### Kanzerogenität

Nach chronischer Verabreichung von D4 oder D5 an Fischer 344 Ratten über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten wurde in den höchsten Dosisgruppen (700 ppm bzw. 160 ppm) eine Zunahme der Uterusgewichte sowie eine leicht erhöhte Inzidenz von endometrialen Adenomen (D4) und endometrialen Karzinomen (D5) nachgewiesen. Eine vorangehende Zunahme von Hyperplasien des Uterusendometriums konnte nur nach Gabe von D4 beobachtet werden. Die malignen Veränderungen der Uterusschleimhaut nach Gabe von D5 traten in geringerer Inzidenz auch in den niedrigeren Dosisgruppen (10 und 40 ppm) sowie bei Kontrolltieren auf.

In männlichen Tieren wurde bei Exposition gegenüber D4 ein früheres Eintreten der für alternde Ratten typischen mononukleären Zell-Leukämie (MNCL) festgestellt. Bei der MNCL handelt es sich um eine speziesspezifische neoplastische Veränderung, die bisher nur in Ratten und speziell in Fischer 344 Stämmen sowohl in behandelten

Tieren als auch in Kontrolltieren beobachtet wurde und die für den Menschen nicht relevant ist (Caldwell, 1999).

Da D4 und D5 in den klassischen Genotoxizitätstests negativ getestet wurden, wird für die Entstehung von endometrialen Adenomen und Adenokarzinomen des Uterus eine epigenetische Ursache angenommen. Der konkrete Wirkmechanismus konnte bislang jedoch nicht geklärt werden.

Als potentieller Auslöser wird die dopaminerge Wirkung von D4 und D5 diskutiert (Jean *et al.*, 2005). *In vitro* und *in vivo* Studien haben gezeigt, dass D4 und D5 über den Dopamin-Rezeptor D2 die Ausscheidung des in Ratten luteotroph wirkenden Prolaktins aus der Hypophyse unterdrücken können. Eine geringere Prolaktin-Serumkonzentration wird mit einem erhöhten Östrogen / Progesteron-Verhältnis in Verbindung gebracht, das zu einer Dominanz der östrogenen Wirkung gegenüber der progestagenen Wirkung im Rattenovar führt (Environ, 2006, zitiert in OEHHA, 2007). Die resultierende (permanente) Stimulation des Endometriums könnte zunächst zu einer Hyperplasie, und letztendlich zur Bildung von Adenomen und Adenokarzinomen führen.

Anders als in Ratten wirkt Prolaktin in Primaten und Menschen nicht luteotroph (Dudas und Merchenthaler, 2006). Sollte die Hemmung der Prolaktinausscheidung über die dopaminartige Wirkung von D4 und D5 der zugrundeliegende Mechanismus für die karzinogenen Effekte sein, kann aufgrund der unterschiedlichen endokrinen Regulation in Mensch und Nager davon ausgegangen werden, dass die Bildung von Neoplasmen im Rattenuterus nicht auf den Menschen übertragbar ist. Die diskutierte Wirkweise scheint zwar plausibel, für eine abschließende Beurteilung zur Kanzerogenität von D5 im Menschen sind aber noch weitere Studien zur vollständigen Abklärung des Mechanismus nötig.

## 11 Literaturverzeichnis

AGÖF (2010). Siloxane in der Innenraumluft im Rahmen einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Innenraumluft. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute e.V. - Auswertung im Auftrag des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit.

Andersen, M. E., Reddy, M. B., and Plotzke, K. P. (2008). Are highly lipophilic volatile compounds expected to bioaccumulate with repeated exposures? *Toxicol. Lett.* **179**, 85-92.

Andersen, M. E., Sarangapani, R., Reitz, R. H., Gallavan, R. H., Dobrev, I. D., and Plotzke, K. P. (2001). Physiological modeling reveals novel pharmacokinetic behavior for inhaled octamethylcyclotetrasiloxane in rats. *Toxicol. Sci.* **60**, 214-231.

BMJ (1998). Verordnung über die Zulassung von Zusatzstoffen zu Lebensmitteln zu technologischen Zwecken (Zusatzstoff-Zulassungsverordnung - ZZuV). Bundesministerium der Justiz. [http://www.gesetze-im-internet.de/Teilliste\\_Z.html](http://www.gesetze-im-internet.de/Teilliste_Z.html).

Bolte, G., Heitmann, D., Kiranoglu, M., Schierl, R., Diemer, J., Koerner, W., and Fromme, H. (2008). Exposure to environmental tobacco smoke in German restaurants, pubs and discotheques. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* **18**, 262-271.

Burns-Naas, L. A., Mast, R. W., Klykken, P. C., McCay, J. A., White, K. L., Jr., Mann, P. C., and Naas, D. J. (1998a). Toxicology and humoral immunity assessment of decamethylcyclopentasiloxane (D5) following a 1-month whole body inhalation exposure in Fischer 344 rats. *Toxicol. Sci.* **43**, 28-38.

Burns-Naas, L. A., Mast, R. W., Meeks, R. G., Mann, P. C., and Thevenaz, P. (1998b). Inhalation toxicology of decamethylcyclopentasiloxane (D5) following a 3-month nose-only exposure in Fischer 344 rats. *Toxicol. Sci.* **43**, 230-240.

Burns-Naas, L. A., Meeks, R. G., Kolesar, G. B., Mast, R. W., Elwell, M. R., Hardisty, J. F., and Thevenaz, P. (2002). Inhalation toxicology of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) following a 3-month nose-only exposure in Fischer 344 rats. *Int. J. Toxicol.* **21**, 39-53.

Caldwell, D. J. (1999). Review of mononuclear cell leukemia in F-344 rat bioassays and its significance to human cancer risk: A case study using alkyl phthalates. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **30**, 45-53.

Kanada (2000). Canadian Environmental Protection Act, 1999. persistence and Bioaccumulation Regulations. *Canada Gazette* **134**.

Kanada (2008a). Environment / Health Canada. Screening Assessment for the Challenge Decamethylcyclopentasiloxane (D5) Chemical Abstracts Service Registry Number 541-02-6. [http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/batch-lot\\_2\\_e.html](http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/batch-lot_2_e.html).

Kanada (2008b). Environment / Health Canada. Screening Assessment for the Challenge Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) Chemical Abstracts Service Registry Number 556-67-2. [http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/batch-lot\\_2\\_e.html](http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/batch-lot_2_e.html).

Kanada (2008c). Environment / Health Canada: Screening Assessment for the Challenge Dodecamethylcyclohexasiloxane (D6) Chemical Abstracts Service Registry Number 540-97-6. [http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/batch-lot\\_2\\_e.html](http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/batch-lot_2_e.html).

Carlton, B. D., Siddiqui, W. H., Meeker, L. S., Crissman, J. W., Knochel, J., Crofoot, S. D., and Plotzke, K. P. (2006). 28-Day Gavage and Reproductive/Developmental Screening Toxicity Studies of Dodecamethylcyclohexasiloxane (D6) in Sprague-Dawley Rats. *The Toxicologist - An official Journal of the Society of Toxicology*. **90**, Abstract #1240.

CES (2005). Centre Européenne des Silicoes. Hazard Assessment of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) and Lack of Relevance to Humans. [ecb.jrc.it/classlab/3798a3716\\_IND\\_octamethylcyclotetrasiloxane.doc](http://ecb.jrc.it/classlab/3798a3716_IND_octamethylcyclotetrasiloxane.doc).

CES (2009a). Centre Européen des Silicones. <http://www.silicones.eu>.

CES (2009b). Centre Européen des Silicones: Cyclosiloxanes. <http://www.cyclosiloxanes.eu/>.

Conrad, A., and Brenske, K.-R. (2010). Persönliche Mitteilung, Auswertung der Daten des Kinder-Umwelt-Surveys (KUS) des Umweltbundesamtes, Januar 2010.

Crofoot, S. D., Jovanovic, M. L., Crissman, J. W., Smith, P. A., Plotzke, K. P., and Meeks, R. G. (2005). Chronic Toxicity and Oncogenicity Study of Decamethylcyclopentasiloxane (D5) in Fischer 344 Rats. *The Toxicologist - An official Journal of the Society of Toxicology*. **84**, Abstract #1509.

De Bortoli, M., Knöppel, H., Pecchio, E., Peil, A., Rogora, L., Schauenburg, H., Schlitt, H., and Vissers, H. (1986). Concentrations of selected organic pollutants in indoor and outdoor air in Northern Italy. *Environ. Internat.* **12**, 343-350.

Dixon, D., Heider, K., and Elwell, M. R. (1995). Incidence of nonneoplastic lesions in historical control male and female Fischer-344 rats from 90-day toxicity studies. *Toxicol. Pathol.* **23**, 338-348.

Dobrev, I. D., Nong, A., Liao, K. H., Reddy, M. B., Plotzke, K. P., and Andersen, M. E. (2008). Assessing kinetic determinants for metabolism and oral uptake of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) from inhalation chamber studies. *Inhal. Toxicol.* **20**, 361-373.

Dow Corning Corporation (2005). Decamethylcyclopentasiloxane: A 24-month combined chronic toxicity and oncogenicity whole body vapor inhalation study in Fischer-344 rats. *Dow Corning Report No. 2005-1000-54953*.

Dudas, B., and Merchenthaler, I. (2006). Three-dimensional representation of the neurotransmitter systems of the human hypothalamus: inputs of the gonadotrophin hormone-releasing hormone neuronal system. *J. Neuroendocrinol.* **18**, 79-95.

Eis, D., Helm, D., Laußmann, D., Mühlinghaus, T., Dietel, A., Jordan, L., Birkner, N., Thierfelder, W., Traenckner-Probst, I., and Worm, M. (2005). Berliner Studie zu umweltbezogenen Erkrankungen. Robert-Koch-Institut, Berlin.

ESIS (2009). European Chemical Substances Information System - Octamethylcyclotetrasiloxane. Juli 2009. <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>.

Europäische Kommission (2005). Scientific Committee on Consumer Products (SCCP): Opinion on Octamethylcyclotetrasiloxane (D4).

[http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_035.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_035.pdf).

Falany, C. N., and Li, G. (2005). Effects of age and pregnancy on cytochrome P450 induction by octamethylcyclotetrasiloxane in female Sprague-Dawley rats. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **19**, 129-138.

Flassbeck, D., Pfeleiderer, B., Grumping, R., and Hirner, A. V. (2001). Determination of low molecular weight silicones in plasma and blood of women after exposure to silicone breast implants by GC/MS. *Anal. Chem.* **73**, 606-611.

Flassbeck, D., Pfeleiderer, B., Klemens, P., Heumann, K. G., Eltze, E., and Hirner, A. V. (2003). Determination of siloxanes, silicon, and platinum in tissues of women with silicone gel-filled implants. *Anal. Bioanal. Chem.* **375**, 356-362.

Fromme, H., Heitmann, D., Dietrich, S., Schierl, R., Korner, W., Kiranoglu, M., Zapf, A., and Twardella, D. (2008). [Air quality in schools - classroom levels of carbon dioxide (CO<sub>2</sub>), volatile organic compounds (VOC), aldehydes, endotoxins and cat allergen]. *Gesundheitswesen* **70**, 88-97.

Fromme, H., Lahrz, T., Piloty, M., Pfeiler, P., Honigmann, I., Gebhardt, H., and Oddoy, A. (2002). Schwerpunktprogramm - Gesundheitlich bedenkliche Substanzen in öffentlichen Einrichtungen in Berlin. Bericht des Institutes für Lebensmittel, Arzneimittel und Tierseuchen, Fachbereich Umwelt- und Gesundheitsschutz.

Haseman, J. K., Hailey, J. R., and Morris, R. W. (1998). Spontaneous neoplasm incidences in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice in two-year carcinogenicity studies: a National Toxicology Program update. *Toxicol. Pathol.* **26**, 428-441.

He, B., Rhodes-Brower, S., Miller, M. R., Munson, A. E., Germolec, D. R., Walker, V. R., Korach, K. S., and Meade, B. J. (2003). Octamethylcyclotetrasiloxane exhibits estrogenic activity in mice via ER $\alpha$ . *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **192**, 254-261.

Heitmann, D. (2009). Persönliche Mitteilung, Siloxane in Diskotheken.

Hippelein, M. (2004). Background concentrations of individual and total volatile organic compounds in residential indoor air of Schleswig-Holstein, Germany. *J. Environ. Monit.* **6**, 745-752.

Hofmann, H., and Plieninger, P. (2008). Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Forschungsprojekt im Auftrag des Umweltbundesamtes. *Forschungsbericht 205 61 234*, Umweltbundesamt.

Horii, Y., and Kannan, K. (2008). Survey of organosilicone compounds, including cyclic and linear siloxanes, in personal-care and household products. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **55**, 701-710.

Isquith, A., Matheson, D., and Slesinski, R. (1988a). Genotoxicity studies on selected organosilicon compounds: in vitro assays. *Food Chem. Toxicol.* **26**, 255-261.

Isquith, A., Slesinski, R., and Matheson, D. (1988b). Genotoxicity studies on selected organosilicon compounds: in vivo assays. *Food Chem. Toxicol.* **26**, 263-266.

- Jean, P. A., McCracken, K. A., Arthurton, J. A., and Plotzke, K. P. (2005). Investigation of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) and Decamethylcyclopentasiloxane (D5) as Dopamine D2-Receptor Agonists. *The Toxicologist - An official Journal of the Society of Toxicology*. **84**, Abstract #1812.
- Jovanovic, M. L., McMahon, J. M., McNett, D. A., Tobin, J. M., and Plotzke, K. P. (2008). In vitro and in vivo percutaneous absorption of 14C-octamethylcyclotetrasiloxane (14C-D4) and 14C-decamethylcyclopentasiloxane (14C-D5). *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **50**, 239-248.
- Kaj, L., Andersson, J., Cousins, A. P., Remberger, M., and Brorström-Lundén, E. (2005a). Results from the Swedish National Screening Programme 2004, Subreport 4: Siloxanes. Swedish Environmental Research Institute (IVL).  
[http://www.imm.ki.se/Datavard/PDF/B1643\\_siloxaner.pdf](http://www.imm.ki.se/Datavard/PDF/B1643_siloxaner.pdf).
- Kaj, L., Schlabach, M., Andersson, J., Cousins, A. P., Schmidbauer, N., and Brorström-Lundén, E. (2005b). Siloxanes in the Nordic Environment. Norden.  
<http://www.norden.org/sv/publikationer/publikationer/2005-2593>.
- Karbe, E., Williams, G. M., Lewis, R. W., Kimber, I., and Foster, P. M. D. (2001). Distinguishing between Adverse and Non-Adverse Effects. *J. Toxicol. Pathol.* **14**, 321.
- Klykken, P. C., Galbraith, T. W., Kolesar, G. B., Jean, P. A., Woolhiser, M. R., Elwell, M. R., Burns-Naas, L. A., Mast, R. W., McCay, J. A., White, K. L., Jr., and Munson, A. E. (1999). Toxicology and humoral immunity assessment of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) following a 28-day whole body vapor inhalation exposure in Fischer 344 rats. *Drug. Chem. Toxicol.* **22**, 655-677.
- LAGuS (2010). Ergebnisse anlassbezogener Untersuchungen in Bürogebäuden. Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern, Schwerin.
- Lahrz, T., Piloty, M., Oddoy, A., and Fromme, H. (2003). Gesundheitlich bedenkliche Substanzen in öffentlichen Einrichtungen in Berlin. Untersuchungen zur Innenraumluftqualität in Berliner Schulen. Bericht des Institutes für Lebensmittel, Arzneimittel und Tierseuchen, Fachbereich Umwelt- und Gesundheitsschutz. Berlin.
- Lahrz, T., Piloty, M., Pfeiler, P., and Honigmann, I. (2002). Messungen von Schadstoffen an Berliner Büroarbeitsplätzen. Bericht des Institutes für Lebensmittel, Arzneimittel und Tierseuchen, Fachbereich Umwelt- und Gesundheitsschutz. Berlin.
- Lassen, C., Hansen, C. L., Mikkelsen, S. H., and Maag, J. (2005). Siloxanes - Consumption, Toxicity and Alternatives. Danish Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency (Danish EPA). *Project No. 1031*, <http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2005/2087-7614-2756-2008/pdf/2087-7614-2757-2006.pdf>.
- Lieberman, M. W., Lykissa, E. D., Barrios, R., Ou, C. N., Kala, G., and Kala, S. V. (1999). Cyclosiloxanes produce fatal liver and lung damage in mice. *Environ. Health Perspect.* **107**, 161-165.
- Looney, R. J., Frampton, M. W., Byam, J., Kenaga, C., Speers, D. M., Cox, C., Mast, R., Klykken, P. C., Morrow, P. E., and Utell, M. J. (1998). Acute respiratory exposure of human volunteers to octamethylcyclotetrasiloxane (D4): absence of immunological effects. *Toxicol. Sci.* **44**, 214-220.

Loretz, L., Api, A. M., Barraj, L., Burdick, J., Davis de, A., Dressler, W., Gilberti, E., Jarrett, G., Mann, S., Laurie Pan, Y. H., Re, T., Renskers, K., Scrafford, C., and Vater, S. (2006). Exposure data for personal care products: hairspray, spray perfume, liquid foundation, shampoo, body wash, and solid antiperspirant. *Food Chem. Toxicol.* **44**, 2008-2018.

Loretz, L. J., Api, A. M., Barraj, L. M., Burdick, J., Dressler, W. E., Gettings, S. D., Han Hsu, H., Pan, Y. H., Re, T. A., Renskers, K. J., Rothenstein, A., Scrafford, C. G., and Sewall, C. (2005). Exposure data for cosmetic products: lipstick, body lotion, and face cream. *Food Chem. Toxicol.* **43**, 279-291.

McKim, J. M., Jr., Choudhuri, S., Wilga, P. C., Madan, A., Burns-Naas, L. A., Gallavan, R. H., Mast, R. W., Naas, D. J., Parkinson, A., and Meeks, R. G. (1999). Induction of hepatic xenobiotic metabolizing enzymes in female Fischer-344 rats following repeated inhalation exposure to decamethylcyclotetrasiloxane (D5). *Toxicol. Sci.* **50**, 10-19.

McKim, J. M., Jr., Kolesar, G. B., Jean, P. A., Meeker, L. S., Wilga, P. C., Schoonhoven, R., Swenberg, J. A., Goodman, J. I., Gallavan, R. H., and Meeks, R. G. (2001a). Repeated inhalation exposure to octamethylcyclotetrasiloxane produces hepatomegaly, transient hepatic hyperplasia, and sustained hypertrophy in female Fischer 344 rats in a manner similar to phenobarbital. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **172**, 83-92.

McKim, J. M., Jr., Wilga, P. C., Breslin, W. J., Plotzke, K. P., Gallavan, R. H., and Meeks, R. G. (2001b). Potential estrogenic and antiestrogenic activity of the cyclic siloxane octamethylcyclotetrasiloxane (D4) and the linear siloxane hexamethyldisiloxane (HMDS) in immature rats using the uterotrophic assay. *Toxicol. Sci.* **63**, 37-46.

McKim, J. M., Jr., Wilga, P. C., Kolesar, G. B., Choudhuri, S., Madan, A., Dochterman, L. W., Breen, J. G., Parkinson, A., Mast, R. W., and Meeks, R. G. (1998). Evaluation of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) as an inducer of rat hepatic microsomal cytochrome P450, UDP-glucuronosyltransferase, and epoxide hydrolase: a 28-day inhalation study. *Toxicol. Sci.* **41**, 29-41.

Meeks, R. G., Stump, D. G., Siddiqui, W. H., Holson, J. F., Plotzke, K. P., and Reynolds, V. L. (2007). An inhalation reproductive toxicity study of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in female rats using multiple and single day exposure regimens. *Reprod. Toxicol.* **23**, 192-201.

NILU (2007). Siloxanes in the Environment of the Inner Oslofjord. Norsk Institutt for Luftforskning. <http://www.sft.no/publikasjoner/2269/ta2269.pdf>.

NYIEQ (2005). Indoor Environmental Quality Assessing and Mitigating the Impact of Exposure to Multiple Indoor Contaminants - Final Report. *New York Indoor Environmental Quality Center. Syracuse, New York*, <http://www.syracusecoe.org/documents/2007/2002/2013/R828605-828601%828620Final%828620Report.pdf>.

Odian, G. (2004). Principles of Polymerization. *4th Edition, New York, NY: Wiley Interscience*, p.133.

OECD (2004). The 2004 OECD List of High Production Volume Chemicals. [www.oecd.org/dataoecd/55/38/33883530.pdf](http://www.oecd.org/dataoecd/55/38/33883530.pdf).

OEHHA (2007). Toxicity Data Review: Decamethylcyclotetrasiloxane (D5). [www.arb.ca.gov/toxics/dryclean/oehhad5review.pdf](http://www.arb.ca.gov/toxics/dryclean/oehhad5review.pdf).

- Ostendorp, G., Riemer, D., Harmel, K., and Heinzow, B. (2009). Aktuelle Hintergrundwerte zur VOC-Belastung in Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein. *Umweltmed. Forsch. Prax.* **14**, 135-152.
- Pattinson, S., and Wilkins, P. G. (1989). Investigation by gas chromatography-mass spectrometry of potential contamination incurred by the use of crimp-cap vial closures. *Analyst* **114**, 429-434.
- Plotzke, K. P., Crofoot, S. D., Ferdinandi, E. S., Beattie, J. G., Reitz, R. H., McNett, D. A., and Meeks, R. G. (2000). Disposition of radioactivity in Fischer 344 rats after single and multiple inhalation exposure to [(14C)Octamethylcyclotetrasiloxane ((14C)D(4))]. *Drug. Metab. Dispos.* **28**, 192-204.
- Quinn, A. L., Dalu, A., Meeker, L. S., Jean, P. A., Meeks, R. G., Crissman, J. W., Gallavan, R. H., Jr., and Plotzke, K. P. (2007a). Effects of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) on the luteinizing hormone (LH) surge and levels of various reproductive hormones in female Sprague-Dawley rats. *Reprod. Toxicol.* **23**, 532-540.
- Quinn, A. L., Regan, J. M., Tobin, J. M., Marinik, B. J., McMahon, J. M., McNett, D. A., Sushynski, C. M., Crofoot, S. D., Jean, P. A., and Plotzke, K. P. (2007b). In vitro and in vivo evaluation of the estrogenic, androgenic, and progestagenic potential of two cyclic siloxanes. *Toxicol. Sci.* **96**, 145-153.
- Reddy, M. B., Andersen, M. E., Morrow, P. E., Dobrev, I. D., Varaprath, S., Plotzke, K. P., and Utell, M. J. (2003). Physiological modeling of inhalation kinetics of octamethylcyclotetrasiloxane in humans during rest and exercise. *Toxicol. Sci.* **72**, 3-18.
- Reddy, M. B., Dobrev, I. D., McNett, D. A., Tobin, J. M., Utell, M. J., Morrow, P. E., Domoradzki, J. Y., Plotzke, K. P., and Andersen, M. E. (2008). Inhalation dosimetry modeling with decamethylcyclopentasiloxane in rats and humans. *Toxicol. Sci.* **105**, 275-285.
- Reddy, M. B., Looney, R. J., Utell, M. J., Plotzke, K. P., and Andersen, M. E. (2007). Modeling of human dermal absorption of octamethylcyclotetrasiloxane (D(4)) and decamethylcyclopentasiloxane (D(5)). *Toxicol. Sci.* **99**, 422-431.
- Sarangapani, R., Teeguarden, J., Andersen, M. E., Reitz, R. H., and Plotzke, K. P. (2003). Route-specific differences in distribution characteristics of octamethylcyclotetrasiloxane in rats: analysis using PBPK models. *Toxicol. Sci.* **71**, 41-52.
- Sarangapani, R., Teeguarden, J., Plotzke, K. P., McKim, J. M., Jr., and Andersen, M. E. (2002). Dose-response modeling of cytochrome p450 induction in rats by octamethylcyclotetrasiloxane. *Toxicol. Sci.* **67**, 159-172.
- Schleibinger, H., Hott, U., Marchl, D., Braun, P., Plieninger, P., and Rüden, H. (2001). VOC-Konzentrationen in Innenräumen des Großraums Berlin im Zeitraum 1988 - 1999. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* **1/2-2001**.
- Scholz, H. (2000). Mitteilung an Marchl, D. (B.A.U.C.H.) zu den Ergebnissen von Untersuchungen der Innenraumluft im Zeitraum von 1995 bis 2000 durch die GfU. (zitiert nach Schleibinger *et al.*, 2001).

Schweigkofler, M., and Niessner, R. (1999). Determination of Siloxanes and VOC in Landfill Gas and Sewage Gas by Canister Sampling and GC-MS/AES Analysis. *Environ. Sci. Technol.* **33**, 3680-3685.

SEHSC (1995a). EPA DCN 86950000174. One-Month Repeated Dose Inhalation Toxicity Study with Decamethylcyclopentasiloxane in Rats. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1995b). EPA DCN 86950000155. One-Month Repeated Dose Inhalation Toxicity Study with Octamethylcyclotetrasiloxane in Rats. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1995c). EPA DCN 86950000154. Three-Month Repeated Dose Inhalation Toxicity Study with Decamethylcyclopentasiloxane in Rats. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1995d). EPA DCN 86950000153. Three-Month Repeated Dose Inhalation Toxicity Study with Octamethylcyclotetrasiloxane in Rats. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1996a). EPA DCN 86970000385. A 28-Day Inhalation Toxicity and Splenic Antibody Formation Study of Decamethylcyclopentasiloxane (D5) in Rats. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1996b). EPA DCN 86960000517. A Pilot Study for the Determination of 14C-Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) Pharmacokinetics in Fischer 344 Rats Following a single Nose-Only Vapor Inhalation Exposure to 700 PPM 14C-D4. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1996c). EPA DCN 86970000006. An Inhalation Range-Finding Reproductive Toxicity Study of Decamethylcyclopentasiloxane (D5) in the Rat. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1996d). EPA DCN 86960000398. An Inhalation Range-Finding Reproductive Toxicity Study of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in Rats. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1996e). EPA DCN 86970000723. Effects of Octamethylcyclotetrasiloxane on liver size and enzyme induction: A Pilot Feasibility Study. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1996f). EPA DCN 86960000593. In Vitro Percutaneous Absorption of 14C-D5 in Rat Skin. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1996g). EPA DCN 86970000009. In Vivo Percutaneous Absorption of 14C-Decamethylcyclopentasiloxane (D5) in Rat Skin. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1996h). EPA DCN 86960000564. Method Development for the Determination of 14C-Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) Pharmacokinetics in the Male Rat Following Single Nose-Only Vapor Inhalation Exposure. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1996i). EPA DCN 8697000024. Pharmacokinetics of 14C-Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in the Rat Following Single Nose-Only Vapor Inhalation Exposure. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1997a). EPA DCN 8698000037. A Pilot Study to Determine if Classical Inducing Agents Alter the Metabolic Profile of a Single Dose of 14C-Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in Rats. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1997b). EPA DCN 8698000040. A Subchronic Toxicological Evaluation and Splenic Antibody Forming Cell Response in Sheep Erythrocytes Following a 28-day whole body inhalation Exposure with D4 in the Rat. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1997c). EPA DCN 8698000061. An Inhalation Range-Finding Reproductive Toxicity Study of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in Male Rats. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1997d). EPA DCN 8698000017. Clinical Studies on the Respiratory Effects of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4): Mouthpiece and Nasal Exposures. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1997e). EPA DCN 86970000725. Effects of D4 on Liver Enlargement and Enzyme Induction: A Pilot Feasibility Study II. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1997f). EPA DCN 8698000020. Effects of Decamethylcyclopentasiloxane on Hepatic Cytochrom P450 in the Female Fischer 344 Rat. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1997g). EPA DCN 86970000847. Female Rat Inhalation Reproductive Study of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4). *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1997h). EPA DCN 86980000072. Immunological Evaluation of D4 Using 28-Day Exposure in Male and Female Rats. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1997i). EPA DCN 86980000032. Non-Regulated Study: Identification of Major Metabolites of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in Rat Urine. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1997j). EPA DCN 86970000875. Pharmacokinetics of 14C-Octamethylcyclotetrasiloxane in the Rat Following 14 Repeat Daily Nose-Only Vapor Inhalation Exposures to Unlabelled D4 and a Single (Day 15) Exposure to 14C-D4 at Two Dose Levels. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1998a). EPA DCN 86980000163. Absorption of C14-Octamethylcyclotetrasiloxane Using the Flow-Through Diffusion Cell System for In-vitro Dermal Absorption in Human Skin. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1998b). EPA DCN 86980000153. An Inhalation Reproductive Toxicity Study of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in Female Rats Using Multiple Exposure Regimens. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports>.

SEHSC (1998c). EPA DCN 86980000184. An Oral Gavage Study to Compare the Absorption Potential of <sup>14</sup>C-Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in Fischer 344 Rats When Delivered in Various Carriers. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1998d). EPA DCN 86990000015. Clinical Studies on the Immune Effects of Gastrointestinal Exposure to Octamethylcyclotetrasiloxane (D4). *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.as>.

SEHSC (1998e). EPA DCN 86990000017. Evaluation of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1998f). EPA DCN 86990000021. Exposure Assessment for D4, D5 and D6. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1999a). EPA DCN 86990000032. A Two-Generation Inhalation reproductive Toxicity and Developmental Neurotoxicity Study of Decamethylcyclopentasiloxane (D5) in Rats. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1999b). EPA DCN 86990000058. An Inhalation Reproductive Toxicity Study of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in Female Rats Using Multiple and Single-Day Exposure Regimens. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1999c). EPA DCN 84000000002. D4 Rat Uterotrophic Assay. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1999d). EPA DCN 86990000029. Effects of Repeated Whole Body Inhalation Exposure to Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) Vapors on Hepatic Microsomal CYP2B1/2 Induction in Female Fischer 344 Rats: A Dose-Response Study. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1999e). EPA DCN 86000000017. In-vitro human dermal adsorption of decamethylcyclopentasiloxane. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (1999f). EPA DCN 86990000059. Interim Risk Assessment of D4 Reproductive Effects. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2000a). EPA DCN 86010000007. Absorption, Distribution and Elimination of <sup>13</sup>C D4 in Humans after Dermal Administration. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2000b). EPA DCN 86010000010. Determination of both Parent Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) and <sup>14</sup>C-D4 in Female Sprague Dawley and Fischer 344 Rats Following a Single Nose-Only Vapor Inhalation Exposure to 700 ppm D4. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2000c). EPA DCN 8601000008. Evaluation of Decamethylcyclopentasiloxane (D5) as an Inhibitor of Human and Rat Cytochrome P450 Enzymes. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2000d). EPA DCN 8601000009. In Vivo Dermal ADME of C14-D4 in Fischer 344 Rats (to clarify expired air values). *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2000e). EPA DCN 8601000003. Percutaneous Absorption Studies of Neat and Formulated Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in Human Skin/Nude Mouse Model. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2001a). EPA DCN 8802000003. A Two-Generation Inhalation Reproductive Toxicity and Developmental Neurotoxicity Study of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in Rats. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2001b). EPA DCN 8601000001. D5 Inhalation Pharmacokinetic Pilot Study with Respiratory Measurements. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2001c). EPA DCN 8601000004. In-vitro Evaluation of Estrogenicity of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) Using the Human MCF-7 Cell Line. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2001d). EPA DCN 8402000003. In-Vitro Human Cytochrome P450 Metabolism of D4. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2002a). EPA DCN 8403000008. Absorption, Distribution and Elimination of D143-D5 in Humans after Dermal Administration. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2002b). EPA DCN 8403000005. Determination of the Effects of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) on the LH Surge and Levels of Various Sex Hormones in Female Sprague-Dawley Rats. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2002c). EPA DCN 8403000028. Disposition of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in Female Fischer 344 and Sprague-Dawley IGS Rats Following 14 Repeat Nose-Only Vapor Inhalation Exposures and a Single Exposure to 14C-D4 at 700 ppm. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2002d). EPA DCN 8403000006. Effects of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) on Cell Proliferation in the Rat. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2002e). EPA DCN 8403000007. Effects of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) on Liver Size and Hepatic Phase I and Phase II Xenobiotic Metabolizing Enzymes in Rats and Guinea Pigs Following 14-Day Oral Gavage: A Study of Species-Specific Response. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2002f). EPA DCN 8403000027. Single Exposure Pharmacokinetics and Metabolism of 14C-Decamethylcyclopentasiloxane (D5) via Nose-Only Vapor Inhalation. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2003). EPA DCN 8403000026. Absorption of Dodecamethylcyclohexasiloxane (D6) Using the Flow-Through Diffusion Cell System for In Vitro Absorption in Human Skin. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2004). EPA DCN 8404000016. Pharmacokinetics of 14C-D6 in the Rat Following Single Oral Exposure. *Siloxane Research Program*, <http://www.sehsc.com/srp-research-reports.asp>.

SEHSC (2007). SEHSC's Response to the OEHHA Review of D5. [www.arb.ca.gov/toxics/dryclean/sehscletter.pdf](http://www.arb.ca.gov/toxics/dryclean/sehscletter.pdf).

SEHSC (2008a). Exposure Assessment for D4 - Canada. Dow Corning INTERNATIONAL (unpublished).

SEHSC (2008b). Exposure Assessment for D5 - Canada. Dow Corning INTERNATIONAL (unpublished).

SEHSC (2008c). Exposure Assessment for D6 - Canada. Dow Corning INTERNATIONAL (unpublished).

SEHSC (2008d). Submission to Health Canada. Additional Toxicity and Exposure Information for a Screening Health Assessment of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) CAS No. 556-67-2.

SEHSC (2008e). Submission to Health Canada. Additional Toxicity and Exposure Information for a Screening of Health Assessment of Decamethylcyclopentasiloxane (D5) CAS No. 541-02-6.

SEHSC (2009). Key Features of Silicones. <http://www.sehsc.com/versatile.asp>.

Shields, H. C., Fleischer, D. M., and Weschler, C. J. (1996). Comparisons among VOCs Measured in Three Types of U.S. Commercial Buildings with Different Occupant Densities. *Indoor Air* **6**, 2-17.

Siddiqui, W. H., Stump, D. G., Plotzke, K. P., Holson, J. F., and Meeks, R. G. (2007a). A two-generation reproductive toxicity study of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in rats exposed by whole-body vapor inhalation. *Reprod. Toxicol.* **23**, 202-215.

Siddiqui, W. H., Stump, D. G., Reynolds, V. L., Plotzke, K. P., Holson, J. F., and Meeks, R. G. (2007b). A two-generation reproductive toxicity study of decamethylcyclopentasiloxane (D5) in rats exposed by whole-body vapor inhalation. *Reprod. Toxicol.* **23**, 216-225.

Smith, A. L. (2002). Comments on "Determination of low molecular weight silicones in plasma and blood of women after exposure to silicone breast implants by GC/MS". *Anal. Chem.* **74**, 1207; author reply 1208-1209.

Sousa, J. V., McNamara, P. C., Putt, A. E., Machado, M. W., Surprenant, D. C., Hamelink, J. L., Kent, D. J., Silberhorn, E. M., and Hobson, J. F. (1995). Effects of Octamethylcyclotetrasiloxane (OMTCS) on Freshwater and Marine Organisms. *Environ. Toxicol. Chem.* **14**, 1639-1647.

Stiehl, T., Pfordt, J., Ende, M., Effkemann, S., Kruse, R., Bartelt, E., Peuckert, W. (2008). Globale Destillation. II. Anreicherung von „persistenten, bioakkumulierenden, toxischen Substanzen“ und von „sehr persistenten, sehr bioakkumulierenden Substanzen“ in Heringen aus dem Nordatlantik, der Nordsee bzw. der Ostsee. *J. Verbr. Lebensm.* **3**, 1661-5751.

Tobin, J. M., McNett, D. A., Durham, J. A., and Plotzke, K. P. (2008). Disposition of decamethylcyclopentasiloxane in Fischer 344 rats following single or repeated inhalation exposure to <sup>14</sup>C-decamethylcyclopentasiloxane (<sup>14</sup>C-D5). *Inhal. Toxicol.* **20**, 513-531.

U.S.EPA (2009). PBT Profiler. Office of Pollution Prevention and Toxics, U.S. Environmental Protection Agency., <http://www.pbtprofiler.net/default.asp>.

UBA (2008). Vergleichswerte für flüchtige organische Verbindungen (VOC und Aldehyde) in der Innenraumluft von Haushalten in Deutschland. Umweltbundesamt. *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* **51**, 109-112.

UNEP (2001). Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. *United Nations Environment Programme*, <http://chm.pops.int/Convention/tabid/54/language/en-US/Default.aspx#convtext>.

Utell, M. J., Gelein, R., Yu, C. P., Kenaga, C., Geigel, E., Torres, A., Chalupa, D., Gibb, F. R., Speers, D. M., Mast, R. W., and Morrow, P. E. (1998). Quantitative exposure of humans to an octamethylcyclotetrasiloxane (D4) vapor. *Toxicol. Sci.* **44**, 206-213.

Varaprath, S., McMahon, J. M., and Plotzke, K. P. (2003). Metabolites of hexamethyldisiloxane and decamethylcyclopentasiloxane in Fischer 344 rat urine--a comparison of a linear and a cyclic siloxane. *Drug. Metab. Dispos.* **31**, 206-214.

Varaprath, S., Salyers, K. L., Plotzke, K. P., and Nanavati, S. (1998). Extraction of octamethylcyclotetrasiloxane and its metabolites from biological matrices. *Anal. Biochem.* **256**, 14-22.

Varaprath, S., Salyers, K. L., Plotzke, K. P., and Nanavati, S. (1999). Identification of metabolites of octamethylcyclotetrasiloxane (D(4)) in rat urine. *Drug. Metab. Dispos.* **27**, 1267-1273.

Varaprath, S., Seaton, M., McNett, D., Cao, L., and Plotzke, K. P. (2000). Quantitative Determination of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in Extracts of Biological Matrices by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Int. J. Env. Anal. Chem.* **77**, 203-219.

Varaprath, S., Stutts, D. H., and Kozerski, G. E. (2006). A Primer on the Analytical Aspects of Silicones at Trace Levels-Challenges and Artifacts – A Review *Silicon Chem.* **3**, 79-102.

Vergnes, J. S., Jung, R., Thakur, A. K., Barfknecht, T. R., and Reynolds, V. L. (2000). Genetic toxicity evaluation of octamethylcyclotetrasiloxane. *Environ. Mol. Mutagen.* **36**, 13-21.

Wallace, L. A., Pellizzari, E., Hartwell, T., Rosenzweig, M., Erickson, M., Sparacino, C., and Zelon, H. (1984). Personal exposure to volatile organic compounds. I. Direct measurements in breathing-zone air, drinking water, food, and exhaled breath. *Environ. Research* **35**, 293-319.

Wang, R., Moody, R. P., Koniacki, D., and Zhu, J. (2009). Low molecular weight cyclic volatile methylsiloxanes in cosmetic products sold in Canada: Implication for dermal exposure. *Environ. Int.* **35**, 900-904.

Weiss, G., Schmidt, C., Kleinberg, D. L., and Ganguly, M. (1977). Positive feedback of oestrogen on LH secretion in women in neuroleptic drugs. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* **7**, 423-427.

Williams, G. M., and Iatropoulos, M. J. (2002). Alteration of liver cell function and proliferation: differentiation between adaptation and toxicity. *Toxicol Pathol* **30**, 41-53.

Zareba, G., Gelein, R., Morrow, P. E., and Utell, M. J. (2002). Percutaneous absorption studies of octamethylcyclotetrasiloxane using the human skin/nude mouse model. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* **15**, 184-194.

Zhang, J., Falany, J. L., Xie, X., and Falany, C. N. (2000). Induction of rat hepatic drug metabolizing enzymes by dimethylcyclodisiloxanes. *Chem. Biol. Interact.* **124**, 133-147.

## 12 Abkürzungsverzeichnis

3-MC	<u>3</u> -Methyl <u>ch</u> olan <u>th</u> ren
ABZ	<u>A</u> ntikörper <u>b</u> ildende <u>Z</u> ellen
ADI	<u>A</u> verage <u>d</u> aily <u>i</u> ntake (durchschnittliche Tagesaufnahme)
ADX	<u>A</u> dreno <u>e</u> ktomiert
BAUA	<u>B</u> undesanstalt für <u>A</u> rbeitsschutz <u>u</u> nd <u>A</u> rbeitsmedizin
CAR	Humaner <u>k</u> onstitutiver <u>A</u> ndrostan <u>r</u> ezeptor
CAS	<u>C</u> hemical <u>A</u> bstract <u>S</u> ervice
CE	<u>C</u> oume <u>s</u> trol
CES	<u>C</u> entre <u>E</u> uropéene des <u>S</u> ilicones (Verband der europäischen Silikonproduzenten)
CHO	<u>C</u> hinese <u>H</u> amster <u>O</u> varian Cells (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters)
$C_{max}$	<u>M</u> aximale (Plasma-)Konzentration
cVMS	Cyclische <u>v</u> olatile <u>M</u> ethyl <u>s</u> iloxane
D2	<u>D</u> opamin Rezeptor
D3	Siloxan D3 (Hexamethylcyclotrisiloxan)
D4	Siloxan D4 (Octamethylcyclotetrasiloxan)
D5	Siloxan D5 (Decamethylcyclopentasiloxan)
D6	Siloxan D6 (Dodecamethylcyclohexasiloxan)
D7	Siloxan D7 (Tetradecamethylcycloheptasiloxan)
DES-DP	<u>D</u> iethyl <u>s</u> tilbestrol <u>D</u> iphosphat
DMPS	<u>D</u> imethyl <u>p</u> oly <u>s</u> iloxan
E 900	Dimethylpolysiloxan
EE	<u>E</u> thinyl <u>e</u> stradiol
EINECS	<u>E</u> uropean <u>I</u> nventory of <u>E</u> xisting Commercial <u>C</u> hemical <u>S</u> ubstances
EROD	<u>E</u> thoxyresorufin- <u>O</u> - <u>d</u> eethylase
ER $\alpha$	Östrogen <u>r</u> ezeptor <u><math>\alpha</math></u>
ER $\beta$	Östrogen <u>r</u> ezeptor <u><math>\beta</math></u>
F <sub>0</sub>	Elterngeneration
F <sub>1</sub>	Erste Generation der Nachkommen
F <sub>2</sub>	Zweite Generation der Nachkommen
F344	<u>F</u> ischer <u>344</u> Ratte
FSH	<u>F</u> ollikel <u>s</u> timulierendes <u>H</u> ormon
GC	<u>G</u> as <u>c</u> hromatographie

GC-MS	<u>G</u> as <u>c</u> hromatographie- <u>M</u> assens <u>p</u> ektrometrie
GD	<u>G</u> estationstag
HO-D5	<u>H</u> ydroxy- <u>D</u> ecamethylcyclopentasiloxan
i.v.	<u>i</u> ntravenös
KG	<u>K</u> örpergewicht
K <sub>i</sub>	<u>I</u> nhibitions <u>k</u> onstante
L4	Decamethyltetrasiloxan
LC <sub>50</sub>	<u>L</u> etale <u>K</u> onzentration <u>50</u> (Konzentration die bei 50 % der behandelten Tiere zum Tod führt)
LD <sub>50</sub>	<u>L</u> etale <u>D</u> osis <u>50</u> (Dosis, die bei 50 % der behandelten Tiere zum Tod führt)
LDH	<u>L</u> aktat <u>d</u> e <u>h</u> ydrogenase
LH	<u>L</u> uteinisierendes <u>H</u> ormon
LOAEL	<u>L</u> owest <u>o</u> bservable <u>a</u> dverse <u>e</u> ffect <u>l</u> evel (niedrigste Dosis, die eine schädliche Wirkung hervorruft)
LOD	<u>L</u> imit <u>o</u> f <u>d</u> etection (Nachweisgrenze)
LOEC	<u>L</u> owest <u>o</u> bservable <u>e</u> ffect <u>c</u> oncentration (niedrigste Konzentration, die eine Wirkung hervorruft)
log Ka/w	Luft/Wasser-Verteilungskoeffizient
log Kb/a	Blut/Luft-Verteilungskoeffizient
log Kf/b	Fett/Blut-Verteilungskoeffizient
log Ko/a	Octanol/Luft-Verteilungskoeffizient
log Ko/w	Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient
log Koc	Organischer Kohlenstoff/Wasser-Verteilungskoeffizient
IVMS	<u>L</u> ineare <u>v</u> olatile <u>M</u> ethyl <u>s</u> iloxane
MCF-7	Zelllinie aus humanen Brustadenokarzinomzellen ( <u>M</u> ichigan <u>C</u> ancer <u>F</u> oundation)
MMQ	Zelllinie aus Prolaktin-sezernierenden Hypophysenvorderlappenadenomzellen der Ratte
MNCL	<u>M</u> ono <u>n</u> ukleäre Zell- <u>L</u> eukämie
MOE	<u>M</u> argin <u>o</u> f <u>E</u> xposure (Abstand zwischen der täglichen Aufnahme und der Dosis bei der eine schädliche Wirkung zu erwarten ist)
NADPH	<u>N</u> icotinamid <u>a</u> denin <u>d</u> inukleotid <u>p</u> hosphat
NILU	<u>N</u> orsk <u>I</u> nstitut for <u>L</u> uffforskning (Norwegisches Luftforschungsinstitut)
NK-Zellen	<u>N</u> atürliche <u>K</u> illerzellen

NOEC	<u>N</u> o <u>o</u> bserved <u>e</u> ffect <u>c</u> oncentration (höchste Konzentration, die keinen Effekt hervorruft)
NOEL	<u>N</u> o <u>o</u> bserved <u>e</u> ffect <u>l</u> evel (höchste Dosis, die keinen Effekt hervorruft)
NV	<u>N</u> icht <u>v</u> erfügbar
OECD	<u>O</u> rganisation for <u>E</u> conomic <u>C</u> ooperation and <u>D</u> evelopment (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)
OEHHA	<u>O</u> ffice of <u>E</u> nvironmental <u>H</u> ealth <u>H</u> azard <u>A</u> ssessment (Kalifornische Gesundheitsschutzbehörde)
OVX	<u>O</u> vare <u>k</u> tomiert
PB	<u>P</u> henob <u>a</u> rbital
PBPK	<u>P</u> hysiologisch <u>b</u> asiertes <u>p</u> harmakok <u>i</u> netisches Modell
PBT	<u>P</u> ersistenz <u>B</u> ioakkumulation <u>T</u> oxizität
PDMS	<u>P</u> olydi <u>m</u> ethyl <u>s</u> iloxan
PEMS	<u>P</u> oly <u>e</u> ther <u>m</u> ethyl <u>s</u> iloxane
PND	<u>P</u> ost <u>n</u> ataltag
POP	<u>P</u> ersistent <u>O</u> rganic <u>P</u> olutant (persistenter organischer Schadstoff)
PROD	<u>P</u> entoxy <u>r</u> esorufin- <u>O</u> - <u>d</u> ealkylase
PR $\alpha$	<u>P</u> rogesteron <u>r</u> ezeptor $\alpha$
PR $\beta$	<u>P</u> rogesteron <u>r</u> ezeptor $\beta$
SAP	<u>A</u> lkaline <u>P</u> hosphatase im <u>S</u> erum
SCE	<u>S</u> ister <u>C</u> hromatid <u>E</u> xchange (Schwesterchromatidaustausch)
SD	<u>S</u> prague- <u>D</u> awley Ratte
SEHSC	<u>S</u> ilicones <u>E</u> nvironmental, <u>H</u> ealth and <u>S</u> afety <u>C</u> ouncil (Verband der nordamerikanischen Silikonproduzenten)
THF	<u>T</u> etrahydro <u>f</u> uran
Tk <sup>+/-</sup>	<u>T</u> hymidin- <u>K</u> inase
t <sub>max</sub>	Zeitpunkt der <u>m</u> aximalen (Plasma-)Konzentration
UDPGT	<u>U</u> ridindiphosphatglucuronyl <u>t</u> ransferase
UNEP	<u>U</u> nited <u>N</u> ations <u>E</u> nvironment <u>P</u> rogramme (Umweltorganisation der Vereinten Nationen)
VMS	<u>V</u> olatile <u>M</u> ethyl <u>s</u> iloxane
VOC	<u>V</u> olatile <u>o</u> rganic <u>c</u> ompounds (flüchtige organische Substanzen)
vPvB	<u>V</u> ery <u>p</u> ersistent, <u>v</u> ery <u>b</u> ioaccumulable (sehr persistent, sehr bioakkumulierbar)
$\alpha$ -ERKO	Östrogenrezeptor $\alpha$ - <u>K</u> nock- <u>o</u> ut
$\gamma$ GT	<u>G</u> amma- <u>G</u> lutamyl <u>t</u> ransferase

## 13 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Technische Herstellung von Siloxanen durch Hydrolyse von Dichlordimethylsilan mit anschließender Polymerisierung.....	8
Abbildung 2	Anteilige Verwendung von flüssigen Silikonem (Daten für Westeuropa (CES, 2009a).....	9
Abbildung 3	Siloxane in der Außenluft in ng/m <sup>3</sup> (Mittelwerte; DK, Dänemark, n=4; Farøer, n=1; FI, Finnland, n=1; IL, Island, n=5; NO, Norwegen, n=3; SE1, Schweden, n=9; SE2, Schweden, n=6); A: (Kaj <i>et al.</i> , 2005b), B: (Kaj <i>et al.</i> , 2005a).....	27
Abbildung 4	Möglicher Mechanismus der Bildung von D4 durch Reaktion von Wasser mit Polydimethylsiloxanen (PDMS) der stationären Phase während der GC-Analytik (Varaprath <i>et al.</i> , 2006). ....	40
Abbildung 5	Metabolismus von Octamethylcyclotetrasiloxan in Fischer 344 Ratten (Varaprath <i>et al.</i> , 1999).....	42
Abbildung 6	Metabolismus von Decamethylcyclopentasiloxan in Fischer 344 Ratten (Varaprath <i>et al.</i> , 2003).....	43
Abbildung 7	Vermuteter Metabolismus von Octamethylcyclotetrasiloxan im Menschen (Reddy <i>et al.</i> , 2003). ....	44
Abbildung 8	Experimentelles Design zur Erfassung der Inhibition der präovulatorischen LH-Ausschüttung durch D4 in weiblichen Sprague Dawley Ratten (Quinn <i>et al.</i> , 2007a).....	77
Abbildung 9	Systemische Exposition einer Frau (69 kg KG) gegenüber Siloxanen aus Kosmetika .....	82
Abbildung 10	Vergleichende Darstellung der zeitlichen Abläufe von Menstruations- und Östruszyklus in Menschen und Ratten (nach Emanuele <i>et al.</i> , 2002). ....	91

## 14 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Volatile cyclische Siloxane mit der allgemeinen Struktur $[-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{O}]_n$ , ( $n=3-7$ ). .....	6
Tabelle 2	Physikalisch-chemische Eigenschaften von volatilen Cyclosiloxanen (Kanada, 2008a; Kanada, 2008b; Kanada, 2008c).....	7
Tabelle 3	Anwendungsbereiche und Einsatz von verschiedenen cyclischen Siloxanen (modifiziert nach Kaj <i>et al.</i> , 2005b). .....	10
Tabelle 4	Siloxangehalte in verschiedenen Umweltkompartimenten in nördlichen Ländern (Dänemark, Färøer Inseln, Finnland, Island, Norwegen und Schweden) (Kaj <i>et al.</i> , 2005b).....	12
Tabelle 5	Verteilungswege von D4 – D6 nach Eintrag in verschiedene Umweltkompartimente (Kanada, 2008a; Kanada, 2008b; Kanada, 2008c).13	
Tabelle 6	Stabilität der Siloxane D4, D5 und D6 in verschiedenen Umweltkompartimenten (modifiziert nach Kanada, 2008a; Kanada, 2008b; Kanada, 2008c) und Einstufungskriterien für eine Identifikation als persistente organische Umweltschadstoffe. ....	14
Tabelle 7	Ökotoxizitätsdaten für D4 (U.S. EPA, 2005; Sousa <i>et al.</i> , 1995, zitiert und abgewandelt von Kaj <i>et al.</i> , 2005a).....	16
Tabelle 8	Gegenüberstellung der durch den PBT-Profilier der EPA (U.S. EPA, 2009) ermittelten Biokonzentrationsfaktoren (BCF) sowie der chronischen Toxizitätskonzentrationen (ChV) in Fischen und der Wasserlöslichkeit von Siloxanen. ....	17
Tabelle 9	Konzentration ( $\mu\text{g/g}$ ; Median und Konzentrationsbereich) und Nachweisfrequenz (%) von cyclischen Siloxanen in Schnullern / Saugern für Säuglinge (modifiziert nach Horii und Kannan, 2008).....	21
Tabelle 10	Konzentration ( $\mu\text{g/g}$ ; Median und Konzentrationsbereich) und Nachweisfrequenz (%) von cyclischen Siloxanen in Kosmetik und Körperpflegeprodukten (modifiziert nach Horii und Kannan, 2008). ....	23
Tabelle 11	Siloxankonzentrationen in Körperpflegeprodukten (modifiziert nach Wang <i>et al.</i> , 2009). ....	25
Tabelle 12	Konzentration ( $\mu\text{g/g}$ ; Median und Konzentrationsbereich) und Nachweisfrequenz (%) von cyclischen Siloxanen in Haushaltsgegenständen und Reinigungsmitteln (modifiziert nach Horii und Kannan, 2008). ....	26
Tabelle 13	Siloxane in der Raumluft von Wohnräumen in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . ....	31
Tabelle 14	Nachweis von D4 und D5 in Büro- und Geschäftsgebäuden mit unterschiedlich hoher Anzahl an Arbeitnehmern pro Fläche in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .....	32
Tabelle 15	Siloxane in der Luft von deutschen Bürogebäuden. ....	33
Tabelle 16	Siloxangehalte in der Innenraumluft in Kindergärten und Schulen in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . ....	35
Tabelle 17	Messung von Siloxangehalten in der Innenraumluft von 28 Diskotheken in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Heitmann, 2009). ....	36

Tabelle 18	Metabolitenprofil von Octamethylcyclotetrasiloxan (D4) im Urin von Fischer 344 Ratten nach intravenöser Applikation von 14C-D4 (Varaprath <i>et al.</i> , 1999).....	41
Tabelle 19	Gewebekonzentrationen ( $\mu\text{g/g}$ ) in weiblichen Ratten ( $n = 4 - 6$ ) nach einmaliger oder wiederholter inhalativer Exposition gegenüber 160 ppm ( $2\ 400\ \text{mg/m}^3$ ) 14C-Decamethylcyclopentasiloxan (D5) (SEHSC, 2007). ..	49
Tabelle 20	Verhältnisse von Leber- zu Körpergewicht in Fischer 344 Ratten, die über einen Zeitraum von 28 Tagen für 6 h/Tag an 5 Tagen/Woche inhalativ gegenüber D4 exponiert waren (Klykken <i>et al.</i> , 1999).....	51
Tabelle 21	Zunahme (Leber, Lunge) bzw. Abnahme (Schilddrüse) der Organgewichte in Fischer 344 Ratten nach 3-monatiger inhalativer Exposition gegenüber D5 (Burns-Naas <i>et al.</i> , 1998b). .....	52
Tabelle 22	Zusammenfassung der Enzymaktivitäten in Lebermikrosomen von Fischer 344 Ratten nach 28-tägiger inhalativer Exposition gegenüber D4 (McKim <i>et al.</i> , 1998).....	53
Tabelle 23	Histopathologische Befunde im Respirationstrakt von männlichen und weiblichen Fischer 334 Ratten nach 3-monatiger inhalativer Exposition gegenüber D4 (Burns-Naas <i>et al.</i> , 2002).....	55
Tabelle 24	Histopathologische Befunde in Lungen und Nasenhöhlen von Fischer 344 Ratten nach einmonatiger inhalativer Exposition gegenüber D5 (Burns-Naas <i>et al.</i> , 1998a).....	56
Tabelle 25	Histopathologische Befunde in Lungen von Fischer 344 Ratten nach 3-monatiger inhalativer Exposition gegenüber D5 (Burns-Naas <i>et al.</i> , 1998b). .....	57
Tabelle 26	Histopathologische Befunde nach inhalativer Exposition von Sprague-Dawley Ratten gegenüber D5 (6 h/Tag; ca. 90 Tage) im Rahmen einer 2-Generationen Reproduktionsstudie (Siddiqui <i>et al.</i> , 2007b). .....	58
Tabelle 27	Zusammenfassung der Reproduktionsparameter nach inhalativer Exposition von weiblichen Sprague-Dawley Ratten ( $n = 60$ ) gegenüber D4 während der Fertilisationsphase (3 Tage vor der Verpaarung bis Gestationstag 3) des Reproduktionszyklus (modifiziert nach Meeks <i>et al.</i> , 2007).....	64
Tabelle 28	Uterustumoren in weiblichen Fischer 344 Ratten nach 12-monatiger Exposition gegenüber D5 mit anschließender 12-monatiger Erholungsphase (Dow Corning Corporation, 2005).....	71
Tabelle 29	Statistische Auswertung der Inzidenzen von uterinen Neoplasmen in weiblichen Fischer 344 Ratten ( $n = 20/\text{Dosis}$ ) nach 12-monatiger inhalativer Verabreichung von D5 mit anschließender 12-monatiger Erholungsphase.	72
Tabelle 30	Uterustumoren in weiblichen Fischer 344 Ratten nach 24-monatiger Exposition gegenüber D5 (Dow Corning Corporation, 2005).....	73
Tabelle 31	Statistische Auswertung der Inzidenzen von uterinen Neoplasmen in weiblichen Fischer 344 Ratten ( $n = 60/\text{Dosis}$ ) nach 24-monatiger inhalativer Verabreichung von D5. ....	73
Tabelle 32	Tägliche dermale Exposition ( $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ) gegenüber cyclischen Siloxanen aus hoch belasteten Kosmetika (modifiziert nach Wang <i>et al.</i> , 2009).....	81

Tabelle 33	Schätzungen zur maximalen täglichen Aufnahme von flüchtigen Siloxanen über die Umwelt und die Nahrung (in µg/kg Körpergewicht) in Abhängigkeit vom Lebensalter (modifiziert nach Kanada, 2008a; Kanada, 2008b; Kanada, 2008c).....	84
Tabelle 34	Geschätzte durchschnittliche tägliche Aufnahme (average daily dose, ADD, µg/kg KG) von cyclischen Siloxanen in verschiedenen Gruppen von Arbeiterinnen und Arbeitern der Siloxan-produzierenden oder -verarbeitenden Industrie sowie in beruflichen Anwendern (Friseure / Kosmetiker) durch Inhalation (modifiziert nach SEHSC, 1998f).....	87
Tabelle 35	Tägliche Gesamtexposition (µg/kg KG) einer weiblichen Arbeiterin in der Hautpflegeindustrie mit zusätzlicher Belastung durch den Gebrauch von Antitranspirants und Haar- und Hautpflegemitteln mit hohem Siloxangehalt (modifiziert nach SEHSC, 1998f).....	88
Tabelle 36	Gegenüberstellung des Menstruationszyklus in Frauen und des Östruszyklus in Sprague-Dawley und Fischer 344 Ratten (modifiziert nach CES, 2005). .....	92
Tabelle 37	Berechnete MOEs für verschiedene Bevölkerungsgruppen bezüglich inhalativer Exposition gegenüber D4 im Menschen und Reprotoxizität im Nager (SEHSC, 1999f). .....	93

## 15 Anhang

**Tabelle A 1** Übersicht über Untersuchungen zur Disposition und Toxizität von D4 (modifiziert und erweitert nach Lassen *et al.*, 2005).

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
<b>Metabolismus</b>							
Nicht-regulierte Studie: Identifizierung von Metaboliten von <sup>14</sup> C-D4 im Urin	Intravenös	Ratte (♀,♂), Fischer 344	unbekannt	Einmalig	Metabolisierung über Ringöffnung und Demethylierung (Oxidation und Hydrolyse). Hauptmetaboliten (75-85 % der Radioaktivität): Dimethylsilandiol (Me <sub>2</sub> Si(OH) <sub>2</sub> ) und Methylsilantriol (MeSi(OH) <sub>3</sub> ). Weitere Metaboliten: MeSi(OH) <sub>2</sub> -O-Si(OH) <sub>3</sub> , MeSi(OH) <sub>2</sub> -O-Si(OH) <sub>2</sub> Me, MeSi(OH) <sub>2</sub> -O-Si(OH)Me <sub>2</sub> , Me <sub>2</sub> Si(OH)-O-Si(OH)Me <sub>2</sub> und Me <sub>2</sub> Si(OH)-O-SiMe <sub>2</sub> -O-Si(OH)Me <sub>2</sub> . Kein D4 (Muttersubstanz) im Urin vorhanden.	Nicht relevant	(SEHSC, 1997i)
Metabolismus	Intravenös	Ratte (♀,♂), Fischer 344, 4 ♀ + 4 ♂	70 mg/kg D4, <sup>14</sup> C-D4 mit D4 verdünnt auf 50 µCi	Einmalig	Kein unverändertes D4 im Urin. Zwei Hauptmetaboliten (75-80 % der gesamten Radioaktivität): Dimethylsilandiol (Me <sub>2</sub> Si(OH) <sub>2</sub> ; 30-50 %) und Methylsilantriol (MeSi(OH) <sub>3</sub> ; 30-38 %). Weitere Metaboliten: Tetramethyldisiloxan-1,3-diol (Me <sub>2</sub> Si(OH)-O-Si(OH)Me <sub>2</sub> ; 2-10 %), Hexamethyltrisiloxan-1,5-diol (Me <sub>2</sub> Si(OH)-OSiMe <sub>2</sub> -OSi(OH)Me <sub>2</sub> ; 1 %), Trimethyldisiloxan-1,3,3-triol (MeSi(OH) <sub>2</sub> -O-Si(OH)Me <sub>2</sub> ; 4-8 %), Dimethyldisiloxan-1,1,3,3-tetrol (MeSi(OH) <sub>2</sub> -O-Si(OH) <sub>2</sub> Me; 2-6 %) und Dimethyldisiloxan-1,1,1,3,3-pentol (Si(OH) <sub>3</sub> -O-Si(OH) <sub>2</sub> -Me; 8-10 %). Reaktionsmechanismus für Metabolisierung beruht auf Oxidation einer CH <sub>3</sub> -Gruppe mit anschließender Umlagerung, Hydrolyse und Ringöffnung. Weitere Oxidations- und Hydrolyseschritte folgen. Oxidation vermutlich enzymabhängig.	Nicht relevant	(Varapraath <i>et al.</i> , 1999)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
<i>In vitro</i> CYP450 Metabolismus von <sup>14</sup> C-D4	<i>In vitro</i>	Humane Lebermikrosomen Lebermikrosomen von Ratten ohne bzw. mit Induktion durch Phenobarbital. Rekomb. humane CYP-Enzyme	1, 2, 3, 5 und 10 µM <sup>14</sup> C-D4. Proteinkonzentration: 0.01-1 mg/ml.	Inkubation: 1-120 min	Inkubation mit humanen Lebermikrosomen sowie Rattenlebermikrosomen führt zur Bildung eines Metaboliten „M8“ (~ 10 % der Dosis). Bildung nur proportional zur Substratmenge, nicht abhängig von Inkubationszeit oder Proteinkonzentration. Inkubation mit Phenobarbital-induzierten Rattenlebermikrosomen führt zur Bildung von > 8 verschiedenen Metaboliten „M1-M8“. „M8“ = Hauptmetabolit. Bildung von anderen Metaboliten abhängig von Protein-konzentration und Inkubationszeit. Inkubation mit rekombinanten humanen CYP-Enzymen zeigt Bildung von „M5“ und „M8“ durch CYP2B6 und Bildung von „M8“ durch CYP3A4.	Nicht relevant	(SEHSC, 2001d)
<b>Toxikokinetik</b>							
Pilot Studie: Toxikokinetik	Inhalation, „nose-only“	Ratte (♂), Fischer 344	700 ppm <sup>14</sup> C-D4 (~50 µCi)	6 h	Absorption: 6,53 % der Radioaktivität. Höchste Konzentration an Radioaktivität im Lungengewebe. Maximale Konzentrationen in Blut, Plasma und Gewebe zum Ende der Exposition. Eliminationsrate gleich für Radioaktivität aus Geweben und Plasma mit Ausnahme von perirenalem Fettgewebe und Lunge. Eliminationsrouten: Abgeatmete Luft, renale oder fekale Exkretion.	Nicht relevant	(SEHSC, 1996b)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Methodenentwicklung: Toxikokinetik von <sup>14</sup> C-D4	Inhalation, „nose-only“	Ratte (♂), Fischer 344, 42 Tiere	700 ppm <sup>14</sup> C-D4	6 h	<p>Absorption: 5,63 % der Dosis.  <math>t_{max}</math> (Blut) = 1 h; <math>t_{max}</math> (Plasma) = 3 h;  <math>t_{max}</math> (Fettgewebe) = 12 h; <math>t_{max}</math> (Dickdarm) = 6 h; <math>t_{max}</math> (alle anderen Gewebe) = 0 h nach Expositionsende.                      Höchste Konzentrationen im Fettgewebe, niedrigste in Augen, Hoden, Muskeln und Milz; generell gute Verteilung der Radioaktivität in alle Gewebe.                      Elimination aus allen Geweben (außer Fett) vergleichbar mit Elimination aus Plasma.                      Wiederfindung: 104±3,65 % der aufgenommenen Dosis;                      Urin: 47,01±2,49 %, Feces: 12,33±0,95 %, Atemluft: 30,68±2,26 %; CO<sub>2</sub>: 1,83±0,21 %, Käfig: 0,97±0,26 %, Kadaver: 10,56±0,53 %.                      Schnelle Elimination über Lunge: 16,71±0,63 % der absorbierten Dosis im Intervall 0-1 h (<math>k_e = 3,432±0,129</math> mg D4/h) und 26,37 % im Intervall 0-9 h.                      Ebenfalls schnelle Elimination über Urin: 38,93 % der Dosis (von insg. 47,01 %) in 0-48 h.                      Exkretion über Feces langsamer.                      Kein <sup>14</sup>C-D4 in Urin, etwas in Feces.                      Exkretion polarer Metaboliten in Urin und Feces.</p>	Nicht relevant	(SEHSC, 1996h)
Toxikokinetik von <sup>14</sup> C-D4	Inhalation, „nose-only“	Ratte (♀,♂), Fischer 344, 50 ♀ + 50 ♂ / Dosisgruppe	7 und 700 ppm	14 Tage, 6 h/Tag D4, dann einmalig 6 h <sup>14</sup> C-D4	<p>Ausmaß der Absorption gering (4,38 – 6,14 %) und unabhängig von Geschlecht und Dosis.                      Gute Verteilung in Gewebe, v.a. in Fett.                      Elimination über die Atemluft (25,9 – 35,4 %; Muttersubstanz) oder metabolisiert über Urin (37,4 – 40 %) und Feces (12,6 – 19,1 %) sowie als CO<sub>2</sub> (2,06 – 4,54 %).                      Elimination der Radioaktivität aus Geweben (Ausnahme: Fett) und Plasma multiphasisch, mit schneller initialer Elimination 0-24 h und langsamer terminaler Elimination.                      Nach 168 h 6,53 – 8,50 % der Radioaktivität in Kadavern.                      Schwacher dosisabhängiger Effekt auf Elimination (♀) (Erhöhte Elimination über Atemluft bei hohen Dosen), der auf eine Sättigung des Metabolismus bei höheren Dosen hinweist.</p>	Nicht relevant	(SEHSC, 1996i)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Toxikokinetik von <sup>14</sup> C-D4	Inhalation, „nose-only“	Ratte (♀,♂), Fischer 344	7 und 700 ppm	14 Tage, 6 h/Tag D4, dann einmalig 6 h <sup>14</sup> C-D4	Absorption und Elimination ähnlich wie nach einmaliger Exposition. Eliminationsrate der Radioaktivität aus Geweben ebenso schnell wie aus Plasma, mit Ausnahme von Fettgewebe und Lunge. Schwacher dosisabhängiger Effekt auf Elimination (♀) (Erhöhte Elimination über Atemluft), der auf eine Sättigung des Metabolismus bei höheren Dosen hinweist.	Nicht relevant	(SEHSC, 1997j)
Orale Absorption in Abhängigkeit von der Träger-substanz	Oral	Ratte (♀,♂), Fischer 344	300 mg/kg <sup>14</sup> C-D4, unterschiedl. Carrier	Einmalig	Absorption nimmt in Abhängigkeit von der Trägersubstanz in folgender Reihenfolge ab: Maiskeimöl - reines D4 - Simethicon (PDMS). Hauptexkretionsweg für Radioaktivität, unabhängig von Carrier: Feces.	Nicht relevant	(SEHSC, 1998c)
Toxikokinetik	Inhalation, „nose-only“	Ratte (♀,♂), Fischer 344 (F-344) und Sprague-Dawley (SD)	700 ppm	6 h	In F-344 Ratten wird ein signifikant höherer Anteil an Radioaktivität (8.3±0.44 %) als in SD Ratten (5.9±0.26 %) gefunden. Die Ausscheidung der Radioaktivität erfolgt vergleichbar in beiden Spezies über Urin (~30 %), Feces (~20 %) und Atemluft (~25 %). Im Vergleich zu SD liegt bei F-344 ein größerer Anteil der Radioaktivität als Metaboliten vor, während SD mehr unverändertes D4 aufweisen. Der Anteil an unverändertem D4 im Fettgewebe ist bei beiden Spezies gleich, während die Gehalte in anderen Organen große Unterschiede aufweisen. Unterschiede in der Kinetik lassen auf wichtige biochemische Unterschiede, die zu einer verminderten Metabolisierung von D4 in ♀ SD Ratten führen, schließen.	Nicht relevant	(SEHSC, 2000b)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Toxikokinetik von <sup>14</sup> C-D4 nach einmaliger oder multipler Exposition	Inhalation, „nose-only“	Ratte (♀,♂), Fischer 344, 4-5 ♀ + 4-5 ♂ / Dosisgruppe und Expositionsart	7, 70 und 700 ppm	Einmalig 6 Stunden oder 14 Tage 6 h/Tag D4, dann einmalig <sup>14</sup> C-D4	Retention: 5 – 6 % der inhalierten Dosis. Maximale Radioaktivität in Plasma und Geweben (außer Fett) 0 – 3 h nach Expositionsende. Im Fettgewebe nach 24 h mit viel langsamerer Elimination als aus anderen Geweben. Fett dient als Depot für D4. Metaboliten im Urin: Dimethylsilandiol und Methylsilantriol sowie fünf weitere Metaboliten. Schnelle Elimination während der ersten 24 Stunden danach langsame Elimination (> LOD nach 168 h).	Nicht relevant	(Plotzke <i>et al.</i> , 2000)
Toxikokinetik	Inhalation, „nose-only“	Ratte (♀), Fischer 344 (F-344) und Sprague-Dawley (SD)	700 ppm	14 Tage 6 h/Tag D4, dann einmalig <sup>14</sup> C-D4	Gleichbleibende Plasmalevel (8,4 µg/g D4) in SD über ganze Studie, F-344: initial 7,1 µg/g, dann niedrigerer Steady-State. Absorption ( <sup>14</sup> C-D4): 8,8±0,96% (F-344) und 6,8±0,33% (SD) der Dosis. Exkretion über Urin (~38 %), Feces (~14 %) und Atemluft (~19 %). Ähnliche Konzentrationen in Leber, Lunge, Feces und Atem im Gegensatz zu Fettgewebe und Urin. SD zeigen verminderte Metabolisierungsrate im Vergleich zu F-344 mit mehr unverändertem D4 in Geweben und Blut und weniger demethylierten Metaboliten im Urin	Nicht relevant	(SEHSC, 2002c)
Toxikokinetik im Menschen; Effekte auf immunologische Parameter, Blutchemie und pulmonale Faktoren	Inhalation, Exposition über Mundstück oder nasal	Mensch	10 ppm (122 µg/l)	1 h	Im Durchschnitt 12 % der Dosis aufgenommen. Die maximale Plasmakonzentration erreicht 78 ng/ml. Nach Beendigung der Exposition folgt eine schnelle Elimination aus dem Plasma (25 ng/ml nach 6 h und 4 ng/ml nach 24 h). Kein Einfluss auf Blutchemie. Keine immunotoxischen oder proinflammatorischen / adjuvanten Effekte.	Nicht relevant	(SEHSC, 1997d)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Toxikokinetik im Menschen	Inhalation über Mundstück oder durch Nase	Mensch, 12 Freiwillige	10 ppm	1 h, abwechselnd Ruhe und Bewegung	Keine Änderung der Lungenfunktion. Schnelle, nicht-lineare Blut-Clearance ( $t_{1/2}(1) = 30$ min; $t_{1/2}(2) = 330$ min). Massentransferkoeffizient für D4 von Lungenluft ins Blut: $5,7 \times 10^{-5}$ . Mittlere Aufnahme (Mundstück und Nase): 12 % der Dosis. Aufnahme sinkt während Belastung, da höhere Atemfrequenz. Schnelle Abgabe von ~24 % der aufgenommenen Dosis über Atemluft.	Nicht relevant	(Utell et al., 1998)
<b>Dermale Absorption</b>							
Dermale Toxikokinetik von $^{13}\text{C}$ -D4 im Menschen	Dermal, Achselhaut	Mensch, (3♀ + 3♂)	1,4 g (♂), 1 g (♀)	1, 2, 4, 6 und 24 h	Zu allen Zeitpunkten (1, 2, 4, 6 h) signifikant über Hintergrund erhöhte Konzentrationen an D4 in Blut, Plasma und Atemluft. Nach Expositionsende schneller Abfall der gemessenen Konzentrationen. Signifikant höhere Konzentrationen in Blut und Plasma von ♀ Probanden im Vergleich zu ♂ Probanden.	Nicht relevant	(SEHSC, 2000a)
In vitro dermale Absorption, Durchfluss-Diffusionszelle	In vitro, perkutan	Menschliche Haut	Reines D4 und D4 in Rezeptur (Anti-transpirant)	24 h	Absorption von $0,5 \pm 0,07$ % des reinen D4 (91,6 % Recovery). Absorption von $0,49 \pm 0,18$ % des D4 aus Rezeptur (103,2 % Recovery). Der Hauptanteil der Dosis wurde in der Umgebungsluft (Aktivkohlefilter) gefunden.	Nicht relevant	(SEHSC, 1998a)
Perkutane Absorption, Menschliche Haut / Nacktmaus Modell	Perkutan; Humanhaut - Nacktmaus-Modell	Menschliche Haut auf Nacktmäuse transplantiert	Reines D4 und D4 in Rezeptur	24 h	Hauptteil der Dosis ( $94,59 \pm 12,28$ %) von der Applikationsstelle evaporiert. Durchschnittlich $1,09 \pm 0,46$ % der Dosis absorbiert. 0,02 % der Dosis verbleiben in der Haut (nach 24 h). Von der absorbierten Dosis werden 42 % über die Atemwege und 49 % über Urin und Feces eliminiert. Keine Akkumulation in Fettgewebe der Haut. Verteilung in der Haut: Epidermis 61 %, Dermis 29 % und Unterhautfettgewebe 10 %.	Nicht relevant	(SEHSC, 2000e)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Perkutane Absorption, 14C-D4, semi-okklusiv	Perkutan	Ratte (♀), Fischer 344, 12/Dosis, 4/Gruppe	Topische Applikation von 2, 4,8, und 10 mg/cm <sup>2</sup>	1, 6 und 24 h	Hauptteil der Dosis innerhalb 6 h von Applikationsort verdampft. Innerhalb von 24 h 0,609±0,086 %, 0,567±0,053 % und 0,756±0,081 % der applizierten Dosis absorbiert. Signifikante Abnahme der prozentualen Absorption über die Zeit. Abwaschen exponierter Haut nach 24 Stunden reduziert Exposition signifikant.	Nicht relevant	(SEHSC, 2000d)
Perkutane Absorption von 14C-D4 durch menschliche Haut / Nacktmaus Modell	Perkutan; Humanhaut - Nacktmaus-Modell	Menschliche Haut transplantiert auf Nacktmäuse (n = 4)	15,7 mg/cm <sup>2</sup>	24 h	Hauptteil der Dosis (94,59±12,28 %) von der Applikationsstelle evaporiert. Durchschnittlich 1,09±0,46 % der Dosis absorbiert. 0,02 % der Dosis verbleiben in der Haut (nach 24 h). Von der absorbierten Dosis werden 42 % über die Atemwege und 49 % über Urin und Feces eliminiert. Keine Akkumulation in Fettgewebe der Haut.	Nicht relevant	(Zareba et al., 2002)
In vitro und in vivo perkutane Absorption von 14C-D4	In vitro: perkutan, Durchflusszelle; In vivo: perkutan	In vitro: humane Haut In vivo: Ratte (♀), Fischer 344	In vitro: 10,7 (reines D4) und 9,5 mg/cm <sup>2</sup> (Anti-transpirant) In vivo: 2, 4,8 und 10 mg/m <sup>2</sup> .	24 h	Durchflusszelle: ~90 % der Dosis verflüchtigt sich direkt von Haut. Nur 0,5 % der Dosis werden aufgenommen, wovon >90 % in der Haut verbleiben. Ratte: Hauptanteil der Dosis verflüchtigt sich sofort; es werden nur ca. 1 % absorbiert wovon ca. 60 % in den Organismus aufgenommen werden. Der in der Haut verbleibende Anteil diffundiert zum Teil an die Hautoberfläche zurück, wo er ebenfalls in die Umgebungsluft abgegeben wird. ≤ 0,5 % der Dosis erreichen systemische Kompartimente.	Nicht relevant	(Jovanovic et al., 2008)

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
<b>PBPK – Physiologisch basierte pharmakokinetische Modelle</b>							
Physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell (PBPK)	Inhalation, „nose-only“	Ratte (♀,♂), Fischer 344, 4-5 ♀ + 4-5 ♂/Dosisgruppe und Expositionsart	7, 70 und 700 ppm	Einmalig 6 h oder 14 Tage 6 h/Tag D4, dann einmalig <sup>14</sup> C-D4	Niedriger Blut:Luft Verteilungskoeffizient ( $\log K_{b:a} \sim 0,9$ ) und hoher Fett:Blut Verteilungskoeffizient ( $\log K_{f:b} \sim 550$ ). Initial schnelles Abatmen von D4 nach Ende der Exposition gefolgt von langsamerer Redistribution aus Depots in Fett und Geweben (Leber, Lunge, Chlyomikronen-ähnlicher Transporter-Pool im Blut, zweites Fettkompartiment). Außerdem Induktion von D4-metabolisierenden Enzymen bei 700 ppm mit in Modell aufgenommen. Trotz hoher Lipophilie aufgrund der hohen hepatischen und pulmonalen Clearance keine Akkumulation von D4 zu erwarten.	Nicht relevant	(Andersen <i>et al.</i> , 2001)
Physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell (PBPK) mit unterschiedl. Resorptionsrouten	Inhalation, dermal, oral, i.v.	Inhalativ: s. Plotzke <i>et al.</i> , 2000; dermal + oral: Ratte (♀), Fischer 344; i.v.: Ratte (♀,♂), Sprague-Dawley, 10 ♀ + 10 ♂/Dosisgruppe	Inhalativ: s. Plotzke <i>et al.</i> , 2000; dermal: 5, 12 oder 25 mg / 2,5 cm <sup>2</sup> ; oral: 300 mg/kg i.v.: 7 mg/kg	Inhalativ: s. Plotzke <i>et al.</i> , 2000; dermal: 24 h oral + i.v.: einmalig	Pharmakokinetik von D4 ähnlich nach inhalativer und dermaler Aufnahme, aber verschieden zu i.v. oder oraler Zufuhr.	Nicht relevant	(Sarangapani <i>et al.</i> , 2003)
Physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell (PBPK) für inhalative und orale Aufnahme	Inhalation, Ganzkörper - oral (Schlundsonde)	Inhalativ: Ratte (♂), Fischer 344, 2 / Gruppe; oral: Ratte (♂), Fischer 344	Inhalativ: 19, 51, 155, 315, 580, 730, 925 und 1020 ppm; oral: 10, 50, 100, 200 und 300 mg/kg D4 in Maiskeimöl	Inhalativ: 6,7 h; oral: einmalig	Für inhalative Absorption beste Ergebnisse, wenn präsystemische Clearance durch metabolische Kapazität des Epithels des Atmungsapparats in Modell einbezogen wird. Orale Aufnahme am besten durch langsame Resorption aus Darm und zusätzliche extrahepatische Clearance über die Atemwege charakterisiert.	Nicht relevant	(Dobrev <i>et al.</i> , 2008)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell (PBPK) der inhalativen Aufnahme im Menschen	Inhalation	Mensch	10 ppm <sup>14</sup> C-D4	1 h, abwechselnd Ruhe und Bewegung.	Hepatische Elimination = 0.65 – 0.8 (Leberdurchfluss limitierend für Clearance). Retention während Bewegungsphasen erniedrigt, vermutlich aufgrund veränderter Ventilation / Perfusion und schneller Einstellung eines Steady-State). Hohe Lipophilie gekoppelt mit hoher hepatischer und pulmonaler Clearance. PBPK Modell mit erhöhter Aussagekraft für die Vorhersage von Gewebekonzentrationen im Menschen nach inhalativer Exposition gegenüber D4.	Nicht relevant	(Reddy <i>et al.</i> , 2003)
Physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell (PBPK) der dermalen Aufnahme im Menschen	Dermal, Achselhaut	Mensch (♀,♂), 3 ♀ + 3 ♂	♀: 32 mg/cm <sup>2</sup> ; ♂: 25 mg/cm <sup>2</sup> <sup>13</sup> C-D4	Einmalig	Maximale Konzentration von D4 in Atemluft 0 – 1 h nach Auftragen. Berechnungen zufolge 0,12 % (♀) und 0,30 % (♂) der Dosis systemisch resorbiert. Laut Modell werden >83 % der absorbierten Dosis innerhalb von 24 h durch Abatmen wieder eliminiert.	Nicht relevant	(Reddy <i>et al.</i> , 2007)
Physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell (PBPK) zur potentiellen Bioakkumulation von D4	Inhalation	Ratte (♀,♂), Fischer 344, Mensch	Ratte 7, 70 oder 700 ppm Mensch: 10 ppm	Ratte: 6 h oder 15 Tage 6 h/Tag oder 6 Monate, 6 h/Tag, 5 Tage /Woche Mensch: 1 h	Trotz hoher Lipophilie keine Akkumulation von D4 in Fettgewebe oder Blut. Einstellen eines Steady-State, der sich zwischen 15-tägiger oder 6-monatiger Exposition kaum mehr verändert. Bioakkumulation wird durch hohe pulmonale und hepatische Clearance verhindert.	Nicht relevant	(Andersen <i>et al.</i> , 2008)
<b>Subchronische Toxizität</b>							
Subchronische Toxizität; 1-Monats-Studie	Inhalation	Ratte (♀,♂), Fischer 344, 10 ♀ + 10 ♂ / Dosisgruppe	2,5 (200), 5 (400), 9 (750), 16 (1300) bzw. 12 (990) mg/l (ppm)	20 Tage (♂), 21 Tage (♀), 6 h/Tag, 5 Tage /Woche	Reduziertes Gewicht und Gewichtszunahme sowie reduzierte Nahrungsaufnahme (♀+♂). Dosisabhängige Leberhypertrophie. Schilddrüsenatrophie (♂, 12 mg/l; ♀, 9 + 12 mg/l). Zunahme des Nebennierengewichts (♂, 12 mg/l; ♀, 9+12 mg/l). Muzifizierung der Vagina (♀, 12 mg/l). Leichte Verringerung der Gelbkörperanzahl.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1995b)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Subchronische Toxizität; 3-Monats-Studie	Inhalation, „nose-only“	Ratte (♀,♂), Fischer 344, Gruppen 2, 3, 4: 20 ♀ + 20 ♂ Gruppe 5: 30 ♀ + 30 ♂	0,3 (25), 1,2 (100), 5 (400) und 12 (990) mg/l (ppm)	3 Monate, 6 h/Tag, 5 Tage / Woche	Geringe Abnahme des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme bei 12 mg/l. Leichte dosisabhängige Zunahme der absoluten und relativen Lebergewichte (♀ am empfindlichsten). Leichte Abnahme der Gewichte von Schilddrüse und Ovarien in den beiden höchsten Dosisgruppen. Atrophie der Eierstöcke und vaginale Muzifizierung bei ♀ nach Exposition gegenüber 12 mg/l.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1995d)
Subchronische Toxizität und Antikörperantwort in der Milz	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀,♂), Fischer 344	7, 20, 60, 180 und 540 ppm	28 Tage, 6 h/Tag, 5 Tage / Woche	Statistisch signifikanter Anstieg des Lebergewichts und des Leber- zu Körpergewichts (♂ bei 540 ppm, ♀ bei 20 – 540 ppm). Keine Beeinträchtigung des Immunsystems.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1997b)
Immuno-toxizität	Oral	Ratte (♀,♂), Fischer 344, 10 ♀ + 10 ♂ / Dosisgruppe	10, 30, 100 und 300 mg/kg	28 Tage	Keine Veränderung der Aktivität von NK Zellen, Makrophagen und Lymphozyten Subpopulationen. Keine Veränderung der humoralen Aktivität (♂). Dosisabhängige Zunahme der ABZ-Antwort (♀). Schwacher aber dosisabhängiger Anstieg erythroider Elemente (♀,♂). Dosisabhängige Zunahme der Lebergewichte und Abnahme der Schilddrüsengewichte (vorrangig ♀). Systemische Aufnahme abhängig vom Vehikel. Keine Immunsuppression bei Dosen zwischen 10 und 300 mg/kg D4 (♀,♂).	NOEL (Immuno-toxizität): 10 ppm	(SEHSC, 1997h)
Subchronische Toxizität, Immuno-toxizität; 1-Monats-Studie	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀,♂), Fischer 344, 25 ♀ + 25 ♂ / Dosisgruppe	7, 20, 60, 180 und 540 ppm	28 Tage, 6 h/Tag, 5 Tage / Woche	Statistisch signifikanter, aber reversibler, Anstieg des Lebergewichts und des Leber- zu Körpergewichts (♂ bei 180 - 540 ppm, ♀ bei 20 – 540 ppm). Keine signifikante Beeinflussung des Immunsystems (IgM Antikörperantwort).	Nicht angegeben	(Klykken <i>et al.</i> , 1999)
Nicht-regulierte Studie: Immuno-toxizität im Menschen	Oral	Mensch	12 mg	2 Wochen	Keine Effekte auf immunologische Parameter oder Blutchemie.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1998d)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Immunitoxizität im Menschen	Inhalativ	Mensch, 4 ♀ + 8 ♂	10 ppm	1 h, davon 2 × 10 min Bewegung, abwechselnd mit Ruhephasen	Keine immunitoxischen oder proinflammatorischen Effekte.	Nicht angegeben	(Looney <i>et al.</i> , 1998)
Subakute Toxizität, Pilot-Studie zu Lebergröße und hepatischer Enzyminduktion	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀,♂), Fischer 344	70 und 700 ppm	28 Tage, 6 h/Tag, 5 Tage /Woche	Dosis- und zeitabhängige Lebervergrößerung; ♀: Maximum (20 %) an Tag 7 bei 700 ppm, ♂: Maximum (14 %) an Tag 28 bei 700 ppm. Schnelle und reversible Induktion mehrerer metabolisierender Enzyme, vorrangig CYP2B1/2 (PROD-Aktivität 26-fach (♂) bzw. 35-fach (♀) erhöht ggü. Kontrolle an Tag 14 nach 700 ppm) und in geringerem Maße CYP1A1/2 (EROD-Aktivität erhöht). Biochemische Antwort ähnlich Phenobarbital.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1996e)
Subakute Toxizität, Lebergröße und hepatische Enzyminduktion	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀,♂), Fischer 344	70 und 700 ppm	28 Tage, 6 h/Tag, 5 Tage /Woche	Schnelle aber reversible Zunahme des Lebergewichts. Induktion mehrerer metabolisierender Enzyme, vorrangig CYP2B1. D4 induziert hepatische Cytochrom P450 Enzyme. Biochemische Antwort ähnlich Phenobarbital.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1997e)
Zellproliferation und Hyperplasie in Leber und Schilddrüse	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀), Fischer 344, 10 Tiere / Gruppe	0 oder 700 ppm; bzw. 0, 7, 30, 70, 150, 300 oder 700 ppm	6, 13 oder 27 Tage, 6 h/Tag, 5 Tage /Woche	Vorübergehende Vergrößerung der Leber (Maximum Tag 13). Initial „explosionsartiger“, dosisabhängiger Anstieg der Zellproliferation (Maximum Tag 1 – 6), der selbst bei kontinuierlicher Exposition schnell auf Ausgangslevel zurück geht. Anstieg des Verhältnisses Leber- zu Körpergewicht vermutlich durch Kombination aus Hypertrophie und Hyperplasie. Pleiotrope Induktion von Cytochrom P450 Enzymen vergleichbar mit Phenobarbital. Anstieg der Zellproliferation in Schilddrüse (Tag 6 -13), sowie Zunahme des Schilddrüsengewichts (Tag 27) nicht dosisabhängig.	NOAEL (Zellproliferation, Leber): 30 ppm	(McKim <i>et al.</i> , 2001a)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Spezies-spezifische Effekte auf Lebergröße und hepatische Phase I und II Enzyme	Oral	Ratte (♀), Fischer 344, Meerschwein (♀), Hartley	301 mg/kg	14 Tage	F-344: 59 % Zunahme Lebergewicht, Induktion CYP2B (20-fach und 27-fach erhöhte Aktivität von 7-pentoxoresorufin und 7-benzoyloxyresorufin-O-dealkylase), leichte Effekte auf CYP1A, CYP3A, CYP4A, NADPH Cytochrom C Oxidase und Epoxid Hydrolase. Meerschwein: Keine Hepatomegalie. Kaum Einfluss auf Enzyme. D4 Gehalt in Leber in Meerschwein 9-fach erhöht ggü. Ratte.	Nicht angegeben	(SEHSC, 2002e)
Subchronische Toxizität, Zellproliferation in Leber und Schilddrüse	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀), Fischer 344	0, 7, 30, 70, 150, 300 oder 700 ppm	5 Tage bis 4 Wochen, 6 h/Tag, 5 Tage / Woche	Vorübergehende, dosisabhängige Steigerung der Zellproliferation in der Leber. Anhaltende Leberhypertrophie. Vorübergehende Steigerung der Zellproliferation in der Schilddrüse mit bleibender Zunahme des Schilddrüsengewichts. Wirkungen ähnlich Phenobarbital.	LOEL (Leberhypertrophie): 150 ppm LOEL (Zellproliferation Leber): 70 ppm.	(SEHSC, 2002d)
Sub-chronische Toxizität; 3-Monats-Studie	Inhalation, „nose-only“	Ratte (♀♂), Fischer 344, 20 ♀ + 20 ♂ / Dosisgruppe	0, 35, 122, 488, 898 ppm	3 Monate, 6 h/Tag, 5 Tage / Woche	Signifikanter, reversibler Anstieg der absoluten und relativen Lebergewichte in ♀ (leichter, jedoch nicht signifikanter Anstieg in ♂) begleitet von dosisabhängigem Anstieg von Serum ALT und γ-GT (♀+♂), vermutlich als Adaption an Exposition ggü. D4. Anstieg der Lebergewichte auf Hypertrophie und Proliferation von glattem endoplasmatischem Retikulum zurückzuführen. „Phenobarbital-ähnlich“. Dosisabhängige Entzündungsreaktionen in Lungen von ♀+♂ (Verstärkung der in Kontrolltieren auftretenden Effekte in der höchsten Dosis; Relevanz unklar). Zum Ende der 3-Monats-Studie in der Hochdosisgruppe Veränderungen im Estrus-Zyklus der ♀ Tiere: Verringerung der Ovarialgewichte, ovarielle Hypoaktivität (verminderte Gelbkörperzahlen) und eine zunehmende Anzahl von Tieren im Diöstrus mit verstärkter Muzifizierung der Vaginalschleimhaut. Mechanismus eventuell ähnlich Phenobarbital-induzierter Inhibition der LH-Ausschüttung. Effekte durch D4 von zweifelhafter Relevanz für den Menschen.	Nicht angegeben	(Burns-Naas <i>et al.</i> , 2002)

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
<b>Enzyminduktion</b>							
Kinetik, Pilotstudie zur Überprüfung, ob induzierende Substanzen das metabolische Profil einer einmaligen Dosis <sup>14</sup> C-D4 verändern	Oral, intraperitoneal, intravenös	Ratte (♀)	Vorbehandlung: PB: 80 mg/kg, 3-MC: 30 mg/kg i.p. Dann: <sup>14</sup> C-D4: 70 mg/kg i.v. oder oral	Vorbehandlung: 1× / Tag, 4 aufeinander folgende Tage. Einmalig <sup>14</sup> C-D4 am folgenden Tag.	Vorbehandlung mit Phenobarbital (PB), jedoch nicht mit 3-Methylcholanthren (3-MC), führt zu einer Erhöhung der renalen Exkretion (55 % vs. 24-27 %) sowie der Exkretion von CO <sub>2</sub> (14 % vs. 3 %) nach i.v. Gabe von D4. Gesamt wird nach 3-MC Vorbehandlung mehr D4 über die Atmung ausgeschieden als nach PB-Behandlung (29 % vs. 9 %). Nach 72 h finden sich 29 % der Dosis in den Kadavern von Kontrolltieren, 35 % in 3-MC-Tieren und 7 % in PB-Tieren. Nach oraler Verabreichung von D4 wird vergleichsweise weniger über die Atemluft ausgeschieden als nach i.v. Gabe (22 % vs. 38 %), während die Elimination über Urin oder CO <sub>2</sub> vergleichbar sind, wird nach oraler Aufnahme deutlich mehr D4 über den Feces eliminiert (29 % vs. <8 %). Die Elimination nach oraler Verabreichung ist etwas schneller. Vorbehandlung mit PB führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Metaboliten im Urin, das metabolische Profil von D4 wird durch PB aber nicht beeinflusst. Durch PB induzierbare Enzyme beteiligt an D4-Metabolismus	Nicht relevant	(SEHSC, 1997a)
Enzyminduktion <i>in vivo</i>	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀,♂), Fischer 344	70 und 700 ppm	28 Tage, 6 h/Tag, 5 Tage /Woche	EROD Aktivität 2-3-fach erhöht, aber kein Anstieg von CYP1A1-immunoreaktivem Protein und Suppression von CYP1A2 bei 700 ppm. Im Gegensatz dazu signifikanter Anstieg der CYP2B1/2-Aktivität (PROD und immunreaktives Protein erhöht) bereits nach 3 Tagen in 70 (10-facher Anstieg nach 28 Tagen) und 700 ppm Gruppe (> 20-facher Anstieg nach 28 Tagen). Leichter Anstieg von CYP3A1/2- und Epoxid Hydrolase- Aktivität. Fazit: wiederholte inhalative Exposition von Fischer 344 Ratten ggü. D4 induziert mikrosomale Enzyme vergleichbar mit Phenobarbital.	Nicht angegeben	(McKim <i>et al.</i> , 1998)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
D4 als Inhibitor humaner Cytochrom P450 Enzyme	<i>In vitro</i>	Humane Lebermikrosomen von 7 Individuen; Rattenlebermikrosomen.	0,32 – 2,9 µM D4	Nicht angegeben	Kein kompetitiver Inhibitor von CYP2B1/2 (Ratte) ( $K_i = 0.11 \mu\text{M}$ ). Kein kompetitiver Inhibitor von CYP2B6 (Mensch) ( $K_i = 3.6 \mu\text{M}$ ). Kompetitiver Inhibitor von CYP1A2 (Mensch) ( $K_i = 12 \mu\text{M}$ ). Nicht-kompetitiver Inhibitor von CYP2D6 und CYP3A4/5 (Mensch) ( $K_i = 14$ und $11 \mu\text{M}$ ). Entweder kompetitiver oder nicht-kompetitiver Inhibitor von CYP2C19 (Mensch) ( $K_i = 6.4$ oder $11 \mu\text{M}$ ). Kaum oder keine Inhibition von CYP1A2 (Ratte) oder CYP2A6, CYP2C9 und CYP4A9/11 (Mensch). Aktiviert CYP2E1 (Mensch). Kaum oder keine metabolismusabhängige Inhibition eines der untersuchten P450 Enzyme (mit Ausnahme von CYP1A1/2 (Ratte) und CYP3A4/5 (Mensch)).	Nicht relevant	(SEHSC, 1998e)
Dosis-Wirkungs-Studie zu Leberhypertrophie und Enzyminduktion	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀), Fischer 344	1, 7, 30, 70, 150, 700 und 900 ppm	5 Tage, 6 h/Tag	Dosisabhängige Zunahme der Lebergewichte (24 % bei 900 ppm) und Induktion von PROD Aktivität sowie Zunahme von CYP2B1/2 Protein mit maximalen Effekten zwischen 300 und 900 ppm. Hepatische Konzentration an D4 erreicht Level, das zu Sättigung von CYP2B1/2 führt. Induktion von CYP2B1/2 ist eine frühe und empfindliche biochemische Antwort auf Exposition gegenüber D4 in der Ratte. Maximale Induktion tritt nach 5 Tagen wiederholter Exposition gegenüber etwa 500 ppm D4 ein. D4 induziert hepatische Cytochrom P450 Enzyme der Ratte ähnlich wie Phenobarbital. Bei 900 ppm höchste Level an D4 in Fettgewebe gefolgt von Leber, niedrigste Konzentration im Plasma.	LOAEL (Leberhypertrophie): 150 ppm; LOAEL (CYP2B1/2-Induktion): 7 ppm.	(SEHSC, 1999d)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Enzyminduktion <i>in vivo</i>	Oral	Ratte (♀,♂), Sprague-Dawley, 3-4 ♀ + 3-4 ♂ / Dosisgruppe	1, 5, 20 und 100 mg/kg	4 Tage	Signifikanter Anstieg des Verhältnisses von Leber- zu Körpergewicht in ♀ ≥ 20 mg/kg. Ausgeprägter, dosisabhängiger Anstieg der enzymatischen Aktivität von CYP2B1/2 (50 % der Aktivitätssteigerung im Vergleich zu Phenobarbital) und von CYP2B1/2-immunoreaktivem Protein in ♀ und ♂ (20-25-facher Anstieg bei 100 mg/kg). Signifikante Erhöhung der PROD Aktivität (≥ 5 mg/kg). Erhöhung der EROD Aktivität (≥ 20 mg/kg), aber kein Anstieg von CYP1A1/2-immunoreaktivem Protein. Anstieg von CYP3A1/2-immunoreaktivem Protein in ♂ nach 100 mg/kg, in ♀ bereits nach 20 mg/kg. Anstieg von NADPH Cytochrom P450 Reduktase ausschließlich in ♀ beobachtet. Fazit: Enzyminduktion durch D4 vergleichbar mit Phenobarbital, ♀ reagieren empfindlicher auf niedrige Dosen D4.	Nicht angegeben	(Zhang <i>et al.</i> , 2000)
Dosis-Wirkungs-Modell (PBPK) zur Enzyminduktion durch D4	Inhalation	Ratte (♀), Fischer 344	0, 1, 7, 30, 70, 150, 300, 500, 700 und 900 ppm	5 Tage, 6 h/Tag	Phenobarbital induziert CYP-Enzyme über Interaktion mit konstitutiven Androstan Rezeptor (CAR). Da für D4 ähnlicher Wirkmechanismus vermutet wird, wird diese Interaktion auch für D4 zugrunde gelegt. PBPK Modelle basierend auf 1-Kompartiment- bzw. 5-Kompartiment-Modell für Leber entwickelt. Vorhersage für Enzyminduktion: für 0.1 % Anstieg an CYP2B1/2 Proteinmenge 2,1 ppm (1 Kompartiment) bzw. 5,1 ppm (5 Kompartimente) nötig. Aufgrund der Berechnungen D4 potenter als Phenobarbital bezüglich CYP2B1/2 Induktion.	Nicht angegeben	(Sarangapani <i>et al.</i> , 2002)
Altersabhängigkeit der Enzyminduktion in Ratten	Oral	Ratte (♀), Sprague-Dawley, jung, erwachsen oder trächtig	1, 5, 20 oder 100 mg/kg	8 Tage	Signifikante, dosis- und altersabhängige Induktion von CYP2B und CYP3A Isoenzymen. Ausmaß der Induktion: trächtige > junge > erwachsene Ratten. Anstieg des Lebergewichts. Bei Trächtigen zusätzlich Induktion der CYP Enzyme in den Nachkommen, sowie erniedrigtes Körpergewicht der Feten.	Nicht angegeben	(Falany and Li, 2005)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
<b>Reproduktionstoxizität</b>							
Reprotoxizität, 1-Generationen-Studie (Dosisfindung für 2-Generationen-Studie)	Inhalation	Ratte (♀,♂), Sprague-Dawley, 20 F <sub>0</sub> ♀ + 20 F <sub>0</sub> ♂ / Gruppe	70 und 700 ppm	≥ 28 Tage, 6 h/Tag	Expositionsbedingte Abnahme des durchschnittlichen Körpergewichts (♀,♂) kurz nach Beginn der Exposition und zu einem späten Zeitpunkt in Gestationsphase (♀). Statistisch signifikante Abnahme der Wurfgrößen bei 700 ppm begleitet von einer abnehmenden Anzahl von uterinen Implantationen. Keine Effekte auf F <sub>1</sub> Generation.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1996d)
Reprotoxizität, Dosisfindung	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀,♂), Sprague-Dawley, 22 F <sub>0</sub> ♀ / 22 F <sub>0</sub> ♂ / Gruppe	700 ppm	≥ 28 Tage, 6 h/Tag	Expositionsbedingte Abnahme des durchschnittlichen Körpergewichts (♀,♂) kurz nach Beginn der Exposition und zu einem späten Zeitpunkt in Gestationsphase (♀). Statistisch signifikante Abnahme der Wurfgrößen bei 700 ppm begleitet von einer abnehmenden Anzahl von Gelbkörpern sowie uterinen Implantationen.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1996d)
Reprotoxizität, Dosisfindung	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀), Sprague-Dawley, 22 / Gruppe	70, 300, 500 und 700 ppm	mindestens 70 Tage vor Verpaarung, 6 h/Tag	Maternale Toxizität in F <sub>0</sub> ♀ bei 300, 500 und 700 ppm (Abnahme Körpergewicht, Zunahme Lebergewicht). Statistisch signifikante Abnahme der Wurfgrößen bei 700 ppm begleitet von einer abnehmenden Anzahl von uterinen Implantationen. Keine postnatale Toxizität in Nachkommen.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1997g)
Reprotoxizität, Dosisfindung	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♂), Sprague-Dawley, 40 / Gruppe	500 und 700 ppm	70 Tage vor Verpaarung, 6 h/Tag	F <sub>0</sub> (♂): Leichte Reduktion von Körpergewicht und Nahrungsaufnahme. Nach 700 ppm. Keine Toxizität in F <sub>1</sub> Tieren, kein Einfluss auf Reproduktionsparameter.	NOEL (F <sub>0</sub> ♂): 700 ppm NOEL (Reprotox.): 500 ppm	(SEHSC, 1997c)
Reprotoxizität, Dosisfindung	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♂), Sprague-Dawley, 40 / Gruppe	500 und 700 ppm	70 Tage vor Verpaarung, 6 h/Tag	Paternale Toxizität in F <sub>0</sub> ♂ nach 700 ppm: klinische Chemie, reduzierte mittlere Körpergewichte und Nahrungsaufnahme während der ersten Woche. Keine schädlichen Auswirkungen auf F <sub>1</sub> Nachkommen bei 500 und 700 ppm.	NOAEL (F <sub>0</sub> -Toxizität): 500 ppm NOAEL (F <sub>1</sub> ): 700 ppm	(SEHSC, 1997c)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Repro-toxizität	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀), Sprague-Dawley, 24 / Gruppe	70, 300, 500 und 700 ppm	Multiple Expositionsszenarien während verschied. Phasen des Reproduktionszyklus	Maternale Toxizität (reduziertes Körpergewicht und Nahrungsaufnahme) bei Exposition ggü. $\geq 300$ ppm. Intrauterine Überlebensraten nach Exposition ( $\geq 300$ ppm) von 3 Tage vor der Verpaarung bis Gestationstag 3 sind vergleichbar mit denen nach Exposition während eines Zeitraums von 28 Tagen vor der Verpaarung bis Gestationstag 19. Keine Effekte auf intrauterine Überlebensraten wenn Exposition 3 Tage vor der Verpaarung gestoppt wurde. → Effekte reversibel und abhängig vom Expositionszeitraum.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1998b)
Repro-toxizität	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀), Sprague-Dawley, 25-125 Tiere / Gruppe	700 ppm	6 h/Tag, multiple oder einmalige Exposition an untersch. Tagen vor und nach der Verpaarung	Exposition <u>vor</u> der Verpaarung: reduzierte Schwangerschaftsraten, Effekt auf mittlere Gewichtszunahme, verminderte Nahrungsaufnahme und / oder verminderte Anzahl von Gelbkörpern und Implantationen, vermehrt kleine Implantationen und reduzierte mittlere Uterusgewichte für die unterschiedlichen Expositionsschemata. Exposition <u>nach</u> der Verpaarung: Toxizität nur in einer einzigen Gruppe beobachtet mit reduzierter Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1999b)
Repro-toxizität	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀), Sprague-Dawley, 24-60 Tiere / Gruppe	70, 300, 500 oder 700 ppm	6 h/Tag, Multiple Expositionsszenarien während verschied. Phasen des Reproduktionszyklus	„Overall Phase“ (Exposition 28 Tage vor Verpaarung bis GD19): signifikante Abnahme von Gelbkörpern (300+500 ppm), Implantationsstellen (500-700 ppm) und Anzahl der Jungen (500-700 ppm). „Ovarian Phase“ (Exposition 31 bis 3 Tage vor Verpaarung): keine signifikanten Effekte auf Reproduktionsparameter. „Fertilization Phase“ (Exposition 3 Tage vor bis 3 Tage nach Verpaarung; nur 700 ppm): signifikante Abnahme von Gelbkörpern, Implantationsstellen und Anzahl der Nachkommen. „Implantation Phase“ (Exposition GD2 bis GD5): Keine Effekte auf Reproduktionsparameter. → Kritische Phase für Reprotoxizität: 3-0 Tage vor Verpaarung.	Nicht angegeben	(Meeks et al., 2007)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Reprotoxizität, Entwicklungsneurotoxizität	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀,♂), Sprague-Dawley, 30 F <sub>0</sub> +F <sub>1</sub> ♀ / 30 F <sub>0</sub> +F <sub>1</sub> ♂ / Gruppe	70, 300, 500 und 700 ppm	6 h/Tag, 5 Tage /Woche F <sub>0</sub> +F <sub>1</sub> ♂: 70 Tage vor Verpaarung bis Ende. F <sub>0</sub> +F <sub>1</sub> ♀: 70 Tage vor Verpaarung bis GD20. F <sub>0</sub> ♀: wieder ab PND5 bis Ende. F <sub>1</sub> ♀: wieder ab PND5 durch 2. Verpaarung bis GD20.	Parentale Toxizität: Signifikante Abnahme der mittleren Gewichtszunahme, Zunahme von Leber- und Nierengewicht. Reprotoxizität: Signifikante, dosisabhängige Abnahme der Wurfgrößen (500 und 700 ppm). Reduzierte Paarungs- und Fertilitätsindizes (500 und 700 ppm). Expositions-unabhängige Störungen im Östruszyklus und beschleunigte reproduktive Seneszenz in F <sub>1</sub> (nicht in F <sub>0</sub> ) ♀ (70 – 700 ppm). Keine Effekte auf funktionelle Reproduktionsparameter in ♂. Keine Entwicklungstoxizität. Keine Entwicklungsneurotoxizität.	Nicht angegeben	(SEHSC, 2001a)
Reprotoxizität, 2-Generationen-Studie	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀,♂), Sprague-Dawley, 30 F <sub>0</sub> +F <sub>1</sub> ♀ / 30 F <sub>0</sub> +F <sub>1</sub> ♂ / Gruppe	70, 300, 500 und 700 ppm	6 h/Tag, 5 Tage /Woche F <sub>0</sub> ♂: 70 Tage vor Verpaarung bis PND21. F <sub>0</sub> : Pause von GD21 bis PND4 F <sub>1</sub> ♀+♂: ab PND22 gleiches Schema wie F <sub>0</sub> .	Verlängerte Östrus-Zyklen und verminderte Paarungs- und Fertilitätsindizes in F <sub>1</sub> Generation. Signifikante Reduktion von Geburten und Wurfgrößen (500 und 700 ppm) sowie verminderte Zahl an Implantationen (700 ppm) in F <sub>0</sub> und F <sub>1</sub> . Keine Entwicklungstoxizität in Nachkommen (F <sub>1</sub> +F <sub>2</sub> ). Keine Beeinflussung der Reproduktionsparameter in ♂. Reproduktionstoxizität beruht auf Toxizität in ♀ Muttertieren. Ergebnisse korrelieren mit Unterdrückung oder Verzögerung der LH-Freisetzung in ♀ Ratten. Mechanismus für Menschen nicht relevant.	NOAEL (♂): 700ppm NOAEL (♀): 300 ppm	(Siddiqui <i>et al.</i> , 2007a)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
<b>Östrogene Wirkung</b>							
Uterotrophic Assay; östrogene und anti-östrogene Aktivität	Oral	Unreife Ratte (♀), Fischer 344 und Sprague-Dawley, 12 / Gruppe 12 Kontrollgruppen (östrogene Effekte: EE, DES-DP und CE; anti-östrogene Effekte: D4+EE)	D4: 0, 50, 100, 250, 500 und 1000 mg/kg. EE: 1,3,10, 30 µg/kg; DES-DP: 0,5, 1,5, 5, 15 µg/kg; CE: 10, 35, 75, 150 mg/kg. D4+EE: 500 mg/kg + 1, 3, 10 und 30 µg/kg	4 aufeinander folgende Tage ab PND18 (SD) bzw. PND21 (F-344).	Schwach östrogen in SD und F-344 (dosisabhängiger (> 250 mg/kg) Anstieg des Uterusgewichts und der Epithelzellhöhe). D4 etwa 1,2 – 25 × 10 <sup>6</sup> -fach weniger potent als EE oder DES-DP bezogen auf Zunahme des Uterusgewichts. Schwach antiöstrogen durch partielle Blockade der EE-vermittelten Uterusgewichtszunahme (kompetitive Inhibition des Östrogenrezeptors oder Wirkung als partieller Agonist). Verglichen mit dem schwachen Phytoöstrogen Coumestrol (CE) ca. 83-fach geringere östrogene Potenz.	NOAEL (Uterusgewicht): 100 mg/kg	(SEHSC, 1999c)
Östrogene Wirkung	<i>In vitro</i>	Humanes MCF-7 Zell-system	Exp. 1 + 2: 10 µM D4 oder 0,3 nM Estradiol; Exp. 3: 0,1 – 10 µM D4 oder 0,3 nM Estradiol	24 h oder 48 h	Schon 15 min nach Exposition (0,1-10 µM) östrogene Wirkung von D4 mit einer maximalen Induktion nach 6 – 24 h. Resultate weisen auf östrogene, dosisabhängige Wirkung von D4 ohne signifikante antiöstrogene Wirkung hin.	Nicht angegeben	(SEHSC, 2001c)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Uterotrophic Assay; östrogene und anti-östrogene Aktivität	Oral	Unreife Ratte (♀), Fischer 344 und Sprague-Dawley, 12 / Gruppe, 12 Kontrollgruppen (östrogene Effekte: EE, DES-DP und CE; anti-östrogene Effekte: D4+EE)	D4: 0, 10, 50, 100, 250, 500, 1000 mg/kg. EE: 1,3,10, 30 µg/kg; DES-DP: 0,5, 1,5, 5, 15 µg/kg; CE: 10, 35, 75,150 mg/kg. D4+EE: 500 mg/kg + 1, 3, 10, 30 µg/kg/Tag	4 aufeinander folgende Tage ab PND18 (SD) bzw. PND21 (F-344).	Signifikante, dosisabhängige Zunahme von Uterusgewichten in SD und F-344 > 100 mg/kg/ Tag (schwach östrogen). SD: D4 ca. $0,6 \times 10^6$ -fach schwächer als EE oder DES-DP. F-344: D4 ca. $3,8 \times 10^6$ -fach schwächer als EE oder DES-DP. Maximale Zunahme des Uterusgewichts (1000 mg/kg/Tag): 160 % (SD) bzw. 86 % (F-344). Coadministration D4+EE resultiert in verminderten Uterusgewichten ggü. alleiniger EE-Gabe (schwach antiöstrogen).	NOAEL: 100 mg/kg	(McKim <i>et al.</i> , 2001b)
Östrogene Wirkung	Oral ( <i>in vivo</i> ), <i>in vitro</i>	Maus (♀), B6C3F1, Wildtyp, ER $\alpha$ -knock out ( $\alpha$ ERKO), adreno-ektomierte (ADX) und ovar-ektomierte (OVX) Tiere	<i>In vivo</i> : 1, 10, 50, 100, 250 und 1000 mg/kg; <i>in vitro</i> : $10^{-10} - 10^{-4}$ M	<i>In vivo</i> : Estradiol-Level: 7 Tage; Uterotrophic Assay: 3 Tage; <i>In vitro</i> : 30 min	Dosisabhängiger Abfall von Serum 17 $\beta$ -Estradiol Level durch orale Gabe von D4 (50 % Reduktion nach 7 Tagen 1000 mg/kg). Senkung der 17 $\beta$ -Estradiol Level unabhängig von Corticosteron, aber eventuell durch verstärkte Metabolisierung aufgrund von CYP-Induktion bedingt. D4 erhöht als einziges Siloxan (außerdem getestet: D3, L4, Phenyl-L4, D5) bei einer Dosis von 1000 mg/kg signifikant das Uterusgewicht im Uterotrophic Assay, sowie uterine Peroxidase Aktivität in OVX Tieren. Zunahme des Uterusgewichts durch D4 dosisabhängig (250-1000 mg/kg). Keine Veränderung des Uterusgewichts in $\alpha$ ERKO Mäusen, sowie nach Vorbehandlung mit Östrogenrezeptorantagonisten. D4 wirkt schwach östrogen über (zumindest teilweise) Bindung an den Östrogenrezeptor $\alpha$ (ER $\alpha$ ), jedoch nicht über den Östrogenrezeptor $\beta$ (ER $\beta$ ).	Nicht angegeben	(He <i>et al.</i> , 2003)

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Östrogene, androgene und prostagene Wirkung	<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> : Inhalation, Ganzkörper <i>in vivo</i>	Isolierte ER $\alpha$ und ER $\beta$ , sowie rekomb. PR $\alpha$ und PR $\beta$ , humane MCF-7 Zelllinie; Ratte (♀,♂), Sprague-Dawley und Fischer 344, ovariectomiert bzw. kastriert	<i>In vitro</i> : 900 ppm <i>In vivo</i> : 700 ppm.	<i>In vitro</i> : untersch. Inkubationszeiten; <i>In vivo</i> : Uterotrophic Assay: 16 h/Tag, 3 Tage, Hershberger Assay: 16 h/Tag, 3 Tage.	D4 bindet <i>in vitro</i> an ER $\alpha$ (nicht an ER $\beta$ ) und aktiviert das ER $\alpha$ Reportergen System. Dosisabhängige Zunahme von Uterusgewichten im Uterotrophic Assay. Kein Ligand an Progesteron-Rezeptoren (PR). Keine signifikante antiöstrogene Wirkung. Nicht androgen im Hershberger Assay. Schwach östrogene Wirkung über ER $\alpha$ wahrscheinlich nicht Ursache für Effekte in Reprotoxizitätsstudien.	Nicht angegeben	(Quinn <i>et al.</i> , 2007b)
<b>Einflüsse auf die Ausschüttung des luteinisierenden Hormons (LH)</b>							
Effekte auf LH Ausschüttung und verschiedene Sexualhormone	Inhalation (Ganzkörper)	Ratte (♀), Sprague-Dawley	0, 700 und 900 ppm	6 h/Tag Phase I: 3 Tage (Diöstrus 1, Diöstrus 2 und Proöstrus) Phase II: Diöstrus 1, Diöstrus 2 und 2,5 h an Proöstrus.	Signifikant reduzierte LH-Plasmalevel am Proöstrus nach 900 ppm mit geringeren Effekten nach 700 ppm. Signifikant niedrigere Prolaktinspiegel nach 900 ppm. Erhöhte Estradiol- und erniedrigte FSH-Werte am Östrustag deuten auf fehlende Ovulation von reifen Follikeln hin. Unterdrückung oder Verspätung der LH-Ausschüttung resultiert in Blockade der Ovulation. Signifikante Reduktion der Anzahl an Ratten mit Ovulation (42 % nach 700 ppm, 31 % nach 900 ppm im Vergleich zu 79 % in Kontrollgruppe).	Nicht angegeben	(SEHSC, 2002b)

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Effekte auf LH Ausschüttung und verschiedene Sexualhormone	Inhalation (Ganzkörper)	Ratte (♀), Sprague-Dawley	0, 700 und 900 ppm	3 Tage, 6 h/Tag (Diöstrus 1, Diöstrus 2 und Proöstrus), bzw. 2 Tage, 6 h/Tag und 1 Tag 2,5 h/Tag (Diöstrus 1, Diöstrus 2 und Proöstrus)	Proöstrus: Signifikanter Anstieg von Estron (700 und 900 ppm) und Progesteron (900 ppm) im Plasma. Östrus: Signifikanter Anstieg von Estron und Estradiol, des Verhältnisses Estron/Estradiol, sowie Abfall des FSH Levels in 700 und 900 ppm Gruppe. LH-Plasmaspiegel signifikant reduziert nach 700 und 900 ppm. Keine Ovulation in Tieren mit fehlender LH-Ausschüttung. Ovulation nach 700 und 900 ppm D4 deutlich seltener als in Kontrolltieren (42 und 31 % vs. 79 %). Keine Relevanz für den Menschen vermutet.	Nicht angegeben	(Quinn <i>et al.</i> , 2007a)
<b>Mutagenität / Genotoxizität</b>							
Genotoxizität <i>in vitro</i>	<i>In vitro</i>	Salmonella typhimurium, Saccharomyces cerevisiae, E. coli und Maus-Lymphomzellen L5178Y	Bakterielle Testsysteme: 0,001-5 µl/Platte. L5178Y: 0,0032-0,05 bzw. 0,0032-0,1 mg/ml.	Ames Test: 37°C 48 h; S. cerevisiae: 30°C/37°C 3-5 Tage; E. coli: 37°C 24 h; Tk <sup>+/-</sup> - Assay: 37°C 4 h; SCE: 37°C 2 h/4 h	Keine Mutagenität. Hinweise auf Klastogenität und Chromosomenaberrationen, die in <i>in vivo</i> Tests überprüft werden sollen.	Nicht angegeben	(Isquith <i>et al.</i> , 1988a)
Genotoxizität <i>in vitro</i> , Ames Test	<i>In vitro</i>	Salmonella typhimurium Stämme TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538	Maximale Dosis = 5 mg / Platte, mit oder ohne S9	Nicht angegeben	Keine Mutagenität in Salmonella typhimurium (negativ).	Nicht relevant	(Vergnes <i>et al.</i> , 2000)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Genotoxizität <i>in vitro</i> , SCE Assay	<i>In vitro</i>	Ovariazellen des Chinesischen Hamsters (CHO)	≤ 0,003 mg/ml mit und ohne S9	Nicht angegeben	Kein signifikanter dosisabhängiger Anstieg von chromosomalen Aberrationen (negativ).	Nicht relevant	(Vergnes <i>et al.</i> , 2000)
Genotoxizität <i>in vivo</i> , chromosomale Aberrationen	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀,♂), Sprague-Dawley	700 ppm	6 h/Tag, 5 Tage	Kein signifikanter expositionsbedingter Anstieg von chromosomalen Aberrationen (negativ).	Nicht angegeben	(Vergnes <i>et al.</i> , 2000)
<b>Kanzerogenität</b>							
Chronische Toxizität und Kanzerogenität	Inhalation	Ratte (♀,♂), Fischer 344, 60 ♀ + 60 ♂ / Dosisgruppe	10, 30, 150 und 700 ppm	2 Jahre, 6 h/Tag, 5 Tage /Woche	Signifikanter Anstieg von Lebergewichten in 150 und 700 ppm Gruppe (♀) bzw. in 700 ppm Gruppe (♂). Zunahme der Uterusgewichte von Hyperplasien des Endometriums in Weibchen der 700 ppm Gruppe. Endometriale Adenome in 4 der 35 (von 60) überlebenden weiblichen Tiere der 700 ppm Gruppe nach 2 Jahren. Relevanz für den Menschen aufgrund speziesspezifischer Mechanismen fraglich.	Nicht angegeben	Lee <i>et al.</i> , 2005, zitiert in (SEHSC, 2008d)
<b>Risikobewertung</b>							
Vorläufige Risikobewertung der Reprotoxizität von D4 – kombiniert mit geschätzter Aufnahme im Menschen	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀,♂), Sprague-Dawley, 24 F <sub>0</sub> ♀ / 24 F <sub>0</sub> ♂ / Gruppe	70, 300, 500 und 700 ppm	70 Tage vor Verpaarung bis PND20, außer ♀ GD20 bis PND 4, 6 h/Tag, 7 Tage /Woche	Höchste Exposition in Arbeitern in Kosmetikindustrie: 0,26 (♀) und 0,20 (♂) mg/kg/Tag. Hypothetische ADIs für eine Frau, die diverse Kosmetika verwendet und in der Antitranspirant- oder Silikonproduktion arbeitet: 0,158 oder 0,145 mg/kg/Tag (dermal und inhalativ). ADIs für Personen mit Exposition ggü. D4 in Lebensmitteln am höchsten für Kinder ≤1Jahr: 0,002 mg/kg/Tag. → MOE > 100 (bei BMDL = 51 mg/kg/Tag). Für die meisten Verbraucher und Arbeiter, sowie die allgemeine Bevölkerung liegen die MOEs > 10000. MOEs werden als akzeptabel für die Sicherheit von D4 angesehen, wenn es in der vorgesehenen Weise angewendet wird.	BMDL = 51 mg/kg/Tag; MOE > 100 - 10000	(SEHSC, 1999f)

**Tabelle A 2** Übersicht über Untersuchungen zur Toxizität von D5 (modifiziert und erweitert nach Lassen *et al.*, 2005).

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
<b>Metabolismus und Pharmakokinetik</b>							
Metabolismus von <sup>14</sup> C-D5	Oral	2 Ratten (♀), Fischer 344	300 mg/kg	Einmalig	Kein unverändertes D5 im Urin. Hauptmetaboliten (zusammen ca. 75 % der Radioaktivität): Dimethylsilandiol (Me <sub>2</sub> Si(OH) <sub>2</sub> ) und Methylsilantriol (MeSi(OH) <sub>3</sub> ). Weitere Metaboliten: Methylidisiloxan-1,1,3,3,3-pentol (MeSi(OH) <sub>2</sub> OSi(OH) <sub>3</sub> ), Dimethylidisiloxan-1,1,3,3-tetrol (MeSi(OH) <sub>2</sub> OSi(OH) <sub>2</sub> Me), Trimethylidisiloxan-1,3,3-triol (MeSi(OH) <sub>2</sub> OSi(OH)Me <sub>2</sub> ), Tetramethylidisiloxan-1,3-diol (Me <sub>2</sub> Si(OH)-O-Si(OH)Me <sub>2</sub> ), Hexamethyltrisiloxan-1,5-diol (Me <sub>2</sub> Si(OH)OSiMe <sub>2</sub> OSi(OH)Me <sub>2</sub> ). Außerdem: Nonamethylcyclopentasiloxanol und Hydroxymethylnonamethylcyclopentasiloxan.	Nicht relevant	(Varaprath <i>et al.</i> , 2003)
Pharmakokinetik <sup>4</sup> C-D5, Pilotstudie	Inhalation, „nose-only“	Ratte (♀,♂), Fischer 344	165 ± 4,6 ppm	6 h	Mittleres Atemminutenvolumen: 150±13 ml/min (♂) und 98±26 ml/min (♀). Resorption: ca. 3 % der Dosis. Widerfindung der aufgenommenen Dosis: 97±26 %. t <sub>1/2</sub> = 58,9 h; AUC = 77 µg × h/g; t <sub>max</sub> = 0 h nach Expositionsende; c <sub>max</sub> = 3,39 µg/ml.	Nicht relevant	(SEHSC, 2001b)
Pharmakokinetik von <sup>14</sup> C-D5	Inhalation, „nose-only“	Ratte (♀,♂), Fischer 344	7 ppm und 160 ppm	6 h	Ungefähr 2 % der Dosis aufgenommen. Recovery der aufgenommenen Dosis: 7 ppm: 83 % (♂) und 72 % (♀); 160 ppm: 110 % (♂) und 80 % (♀). In ♂ signifikant höhere Ausscheidung über Atemluft. Radioaktivität zu ungefähr gleichen Teilen über Feces und Urin ausgeschieden; Ausnahme: ♂, 160 ppm: Feces > Urin. Hauptpeak in Feces: unverändertes D5; Hauptmetabolit in Urin ≠ D5. Für Großteil der Gewebe t <sub>max</sub> = 0 h nach Expositionsende, außer Schilddrüse (160 ppm): t <sub>max</sub> = 120 h und perirenales Fett: t <sub>max</sub> = 3-168 h.	Nicht relevant	(SEHSC, 2002f)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Pharmakokinetik von <sup>14</sup> C-D5 nach einmaliger oder multipler Exposition	Inhalation „nose-only“	Ratte (♀,♂), Fischer 344, min. 3-5 Tiere / Dosisgruppe und Intervall	7 oder 160 ppm	Einmalig 6 h oder 14 Tage 6 h/Tag D5, dann einmalig <sup>14</sup> C-D5	Nur 1 – 2 % der Dosis resorbiert. Radioaktivität im ganzen Organismus verteilt mit maximalen Konzentrationen in den meisten Geweben 3 h nach Expositionsende. Elimination: Atemluft >> Urin > Feces. Fett dient als Depot für D5 mit etwa 50 % der Radioaktivität als unverändertem D5 und sehr viel langsamerer Elimination als aus Plasma oder anderen Geweben (t <sub>1/2</sub> > 100 h). Radioaktivität in der Atemluft ausschließlich von unverändertem D5; in Urin kein D5 aber 5 polare Metaboliten; in Feces D5 und vermutlich hydroxyliertes D5 (HO-D5). Multiple Exposition führt zu erhöhten Konzentrationen von unverändertem D5 in Lunge und Fettgewebe (♀,♂) sowie in der Leber (♀).	Nicht relevant	(Tobin <i>et al.</i> , 2008)
<b>Dermale Absorption</b>							
Perkutane Absorption von <sup>14</sup> C-D5 durch Rattenhaut, nicht-okklusiv	<i>In vitro</i> , Franz Durchflusszelle	Haut von Sprague-Dawley (♀,♂)	6,4 mg/cm <sup>3</sup> <sup>14</sup> C-D5	24 h	In der Haut wurden 0,67 % (♂) bzw. 1,19 % (♀) der Radioaktivität wiedergefunden. ♂ und ♀ zeigten ein ähnliches Penetrationsverhalten mit insgesamt 1,08 % und 1,54 % der applizierten Radioaktivität.	Nicht relevant	(SEHSC, 1996f)
Perkutane Absorption von <sup>14</sup> C-D5 durch Rattenhaut, nicht-okklusiv	<i>In vitro</i>	Ratte	Nicht angegeben	24 h	ca. 85 % der Dosis von der Haut verflüchtigt. Am Applikationsort 0,35 % der Dosis wiedergefunden. < 1 % <sup>14</sup> C im Urin und im Kadaver gefunden. Insgesamt wurden 0,8 % absorbiert mit einer Gesamtwiederfindung von ca. 89 %	Nicht relevant	(SEHSC, 1996g)
Perkutane Absorption durch menschl. Haut	<i>In vitro</i>	menschl. Haut, Durchfluss-zell-System	Reines <sup>14</sup> C-D5 und <sup>14</sup> C-D5 in Rezeptur (Anti-transpirant)	24 h	0,040±0,007 % von reinem und 0,022±0,005 % des formulierten D5 absorbiert. Wiederfindungsraten der absorbierten Anteile liegen bei 91,45±1,60 % (reines D5) und 98,80±1,17 % (D5 in Rezeptur). Der Hauptanteil der Dosis ist von der Haut abgedampft.	Nicht relevant	(SEHSC, 1999e)
Dermale Absorption, Pharmakokinetik	Dermal, Achselhaut	Mensch (♀,♂), 3 ♂+ 3 ♀	♂: 1.4 g <sup>13</sup> C-D5, ♀: 1 g <sup>13</sup> C-D5	Einmalig	D5 Level in Blut, Plasma und Atemluft signifikant über Hintergrundwerte erhöht. C <sub>max</sub> (Plasma) = 1,2 ng/g, t <sub>max</sub> (Plasma) = 60 min; C <sub>max</sub> (Atemluft) = 0,64 ng/ml; t <sub>max</sub> (Atemluft) = 30 min.	Nicht relevant	(SEHSC, 2002a)

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
<i>In vitro</i> und <i>in vivo</i> perkutane Absorption von <sup>14</sup> C-D5	<i>In vitro</i> : perkutan, Durchflusszelle; <i>In vivo</i> : perkutan	<i>In vitro</i> : humane Haut; <i>In vivo</i> : Ratte (♀), Fischer 344	<i>In vitro</i> : 6,2 mg/cm <sup>2</sup> (reines D4) und 7,7 mg/cm <sup>2</sup> (D4 in Antitranspirant) <i>In vivo</i> : 10 mg/m <sup>2</sup> .	24 h	Durchflusszelle: ~ 90 % der Dosis verflüchtigt sich direkt von Haut. Nur 0,04 % der Dosis werden aufgenommen, wovon > 90 % in der Haut verbleiben. Ratten: Hauptanteil der Dosis verflüchtigt sich sofort; es werden nur ca. 0,2 % absorbiert wovon ca. 30 % in den Organismus aufgenommen werden. Der in der Haut verbleibende Anteil diffundiert zum Teil an die Hautoberfläche zurück, wo er ebenfalls in die Umgebungsluft abgegeben wird. ≤ 0,1 % der Dosis erreichen systemische Kompartimente.	Nicht relevant	(Jovanovic <i>et al.</i> , 2008)
<b>BPBK – Physiologisch basierte pharmakokinetische Modelle</b>							
Physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell (PBPK) der dermalen Aufnahme im Menschen	Dermal, Achselhaut	Mensch (♀,♂), 3 ♀ + 3 ♂	♀: 15,4 mg/cm <sup>2</sup> ; ♂: 13,5 mg/cm <sup>2</sup> <sup>13</sup> C-D5	Einmalig	Maximale Konzentration von D5 in Atemluft 0 – 1 h nach Auftragen. Berechnungen zufolge 0,05 % (♀+♂) der Dosis systemisch resorbiert. Laut Modell werden > 83 % der absorbierten Dosis innerhalb von 24 h durch Abatmen wieder eliminiert.	Nicht relevant	(Reddy <i>et al.</i> , 2007)
Physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell (PBPK) zur inhalativen Aufnahme von D5 in Ratten und Menschen	Inhalation	Ratte (♀,♂), Fischer 344, min. 3-5 Tiere / Dosisgruppe und Intervall; Mensch (2 ♀, 3 ♂)	Ratte: 7 oder 160 ppm Mensch: 10 ppm	Ratte: Einmalig 6 h oder 14 Tage 6 h/Tag D5, dann einmalig <sup>14</sup> C-D5. Mensch: 1 h	D5 im Vergleich mit D4 lipophiler, d.h. längerer Verbleib in tiefen Kompartimenten in Lunge, Leber und Plasma und langsamere Ausscheidung nach Beendigung der Exposition. Weiterer stabiler Metabolit HO-D5 wird ebenfalls in tiefen Kompartimenten gespeichert und über Feces, sowie Metabolismus zu linearen Siloxanen eliminiert. Aufnahme in Fettgewebe ist Diffusions-limitiert.	Nicht relevant	(Reddy <i>et al.</i> , 2008)
Physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell (PBPK) zur potentiellen Bioakkumulation von D5	Inhalation	Ratte (♀,♂), Fischer 344, Mensch	Ratte (6 h, 15 Tage): 7 oder 160 ppm 6 Monate + Simulation: 10, 40 und 160ppm Mensch: 10 ppm	Ratte: Einmalig 6 h oder 15 Tage 6 Monate, 6 h/Tag, 5 Tage /Woche Mensch: 1 h	Trotz hoher Lipophilie keine Akkumulation von D5 in Fettgewebe oder Blut. Einstellen eines Steady-State, der sich zwischen 15-tägiger oder 6-monatiger Exposition kaum mehr verändert. Bioakkumulation wird durch hohe pulmonale und hepatische Clearance verhindert.	Nicht relevant	(Andersen <i>et al.</i> , 2008)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
<b>Subchronische Toxizität</b>							
Sub-chronische Toxizität; 3-Monats-Studie	Inhalation	Ratte(♀,♂), Fischer 344, 4 Dosisgruppen, 20 ♀ + 20 ♂ / Gruppe, 30 ♀ + 30 ♂ in Hochdosis Gruppe	0,4 (26), 0,7 (46), 1,3 (86) und 3,4 (224) mg/l (ppm).	13 Wochen, 6 h/Tag, 5 Tage /Woche	Geringfügige, reversible Abnahme der Körpergewichtszunahme. Möglicherweise leichte Effekte auf die Leber (erhöhte Gammaglutamyltransferase Aktivität). Leichter Anstieg von absoluten und relativen Leber- und Lungengewichten (♀ > ♂) nach Exposition gegenüber 3,4 mg/l, bzw. > 0,7 mg/l . Keine histopathologischen Auffälligkeiten.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1995c)
Subakute Toxizität; 1-Monats-Studie	Inhalation	Ratte (♀,♂), Fischer 344, 10 ♀ + 10 ♂ / Dosisgruppe	0,4 (26), 0,7 (46), 1,3 (86) und 3,4 (224) mg/l (ppm).	20 Tage (♂), 21 Tage (♀), 6 h/Tag, 5 Tage /Woche	Moderater, statistisch signifikanter Anstieg des Lebergewichts in ♀ nach 224 ppm Morphologische Veränderungen in Nasenhöhle, Lunge und Leber als (Anpassungs-)Reaktion an Exposition ggü. D5.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1995a)
Subakute Toxizität; Immunotoxizität; Enzyminduktion	Inhalation, Ganzkörper	Toxizität: Ratte (♀,♂), Fischer 344, 15 ♀ + 15 ♂ / Dosisgruppe. Immunotox.: Ratte (♀,♂), Fischer 344, 10 ♀ + 10 ♂ / Dosisgruppe. Enzyminduktion: Ratte (♀), Fischer 344, 20 ♀ / Gruppe.	Akute Toxizität und Immunotoxizität: 10, 25, 75 und 160 ppm. Enzyminduktion: 160 ppm	28 Tage, 6 h/Tag, 7 Tage /Woche	Keine Beeinträchtigung von Körpergewicht, Futteraufnahme oder Urinmarkern. Keine Veränderung der humoralen Immunität. Geringe, vorübergehende Veränderungen der hämatologischen Serumchemie und der Organengewichte. Erhöhung des Leber- und Lungengewichts im Vergleich zum Körpergewicht (♀,♂) in 160 ppm Gruppe, jedoch nicht in Recovery Gruppe. Anstieg der alveolaren Makrophagen Akkumulation und interstitielle Entzündungen in der Lunge (v.a. ♂) in 160 ppm Gruppe. Vermehrte Proliferation von Becherzellen in der Nasenschleimhaut in allen Dosisgruppen. Histopathologische Veränderungen reversibel.	NOEL (Histopathologie) 10 ppm. NOEL (systemische Toxizität): 75 ppm. NOEL (Immunsuppression): 160 ppm	(SEHSC, 1996a)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Effekte von D5 auf Lebergröße und Cytochrom P450 Enzyme	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀), Fischer 344	160 ppm	28 Tage, 6 h/Tag, 7 Tage /Woche	Ähnliches Enzyminduktionsprofil wie D4, aber weniger ausgeprägt. Induktion von hepatischen Phase I und Phase II Enzymen (fast identisch mit Induktion nach Gabe von 70 und 700 ppm D4 oder Phenobarbital) Lebervergrößerung (Lebergewicht zu Körpergewicht) nur geringfügig kleiner als nach Exposition ggü. 700 ppm D4 und deutlich erhöht im Gegensatz zu 70 ppm D4. Obwohl Enzyminduktion und Proliferation des glatten ER zu einer zellulären Hypertrophie der Leber beitragen, sind noch weitere Mechanismen beteiligt.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1997f)
Sub-chronische Toxizität, Immuntoxizität; 1-Monats-Studie	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀,♂), Fischer 344; 25 ♀ + 25 ♂ / Gruppe	0, 10, 25, 75 oder 160 ppm	28 Tage, 6 h/Tag, 7 Tage /Woche	D5 hat keinen Einfluss auf humorale Immunität, Gewicht, Nahrungsaufnahme und Urinparameter. Signifikante Senkung der alkalinen Phosphatase im Serum (SAP) bei ♀ zum Ende der Exposition sowie nach einer Recovery Phase von 14 Tagen (12 %, 160 ppm). Signifikante, aber reversible Erhöhung des Leber- zu Körpergewichts in ♀+♂ (13 %+5 %, 160 ppm). Relative Schilddrüsengewichte vorübergehend erhöht in ♂ (15 %, 160 ppm). Relative Milzgewichte ausschließlich nach der Recovery Phase erhöht (14 %+17 %, 25+160 ppm). Reversible Zunahme von Kelchzellen in der Nasenhöhle sowie Akkumulation von Makrophagen in der Lunge nach 160 ppm in ♀+♂.	NOEL (systemische Toxizität): 75 ppm	(Burns-Naas <i>et al.</i> , 1998a)

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Sub-chronische Toxizität; 3-Monats-Studie	Inhalation, „nose-only“	Ratte (♀,♂), Fischer 344	0 (30 ♀,♂), 26 (20 ♀,♂), 46 (20 ♀,♂), 86 (20 ♀,♂) und 224 (30 ♀,♂) ppm. Recovery Gruppe: 0 (10 ♀,♂) und 224 (10 ♀,♂) ppm.	3 Monate, 6 h/Tag, 5 Tage /Woche	Anstieg von γ-GT in ♀+♂ in Hochdosis, in dosisabhängiger Effekt (46 – 224 ppm), ohne Abschwächung nach Recovery Phase. Anstieg von Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum von ♀ nach 86 und 224 ppm, ebenfalls keine Abschwächung nach Recovery Phase. Zunahme von relativen und absoluten Lebergewichten in ♀+♂. Weibliche Tiere insgesamt empfindlicher auf Effekte durch D5. Expositions-bedingte Zunahme von absoluten und relativen Lungengewichten in, reversibel in ♂, jedoch nicht in ♀. Histopathologische Untersuchungen identifizieren Lunge als primäres Zielorgan von D5 nach Inhalation mit vermehrter Akkumulation von Makrophagen und interstitiellen Entzündungsreaktionen (224 ppm, ♀+♂). Veränderungen in der Lunge ähnlich, sowohl in Inzidenz als auch Schwere, den spontan auftretenden Veränderungen in Kontrolltieren. Keine histopathologischen Veränderungen der Leber gefunden.	Nicht angegeben	(Burns-Naas <i>et al.</i> , 1998b)
<b>Enzyminduktion</b>							
Enzyminduktion <i>in vivo</i>	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀), Fischer 344	160 ppm	28 Tage, 6 h/Tag, 7 Tage /Woche	Anstieg der Lebergröße um 16 % an Tag 28, mit signifikantem Rückgang in Recovery Phase (14 Tage). Leichter Anstieg von EROD (1,8-fach), allerdings keine Erhöhung von CYP1A1/2-immunoreaktivem Protein. Moderater Anstieg der CYP2B1/2 Aktivität (PROD: 4,2-fach; immunoreaktives Protein: 3,3-fach erhöht). Induktion von CYP3A1/2 (Testosteron 6β-Hydroxylase und immunoreaktives Protein). Fazit: D5 ist schwacher „Phenobarbital-ähnlicher“ Induktor von mikrosomalen Leberenzymen.	Nicht angegeben	(McKim <i>et al.</i> , 1999)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Enzyminduktion <i>in vivo</i>	Oral	Ratte (♀,♂), Sprague-Dawley, 3-4 ♀ + 3-4 ♂ / Dosisgruppe	1, 5, 20 und 100 mg/kg	4 Tage	Signifikanter Anstieg des Verhältnisses von Leber- zu Körpergewicht in ♀ ≥ 20 mg/kg. Ausgeprägter, dosisabhängiger Anstieg der enzymatischen Aktivität von CYP2B1/2 und von CYP2B1/2-immunoreaktivem Protein in ♀ und ♂ (ca. 10-facher Anstieg bei 100 mg/kg). Signifikante Erhöhung der PROD Aktivität (♀ ≥ 5 mg/kg; ♂ ≥ 20 mg/kg). Erhöhung der EROD Aktivität (≥ 5 mg/kg), aber kein Anstieg von CYP1A1/2-immunoreaktivem Protein. Anstieg von CYP3A1/2-immunoreaktivem Protein in ♂ nach 100 mg/kg, in ♀ bereits nach 5 mg/kg. Anstieg von NADPH Cytochrom P450 Reduktase (♀ + ♂). Fazit: Enzyminduktion durch D5 vergleichbar mit Phenobarbital, ♀ reagieren empfindlicher auf niedrige Dosen D5.	Nicht angegeben	(Zhang <i>et al.</i> , 2000)
Inhibition humaner Cytochrom P450 Enzyme durch D5	<i>In vitro</i>	Humane Lebermikrosomen von 7 Individuen	0,04 – 3,5 µM	Inkubation 0-15 min	D5 scheint ein schwacher kompetitiver Hemmstoff von humanem CYP 3A4/5 zu sein (K <sub>i</sub> = 6,9 µM). D5 scheint ein starker, reversibler, Metabolismus-abhängiger Hemmstoff von humanem CYP3A4/5 zu sein. D5 zeigt keine oder kaum Metbolismus-abhängige Hemmung von verschiedenen Unterfamilien von Cytochrom P450 Enzymen von Ratte und Mensch.	Nicht angegeben	(SEHSC, 2000c)
<b>Reproduktionstoxizität</b>							
Reprotoxizität, 1-Generation-Studie, Dosis-Findung	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀,♂), Sprague-Dawley, 22 ♀ + 22 ♂ / Dosisgruppe	26 und 132 ppm	Mindestens 28 Tage, 6 h/Tag bis Ende. Ausnahme ♀: Pause von GD21 bis PND4.	Kein Einfluss auf Körpergewicht, Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme. Verlust des gesamten Wurfs in 2 Muttertieren bei 123 ppm (Signifikanz nicht gesichert). Keine Effekte auf Fortpflanzungsparameter. Keine signifikanten toxikologischen Effekte in F <sub>0</sub> und F <sub>1</sub> Generation.	Nicht angegeben	(SEHSC, 1996c)

Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Repro-toxizität, 2-Genera-tionen-Studie	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀,♂), Sprague-Dawley, 30 ♀ + 30 ♂ / Dosis-gruppe	30, 70 und 160 ppm	6 h/Tag, F <sub>0</sub> +F <sub>1</sub> ♂: mindestens 70 Tage vor Verpaarung bis Ende. F <sub>0</sub> +F <sub>1</sub> ♀: 70 Tage vor Verpaarung bis GD20, dann wieder ab PND5 bis Ende.	Keine Toxizität in der Elterngeneration in F <sub>0</sub> und F <sub>1</sub> . Keine Effekte auf die Fortpflanzungsfähigkeit (F <sub>0</sub> und F <sub>1</sub> ). Keine Toxizität in Neugeborenen (F <sub>1</sub> und F <sub>2</sub> ). Keine Entwicklungsneurotoxizität in F <sub>2</sub> .	NOAEL: 160 ppm	(SEHSC, 1999a)
Repro-toxizität, 2-Genera-tionen-Studie	Inhalation, Ganzkörper	Ratte (♀,♂), Sprague-Dawley, 30 ♀ + 30 ♂ / Dosis-gruppe	30, 70 und 160 ppm	6 h/Tag, F <sub>0</sub> +F <sub>1</sub> ♂: mindestens 70 Tage vor Verpaarung bis PND21. F <sub>0</sub> +F <sub>1</sub> ♀: Pause von GD21 bis PND4.	Keine expositionsabhängige Mortalität, klinische Toxizität oder Effekte auf Körpergewicht und Nahrungsaufnahme. Kein Einfluss auf Organgewichte (F <sub>0</sub> und F <sub>1</sub> ). Keine Beeinflussung der Reproduktionsparameter in F <sub>0</sub> . Keine Reprotoxizität oder Teratogenität sowie Entwicklungsneurotoxizität in F <sub>1</sub> und F <sub>2</sub> . Minimaler, aber signifikanter Anstieg der anogenitalen Distanz in F <sub>1</sub> ♂, jedoch nicht expositionsbezogen.	NOAEL: 160 ppm	(Siddiqui <i>et al.</i> , 2007b)

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
<b>Östrogene Wirkungen</b>							
Östrogene, androgene und prostagene Wirkung	<i>In vitro</i> , <i>in vivo</i> : Inhalation, Ganzkörper	Isolierte ER $\alpha$ und ER $\beta$ , sowie rekomb. PR $\alpha$ und PR $\beta$ , humane MCF-7 Zelllinie; Ratte (♀,♂), Sprague-Dawley und Fischer 344, ovari-ektomiert bzw. kastriert	160 ppm	<i>In vitro</i> : untersch. Inkubationszeiten; <i>In vivo</i> : Uterotrophic Assay: 16 h/Tag, 3 Tage, Hershberger Assay: 16 h/Tag, 3 Tage.	Kein Ligand an ER $\alpha$ oder ER $\beta$ . Negativ im Uterotrophic Assay, keine östrogene Wirkung. Kein Ligand an Progesteron-Rezeptoren (PR). Keine signifikante antiöstrogene Wirkung. Nicht androgen im Hershberger Assay.	Nicht angegeben	(Quinn <i>et al.</i> , 2007b)
<b>Genotoxizität</b>							
Genotoxizität	<i>In vitro</i>	Salmonella typhimurium Saccharomyces cerevisiae, E. coli und Maus-Lymphom-Zellen L5178Y	Bakterielle Testsysteme: 0,001-5 $\mu$ l/Platte. L5178Y: 0,8-12,5 bzw. 0,8-25 mg/ml.	Ames Test: 37°C 48 h; S. cerevisiae: 30°C/37°C 3-5 Tage; E. coli: 37°C 24 h; Tk <sup>+/+</sup> - Assay: 37°C 4 h; SCE: 37°C 2 h/4 h	Keine Mutagenität. Keine Klastogenität oder Chromosomenaberrationen.	Nicht angegeben	(Isquith <i>et al.</i> , 1988a)
<b>Kanzerogenität</b>							
Chronische Toxizität und Kanzerogenität	Inhalation	Ratte (♀,♂), Fischer 344, 60 ♀ + 60 ♂ / Dosisgruppe	10, 40 und 160 ppm	2 Jahre, 6 h/Tag, 5 Tage /Woche	Signifikanter Anstieg von Uteruskarzinomen (♀) in Hochdosisgruppe (160 ppm) nach 2 Jahren. Relevanz nicht geklärt, da derartige Neoplasmen auch in Kontrolltieren auftreten und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen nicht gesichert ist.	Nicht angegeben	Dow Corning, 2005, zitiert in (OEHHA, 2007)

**Tabelle A 3** Übersicht über Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Resorption von D6 (modifiziert und erweitert nach Lassen *et al.*, 2005).

Studie	Art der Exposition	Spezies / Modell	Konzentration	Expositionszeitraum	Ergebnisse / Effekte	NOAEL / LOAEL	EPA DCN / Referenz
Pharmakokinetik	Oral (Schlundsonde); Jugularvenenkannülierung	Ratte (♀,♂), Fischer 344 Oral: 4 ♀ / 4 ♂ i.v.: 6 ♀ / 6 ♂	1000 mg/kg <sup>14</sup> C-D6	Einmalige Exposition	Unabhängig vom Geschlecht wird Hauptteil der Dosis mit Feces ausgeschieden. Absorption von <sup>14</sup> C-D6 nach Schlundsondierung 11,88 % (♂) und 11,83 % (♀). Verteilungsmuster in Geweben und Exkreta (♂ und ♀): Urin: 0,38 % und 0,32 %; Atemluft: 11,20 % und 11,21 %; abgeatmetes CO <sub>2</sub> : 0,13 % und 0,09 %; Gewebe: 0,03 % und 0,04 %; Kadaver: 0,14 % und 0,17 %. Die komplette Radioaktivität in Atemluft stammt von unverändertem D6, im Urin von polaren Metaboliten und im Feces von unverändertem D6 sowie einer Spur unpolaren Metaboliten. Nach oraler Verabreichung verbleibt Hauptteil des D6 zunächst in Maiskeimöl im GIT und wird innerhalb 48 Stunden im Feces ausgeschieden.	Nicht relevant	(SEHSC, 2004)
In vitro dermale Absorption, Durchfluss-Diffusionszelle	In vitro, percutan	Menschliche Haut	6 mg/cm <sup>3</sup> <sup>14</sup> C-D6	24 Stunden	46,407 % der Dosis <u>auf</u> der Haut gefunden. 40,057 % der Dosis verdampft. <u>In</u> der Haut: 3,075 ± 0,852 % der Dosis. Keine Penetration <u>durch</u> die Haut (Wiederfindung: 89,542 ± 4,154 %). D6 in der Haut durch Volatilisierung entfernt.	Nicht relevant	(SEHSC, 2003)





## **Gesundheit und Umwelt – Materialien zur Umweltmedizin**

Erstmals im Jahr 2001 hat das Bayerische Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit eine Reihe „Gesundheit und Umwelt - Materialien zur Umweltmedizin“ herausgegeben. Diese Reihe wird, beginnend mit dem Band 9, durch das Sachgebiet Umweltmedizin des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) fortgeführt.

Die Materialien zur Umweltmedizin dienen der allgemeinen Information und im Besonderen der Fachinformation der bayerischen Gesundheitsbehörden zu Themen aus den Bereichen Umweltmedizin, Umwelthygiene, Umwelttoxikologie und Umweltepidemiologie.

### **Bisher sind in dieser Schriftenreihe folgende Bände erschienen:**

- Band 1 Mobilfunk: Ein Gesundheitsrisiko? (2001)
  - Band 2 PCB – Polychlorierte Biphenyle (2001)
  - Band 3 Fortbildung Umweltmedizin (Material der Fortbildung der Bayerischen Akademie für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin am 20./21.11.2001)
  - Band 4 Untersuchung und Bewertung der PCB-Belastung von Schülern und Lehrern in der Georg-Ledebour-Schule, Nürnberg (2002)
  - Band 5 Aufgaben bei der Altlastenbehandlung (Material der Fortbildung der Akademien für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz am 19./21.11.2002)
  - Band 6 Schutz vor der Entstehung allergischer Krankheiten:  
Protektive Faktoren des bäuerlichen Lebens (2003)
  - Band 7 Umwelt und Gesundheit im Kindesalter. Ergebnisse einer Zusatzerhebung im Rahmen der Schuleingangsuntersuchung 2001/2002 in 6 Gesundheitsämtern (2004)
  - Band 8 Projektbericht Schuleingangsuntersuchungen 2003: Umwelt und Gesundheit (2004)
  - Band 9 Grundlagen und Bewertungen im Rahmen des Human-Biomonitorings (2005)
  - Band 10 Longitudinale Kohortenstudie zur Erfassung akuter pulmonaler, kardialer und hämatologischer/hämostaseologischer Wirkungen von Feinstaub unter realen Umweltbedingungen (CorPuScula) (2005)
  - Band 11 Umweltmedizinische Bedeutung von Dieselruß / Feinstaub (2005)
  - Band 12 Kind und Umwelt - Teilprojekt Umweltperzeption und reale Risiken (2005)
  - Band 13 Aktuelle umweltmedizinische Probleme in Innenräumen, Teil 1 (2005)
  - Band 14 Literaturstudie zu Acrylamid und aromatischen Aminen (2006)
  - Band 15 Aktuelle umweltmedizinische Probleme in Innenräumen, Teil 2 (2007)
  - Band 16 Umweltmedizinische Bedeutung perfluorierter Kohlenwasserstoffe (PFC) (2006)
  - Band 17 Verhalten, Vorkommen und gesundheitliche Aspekte von Feinstäuben in Innenräumen (2007)
  - Band 18 Mobilfunk: Mobilfunkbasisstationen und menschliche Befindlichkeit (2008)
  - Band 19 Erfassung der täglichen Lärmexposition und die Korrelation zum individuellen Gesundheitsstatus LEE - Lärm: Exposition und Befinden (2008)
  - Band 20 Grundlagen und Bewertungen im Rahmen des Human-Biomonitorings, Neufassung (2009)
- sowie der vorliegende**
- Band 21 Vorkommen und gesundheitliche Bewertungen von Siloxanen (2010)



91058 **Erlangen**  
Eggenreuther Weg 43  
Telefon: 09131 764-0



85764 **Oberschleißheim**  
Veterinärstraße 2  
Telefon: 089 31560-0



97082 **Würzburg**  
Luitpoldstraße 1  
Telefon: 0931 41993-0



80538 **München**  
Pfarrstraße 3  
Telefon: 089 2184-0

[www.lgl.bayern.de](http://www.lgl.bayern.de)

**Bayerisches Landesamt für  
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit**  
Eggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen

Telefon: 09131 764-0  
Telefax: 09131 764-102

E-Mail: [poststelle@lgl.bayern.de](mailto:poststelle@lgl.bayern.de)  
Internet: [www.lgl.bayern.de](http://www.lgl.bayern.de)

Gestaltung & Druck: KAISER MEDIEN GmbH, Nürnberg

Gedruckt auf Papier aus 100 % Altpapier

ISSN 1862-8052 Druck Ausgabe  
ISBN 978-3-942018-09-8 Druck Ausgabe

ISSN 1862-9601 Internet Ausgabe  
ISBN 978-3-942018-10-4 Internet Ausgabe