

Zinkdiamyldithiocarbamat

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

* *E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)*

Keywords

Zinkdiamyldithiocarbamat;
Toxizität; MAK-Wert;
Entwicklungstoxizität;
Keimzellmutagenität;
Kanzergenität; Sensibilisierung;
Spitzenbegrenzung

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated zinc diamyldithiocarbamate [15337-18-5] considering all toxicological end points. Zinc diamyldithiocarbamate does not lead to specific systemic toxicity, presumably due to low levels of uptake. Irritating effects induced by zinc diamyldithiocarbamate are only minimal, thus an oral study can be used to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value). A combined study investigating reproductive toxicity and repeated dose toxicity that was carried out with rats according to OECD Test Guideline 422 determined a NOAEL of 85 mg/kg body weight and day after oral administration. This dose has been scaled to a MAK value of 10 mg/m³ I (inhalable fraction). Exposure to the inhalable fraction results in gastrointestinal exposure via mucociliary clearance, reducing peak concentrations. Therefore, the substance has been assigned to Peak Limitation Category II with an excursion factor of 8. Similar to the findings after exposure to white mineral oil, inhalation of the aerosol of the poorly water-soluble zinc diamyldithiocarbamate may lead to lung overload, inflammatory reactions and microgranulomas. To prevent these overload effects, a MAK value of 5 mg/m³ has been derived for the respirable fraction in analogy to white mineral oil and Peak Limitation Category II with an excursion factor of 4 has been set. There are no prenatal teratogenicity studies with zinc diamyldithiocarbamate. Therefore, zinc diamyldithiocarbamate has been assigned to Pregnancy Risk Group D. The substance is not genotoxic in vitro; there are no in vivo data. No carcinogenicity studies have been carried out. There is no evidence that zinc diamyldithiocarbamate has sensitizing potential. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
Zinkdiamyldithiocarbamat.
MAK-Begründung. MAK
Collect Occup Health Saf. 2023
Sep;8(3):Doc058. https://doi.org/10.34865/mb1533718kskd8_3or

Manuskript abgeschlossen:
16 Mrz 2022

Publikationsdatum:
29 Sep 2023

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



MAK-Wert (2022)	5 mg/m³ A 10 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2022)	A-Fraktion: Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4 E-Fraktion: Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2022)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Zinkbis(dipentylthiocarbamat)
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	Zink-N,N-dipentylcarbomodithioat
CAS-Nr.	15337-18-5
Formel	$((C_5H_{11})_2N-CS-S)_2Zn$ $C_{22}H_{44}N_2S_4Zn$
Molmasse	530,23 g/mol
Schmelzpunkt	9 °C; OECD-Prüfrichtlinie 102 (ECHA 2020)
Siedepunkt bei 1032 hPa	320 °C; OECD-Prüfrichtlinie 103 (ECHA 2020)
Dichte bei 20 °C	1,14 g/cm ³ ; OECD-Prüfrichtlinie 109 (ECHA 2020)
Dampfdruck bei 25 °C	6,3 × 10 ⁻¹³ hPa; OECD-Prüfrichtlinie 104 (ECHA 2020)
log K _{OW} bei 30 °C	> 9,4; OECD-Prüfrichtlinie 117 (ECHA 2020)
Löslichkeit bei 20 °C	0,086 mg/l Wasser; OECD-Prüfrichtlinie 105 (ECHA 2020)
Hydrolysestabilität	k. A.
Stabilität	k. A.
Herstellung	k. A.
Reinheit	96,6 % (ECHA 2020)
Verunreinigungen	k. A.
Verwendung	Antioxidationsmittel, Metalldeaktivator, Kupferkorrosionsinhibitor, Farbstabilisator, Verschleißschutzmittel zur Verwendung in Motor- und Industrieölen und Fetten; Beschleuniger für Natur- und Synthesekautschuke (Parchem fine & specialty chemicals 2022)
Einsatzkonzentration	k. A.

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2020). Alle mit Zinkdiamyldithiocarbamat vorliegenden Untersuchungen sind erst kürzlich und nach den neuesten OECD-Prüfrichtlinien durchgeführt worden.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die geringe Wasserlöslichkeit von 0,086 mg/l, der log K_{OW} von $>9,4$ und die hohe Molmasse von Zinkdiamyldithiocarbamat lassen eine geringe orale und dermale Aufnahme vermuten. So führt auch die orale Gabe von 2000 mg Zinkdiamyldithiocarbamat/kg KG in einer Untersuchung auf akute Toxizität an Ratten zu keinen Effekten. In einer kombinierten Studie zur Untersuchung der Toxizität nach wiederholter oraler Gabe und der Reproduktionstoxizität an CrI:CD(SD)-Ratten kommt es in der 14-tägigen Vorstudie bei 500 und 1000 mg/kg KG und Tag innerhalb der ersten drei Behandlungstage zu starker Toxizität und einer frühzeitigen Beendigung der Untersuchung. Bei 250 mg/kg KG und Tag zeigt eines der drei männlichen Tiere am zweiten Tag vorübergehend eine unregelmäßige Atmung und gesträubtes Fell. Die unspezifische, aber deutliche Toxizität tritt auch in der Hauptstudie auf und führt zur Euthanasie eines weiblichen Tieres bei 250 mg/kg KG. Ein weiteres Tier zeigt einen schlechten Allgemeinzustand und bei allen weiblichen Tieren wird eine verminderte Körpergewichtszunahme beobachtet.

Zinkdiamyldithiocarbamat erweist sich in einer In-vitro-Untersuchung an rekonstruierter humaner Epidermis als nicht hautreizend. Am Kaninchenaugen induziert der Stoff eine minimale Reizung der Konjunktiven, die innerhalb von 72 Stunden reversibel ist. In einem Local Lymph Node Assay (LLNA) an weiblichen CBA/Ca-Mäusen wirkt Zinkdiamyldithiocarbamat nicht sensibilisierend. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Untersuchungen vor. In An- und Abwesenheit metabolischer Aktivierung ist Zinkdiamyldithiocarbamat nicht mutagen an Bakterien und induziert weder Mikronuklei in humanen Lymphozyten noch eine genotoxische Wirkung im TK[±]-Test an L5178Y-Mauslymphomzellen. Untersuchungen zur Genotoxizität in vivo und zur Kanzerogenität von Zinkdiamyldithiocarbamat liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Angaben vor.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

Die geringe Wasserlöslichkeit von 0,086 mg/l, der log K_{OW} von größer als 9,4 und die hohe Molmasse lassen eine geringe orale und dermale Resorption vermuten (ECHA 2020). Aufgrund des log K_{OW} von größer als 6 ist die Berechnung der Hautresorption mit mathematischen Modellen nicht möglich.

4 Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

Es stehen jedoch Informationen zur allergenen Wirkung strukturell ähnlicher Verbindungen zur Verfügung. Dithiocarbamate können zu Thiuramen oxidiert werden, die als potente Kontaktallergene Konjugate mit Serumalbumin oder anderen Peptiden oder Proteinen mit freien Thiolgruppen bilden können (Chipinda et al. 2008; Hartwig 2015).

Während den beiden homologen Strukturanaloga Zinkdimethyldithiocarbamat (Ziram) und Zinkdiethyldithiocarbamat eine ausgeprägte sensibilisierende Wirkung zugesprochen wird, scheint die sensibilisierende Wirkung des Zinkdiäthyldithiocarbamats beim Menschen geringer zu sein (vgl. z. B. Aalto-Korte und Pesonen 2016).

Die mit der Kettenlänge zunehmende Lipophilie und Molekülgröße lässt eine geringere Permeationsfähigkeit für Strukturanaloga mit größerer Kettenlänge erwarten, wodurch ein geringeres Sensibilisierungspotential resultieren kann. So reagierten in einer Epikutantestung von Patienten mit beruflich bedingter Kontaktdermatitis und vermuteter Allergie auf Handschuhe 3,3 % (n = 1987) positiv auf Zinkdiethylthiocarbamat, jedoch nur 0,4 % (n = 1377) auf Zinkdiethylthiocarbamat, wobei Zinkdiethylthiocarbamat früher jedoch auch seltener eingesetzt wurde (Geier et al. 2003).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

In einer Untersuchung zur akuten Toxizität aus dem Jahr 2018 nach OECD-Prüfrichtlinie 420 wurde zunächst mit der Schlundsonde an eine weibliche Wistar-Ratte (RccHanTM:WIST) 2000 mg Zinkdiamyldithiocarbamat/kg KG in einer Reinheit von 96,6 % in Dimethylsulfoxid verabreicht. Da keine Zeichen einer toxischen Wirkung beobachtet wurden, erhielten daraufhin vier weitere Tiere eine orale Dosis von 2000 mg Zinkdiamyldithiocarbamat/kg KG. Die Tiere wurden 14 Tage lang nachbeobachtet und anschließend eine makroskopische Untersuchung durchgeführt, die ohne auffälligen Befund war. Die LD₅₀ betrug somit mehr als 2000 mg/kg KG (ECHA 2020).

In einer älteren Untersuchung aus dem Jahr 1978 erhielten jeweils fünf männliche Sherman-Wistar-Ratten Zinkdiamyldithiocarbamat in Dosierungen von 1000, 2000, 4000, 8000 oder 16 000 mg/kg KG. Die Nachbeobachtung erfolgte 14 Tage lang. Für drei der fünf Tiere wirkte die höchste Dosis innerhalb von zwölf bis 18 Stunden letal. Die Tiere dieser Dosisgruppe waren zwei Stunden nach der Substanzgabe lethargisch und komatös bevor sie starben. Die makroskopische Untersuchung war ohne auffälligen Befund. Die LD₅₀ betrug 14 900 mg/kg KG (ECHA 2020).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

Es liegt eine kombinierte Studie zur Untersuchung der Toxizität nach wiederholter oraler Verabreichung und der Reproduktionstoxizität aus dem Jahr 2018 vor, die nach OECD-Prüfrichtlinie 422 durchgeführt wurde (Tabelle 1).

Tab. 1 Untersuchungen der Toxizität nach wiederholter oraler Gabe von Zinkdiamyldithiocarbamat an Crl:CD(SD)-Ratten (Envigo CRS Limited 2018 b)

Dosis (mg/kg KG u. Tag)	Befunde
ab 28	♂: Hämatokrit-Werte ↓ (ohne Dosisabhängigkeit), ♀: Erythrozytenzahl ↑ (keine klare Dosisabhängigkeit);
bei 85	NOAEL
ab 85	♂: MCV, Bilirubin ↓ (keine klare Dosisabhängigkeit);
250	♂: rel. Cowper-Drüsen-Gewicht marginal ↑ (Anstieg durch 2 Tiere verursacht); ♀: 1/10 (12. Tag), Aktivität ↓, gesträubtes Fell, unregelmäßiger Gang, Zittern, gekrümmte Haltung, in extremis getötet, leichte Mineralisierung der Nierenpapillen, minimale einseitige tubuläre Basophilie der Niere, minimale Ulzeration im Drüsenmagen, minimale Atrophie des Uterus; 1/10: schlechter Allgemeinzustand, 12.–15. Tag gesträubtes Fell, teils geschlossene Augen, Verfärbung der Schnauze; Futtermittelaufnahme 1.–15. Tag minimal und während Trächtigkeit und Laktation statistisch signifikant ↓; KG 8. u. 15. Tag ↓ (nicht statistisch signifikant), KG-Zunahme 1.–20. Trächtigkeitstag ↓, rel. Gewicht von Herz, Gebärmutterhals, Eileiter statistisch signifikant ↓

MCV: mittleres Zellvolumen der Erythrozyten

Die Dosierungen der Hauptstudie wurden auf Basis einer 14-Tage-Vorstudie gewählt, die mit Schlundsondengabe von 0, 100, 250, 500 bzw. 1000 mg/kg KG und Tag durchgeführt wurde. Bei 500 und 1000 mg/kg KG und Tag trat innerhalb der ersten drei Tage starke Toxizität auf, die zu einer frühzeitigen Behandlungsbeendigung dieser Dosisgruppen führte. Neben klinischen Symptomen wie reduzierter oder erhöhter Aktivität, gereiztem Verhalten, gesträubtem Fell, gekrümmter Haltung, unregelmäßigem Gang, irregulärer/erhöhter Atmung, Zittern und teils geschlossenen Augen wiesen die Tiere in der Vorstudie vor allem makroskopische Befunde im Magen auf. Eines der drei männlichen Tiere der 250-mg/kg-Gruppe hatte am 2. Tag vorübergehend eine unregelmäßige Atmung und gesträubtes Fell.

In der Hauptstudie erhielten jeweils zehn männliche und weibliche Crl:CD(SD)-Ratten 96,6%iges Zinkdiamyldithiocarbamat in Dosierungen von 0, 28, 85 oder 250 mg/kg KG und Tag in Erdnussöl gelöst einmal täglich mittels Schlundsonde verabreicht. Die männlichen Tiere wurden ab zwei Wochen vor der Verpaarung mindestens fünf Wochen lang behandelt, die weiblichen Tiere ebenfalls ab zwei Wochen vor der Verpaarung, während der Verpaarung, der Trächtigkeit und bis zum 13. Laktationstag. Die weiblichen Tiere und deren Nachkommen wurden am 14. Laktationstag getötet und untersucht. Ein weibliches Tier der Hochdosisgruppe wurde am 12. Behandlungstag getötet, da es einen schlechten klinischen Zustand, einschließlich reduzierter Aktivität, gesträubtem Fell, unregelmäßigem Gang, Zittern und gekrümmter Haltung aufwies. Die histopathologische Untersuchung des Tiers zeigte eine leichte Mineralisierung der Nierenpapillen, minimale einseitige tubuläre Basophilie der Niere, minimale Ulzeration des Drüsenmagens und eine minimale Atrophie des Uterus. Ein weiteres weibliches Tier dieser Gruppe hatte vom 12. bis 15. Behandlungstag gesträubtes Fell, teils geschlossene Augen und eine Verfärbung der Schnauze. Bei diesem Tier wurde zudem, verglichen mit den Kontrollen, vom 1. bis 8. Tag keine Körpergewichtszunahme und ein vermindertes Körpergewicht zwischen dem 8. und 15. Tag festgestellt. Ein weibliches Tier der 28-mg/kg-Gruppe wies rötlich tränende Augen auf.

Die Körpergewichtszunahme der weiblichen Tiere war in der mittleren und hohen Dosisgruppe vom 8. bis 15. Tag leicht, aber nicht statistisch signifikant reduziert. Die Körpergewichtszunahme der 250-mg/kg-Gruppe war verglichen mit den Kontrolltieren während der Trächtigkeit deutlich und statistisch signifikant erniedrigt, sodass auch das finale Körpergewicht dieser Gruppe statistisch signifikant reduziert war. Die Futtermittelaufnahme der weiblichen Tiere der 250-mg/kg-Gruppe war vom 1. bis 15. Behandlungstag leicht, während der Trächtigungs- und Laktationszeit statistisch signifikant erniedrigt.

Am Behandlungsende war bei den männlichen Tieren der mittleren und hohen Dosis das mittlere Zellvolumen leicht aber statistisch signifikant reduziert und die Hämatokrit-Werte waren ab der niedrigsten Dosis ohne Dosisabhängigkeit leicht erniedrigt (siehe [Tabelle 2](#)). Diese Effekte waren marginal und innerhalb der historischen Kontrolldaten des Labors, sodass sie von den Studienautoren als nicht behandlungsbedingt gewertet wurden. Am Ende der Untersuchung wiesen die weiblichen Tiere ab der niedrigsten Dosis eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl an Erythrozyten auf, und in der mittleren und hohen Dosisgruppe statistisch signifikant verminderte Bilirubin-Werte. Diese Effekte waren

ebenfalls marginal und innerhalb der historischen Kontrolldaten des Labors, so dass sie von den Studienautoren und der Kommission als nicht behandlungsbedingt angesehen wurden.

Tab. 2 Effekte auf das Blutbild der Crl:CD(SD)-Ratten (n = 5; Mittelwerte (\pm Standardabweichung)) nach wiederholter oraler Gabe von Zinkdiamyldithiocarbamat (Envigo CRS Limited 2018 b)

Dosis (mg/kg KG u. Tag)	♂: Hämatokrit (l/l)	♂: MCV (fl)	♀: Erythrozyten ($\times 10^{12}/l$)	♀: Bilirubin ($\mu\text{mol}/l$)
0	0,417 (0,0066)	53,8 (1,17)	6,27 (0,200)	1 (0,0)
28	0,395 (0,0217)*	53,0 (0,92)	6,62 (0,242)*	1 (0,4)
85	0,380 (0,0093)*	52,0 (0,95)*	6,61 (0,164)*	0 (0,4)**
250	0,400 (0,0154)*	52,0 (0,79)*	6,75 (0,220)**	0 (0,4)**

*p < 0,05; **p < 0,01 (paarweiser t-Test)

MCV: mittleres Zellvolumen der Erythrozyten; fl: Femtoliter

Die T4 (Thyroxin)-Werte der männlichen Tiere waren unverändert, verglichen mit den unbehandelten Kontrolltieren.

Nach fünfwöchiger Behandlung war bei den männlichen Tieren der hohen Dosisgruppe das durchschnittliche relative Gewicht der Cowper-Drüse statistisch signifikant erhöht, was durch zwei einzelne Tiere verursacht und in Abwesenheit weiterer Befunde als nicht behandlungsbedingt bewertet wurde. Bei den weiblichen Tieren der Hochdosisgruppe war am Ende der Behandlungszeit am 14. Laktationstag das relative Gewicht von Herz, Gebärmutterhals und Eileiter statistisch signifikant vermindert. Da diese Effekte marginal waren und keine histopathologischen Korrelate vorlagen, wurden sie als nicht behandlungsbedingt gewertet. Die makro- und mikroskopische Untersuchung der behandelten Tiere war ohne auffälligen Befund. Auf Basis der Daten sahen die Autoren der Studie den NOAEL bei 250 mg/kg KG und Tag (Envigo CRS Limited 2018 b).

Die unspezifischen, aber deutlich toxischen Befunde, insbesondere der weiblichen Tiere bei 250 mg/kg KG und Tag (eines von zehn weiblichen Tieren in extremis getötet, ein weiteres mit schlechtem Allgemeinzustand, sowie verminderter Körpergewichtszunahme) entsprechen den Befunden in der 14-tägigen Vorstudie bei 500 mg/kg KG und Tag, bei der der Versuch aufgrund starker Toxizität abgebrochen wurde. Daher wird der NOAEL der Studie bei 85 mg/kg KG und Tag gesehen. Die ab 28 mg/kg KG und Tag berichteten Effekte auf das Blutbild sieht die Kommission als nicht advers an, da sie keine Konsistenz zeigen, weder innerhalb der Befunde noch zwischen den Geschlechtern.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer In-vitro-Untersuchung aus dem Jahr 2018 nach OECD-Prüfrichtlinie 439 an rekonstruierter humaner Epidermis (EpiSkinTM) wurden jeweils drei Proben 15 Minuten lang mit 10 μl Zinkdiamyldithiocarbamat (Reinheit 96,6 %) behandelt, was 26,3 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ entspricht. Am Ende der Behandlung wurden die Gewebe gewaschen und weitere 42 Stunden unbehandelt gehalten. Ein anschließender MTT-Test (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid) zeigte für die mit der Testsubstanz behandelten Zellen ein Überleben von 120,7 % verglichen mit der Kontrolle, die als 100 % gesetzt wurde. Die Positivkontrolle (Natriumdodecylsulfat 5 % G/V) zeigte ein funktionierendes Testsystem an. Die Standardabweichung war für die drei mit Zinkdiamyldithiocarbamat durchgeführten Tests mit 19,3 % etwas oberhalb der Grenze der Test-Akzeptanzkriterien (≤ 18 %). Allerdings waren die Ergebnisse eindeutig negativ (das Überleben war > 100 %), sodass die zuvor genannte Abweichung nicht die Integrität oder Gültigkeit der Studie beeinflusst. Zinkdiamyldithiocarbamat wurde auf Basis dieses Tests als nicht hautreizend bewertet (ECHA 2020).

5.3.2 Auge

Es wurde eine Untersuchung auf augenreizende Wirkung mit Zinkdiamyldithiocarbamat (Reinheit 96,6 %) an zwei männlichen Weiße-Neuseeländer-Kaninchen nach OECD-Prüfrichtlinie 405 durchgeführt. Hierzu wurde den beiden Tieren 0,1 ml der Testsubstanz in jeweils ein Auge appliziert und die Reizwirkung nach einer Stunde sowie nach 24, 48 und 72 Stunden abgelesen. Während der Behandlung erhielten die Tiere ein Analgetikum subkutan verabreicht. Es traten keine Effekte an der Iris oder der Cornea auf. An den Konjunktiven war nach einer Stunde eine mäßige Reizung zu beobachten, die nach 24 und 48 Stunden minimal und nach 72 Stunden reversibel war. Die Reizwerte für beide Tiere betragen 9, 5, 2 und 0 von maximal 80 nach einer Stunde, 24, 48 bzw. 72 Stunden. Eines der beiden Tiere wies am Ende der Studie ein vermindertes Körpergewicht auf. Die Substanz ist als schwach reizend zu bewerten, erfüllt aber mit den vorliegenden Reizwerten nicht die Kriterien für eine Einstufung als augenreizend nach dem global harmonisierten System zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien (Envigo CRS Limited 2018 a).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Das sensibilisierende Potential von Zinkdiamyldithiocarbamat (Reinheit 96,6 %) wurde in einem LLNA nach OECD-Prüfrichtlinie 429 an weiblichen CBA/Ca-Mäusen untersucht. Die Zubereitungen von 25 % oder 50 % in Aceton/Olivenöl (4:1 V/V) bzw. die unverdünnte Testsubstanz ergaben Stimulationsindices von 1,6; 1,65 und 2,36. Die Substanz wird daher als nicht-sensibilisierend bewertet (ECHA 2020; Envigo CRS Limited 2018 c).

Für das Struktur analogon Zinkdibutyldithiocarbamat konnte in einem LLNA kein EC3-Wert berechnet werden, da mit den getesteten Konzentrationen bis 20 % ein Stimulationsindex von 3,0 nicht erreicht wurde. Im Vergleich mit den Ergebnissen des LLNA mit Zinkdimethyldithiocarbamat und Zinkdiethyldithiocarbamat ergibt sich auf Basis der berechneten EC3-Werte ein absteigendes sensibilisierendes Potential von Zinkdiethyldithiocarbamat > Zinkdimethyldithiocarbamat >> Zinkdibutyldithiocarbamat (De Jong et al. 2002).

In Kombination mit dem negativen LLNA für Zinkdiamyldithiocarbamat ist zu vermuten, dass das Sensibilisierungspotential der zinkhaltigen Dithiocarbamate mit steigender Alkylkettenlänge abnimmt und Zinkdiamyldithiocarbamat daher kein (bzw. allenfalls nur ein sehr schwach ausgeprägtes) sensibilisierendes Potential besitzt.

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer kombinierten Studie zur Untersuchung der Reproduktionstoxizität und Toxizität mit wiederholter oraler Verabreichung nach der OECD-Prüfrichtlinie 422 wurde Zinkdiamyldithiocarbamat täglich in Dosierungen von 0, 28, 85 oder 250 mg/kg KG und Tag an jeweils zehn männliche und zehn weibliche CrI:CD(SD)-Ratten pro Dosisgruppe mit der Schlundsonde verabreicht. Details zur Studiendurchführung sowie die Effekte an den Elterntieren sind in [Abschnitt 5.2.2](#) beschrieben. Die Fertilitätsparameter präkoitales Intervall, Fruchtbarkeit, Paarungsleistung, Trächtigkeitsdauer und -index wurden von der Behandlung nicht beeinflusst. Der NOAEL für Beeinträchtigung der Fertilität beträgt somit 250 mg/kg KG und Tag. Die Untersuchungen der Testes, Samenkanälchen und Spermien waren ohne Befund. Wie bereits in [Abschnitt 5.2.2](#) beschrieben, war bei 250 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Tieren das durchschnittliche relative Gewicht der Cowper-Drüse statistisch signifikant erhöht, was durch zwei Tiere verursacht und daher als zufällig bewertet wurde. Ein weibliches Tier wurde bei 250 mg/kg KG und Tag in extremis am 12. Gestationstag getötet, und zeigte eine minimale Atrophie des Uterus. Die weiblichen Tiere und deren Nachkommen

wurden am 14. Laktationstag getötet und untersucht. Bei den weiblichen Tieren war das relative Gewicht von Uterus, Gebärmutterhals und Eileiter zusammen statistisch signifikant vermindert. Da diese Effekte marginal waren und keine histopathologischen Korrelate vorlagen, wurden sie als zufällig gewertet (Envigo CRS Limited 2018 b).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Entwicklungstoxizitätsstudien liegen nicht vor.

In der bereits erwähnten Studie nach der OECD-Prüfrichtlinie 422 wurde Zinkdiamyldithiocarbamat täglich in Dosierungen von 0, 28, 85 oder 250 mg/kg KG und Tag an jeweils zehn männliche und zehn weibliche Crl:CD(SD)-Ratten pro Dosisgruppe mit der Schlundsonde verabreicht. Details zur Studiendurchführung sowie die Effekte an den Elterntieren sind in [Abschnitt 5.2.2](#) beschrieben. Es traten keine Effekte auf die Trächtigkeitsdauer auf und es wurden weder Prä- und Postimplantationsverluste noch das Auftreten toter Feten beobachtet. Bei der höchsten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag war das mittlere Körpergewicht der Nachkommen am ersten Postnataltag verglichen mit den Kontrollen leicht reduziert. Dies wurde aufgrund fehlender statistischer Signifikanz als nicht behandlungsbedingt gewertet. Von der Behandlung mit Zinkdiamyldithiocarbamat unbeeinflusst waren die Anzahl lebender Feten, das Geschlechterverhältnis, Wurfgröße und -gewicht sowie das postnatale Überleben der Nachkommen. Der anogenitale Abstand der männlichen und weiblichen Nachkommen sowie die Anzahl der Brustwarzen bei männlichen Nachkommen waren ebenfalls ohne auffälligen Befund. Externe Missbildungen wurden nicht beobachtet (Envigo CRS Limited 2018 b). Der NOAEL für Perinataltoxizität wird daher bei 250 mg/kg KG und Tag festgesetzt. Bei den Elterntieren traten bei dieser Dosis deutliche toxische Wirkungen auf (siehe [Abschnitt 5.2.2](#)).

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 erfolgt bei den Nachkommen nur eine externe, keine skelettale und viszerale Untersuchung. Somit ist die Untersuchung der Entwicklungstoxizität nicht vollständig abgedeckt.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In einem Salmonella-Mutagenitätstest aus dem Jahr 2018 nach OECD-Prüfrichtlinie 471 wurden die Stämme Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535 und TA1537 sowie E. coli WP2 uvr A (pKM 101) in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems mit Zinkdiamyldithiocarbamat (Reinheit 96,6 %, gelöst in Dimethylsulfoxid) in Konzentrationen von 0, 5, 15, 50, 150, 500, 1500 oder 5000 µg/Platte inkubiert. Es erfolgten zwei unabhängige Tests, der erste war ein Platteninkorporationstest und der zweite ein Präinkubationstest. Im ersten Test trat bis zur höchsten Konzentration keine zytotoxische Wirkung auf, die Testsubstanz präzipitierte jedoch bei 5000 µg/Platte in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems. Im zweiten Test trat Zytotoxizität beim Stamm TA1537 bei 50 µg/Platte in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems auf. Da der Effekt weder dosisabhängig war, noch bei den anderen Kulturen auftrat, wurde dies als nicht behandlungsbedingt angesehen. Zinkdiamyldithiocarbamat wirkte in keinem der Testansätze mutagen. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2020).

Zinkdiamyldithiocarbamat (Reinheit 96,6 %, gelöst in Aceton) wurde in einem Mikronukleustest aus dem Jahr 2018 nach OECD-Prüfrichtlinie 487 an humanen Lymphozyten in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems getestet. Die Lymphozyten wurden aus gepoolten Blutproben von zwei gesunden, nicht rauchenden Probanden isoliert. Im Vortest wurden die Zellen mit 0; 3,91; 7,81; 15,63; 31,25; 62,5; 125; 250; 500; 1000 oder 2000 µg/ml inkubiert, im ersten Haupttest zunächst bis 20 µg/ml, da ab 15,63 µg/ml und dreistündiger Inkubation im Vortest sichtbare Präzipitate gebildet wurden. Da im Haupttest mit 0,25; 2,5; 5; 10; 15 und 20 µg/ml in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems weder Präzipitate noch eine zytotoxische Wirkung auftraten, wurde der Test mit höheren Konzentrationen durchgeführt. Die neuen Konzentrationen betragen 0,1; 10; 15; 20; 22,5; 25; 27,5; 30 und 35 µg/ml. Nach dreistündiger Inkubation der Lymphozyten mit Zinkdiamyldithiocarbamat mit oder ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems präzipitierte die Testsubstanz bei 30 µg/ml bei gleichzeitiger Zytotoxizität

(Reduktion des CBPI (Cytokinesis-Block Proliferation Index) im Vergleich zur Kontrolle) von 36,1 bzw. 30,7%. Zur Auswertung des Mikronukleustests wurden daher die Konzentrationen 0,1; 20 und 30 µg/ml herangezogen. Es zeigte sich verglichen mit der Kontrolle kein Anstieg in der Anzahl binukleärer Zellen mit Mikronuklei.

Eine 20-stündige Behandlung der Lymphozyten in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems mit Konzentrationen von 0,0025; 0,025; 0,25; 2,5; 5; 10; 15 oder 20 µg/ml führte verglichen mit der Kontrolle zu einer Zytotoxizität von 53,2% bei 15 µg/ml. Zur Auswertung des Mikronukleustests wurden daher die Konzentrationen 0,25; 5 und 15 µg/ml herangezogen. Zinkdiamyldithiocarbamat induzierte in keinem der Testansätze Mikronuklei in humanen Lymphozyten. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2020).

In einem TK^{+/-}-Test an L5178Y-Mauslymphomzellen aus dem Jahr 2018 nach OECD-Prüfrichtlinie 490 wurde Zinkdiamyldithiocarbamat (Reinheit 96,6%, gelöst in Aceton) in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems auf seine genotoxische Wirkung untersucht. In einem Vortest wurden Konzentrationen von 3,91 bis 2000 µg/ml eingesetzt und aufgrund des reduzierten relativen Gesamtwachstums (RTG) nach dreistündiger Inkubation mit und ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems für den Haupttest die Konzentrationen von 0,5; 5; 15; 30; 40, 50 und 60 µg/ml gewählt. Für die 24-stündige Exposition ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems sind die auf Basis der Vorstudie gewählten Konzentrationen 0,05; 0,5; 5; 10; 15; 20; 25 und 30 µg/ml. Zinkdiamyldithiocarbamat induzierte in keinem der Testansätze eine genotoxische Wirkung. Nach dreistündiger Behandlung in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems betrug der RTG-Wert 19 bzw. 16% bei den Konzentrationen 40 und 30 µg/ml, dies waren daher die höchsten in die Auswertung einbezogenen Konzentrationen. Nach 24-stündiger Behandlung betrug der RTG-Wert 19% bei 10 µg/ml, die höchste in die Auswertung einbezogene Konzentration. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2020).

5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

6 Bewertung

Von Zinkdiamyldithiocarbamat geht vermutlich aufgrund der geringen Aufnahme keine spezifische systemische Toxizität aus.

MAK-Wert. Das Metaldithiocarbamat Ziram ist sehr lungentoxisch (MAK-Wert 0,01 mg/m³; Hartwig 2015). Ziram wirkt am Auge ätzend, Zinkdiamyldithiocarbamat dagegen allenfalls minimal augenreizend (Envigo CRS Limited 2018 a) und nicht hautreizend (ECHA 2020), sodass eine deutliche Toxizität von Zinkdiamyldithiocarbamat am Atemtrakt wenig wahrscheinlich ist. Nach oraler Aufnahme wird weder eine lokale Wirkung im Magen oder im Darm beobachtet, wie Ziram sie zeigt, noch wird eine Lungentoxizität beschrieben. Aufgrund der allenfalls minimalen Reizwirkung von Zinkdiamyldithiocarbamat kann aus der oralen Studie ein MAK-Wert abgeleitet werden.

Einatembare Fraktion: Eine kombinierte Studie zur Untersuchung der Toxizität nach wiederholter oraler Verabreichung und der Reproduktionstoxizität nach der OECD-Prüfrichtlinie 422 an Ratten resultiert in einem NOAEL von 85 mg/kg KG und Tag (siehe Abschnitt 5.2.2). Zur oralen Resorption des Stoffs liegen keine quantitativen Angaben vor.

Zur toxikokinetischen Übertragung des oralen NOAEL von 85 mg/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur 5-tägigen Arbeitswoche (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen. Die orale und inhalative Resorption wird in diesem Fall nicht in die Rechnung einbezogen, da aufgrund der Schwerlöslichkeit

des Stoffes die einatembare Fraktion, die im oberen Respirationstrakt deponiert wird, abgeschluckt wird und somit die Resorption nach inhalativer Exposition der nach oraler Exposition entspricht. Damit errechnet sich eine entsprechende Luftkonzentration von 208 mg/m³.

Da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1:2) und eine mögliche Zunahme der Effekte mit der Zeit (1:6) einzuberechnen ist, ergibt sich eine Konzentration von 17 mg/m³ und mit dem „Preferred Value Approach“ ein MAK-Wert von 10 mg/m³ E.

Alveolengängige Fraktion: Die geringe Wasserlöslichkeit und der hohe log K_{OW} von Zinkdiamyldithiocarbamat lassen auch für die alveolengängige Fraktion eine geringe Aufnahme vermuten. Eine entsprechende Inhalationsstudie liegt nicht vor. Bei Zinkdiamyldithiocarbamat handelt es sich um eine viskose Flüssigkeit. Die Gefahr einer Akkumulation ist gering, da dieser Stoff als Aerosol mit einem hohen log K_{OW} auf einem Surfactant-Film deponiert wird, der zu 90 % aus Lipiden besteht; wahrscheinlich erfolgt eine Durchmischung. Das Surfactant hat eine Halbwertszeit von weniger als 24 Stunden (Schulz 2017) und es ist anzunehmen, dass der Fremdstoff abgebaut wird. Bei hoher Deposition könnte die physikalische Funktion des Surfactant gestört werden und damit die physikalische Dynamik der Alveolen.

Die Eigenschaften in der Lunge sind daher ähnlich wie die von Mineralöl (Wasserlöslichkeit < 0,1 mg/l je nach Kohlenstoffzahl) (Hartwig und MAK Commission 2018). Für Mineralöl wurde aus Inhalationsstudien ein MAK-Wert von 5 mg/m³ A für die Wirkung auf die Lunge abgeleitet. Dieser Wert würde sowohl vor der systemischen Toxizität von Zinkdiamyldithiocarbamat (siehe oben) als auch vor der möglichen Toxizität an der Lunge schützen. Für Zinkdiamyldithiocarbamat wird daher wie auch schon für ein anderes Dithiocarbamat, das Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) (Hartwig und MAK Commission 2020), in Analogie zu Mineralöl ein MAK-Wert von 5 mg/m³ A festgesetzt.

Spitzenbegrenzung. Einatembare Fraktion: Beim Einatmen der E-Fraktion erfolgt die systemische Exposition über das Abschlucken der im Respirationstrakt deponierten Substanz nach mukoziliärer Clearance, was zu einer Zuordnung zu Kategorie II führt. Durch die Verteilung der Substanz im Respirationstrakt und da diese Clearance mit einer gewissen Halbwertszeit erfolgt, werden Konzentrationsspitzen eingeebnet. Daher wird wie auch schon für Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) (Hartwig und MAK Commission 2020) ein Überschreitungsfaktor von 8 festgelegt.

Alveolengängige Fraktion: Für die A-Fraktion wird Kategorie II und ein Überschreitungsfaktor von 4 in Analogie zu Mineralöl (Hartwig und MAK Commission 2018) festgesetzt.

Fruchtschädigende Wirkung. Entwicklungstoxizitätsstudien liegen nicht vor.

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit Schlundsondengabe an CrI:CD(SD)-Ratten kam es bei 85 mg Zinkdiamyldithiocarbamat/kg KG und Tag bei den weiblichen Tieren zu Effekten auf den Allgemeinzustand und verminderter Körpergewichtszunahme. Hingegen wiesen die männlichen Tiere bis zur höchsten Dosis keine substanzbedingten Effekte auf. Es ergab sich ein NOAEL für perinatale Toxizität von 250 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis (Envigo CRS Limited 2018 b).

Eine Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 beinhaltet keine vollständige Untersuchung der Entwicklungstoxizität. Daher wird Zinkdiamyldithiocarbamat der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung. In einem Mutagenitätstest an *Salmonella typhimurium*, einem Mikronukleustest in humanen Lymphozyten und einem TK^{+/-}-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen, alle drei nach OECD-Prüfrichtlinien, war Zinkdiamyldithiocarbamat nicht genotoxisch. Es liegen keine Untersuchungen zur Genotoxizität in vivo oder zur kanzerogenen Wirkung sowie auch kein Strukturverdacht auf entsprechende Wirkungen vor. Auf Basis der vorliegenden Daten besteht daher keine Veranlassung für eine Einstufung in eine Kategorie für Kanzerogene oder Keimzellmutagene.

Hautresorption. Es liegen keine Studien zur Hautresorption vor. Durch den hohen log K_{OW} ist die Anwendung der Modelle zur Berechnung der Hautresorption nicht möglich. Ein In-vitro-Test zur Hautreizung ergab keinen Hinweis

auf eine zytotoxische Wirkung und somit keinen Hinweis auf eine Aufnahme in die Haut. Diese erscheint durch die geringe Wasserlöslichkeit und den hohen $\log K_{OW}$ so gering, dass der Stoff nicht mit „H“ markiert wird.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine Befunde am Menschen und keine positiven Daten aus Tierversuchen vor. Zinkdiamyldithiocarbamat wird daher nicht mit „Sh“ markiert. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Angaben vor, es erfolgt daher keine Markierung mit „Sa“.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Aalto-Korte K, Pesonen M (2016) Patterns of simultaneous patch test reactions to thiurams and dithiocarbamates in 164 patients: reaction patterns in thiuram and dithiocarbamate allergy. *Contact Dermatitis* 75(6): 353–357. <https://doi.org/10.1111/cod.12687>
- Chipinda I, Hettick JM, Simoyi RH, Siegel PD (2008) Zinc diethyldithiocarbamate allergenicity: potential haptentation mechanisms. *Contact Dermatitis* 59(2): 79–89. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2008.01399.x>
- De Jong WH, Van Och FMM, Den Hartog Jager CF, Spiekstra SW, Slob W, Vandebriel RJ, Van Loveren H (2002) Ranking of allergenic potency of rubber chemicals in a modified local lymph node assay. *Toxicol Sci* 66(2): 226–232. <https://doi.org/10.1093/toxsci/66.2.226>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020) Zinc bis(dipentyldithiocarbamate) (CAS Number 15337-18-5). Registration dossier. Joint submission, first publication 15 May 2018, last modification 10 May 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/24554>, abgerufen am 10 Mrz 2021
- Envigo CRS Limited (2018 a) Zinc bis (dipentyldithiocarbamate) (oil free): Acute eye irritation in the rabbit. Envigo study number: WM79YB, 05 Sep 2018, Shardlow: Envigo CRS Limited, unveröffentlicht
- Envigo CRS Limited (2018 b) Zinc bis (dipentyldithiocarbamate) (oil free): Combined repeated dose toxicity study with reproductive/developmental toxicity screening in the rat by oral administration. Envigo study number: GJ56WK, 06 Sep 2018, Eye: Envigo CRS Limited, unveröffentlicht
- Envigo CRS Limited (2018 c) Zinc bis (dipentyldithiocarbamate) (oil free): Local lymph node assay in the mouse – individual method. Envigo study number: HX17GL, 30 Aug 2018, Shardlow: Envigo CRS Limited, unveröffentlicht
- Geier J, Lessmann H, Uter W, Schnuch A (2003) Occupational rubber glove allergy: results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), 1995–2001. *Contact Dermatitis* 48(1): 39–44. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2003.480107.x>
- Hartwig A, Hrsg (2015) Ziram. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 59. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb13730d0059>
- Hartwig A, MAK Commission (2018) Mineralöle (Erdöl), stark raffiniert. MAK Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 3(2): 778–792. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9206235d0065>
- Hartwig A, MAK Commission (2020) Methylenbis(dibutyldithiocarbamat). MAK-Begründung. *MAK Collect Occup Health Saf* 5(4): Doc072. https://doi.org/10.34865/mb1025457d5_4or
- Parchem fine & specialty chemicals (2022) Zinc diamyldithiocarbamate, product description. <https://www.parchem.com/chemical-supplier-distributor/Zinc-diamyldithiocarbamate-094777.aspx>, abgerufen am 15 Feb 2022
- Schulz F (2017) Respirationstrakt. In: Greim H, Hrsg. *Das Toxikologiebuch. Grundlagen, Verfahren, Bewertung*. Weinheim: Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527695447>