

## 1

# Toxikologie

Hans Marquardt, Siegfried G. Schäfer und Holger Barth

## 1.1 Wissenschaftliche und gesellschaftliche Aspekte

Zunächst sollen hier einige Aufgaben, Entwicklungen und Begriffe in der Toxikologie skizziert werden. Danach werden einige gesellschaftliche Aspekte der Toxikologie aufgegriffen. Der Begriff „Fremdstoff“ wurde dem Begriff „Schadstoff“ vorgezogen, da nahezu alle Substanzen, denen gegenüber der Mensch bewusst oder unbewusst exponiert ist, eine toxische Wirkung haben können, wenn die Dosis entsprechend hoch ist: „Dosis sola facit venenum“.

Die Fremdstoffe, denen der Mensch ausgesetzt ist, lassen sich unterscheiden in Stoffe, die sowohl eine heilende als auch eine toxische Eigenschaft besitzen (Arzneistoffe), Substanzen, die keine heilende Wirkung haben, bzw. Nährstoffe sind. Den beiden ersten Gruppen bleibt gemeinsam, dass sich ihre Toxizität im Allgemeinen in Abhängigkeit von der Dosis entwickelt. Eine Ausnahme könnten hier die genotoxischen Kanzerogene sein. Die toxische Wirkung einer Substanz hängt somit immer von ihrer intrinsischen toxischen Wirkung, d. h. dem Wirkmechanismus, und der Exposition mit dieser Substanz ab. Die Vielfalt der Anwendung oder der Exposition von potenziell toxischen Fremdstoffen führt dazu, dass sich Wissenschaftler in zum Teil entfernten Disziplinen mit ganz unterschiedlichen Aspekten der Toxikologie beschäftigen, was die Toxikologie zu einer sehr breit gefächerten Wissenschaft macht. Die Konsequenz ist, dass es zahlreiche Spezialisten in unterschiedlichen Fachbereichen gibt, z. B. Lebensmitteltoxikologie, Arzneimitteltoxikologie, Gewerbetoxikologie oder Umwelttoxikologie.

Die Toxikologie teilt sich prinzipiell in drei große Teilgebiete auf.

Die **klinische Toxikologie** befasst sich mit den Ursachen und insbesondere mit den Therapiemöglichkeiten akuter Vergiftungen. Beispielsweise gibt es für zahlreiche Giftstoffe spezifische „Gegengifte“ (Antidote), oder es besteht die Möglichkeit, bereits aufgenommenes Gift aus dem Körper zu entfernen (z. B. Magenspülung), bevor es in den Blutkreislauf aufgenommen wird und somit zur Wirkung kommt.

Die **experimentelle Toxikologie** erarbeitet Ergebnisse, die einerseits lediglich deskriptiv sind, andererseits die molekularen und zellulären Mechanismen untersuchen, die zum Verständnis der Toxizität entscheidend beitragen. Daher finden Studien aus toxikologischen Laboratorien der chemischen Industrie ebenso Eingang in diese Wissenschaft wie Beiträge aus der Biochemie, Physiologie, Pharmakologie, Zellbiologie oder der pharmazeutischen Forschung. Die **regulatorische Toxikologie** bewertet dagegen die erhobenen Befunde in Bezug auf das potenzielle Risiko für den Menschen. Hierzu wurde in den letzten Dekaden nicht nur eine Vielzahl von Standarduntersuchungen etabliert, sondern auch eine hohe Datenqualität und -sicherheit durch die Einführung und Überwachung der sogenannten GLP-(Good-Laboratory-Practice-)Richtlinien für toxikologische Studien aufgrund der ICH-Richtlinien (International Committee of Harmonization) erreicht (▣ Tab. 1.1). Die Standardisierung und Dokumentation der Untersuchungsverfahren sowie der verwendeten Tierstämme, Zelllinien oder Bakterienstämme ist unverzichtbar für die Vergleichbarkeit der Daten und die daraus resultierende Bewertung der Ergebnisse.

■ **Tab. 1.1** Internationale Anforderungen der regulatorischen Toxikologie in verschiedenen Anwendungsgebieten

Produktkategorie	Kernstudien (akute und chronische Applikation <sup>1</sup> , Mutagenität <sup>2</sup> )	Spezielle Untersuchungen					
		Reproduk- tionstoxiko- logie	Kanzero- genität	Hautver- träglichkeit	Immuno- toxikolo- gie	Neuroto- xikologie	Toxiko- kinetik
Arzneimittel (Mensch)	×	×	○	○	×	●	×
Arzneimittel (Tier)	×	○	○	○	●	●	×
Pestizide	×	○	○	×	●	○	×
Chemikalien	×	○	○	×	●	○	○
Nahrungsmittelzusätze	×	×	○	●	●	●	×
Kosmetik	×	○	●	×	●	●	○

Zeichenerklärung: × Routineuntersuchung; ○ teilweise erforderlich; ● selten gefordert

<sup>1</sup>Chronische Studien können bis zu einem Jahr ausgedehnt werden; <sup>2</sup>Zwei oder mehr unabhängige Tests werden im Allgemeinen gefordert.

Damit hat die Toxikologie die Aufgabe, Risiken abzuschätzen und den Sicherheitsrahmen zu definieren. Das Risiko repräsentiert die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Substanz einen Schaden verursachen kann. Die Sicherheit verhält sich reziprok zum Risiko, das heißt, sie entspricht der Wahrscheinlichkeit, mit der unter definierten Bedingungen kein oder ein akzeptables Risiko zu erwarten ist. Was in diesem Zusammenhang ein akzeptables Risiko ist, ist von Fall zu Fall zu entscheiden.

Selbst eine extrem toxische Substanz kann daher weniger gefährlich sein, wenn sie unter kontrollierten Bedingungen gehandhabt wird, als ein geringfügig toxischer Fremdstoff, der unkontrolliert freigesetzt oder aufgenommen wird. Die Inkorporation wird bestimmt von dem Aufnahmepfad, der Matrix, mit der der Fremdstoff aufgenommen wird, den chemischen Eigenschaften und von der Dosis.

Die **Toxikokinetik** schafft die Voraussetzungen, die Bioverfügbarkeit, die Verteilung in eventuelle Zielorgane, den Metabolismus und die Eliminationskinetik zu erarbeiten, zu beschreiben und zu beurteilen. Bei genauerer Betrachtung dieses Fachgebietes wird sehr schnell deutlich, dass die Meinung „Toxikologie ist die Pharmakologie hoher Dosen“ nicht nur nicht zutrifft, sondern wesentliche Aspekte der Toxikologie unberücksichtigt lässt. Vielmehr existieren eine Vielzahl von Fragestellungen und Methoden, z. B. die der Mutagenese oder Kanzerogenese, die im Allgemeinen ohne pharmakologische Relevanz sind. Sie sind vielmehr im Vorfeld der Prüfung von Arzneimitteln oder Chemikalien von Bedeutung. Aus dem Metabolismus der Fremdstoffe lassen sich jedoch teilweise auch die Mechanismen der Toxizität ableiten. Beispiele hierfür sind die Hepatotoxizität von Paracetamol oder die porphyrinogene Wirkung von Blei.

Die Wirkung einer Substanz wird neben der Dosis auch von der Dauer und der Häufigkeit der Exposition bestimmt. In der Toxikologie unterscheidet man des-

halb vier Kategorien: akute, subakute, subchronische und chronische Expositionen. **Akute Exposition** ist die einmalige Aufnahme eines Fremdstoffes über weniger als 24 Stunden, unabhängig vom Aufnahmepfad. Die übrigen Expositionen beschreiben eine wiederholte Gabe. Die **subakute Exposition** entspricht der wiederholten Applikation bis zu 28 Tagen. Die **subchronische Exposition** erfolgt zwischen einem und drei Monaten. Eine Applikation über drei Monate hinaus wird als **chronische Exposition** bezeichnet. Die toxischen Effekte nach akuter Gabe unterscheiden sich oft von der Symptomatik nach wiederholter Gabe. Beispielsweise führt akute Benzolaufnahme zu zentralnervösen Wirkungen, während die wiederholte Aufnahme eine Leukämie auslösen kann. Die Symptomatik einer akuten Exposition kann jedoch auch verzögert auftreten, sodass die Effekte einer Einzeldosis erst nach Tagen beobachtet werden können, wie nach einer akuten Paracetamol-Intoxikation. Die Schwere einer solchen Vergiftung kann daher anfänglich leicht unterschätzt werden.

Die wiederholte oder kontinuierliche Aufnahme kann jedoch auch zu Toleranz führen, das heißt zu einer reduzierten Wirkung aufgrund einer vorherigen Exposition mit derselben oder einer strukturverwandten Substanz. Die Toleranz beruht auf zwei unterschiedlichen Mechanismen. Der eine beruht darauf, dass weniger toxische Substanz das Zielorgan erreicht, z. B. nach Induktion des substanzspezifischen Metabolismus. Der zweite Grund kann eine reduzierte Empfindlichkeit des Zielorgans sein. Über die Ursachen hierfür ist nur wenig bekannt.

Toleranzen bilden sich zum einen bei einigen Arzneimitteln aus, aber auch bei toxischen Fremdstoffen wie Tetrachlorkohlenstoff. Die wiederholte Aufnahme von Tetrachlorkohlenstoff führt zu einer verringerten Produktion von reaktiven Metaboliten wie dem Trichlormethyl-Radikal, das für die Hepatotoxizität verantwortlich gemacht wird. Ein anderes Beispiel ist die

wiederholte Aufnahme von Cadmium, das die Synthese von Cadmium-bindendem Metallothionein induziert und auf diese Weise die freie Cadmiumkonzentration und somit die Cadmiumtoxizität reduziert.

Eine andere wichtige Frage für die Beurteilung des toxischen Risikos ist die Frage nach der Reversibilität der Effekte. Beispielsweise führt die Intoxikation durch Carbamate zu einer reversiblen Hemmung der Acetylcholinesterase-Aktivität. Die Wirkung kehrt daher nach wenigen Stunden zurück. Dagegen binden Alkylphosphate irreversibel an dasselbe Enzym. Die Vergiftungssymptome sind sehr ähnlich, die Aktivität der Acetylcholinesterase kann jedoch größtenteils nur durch eine De-novo-Synthese des Enzyms wieder hergestellt werden (Erythrozyten-Mauser). Die Vergiftungssymptomatik bleibt länger erhalten und die therapeutischen Maßnahmen bei einer Intoxikation unterscheiden sich daher.

Daneben kann die Interaktion von zwei oder mehr Fremdstoffen zu einer Verstärkung oder Abschwächung der Einzeleffekte führen. Eine additive Wirkung liegt dann vor, wenn die Symptome nach gleichzeitiger Gabe von zwei Substanzen der Summe der einzelnen Effekte entspricht (z. B. Aufnahme von zwei verschiedenen Organophosphaten). Eine synergistische Wirkung ist gegeben, wenn die Symptome nach simultaner Gabe von zwei Fremdstoffen sehr viel größer sind, als die Summe der Einzelwirkungen erwarten ließe. Zum Beispiel ist die Hepatotoxizität von Tetrachlorkohlenstoff in Gegenwart von Ethanol sehr viel größer, als man über eine Summation der Einzeleffekte abschätzen würde. Unter der Potenzierung versteht man die Situation, dass eine Substanz keine toxische Wirkung auf ein bestimmtes Organsystem hat, aber die Toxizität einer anderen Verbindung deutlich steigert. Beispielsweise ist Isopropanol nicht hepatotoxisch. Wird es jedoch zusammen mit Tetrachlorkohlenstoff appliziert, wird die Hepatotoxizität des letzteren ganz erheblich gesteigert. Die Interaktion zwischen einem toxischen Agens und einem sogenannten Antidot wird dagegen therapeutisch genutzt. Dabei kann das Zustandekommen des „Antagonismus“ auf sehr verschiedenen Prinzipien beruhen. Wenn zwei Substanzen ihre Wirkungen durch entgegengesetzte Effekte an derselben physiologischen Einheit aufheben, spricht man von einem **funktionalen Antagonismus**. Beispielsweise werden Konvulsionen, die bei sehr vielen Vergiftungen beobachtet werden, durch die Gabe von Diazepam antagonisiert, ohne dass beide Substanzen, z. B. am selben Rezeptor, konkurrieren. Von einem **chemischen Antagonismus** (Inaktivierung) spricht man, wenn eine einfache chemische Reaktion zwischen zwei Substanzen zu einer weniger toxischen Verbindung führt. Es ist bekannt, dass Dimercaprol (BAL) Chelate mit Arsen, Blei oder Quecksilber bildet. Dieser Metallkomplex entzieht

einerseits die toxischen Metalle den Zielorganen und bringt sie andererseits schneller zur Elimination. Die Bindung zweier Substanzen an demselben Rezeptor wird als **Rezeptor-Antagonismus** bezeichnet. Nach diesem Prinzip lassen sich die Morphinintoxikation mit Naloxon oder die Benzodiazepinüberdosierung mit Flumazenil behandeln, da die Wirksubstanzen und Antidote um dieselben Bindungsstellen an den Rezeptoren konkurrieren. Dabei muss sichergestellt sein, dass der Antagonist am jeweiligen Rezeptor keine entsprechende pharmakodynamische Wirkung ausübt. Die Gabe von Atropin bei der Organophosphatintoxikation ist ein Beispiel dafür, dass das Antidot nicht mit dem Gift am Rezeptor konkurriert, sondern vielmehr den Rezeptor für das natürliche Agens, das Acetylcholin, blockiert, das in der Intoxikation akkumuliert.

Neben einer Reihe neuer Werkstoffe und Substanzen spielen in den letzten Jahren die sogenannten Nanopartikel eine zunehmende Rolle in verschiedensten Industriezweigen. Zudem werden Nanopartikel in der öffentlichen Diskussion zum Teil skeptisch gesehen, ohne dass meist die Diversität der Substanzen wie der Formen von Nanopartikeln bekannt ist. Beispielsweise werden große Mengen von „Carbon Black“ (Industrie ruß) von der Reifenindustrie verwendet. Neben kohlenstoffhaltigen Nanopartikeln werden sie synthetisch aus verschiedenen Metalloxiden oder als Polymere hergestellt. Darüber hinaus können sie in verschiedenen Formen verwendet werden, zum Beispiel als Nanoröhren. Sie finden zahlreiche unterschiedliche Anwendungen, wie in der Medizin, der Elektrotechnik als Halbleiter oder in kosmetischen Produkten, ohne dass im Detail die Wirkung der verschiedenen Nanopartikel auf den menschlichen Organismus geklärt ist. Daher wurde in dieser Auflage dieser neuen Substanzgruppe und -form besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Seit einigen Jahren gewinnt die regulatorische Toxikologie zunehmend an Bedeutung, die sich mit der Beurteilung von genetisch modifizierten Pflanzen in Lebensmitteln oder mit gentechnisch hergestellten Arzneimitteln beschäftigt. Obgleich bereits eine Vielzahl von Prüfverfahren existiert, gibt es insbesondere hier ein hohes Maß an öffentlicher Diskussion („Gen-Food“) und erforderlicher Aufklärung.

Die Toxikologie ist eine der wenigen wissenschaftlichen Disziplinen, deren Erkenntnisse eine große und oft sofortige öffentliche Resonanz haben können. Zurzeit ist die Furcht vor Schädigungen der Gesundheit und Umwelt durch Chemikalien ein wichtiges Thema der öffentlichen Aufmerksamkeit – zumindest in unseren hochzivilisierten Kulturkreisen. Diese Angst vor den chemischen Wirkprinzipien ist nicht neu. Bereits Plinius der Ältere stellte im 1. Jahrhundert v. Chr. fest: „So viele Gifte werden benutzt, um den Wein unserem Geschmack anzupassen, und wir wundern uns darüber,

dass uns dies nicht wohltut.“ Heute aber kann ein massiver „Einbruch der Chemie in den Lebensraum des Menschen“ nicht geleugnet werden und zwingt zu kritischer Auseinandersetzung.

In zukünftigen Geschichtsbüchern wird die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts als die Ära der synthetischen Chemie und der Biotechnologie Eingang finden. Beginnend in den 1940er-Jahren haben wir eine explosive Entwicklung neuer industrieller Technologien und eine Integration synthetischer Chemikalien in unser persönliches Leben erfahren. Allein in den USA sind nahezu 600 000 chemische Produkte im Gebrauch, und im täglichen Leben umgeben uns etwa 70 000 dieser Produkte und die Tendenz ist steigend. Von diesen Substanzen können qualitativ und quantitativ unterschiedliche gesundheitsschädliche Wirkungen ausgehen. Während zunächst diese Chemie in unserem Leben als Gewinn positiv beurteilt wurde, betrachtet sie die Gesellschaft – aufgeweckt z. B. durch Rachel Carson „Stummer Frühling“ – heute mit Misstrauen. Obgleich wir heute ein deutlich längeres und qualitativ reicheres Leben genießen, betrachtet die Öffentlichkeit Wissenschaft und Technologie nicht mehr als wertvolle Verbündete, sondern mehr oder weniger als Feinde der Natur.

Der Druck der Öffentlichkeit hat zu einer strikten Gesetzgebung hinsichtlich chemischer Exposition in der Umwelt und am Arbeitsplatz geführt: Wir alle können selbstverständlich gemeinsam nur begrüßen und fordern, dass das Wohl von Mensch und Umwelt geschützt wird. Unbestreitbar ist aber auch, dass die Industrie ermutigt werden muss, Forschung zur Entwicklung neuer Materialien zu betreiben, die von Wert für uns alle sind. Die toxikologische Risikoabschätzung, d. h. die Beurteilung des Risikos für die menschliche Gesundheit und Umwelt durch Exposition gegenüber Chemikalien, gerät zum einen zunehmend zwischen die Fronten dieser beiden Postulate und steht zum anderen auf durchaus unsicherer wissenschaftlicher Basis.

Beispiele hierfür gibt es auch aus der jüngsten Zeit auf ganz unterschiedlichen Feldern. Neben der Diskussion um sogenannte „genmanipulierte“ Lebensmittel hat in den letzten Jahren eine breite öffentliche Diskussion über den Einsatz von Herbiziden in der Landwirtschaft stattgefunden, als „Pars pro Toto“ wurde das Glyphosat mit großem Engagement sehr kontrovers diskutiert. Zum anderen nimmt in der politischen Diskussion die Frage nach den Auswirkungen und auch der Vermeidung von Stickoxiden aus Dieselfahrzeugen breiten Raum ein. Bemerkenswert ist, dass man zum einen nur über Diesel-betriebene PKW spricht und praktisch nicht von dem Schwerlastverkehr, dem Schiffsverkehr oder Maschinen mit Dieselantrieben. Zum anderen werden Benzinmotoren kaum noch kritisch erwähnt.

Nicht zuletzt sind wir auch mit dem intensiven Aufbringen von Gülle auf die Felder konfrontiert, was zu einer hohen Beladung der Böden mit Stickstoffverbindungen und Nitrat führt, mit der Konsequenz, dass unser Trinkwasser zunehmend damit belastet wird.

Alle diese Probleme können mithilfe von rationalen, wissenschaftlich fundierten Fakten diskutiert und auf dieser Basis sicherlich – zumindest teilweise – auch gelöst werden, auch wenn es nicht immer einfache Lösungen werden könnten. Leider prägen aber zunehmend Vermutungen, teilweise unbegründete Annahmen oder allgemeine Ängste die öffentliche Debatte, was einen gesellschaftlichen Konsens erschwert.

Einerseits ist die moderne chemisch-analytische Technik heute in der Lage, die meisten synthetischen und natürlichen chemischen Stoffe in fast unvorstellbar geringen Spuren zu bestimmen. Solche Befunde werden häufig ohne wissenschaftlichen Beweis mit Krankheitssymptomen verbunden, die solche Stoffe bei Einwirkung hoher Dosen auslösen, ohne zu beachten, dass zwischen analytisch ermitteltem Wert und krankmachender Dosis unter Umständen viele Zehnerpotenzen liegen. Ohne eine derartige quantitative Wirkungsbeurteilung und Risikobeurteilung aber ist der analytische Befund bedeutungslos. Andererseits hat die Toxikologie diesen Fortschritten der Analytik nicht immer folgen können: Es ist unbestreitbar, dass trotz großen Erkenntnisgewinns in den vergangenen Jahren unser Wissen um die Mechanismen der Toxizität und unsere Fähigkeit zu quantitativer Risikobewertung begrenzt sind.

Die Toxikologie als Lehre von den Giften und Giftwirkungen beschreibt als angewandte Wissenschaft die chemisch-biologischen Wechselwirkungen mit akuter und chronischer gesundheitsschädlicher Auswirkung insbesondere auf den Menschen und versucht diese zu quantifizieren, um die Schäden zu erkennen, möglichst zu verhüten und eventuell zu behandeln. Damit ist dieses Fach gefordert, einen wesentlichen wissenschaftlichen Beitrag zur Präventivmedizin zu erbringen („The ultimate goal in medicine is to achieve to die young as late as possible“, E. Wynder). Dies war nicht immer so: Die griechischen Wörter für Bogen und Arzneimittel sind „toxikon“ und „pharmakon“, d. h., ein Pfeilgift war ein „toxikon pharmakon“. Zusammen mit dem „logos“, der Lehre, leitet sich daraus der Begriff „Toxikologie“ ab.

Sicher kann man darüber streiten, inwieweit die Vermehrung der Chemie – Kosmetika, Waschmittel oder Nahrungsmittelzusätze – überflüssig ist; eine solche Debatte aber ist irrelevant: Diese Produkte sind Teil unseres Lebens und werden dies auch für die vorhersehbare Zukunft bleiben. Die Aufgabe der Toxikologie ist es sicherzustellen, dass der Mensch keinem unnötigen Risiko durch Exposition gegenüber diesen Substan-

zen ausgesetzt wird. Dabei ist die Basis in der Toxikologie der Tierversuch, um prädiktiv im Sinne des vorbeugenden Gesundheitsschutzes ein Gefahrenpotenzial aufzeigen zu können. Sogenannte alternative Methoden an schmerzfreier Materie sind seit Jahren ein wertvolles Hilfsmittel, aber auch nicht mehr. Erst die Entwicklung definierter Stämme von Labortieren und Methoden zu ihrer Haltung ermöglichte die Durchführung reproduzierbarer Experimente und muss als der eigentliche Beginn der experimentellen Toxikologie angesehen werden.

Wichtigste Grundlage der Toxikologie ist die Erkenntnis des Paracelsus, dass es keine giftigen Substanzen gibt, sondern nur giftige Dosierungen (Anwendungen) von Substanzen. In seiner 3. Kärntner Defension hat Paracelsus klargemacht, dass Gift nicht mit Stoff schlechthin definiert werden kann, sondern dass ein und derselbe Stoff Gift und Nicht-Gift sein kann und dass „allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift sei“. Paracelsus folgend muss man heute Gift als ein Wirkprinzip definieren, das an die chemische Materie und an die Dosis gebunden ist. Als Toxikologen sind wir demzufolge mit dem Problem konfrontiert, dass – z. B. mit Ausnahme genotoxischer Verbindungen – eine Substanz oberhalb einer Schwellenkonzentration toxisch (selbst 100 g Kochsalz können tödlich sein), aber unterhalb dieser Schwelle nicht-toxisch ist. Diese Problematik kann nur durch eine sorgfältige Analyse der zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen und Bedingungen, unter denen die Toxizität entsteht, gelöst werden. Diese Schwellenkonzentrationen werden aus toxikologischen Untersuchungen als sogenannte (no adverse effect level) NOAEL abgeleitet und führen unter Berücksichtigung von (Un-)Sicherheitsfaktoren aus toxikologischer Sicht zu duldbaren menschlichen Expositionen (zu Grenz- bzw. Richtwerten, z. B. ADI: „accepted daily intake“).

Die heutige Toxikologie mit ihrem Schwerpunkt der Erfassung möglicher Gesundheitsgefährdungen durch Belastungen von Wasser, Boden, Luft oder Nahrungsmitteln ist vor besonders schwierige Aufgaben und Probleme gestellt, handelt es sich dabei doch um die Frage nach biologischen Wirkungen im Niedrigst-Dosis-Bereich. Die Toxikologie behandelte zunächst (Orfila 1814) akute Vergiftungen nach relativ hohen Expositionen. Diese Krankheitsbilder sind durch eine mehr oder weniger typische Symptomatik, charakteristischen Ablauf und klar erkennbaren zeitlichen Zusammenhang zwischen Substanzaufnahme und Krankheitsbeginn sowie durch weitgehende Reversibilität der Effekte und den eben beschriebenen Begriff des Schwellenwertes gekennzeichnet. Die moderne Toxikologie befasst sich etwa seit den 1950er-Jahren weitgehend mit der chronischen Intoxikation und den Auswirkungen der Aufnahme von Spuren körperfremder Stoffe über lange

Zeiträume. Zu dieser Entwicklung hat wesentlich die Identifizierung eines neuen Typs toxischer Wirkung geführt, nämlich die Interaktion chemischer Stoffe mit dem genetischen Material.

Bei diesen genotoxischen Wirkungen – Mutagenese, Kanzerogenese – handelt es sich um weitgehend irreversible Schädigungen, die potenziell bereits bei geringsten Expositionen auftreten können. Gerade die (oft mehr theoretische) Möglichkeit, dass eine Langzeitexposition gegenüber Minimaldosen Krebs auslösen könnte, verursacht in der Öffentlichkeit Furcht und Unsicherheit, während wir alle wissen und akzeptieren, dass Chemikalien in hoher Dosierung akut giftig sind:

- 5 von 100 000 Kindern sterben jährlich an akzidentellen Vergiftungen, insbesondere durch Haushaltschemikalien: Dieses Risiko ist allgemein akzeptiert.
- Die Mehrheit unserer Mitbürger hat dagegen Angst vor einem Risiko von 5:1 000 000 (wenn überhaupt existent), durch Asbest in einer Schule Krebs zu entwickeln und verlangt die sogenannte Asbest-„Sanierung“, obwohl gerade dadurch erst wirkliche Asbest-Gefahren hervorgerufen werden können.

Die Beurteilung des Gefahrenpotenzials von Kanzerogenen ist besonders schwierig: Die Ursachen für die Umwandlung einer Normalzelle in eine Krebszelle sind vermutlich vielfach, die zugrunde liegenden Wirkmechanismen weitgehend unbekannt, die Test-Systeme („Assays“) in vieler Hinsicht inadäquat. Trotzdem gibt es auch hier Grundlagen für eine Risikobewertung: Nach Paracelsus ist die Exposition gegenüber Konzentrationen unterhalb des Grenzwertes unbedenklich. Für einen Teil von Kanzerogenen, solchen, die mit dem genetischen Material interagieren, können derartige Grenzwerte z. Zt. nicht definiert werden. Hier gilt der experimentell nicht bewiesene Grundsatz der stochastischen Wirkung. Er besagt, dass mit sinkender Konzentration eines Fremdstoffes zwar die Schadenswahrscheinlichkeit abnimmt, solange aber nicht null wird, wie noch ein einziges Molekül vorhanden ist. Für eine große Anzahl sogenannter nicht-gentoxischer Kanzerogene, die uns vielfach umgeben, z. B. Saccharin, aber auch chlorierte Kohlenwasserstoffe, gibt es jedoch keinen Grund, nicht der Regel des Paracelsus zu folgen. Wir können nicht mehr zusehen und für sinnvoll erklären, dass Testergebnisse, die mit zum Teil exorbitanten Dosen erzielt wurden, in den ppb/ppt-Bereich der normalen Umweltkonzentrationen (ein Zuckerwürfel aufgelöst im Bodensee) extrapoliert werden.

Die toxikologische Bewertung einer Chemikalie und einer bestimmten Situation, bei der Menschen gegenüber Chemikalien exponiert sind, verlangt also offensichtlich Sachkenntnis und große Erfahrung. Die simple Übertragung von tierexperimentellen Daten auf den Menschen ohne Berücksichtigung von Interspe-

zies-Unterschieden und Wirkungsmechanismen und ohne quantitative Dosis-Wirkungs-Beziehungen führt zwangsläufig zu großer Unsicherheit („Extrapolation in toxicology is more than using carbon paper“, A. F. Rahde).

Die Bewertung des gesundheitlichen Risikos einer Exposition gegenüber Chemikalien kann nur auf der Grundlage gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnisse erfolgen. Wir können nicht weiterhin Irrationalität beim Umgang mit Chemikalien tolerieren bzw. kultivieren. Die Chemophobie, die heute beim Umgang mit Chemikalien oft im Vordergrund steht, ist häufig nicht wissenschaftliche Realität. Es wird gewarnt, längst bevor klar ist, wovor genau gewarnt werden muss; der findet am ehesten Glauben, der ein Risiko am schwärzesten malt (H. Rüdiger).

Was für die Exposition gegenüber chemischen Substanzen gilt, ist gleichermaßen für eine Exposition gegenüber Radioaktivität gegeben. In Deutschland wurde u. a. aufgrund der Ereignisse in Fukushima der Ausstieg aus der Kernenergie beschlossen, weshalb die Energiemengen, die auf diese Weise reduziert werden, durch eine andere Energieform ersetzt werden müssen. Das kann durchaus zu einer deutlich veränderten Bodennutzung durch die Landwirtschaft durch intensi-

ven Anbau von Energieträgern wie Mais führen, der für die Biogasanlagen erforderlich ist. Zum anderen wird es neben einer anderen Betrachtung der Ökosysteme (großflächiger Ausbau von Windkraftanlagen) auch zu einer nachhaltigeren Nutzung fossiler Brennstoffe (Kohle, Gas) kommen. Ob dies zu einem Einfluss auf die Belastung von Böden oder Grundwasser durch den vermehrten Einsatz von Düngern und Pestiziden führt, bleibt abzuwarten.

Die Verantwortung der Wissenschaft Toxikologie für den Menschen und die technischen Entwicklungen in der chemischen Industrie sollten uns ermutigen, dieses Fach auch weiterhin mit Sorgfalt und kritischem Sachverstand zu entwickeln. Der wissenschaftlich begründeten Risikoabschätzung kommt dabei eine besonders große Bedeutung zu. Die dramatischen Entwicklungen der Toxikologie in den vergangenen Dekaden müssen Eingang finden in die toxikologische Bewertung und vor allem der Allgemeinheit vermittelt werden. Ärzte, Chemiker und andere Naturwissenschaftler müssen mehr als bisher mit den toxikologischen Erkenntnissen und den Prinzipien der toxikologischen Bewertung vertraut gemacht werden. Dieser Aufgabe sei dieses Buch gewidmet.

## 4

## Toxikokinetik

Harald Mückter und Hartmut Derendorf

## 4.1 Einführung

Die Wirkungen eines Fremdstoffes im Organismus von Mensch und Tier werden durch seine pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften bestimmt. Die Pharmakodynamik (griech.:  $\varphi\alpha\rho\mu\alpha\kappa\omicron\nu$  = Heilmittel;  $\delta\upsilon\nu\alpha\mu\iota\varsigma$  = Stärke) beschreibt die Wirkungen und Wirkungsmechanismen einer Substanz, d. h. „was die Substanz mit dem Körper anstellt“. Ausmaß und Zeitverlauf der Wirkungen hängen aber auch von der Pharmakokinetik (griech.:  $\kappa\iota\nu\epsilon\iota\nu$  = bewegen) ab. Sie beschreibt den zeitlichen Verlauf der Konzentrationen einer Substanz im Organismus, die aus dem Zusammenspiel von Resorption, Verteilung und Elimination resultieren. Die Pharmakokinetik befasst sich damit, „was der Körper mit dem Pharmakon anstellt“.

## 4.1.1 Was ist Toxikokinetik?

Der Ausdruck „Toxikokinetik“ wurde offenbar zum ersten Mal 1937 in einer Publikation eines russischen Autors gebraucht (Case 1993). In den vergangenen Jah-

ren ist dieser Begriff zunehmend populär geworden, sein Gebrauch ist aber recht uneinheitlich (■ Tab. 4.1). Es sei hier dahingestellt, ob die Anwendung pharmakokinetischer Prinzipien auf toxikologische Fragestellungen die Einführung des neuen Begriffs der Toxikokinetik rechtfertigt. Im Folgenden soll daher der „neutrale“ Begriff „Kinetik“ verwendet werden. Entsprechend soll unter Fremdstoff jede Substanz oder jedes Pharmakon verstanden werden, das im Organismus Wirkungen auslöst, unabhängig davon, ob diese als „therapeutische“ oder „toxische“ Wirkungen zu werten sind.

## 4.1.2 Pharmako-(toxiko-)kinetische Parameter

Das Schicksal eines Fremdstoffs im Organismus lässt sich durch das sogenannte LADME-Schema (● Abb. 4.1) beschreiben. Unter Umständen muss er aus einer Matrix oder einer Wirkstoffzubereitung erst freigesetzt werden (Liberation). Sofern er nicht direkt ins Blut injiziert wird, muss er zunächst resorbiert werden (Absorption; z. B. aus der Gastrointestinalflüssigkeit, einem int-

■ Tab. 4.1 Was ist Toxikokinetik?

Definition	Quelle
„Toxicokinetics is ... the application of pharmacokinetic principles to the investigation of toxicity and other adverse effects of drugs.“	Yacobi et al. (1989)
„The primary purpose of toxicokinetics is to provide information on the rate, extent, and duration of exposure of the test animal species to the test compound during the course of a toxicity study.“	Chasseaud (1993)
Toxicokinetics may be defined as „the generation of pharmacokinetic data either as an integral component in the conduct of nonclinical toxicity studies or in specially designed supportive studies, in order to assess system exposure.“	ICH2 (1993)
„Toxicokinetics is a unique expansion of the science of pharmacokinetics. The major difference between the two disciplines, of course, is that toxicokinetic studies are generally carried out at much higher doses than those used in pharmacokinetic studies.“	Welling (1995)
„Toxicokinetics is a subdiscipline of pharmacokinetics dealing with the absorption, distribution, metabolism, and elimination of xenobiotics at doses higher than those expected to produce therapeutic effects.“	Dahlem et al. (1995)

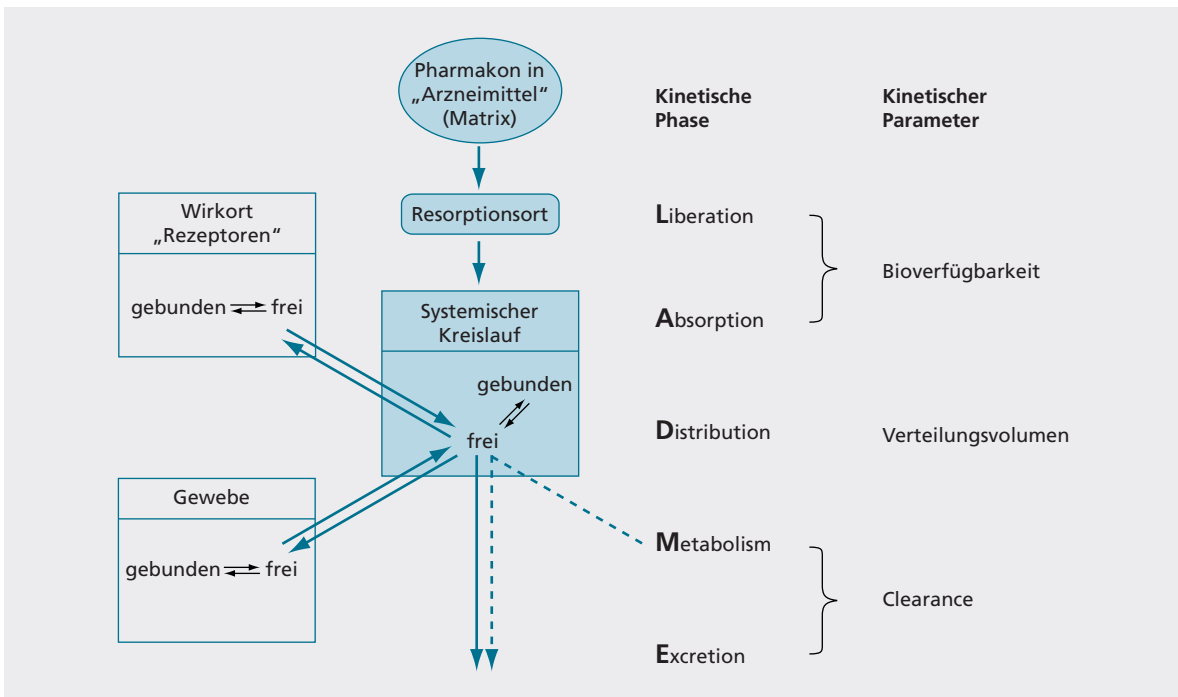


Abb. 4.1 Schematische Darstellung des Schicksals eines Fremdstoffs im Organismus (sog. LADME-Schema)

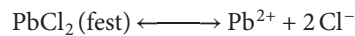
ramuskulären oder subkutanen Depot). Nachdem das Pharmakon in das Blut gelangt ist, wird es mit dem Blutstrom in die Gewebe verteilt (Distribution). Die meisten Fremdstoffe werden – in unterschiedlichem Ausmaß – reversibel an Plasmaproteine und Gewebestandteile gebunden. Sie können durch den Stoffwechsel verändert werden (Metabolismus) und werden schließlich – unverändert oder als Metabolite – aus dem Körper wieder ausgeschieden (Exkretion). Für die Einzelheiten der komplexen Vorgänge, die im LADME-Schema zusammengefasst sind, muss auf die Lehrbücher der Pharmakologie verwiesen werden. Ein Aspekt, der in solchen Darstellungen meist zu kurz kommt, soll hier aber genauer betrachtet werden.

#### 4.1.3 „Lipophile“ Eigenschaften von Pharmaka

Bei allen Stadien des LADME-Schemas muss ein Fremdstoff biologische Membranen permeieren. Die Fähigkeit zur Membranpermeation wird wesentlich durch die „lipophilen“ Eigenschaften einer Substanz bestimmt. In der Diskussion der Stoffeigenschaften, die bei Verteilungsvorgängen im Körper eine Rolle spielen, werden vier Begriffspaare (wasserlöslich – wasserunlöslich, polar – unpolar, hydrophil – hydrophob und lipophob – lipophil) häufig in derselben Bedeutung verwendet, wenn es um die Verteilung eines Stoffes, seinen Transport durch biologische Membranen oder seine Freisetzung aus einer Matrix geht.

**Wasserlöslichkeit** bezeichnet die Löslichkeit eines (Fest-)Stoffs in Wasser und wird in g/100 ml (präzise:

g/100 g Wasser) oder mol/l angegeben. Bei schwer löslichen Salzen wie Blei(II)chlorid ( $\text{PbCl}_2$ ) ist die Angabe des Löslichkeitsprodukts  $L$  üblich, das sich aus der Gleichgewichtsbetrachtung zwischen der flüssigen Phase und dem ungelösten Bodensatz ( $\text{PbCl}_2$  (fest)) der Salzlösung ergibt, z. B.:



$$\frac{[\text{Pb}^{2+}][\text{Cl}^-]^2}{[\text{PbCl}_2]_{\text{fest}}} = K_c$$

$$\text{oder } [\text{Pb}^{2+}][\text{Cl}^-]^2 = L_{\text{PbCl}_2}$$

In der Literatur wird häufig der negative dekadische Logarithmus (pL) des Löslichkeitsprodukts angegeben. Einige Beispiele sind in Tab. 4.2 zusammengestellt.

Die Löslichkeit eines Stoffes hängt außer von der Art der Komponenten noch stark von der Temperatur ab. In der Toxikologie ist das Löslichkeitsprodukt einer Substanz für das Ausmaß ihrer Resorption wichtig. In manchen Fällen wird allerdings die Betrachtung der Löslichkeiten einzelner Ionen durch die Einstellung von komplexen Gleichgewichten erschwert. So beträgt beispielsweise die Löslichkeit von Quecksilberchlorid ( $\text{HgO}$ ) in reinem Wasser nur 0,0001 mol/l. In Anwesenheit von Chloridionen, z. B. im Magensaft oder im Blutplasma, kommt es zur Bildung von basischem Quecksilberchlorid bzw. Sublimat, dessen Löslichkeit in Gegenwart von Alkalichloriden (z. B. Kochsalz) durch Bildung von Hg-Komplexen deutlich zunehmen kann:



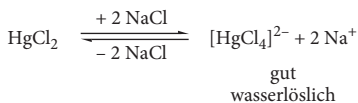
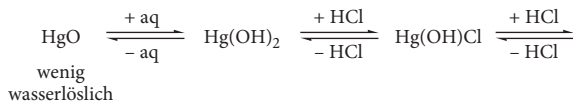
■ **Tab. 4.2** Löslichkeitsprodukte ausgewählter Salze (angegeben als pL-Werte bei Raumtemperatur). Zum Verständnis sei das Beispiel  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  ausgeführt: die Tabelle gibt einen pL-Wert von 37,3 an, also  $L_{\text{Fe}(\text{OH})_3} = 10^{-37,3}$ .

Nach dem Massenwirkungsgesetz gilt  $\frac{[\text{Fe}^{3+}] \cdot [\text{OH}^-]^3}{[\text{Fe}(\text{OH})_3]_{\text{rest}}} = K_{\text{Fe}(\text{OH})_3}$  bzw.  $[\text{Fe}^{3+}] [\text{OH}^-]^3 = L_{\text{Fe}(\text{OH})_3} = 10^{-37,3}$ .

Mit  $x = [\text{Fe}^{3+}]$  und  $y = [\text{OH}^-]$  wird die Konzentration an freiem  $\text{Fe}^{3+}$  in Lösung errechnet, indem die Gleichung  $x \cdot y^3 = L = 10^{-37,3}$  nach  $x$  aufgelöst wird. Das gelingt unter der Annahme, dass für jedes gelöste  $\text{Fe}^{3+}$ -Ion 3 Hydroxid-Ionen in der Lösung erscheinen, also  $y = 3x$ . Aus der Gleichung  $x (3x)^3 = 27x^4 = L_{\text{Fe}(\text{OH})_3} = 10^{-37,3}$  folgt für  $x$  der Wert

$\sqrt[4]{\frac{10^{-37,3}}{27}} \approx 2 \cdot 10^{-10}$ , entsprechend einer  $\text{Fe}^{3+}$ -Konzentration von rund 0,2 nmol/l.

Salz (Trivial- od. Mineralname)	Formel	pL	Vorkommen bzw. Verwendung
Lithiumcarbonat	$\text{Li}_2\text{CO}_3$	2,77	Antidepressivum
Calciumsulfat (Gips)	$\text{CaSO}_4$	4,62	Füllstoff
Bleichlorid	$\text{PbCl}_2$	4,80	Obsolet in Schilderfarben (Turners Gelb)
Bariumsulfat (Schwerspat)	$\text{BaSO}_4$	8,82	Röntgenkontrastmittel
Calciumfluorid (Flussspat)	$\text{CaF}_2$	9,77	Prismenmaterial
Silberbromid	$\text{AgBr}$	12,3	Fotografische Emulsionen
Quecksilber(I)chlorid (Kalomel)	$\text{Hg}_2\text{Cl}_2$	17,7	Obsolet als Abführmittel
Zinksulfid (Zinkblende)	$\text{ZnS}$	23,9	Leuchtschirme
Eisen(III)hydroxid	$\text{Fe}(\text{OH})_3$	37,3	Rost
Quecksilbersulfid (Zinnober)	$\text{HgS}$	53,8	Rotes Pigment



Mangelnde Wasserlöslichkeit („wasserunlöslich“) impliziert keineswegs, dass ein solcher Stoff dann gut lipidlöslich ist und Lipidmembranen leicht passieren kann. So ist z. B. das wasserunlösliche Quecksilbersele-nid praktisch nicht neurotoxisch, weil die Substanz, die zu einem Feststoff aggregiert, in Wasser und in unpolaren Lösungsmitteln unlöslich ist. In diesem Zustand wird das Quecksilber praktisch nicht resorbiert.

**Lipophilie** „stellt die Affinität eines Moleküls oder einer Gruppe zu einer lipophilen Umgebung dar. Sie wird üblicherweise durch das Verteilungsverhalten in einem Zwei-Phasen-System gemessen, entweder flüssig-flüssig oder fest-flüssig“ (IUPAC).

**Hydrophobie** „ist der Zusammenschluss unpolarer Gruppen oder Moleküle in einer wässrigen Umgebung, die sich aus dem Bestreben des Wassers ergibt, unpolare Moleküle auszuschließen“ (IUPAC).

**Polarität:** Als **unpolar** im physikochemischen Sinne wird eine Struktur angesehen, wenn ihr Dipolmoment

gegen „0“ geht (dabei können einzelne Bindungen oder funktionelle Gruppen durchaus asymmetrische Ladungsverteilung zeigen, z. B. beim  $\text{CO}_2$ :  $\delta^- \text{O}=\text{C}^{\delta^+}=\text{O}^{\delta^-}$ ) und/oder keine stabile Ungleichverteilung elektrischer Ladungen festzustellen ist. Von der Polarität der betrachteten Teilchen ist noch die Lösungsmittelpolarität abzugrenzen, die auch als Lösevermögen bezeichnet wird, womit die „Aktion aller spezifischen und unspezifischen intermolekularen Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittelmolekülen und gelösten Molekülen gemeint ist – ausgenommen diejenigen, die die chemische Natur der Komponenten verändern (also Protonierung, Dissoziation, Oxidation, Reduktion, Komplexbildung, etc.)“ (IUPAC). Lipophile Substanzen gelten demnach als unpolar, da sie entweder ein vernachlässigbares Dipolmoment zeigen oder sich in unpolaren Lösungsmitteln lösen.

Seit 1900 wird zur Beurteilung der Lipophilie bzw. Hydrophobie eines Stoffs der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient  $P = C_{\text{Oct}}/C_{\text{H}_2\text{O}}$  benutzt, der das Verhältnis der Stoffkonzentrationen in einer wässrigen ( $C_{\text{H}_2\text{O}}$ ) und einer organischen ( $C_{\text{Oct}}$ ) Phase ausdrückt, wenn beide miteinander im Gleichgewicht stehen. n-Octanol hat eine hydrophobe Alkankette und eine polare Kopfgruppe und ist daher wie biologische Lipide in der Lage, sowohl Wasserstoffbrückenbindungen (mit hydrophilen Stoffen) auszubilden als auch hydrophobe Wechselwirkungen (mit lipophilen Stoffen) auszuüben. Ent-

scheidend für die tatsächliche Verteilung eines Stoffs zwischen Octanol und Wasser ist allerdings nicht seine Löslichkeit in Octanol, sondern die Tendenz der Wassermoleküle, die gelösten Stoffteilchen auszuschließen. Die Bestimmung geht von der Annahme aus, dass Wechselwirkungen der Lösungsmittelmoleküle untereinander keinen Einfluss auf die Verteilung haben und Wechselwirkungen der gelösten Teilchen der Testsubstanz untereinander vernachlässigbar sind. Letzteres wird theoretisch nur bei unendlicher Verdünnung erreicht; in der Praxis sorgt man dafür, dass die Stoffkonzentrationen in beiden Phasen unter 10 mmol/l liegen. Üblicherweise wird der dekadische Logarithmus von P tabelliert (logP). Für viele Stoffe konnte eine signifikante Korrelation ihrer logP-Werte und der Bioakkumulation, z. B. in Fischen, gezeigt werden. Auch bei der Abschätzung der Bindung einer Substanz in Boden und Sedimenten ist der logP nützlich. Ausgewählte logP-Werte zeigt [Tab. 4.3](#).

Es hat in der Vergangenheit nicht an Versuchen gefehlt, den logP größerer Moleküle aus der Strukturformel oder den Beiträgen einzelner Fragmente abzuschätzen, indem entweder aus verwandten Strukturen extrapoliert oder aus Fragmenten, deren Beiträge zum logP-Wert durch Vergleich ermittelt worden waren, ein logP des großen Moleküls berechnet wurde. Für weniger komplexe Strukturen wie einfache substituierte Aromaten hat diese Strategie brauchbare Resultate geliefert, aber bei Substanzen wie Oligopeptiden, Oligonukleotiden, Steroiden, Tensiden waren die Übereinstimmungen mit den empirisch gefundenen Werten unbefriedigend. Als Grund werden zum einen Wasserstoffbrückenbindungen genannt, die sowohl zwischen den gelösten Teilchen untereinander als auch zwischen gelösten Teilchen und Lösungsmittelteilchen auftreten und in den zuvor genannten Ansätzen praktisch vernachlässigt werden. Nicht berücksichtigt wurden auch Formfaktoren, die der Tatsache Rechnung tragen, dass ein bestimmtes Molekülvolumen verschiedenartige Ausdehnung haben kann (z. B. sphärisch oder elongiert) und damit unterschiedliche Angriffsflächen für Lösungsmittelmoleküle bietet.

Hier hat in den letzten zehn Jahren durch Arbeiten von Abboud, Abraham, Doherty, Kamlet, Poole und Taft ein neues Konzept Einzug gehalten, das durch seine Vielseitigkeit besticht, nicht nur in Bezug auf die untersuchten Phasensysteme (Octanol/Wasser, Blut/Hirn, Mizellen/Wasser, etc.), sondern auch auf die interessierenden Parameter, die außer Löslichkeiten und Akkumulationsphänomenen auch pharmakologische und toxische Wirkungen umfassen. Es handelt sich um das Konzept der sogenannten linearen freien Energiebeziehungen (LFER) oder der linearen Solvationsenergiebeziehungen (LSER). Dabei wird der Vorgang der Solvation oder auch des Phasentransfers als Folge dreier

**Tab. 4.3** Beispiele für Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten. Angegeben sind die logarithmierten Werte (logP).

Substanz	logP
Anilin	0,9
Phenol	1,5
Anisol	2,1
Benzol	2,1
Trichlorethen	2,4
Atrazin	2,6
Toluol	2,7
Naphthalin	3,6
Biphenyl	4,0
Laurylsäure	4,2
Phenanthren	4,5
DDT	6,2

energieabhängiger Schritte betrachtet: (a) im Lösemittel muss ein Hohlraum gebildet werden, in dem das gelöste Teilchen Platz findet, (b) ein einzelnes Teilchen muss aus seiner bisherigen Umgebung (gleichartiger Teilchen) herausgelöst werden, um in dem geschaffenen Hohlraum Platz zu finden, und (c) Anziehungskräfte müssen zwischen gelöstem Teilchen und der neuen Umgebung existieren, die die gelösten Teilchen im Hohlraum festhalten. Der erste Schritt ist üblicherweise endergon, die beiden anderen sind exergon. Solvation und Phasentransfer können somit als abhängig vom Hohlraum (Größe), polaren Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen beschrieben werden. Das Konzept kann durch folgende Gleichung veranschaulicht werden:

$$\log S = c + rR_2 + s\pi_2 + a\sum a_2^H + b\sum \beta_2^H + vV_x$$

Die Deskriptoren  $R_2$ ,  $\pi_2$ ,  $a_2$ ,  $b_2$ , und  $V_x$  bedeuten die molare Brechung, die Polarisierbarkeit, eine effektive Azidität und Basizität, mit denen Donor- und Akzeptorwasserstoffbrücken erfasst werden, sowie das sogenannte McGowen-Volumen des gelösten Teilchens, das aus der Molekülstruktur berechnet werden kann.

Die Verteilung eines Stoffs zwischen zwei Phasen ergibt sich in dieser Vorstellung aus dem Raumbedarf der betrachteten Moleküle einerseits und den differenziellen energetischen Wechselwirkungen mit Ursprungs- und der Zielphase andererseits, zweckmäßig reduziert auf Polarisierungseffekte, Wasserstoffbrücken und hydrophobe Wechselwirkungen.

## 4.2 Grundlegende kinetische Parameter

Für die meisten Fremdstoffe besteht eine Beziehung zwischen ihrer Konzentration am Wirkort und ihrer Wirkung. Diese Konzentration und auch die Konzentrationen in den meisten Geweben des Körpers sind – zumindest beim Menschen – einer direkten Messung nicht zugänglich. Zur pharmakokinetischen Analyse ist man daher im Wesentlichen auf die Messung der Fremdstoffkonzentrationen in leicht zugänglichen Räumen wie Blutplasma oder Exkreta (Urin, Fäzes, Speichel, Muttermilch etc.) angewiesen. Insbesondere dem Plasma kommt eine wichtige Rolle als „Referenzflüssigkeit“ zu. Sowohl nach direkter Injektion in den Blutstrom wie nach Resorption gelangt eine Substanz zunächst ins Blutplasma. Von dort kann sie in die Blutzellen eindringen und wird mit dem Blutstrom in die Gewebe verteilt.

Es mag auf den ersten Blick verblüffend erscheinen, dass sich die komplexen Vorgänge des LADME-Schemas durch wenige grundlegende kinetische Parameter quantifizieren lassen. Die Parameter zur Quantifizierung von Resorption, Verteilung, Metabolismus und Exkretion sind die **Bioverfügbarkeit**, das **Verteilungsvolumen** und die **Clearance**. Zur Beschreibung des zeitlichen Verlaufs der Konzentrationen dienen die **Halbwertszeit**, die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve **AUC** (area under the curve) und die maximalen ( $C_{\max}$ ) und minimalen ( $C_{\min}$ ) Konzentrationen im Blutplasma. Die den Zeitverlauf beschreibenden Parameter werden auch als „sekundäre“ kinetische Parameter bezeichnet, da sie von den „primären“ Parametern Bioverfügbarkeit, Verteilungsvolumen und Clearance bestimmt werden.

Zunächst sollen die grundlegenden kinetischen Parameter und ihr Zusammenspiel besprochen werden. In der Praxis basiert die kinetische Analyse weitgehend auf der Messung der gesamten Konzentration im Plasma. Idealerweise sollten zur kinetischen Analyse die Konzentrationen der nicht an Plasmaproteine gebundenen Moleküle, die „freien“ Konzentrationen im Plasmawasser gemessen werden. Wegen des methodischen und zeitlichen Aufwands zur Bestimmung der freien Konzentration (z. B. durch Ultrafiltration, Dialyse, Gelfiltration) basieren kinetische Untersuchungen üblicherweise auf den gemessenen Gesamtkonzentrationen. Auf die sich hierdurch ergebenden Probleme wird noch eingegangen.

### 4.2.1 Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen eines Fremdstoffs ist definiert als Proportionalitätsfaktor zwischen der im Organismus vorhandenen Menge ( $A$ ) des Fremdstoffs und seiner Konzentration im Plasma ( $C$ ), d. h.:

$$A = V \cdot C$$

Gleichung 4.1

bzw.

$$V = \frac{A}{C}$$

Gleichung 4.2

Als Proportionalitätsfaktor zwischen einer Menge (z. B. mg) und einer Konzentration (z. B. mg/l) hat das Verteilungsvolumen die Dimension eines Volumens (l oder bezogen auf das Körpergewicht l/kg). In **Tab. 4.4** sind einige Werte für Verteilungsvolumina zusammengestellt. Die Beispiele zeigen, dass sich die gemessenen Werte über mehrere Größenordnungen erstrecken können und meist keinem realen Verteilungsraum entsprechen. Je nachdem wie gut ein Fremdstoff biologische Membranen permeieren kann, stehen für seine Verteilung im Organismus prinzipiell drei Verteilungsräume unterschiedlicher Größe zur Verfügung: das Plasma, der Extrazellulärraum (Plasma plus interstitielle Flüssigkeit) oder das gesamte Körperwasser. Das Plasmavolumen eines „Standardmenschen“ von 70 kg beträgt

**Tab. 4.4** Beispiele für das scheinbare Verteilungsvolumen von Pharmaka. Die Werte sind in l/kg angegeben.

Substanz	l/kg
Heparin	0,06
Insulin	0,08
Tolbutamid	0,1
Warfarin	0,2
Ampicillin	0,3
Theophyllin	0,4
Isoniazid	0,6
Phenytoin	0,6
Ethanol	0,65
Paracetamol	1,0
Sildenafil	1,8
Morphin	2,0
Propranolol	3,0
Lidocain	3,0
Pethidin	3,5
Verapamil	5,0
Digoxin	7,0
Imipramin	15,0
Chlorpromazin	20,0

## 8 Chemische Kanzerogenese

Michael Schwarz, Albert Braeuning, Hans Marquardt und Rolf Schulte-Hermann<sup>1</sup>

### 8.1 Einleitung

Die Erkrankung an Krebs gehört ohne Zweifel zu den dringlichsten Problemen der heutigen Medizin. Krebsgeschehen ist ex natura canceris irreversibel, dennoch ist die Diagnose „Krebs“ heute, dank moderner Methoden der Früherkennung und Therapie, in vielen Fällen nicht mehr unausweichlich gleichbedeutend mit einem qualvollen Tod. Trotzdem sind Krebserkrankungen nach den kardiovaskulären Erkrankungen die häufigste Todesursache mit jährlich etwa 230 000 Opfern in Deutschland. Das griechische Wort für Krebs, „καρκινος“ (*karzinos*), geht auf Hippokrates und das lateinische Wort für Krebs, *cancer*, auf Celsus zurück. „Wie eine Krabbe ihre Gliedmaßen aus allen Teilen ihres Körpers nach außen streckt, so schwellen bei dieser Krankheit die Venen auf, breiten sich aus und bilden eine ähnliche Figur“, sagt Galen. Es wird aber auch behauptet, dass der Krebs seinen Namen daher erhalten habe, dass er den Körperteilen, die er ergreift, hartnäckig anhaftet wie eine Krabbe (Paulus von Aegina).

Unter Krebs wird ein bösartiger Tumor (Geschwulst) verstanden, dessen Wachstum autonom und überschießend ist und der gewisse pathologische Charakteristika aufweist, wie Zellatypien, invasives Wachstum und häufig Metastasierung (Bildung von Tochtergeschwülsten, ein eindeutiges Zeichen der Malignität). Die Wachstumskontrollen des normalen Organismus sind beim bösartigen Wachstum von Tumorzellen aufgehoben. Während gutartige Tumoren aus sich heraus expansiv und verdrängend wachsen, erfolgt das Wachstum bei bösartigen Tumoren invasiv und infiltrativ unter Destruktion der Umgebung. Als Karzinome werden dabei maligne Tumoren epithelialen Ursprungs, als Sarkome Tumoren mesenchymalen Ursprungs bezeichnet.

<sup>1</sup> Das folgende Kapitel basiert auf einer früheren Ausgabe dieses Lehrbuchs. Die Autoren danken ihren Kolleginnen und Kollegen Wolfgang Pfau, Brigitte Marian, Wilfried Bursch sowie Bettina Grasl-Kraupp für ihre wesentlichen Beiträge zu diesem Kapitel.

Obwohl ionisierende Strahlen, infektiöses biologisches Material (zumeist Viren) und erbliche genetische Determinanten ebenfalls eine ursächliche Rolle für die Krebsentstehung beim Menschen spielen, wird heute vermutet, dass chemische Substanzen in der Umwelt die Mehrzahl der menschlichen Tumoren (mit-)verursachen. Für die Bedeutung exogener Noxen spricht die Tatsache, dass mehr als 90 % aller Krebse bevorzugt an den epithelialen Geweben entstehen, von denen die meisten in direktem Kontakt mit der Umwelt stehen (Haut, Magen-Darm-Trakt, Urogenitalsystem, Bronchialbaum). Dies bedeutet allerdings gleichzeitig, dass die Verminderung der Exposition gegenüber exogenen kanzerogenen Substanzen, beispielsweise durch Änderungen unserer Lebensweise, zu einer Reduktion der Krebsinzidenz führen kann. Die Geschlechtsunterschiede in der Häufigkeit verschiedener Tumoren weisen zudem auf die Rolle endogener Substanzen bei der Kanzerogenese hin.

### 8.2 Historischer Rückblick und Epidemiologie

#### 8.2.1 Historischer Rückblick

Bereits lange vor der Zeitwende, im Papyrus Ebers, findet sich eine recht genaue Beschreibung über Ätiologie und Klinik des Blasenkrebses der im Niltal lebenden Bauern (Bilharziose). Wie wir heute wissen, wird dieser Krebs durch einen Trematoden (*Schistosoma haematobium*) verursacht. Dabei ist bis heute ungeklärt, ob hier chemische Substanzen oder ein „Reizkrebs“ (Schmähl, 1981) zugrunde liegen. Mit einiger Wahrscheinlichkeit kann davon ausgegangen werden, dass Paracelsus (1493–1541) als Erster eine chemische Verbindung, das Realgar oder Rauschrot ( $\text{As}_4\text{S}_4$ ), als Ursache/Mitursache für den Lungenkrebs der Bergleute in Schneeberg und Joachimsthal ansah. Ramazzini (1633–1714) beschrieb 1700 die hohe Inzidenz von Brustkrebs bei Nonnen, der englische Arzt, Botaniker und Schriftstel-

ler John Hill (1716–1775) 1761 sechs Fälle von Polypen und Krebsen der Nasenschleimhaut nach langjährigem Gebrauch von Schnupftabak und Percival Pott (1714–1788) 1775 den Ruß als Ursache für den Hautkrebs an Skrotum und Oberschenkeln der Londoner Schornsteinfeger. Damit war Pott der Erste, der eine chemische Krebsursache bei einer bestimmten Berufsgruppe beobachtete. T. v. Soemmering (1755–1830), Professor der Anatomie in Mainz und München, publizierte 1795 über den Lippenkrebs bei Pfeifenrauchern. Im 19. Jahrhundert wurde insbesondere die kausale Bedeutung von beruflicher Exposition gegenüber chemischen Substanzen für den menschlichen Krebs aufgedeckt: Hauttumoren nach Arsen-Exposition (I. A. Paris, 1822) und Paraffin bzw. Teer (R. v. Volkmann, 1875) sowie Harnblasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern (L. Rehn, 1895).

### 8.2.2 Epidemiologie

Einige Zusammenhänge zwischen Krebs und exogenen Noxen sind seit langem bekannt. Heute werden epidemiologische Untersuchungen durchgeführt, um weitere Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Tumorerkrankungen und bestimmten Expositionen zu erlangen. Die Zusammenhänge zwischen Lungenkrebs und Zigarettenrauchen sowie zwischen Leberkarzinom und Aflatoxin-kontaminierter Nahrung sind ätiologisch mit am besten untersucht. Bei epidemiologischen Untersuchungen zur Tumorentstehung muss allerdings berücksichtigt werden, dass diese erheblich schwieriger durchzuführen sind als übliche Studien über andere toxische Wirkungen, da kanzerogene Effekte infolge der langen Latenzzeit zumeist erst viele Jahrzehnte nach der relevanten Exposition in Erscheinung treten. Relativ einfach sind derartige retrospektive oder prospektive Studien bei Arbeitsstoffen, da hier das Ausmaß der Exposition oft recht groß und bekannt ist und lediglich ein umschriebener Personenkreis mit ihnen in Berührung kommt. Wesentlich schwieriger sind diese Studien dagegen für Fremdstoffe (Xenobiotika) in unserer Umwelt, also ubiquitäre und in meist äußerst geringen Konzentrationen vorkommende Stoffe.

Einwandererstudien geben Hinweise auf mögliche exogene Ursachen von Krebserkrankungen. So konnte etwa gezeigt werden, dass sich bei Einwanderern aus Ländern mit geringen Brustkrebsraten (Asien, Afrika) nach Israel oder in die USA (mit einer hohen Brustkrebsrate) das Risiko binnen einer Generation in etwa an das des Einwanderungslandes anpasst. Umgekehrt sind dagegen die Verhältnisse beim Magenkrebs. Diese Befunde sind Indizien für äußere Einflüsse (Umwelt oder Ernährung) auf die Kanzerogenese. Im Bereich der Arbeitsmedizin konnte bei Chemiarbeitern der Zusammenhang zwischen Harnblasenkrebs und Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen

Aminen nachgewiesen werden. Häufig wird auch versucht, regionale Unterschiede in der Krebshäufigkeit mit landestypischen Ernährungsgewohnheiten zu korrelieren. Auf diese Weise konnte die Assoziation zwischen einer fleischreichen Ernährung und einem erhöhten Dickdarmkrebsrisiko bestätigt werden. Hier werden verschiedene Ursachen postuliert: Die erhöhte Exposition gegenüber verschiedenen Inhaltsstoffen oder Stoffwechselprodukten des Fleisches (heterozyklische aromatische Amine, Ammoniak, Eisen) oder der einhergehende Mangel an pflanzlicher Kost (Ballaststoffe, Vitamine).

Hypothetische Zusammenhänge lassen sich mittels retrospektiver Studien untersuchen: Tumorpatienten und nicht erkrankte Kontrollpersonen werden hinsichtlich der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, beruflicher Exposition, demographischer oder anderer Parameter befragt. Problematisch an diesen Fall-/Kontroll-Studien sind unter anderem die Auswahl der Kontrollgruppe und auch die Beeinflussung der Antworten durch die aufgetretene Krankheit. Diese Nachteile gelten nicht für prospektive Kohortenstudien. In diesen ungleich aufwendigeren Untersuchungen werden große Kollektive (bis zu einigen hunderttausend Probanden) erfasst und befragt. Erst nach einigen Jahren können aufbauend auf diesen Daten in diese Kohorten eingebettete Fall-/Kontroll-Studien durchgeführt werden. Beispielsweise wurden 1976 für die US-amerikanische Nurses Health Study 122000 Krankenschwestern im Alter von 30 bis 50 Jahren erfasst und befragt. Ursprünglich sollten damit unerwünschte Langzeiteffekte oraler Kontrazeptiva untersucht werden. Alle zwei bis vier Jahre erhalten die Teilnehmer Fragebögen zu Rauchgewohnheiten, Verwendung von Hormonen, menopausalem Status und Ernährungsgewohnheiten. Mithilfe dieser Studie konnten eine Reihe von Zusammenhängen verifiziert (Hormonersatztherapie erhöht das Brustkrebsrisiko), andere postulierte Zusammenhänge jedoch nicht bestätigt werden (fette Ernährung beeinflusst offenbar nicht das Dickdarm- oder Brustkrebsrisiko). Die tatsächliche Kausalität von Zusammenhängen ist umso wahrscheinlicher, je mehr der von Sir Bradford-Hill aufgestellten Kriterien erfüllt werden: Reproduzierbarkeit in verschiedenen Studien, Stärke der Assoziation, zeitlich richtige Reihenfolge von Ursache und Wirkung, Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit, Spezifität (fraglich: ein Agens kann auch mehrere Wirkungen auslösen, z. B. Tabakrauch), Übereinstimmung mit bestehendem Wissen, biologische Plausibilität sowie experimentelle Bestätigung (Intervention).

### 8.2.3 Molekulare Epidemiologie

Die Erkenntnisse über die molekularen Mechanismen der Kanzerogenese ermöglichen es, anhand biologischer Marker frühere Endpunkte als die eigentliche

Krebserkrankung und deren Zusammenhänge mit kausalen Faktoren in epidemiologischen Studien zu untersuchen. Dazu gehören Marker der Exposition, wobei die interne, individuelle Dosis eines Kanzerogens (z. B. Metaboliten im Urin, Plasmaspiegel oder kovalente Protein- oder DNA-Addukte im Blut) oder die Target-Dosis (DNA-Addukte im Zielorgan) als Maß für die individuelle Exposition und gleichzeitig den Metabolismus der Substanz im Individuum gemessen wird.

Außerdem können die Aktivitäten relevanter Enzyme für jedes Individuum biochemisch bestimmt oder anhand genetischer Polymorphismen abgeschätzt werden. Dabei sind zahlreiche Enzyme des Fremdstoffmetabolismus (metabolische Aktivierung oder Entgiftung chemischer Kanzerogene) oder der DNA-Reparatur identifiziert worden, die eine polymorphe Verteilung in der Bevölkerung aufweisen. In der Tat konnte bereits in einigen Fällen ein Einfluss dieser Enzymaktivitäten auf das Krebsrisiko beobachtet werden. Während die Beeinflussung des individuellen Krebsrisikos durch einzelne polymorphe Enzyme meist nur gering ist, wird vermutet, dass das Zusammenspiel der vielen am Prozess der Kanzerogenese beteiligten genetischen Faktoren in der Summe einen erheblichen Einfluss auf das Krebsrisiko hat. Die Aufklärung der Sequenz des menschlichen Genoms und die modernen Möglichkeiten der gleichzeitigen Analyse zahlreicher Gene mittels Microarray- und Next-Generation-Sequencing-Techniken bieten die Möglichkeit, in der Zukunft individualisierte Risikoprofile zu erstellen.

Die Daten zur Tumorzinzidenz in verschiedenen Bevölkerungsgruppen der USA weisen auf einen ethnischen Einfluss auf das Krebsrisiko hin. Bei Afroamerikanern werden erhöhte Raten an Tumoren der Speiseröhre, Leber, Magen, Lunge, Pankreas und Prostata sowie an prämenopausalem Brustkrebs beobachtet. Dagegen ist bei europäischstämmigen US-Bürgern die Häufigkeit von Melanomen, Leukämien, Lymphomen, Tumoren des Endometriums, der Schilddrüse, Harnblase und des Gehirns sowie von postmenopausalem Brustkrebs höher. Einerseits wurden in molekular-epidemiologischen Studien entsprechende ethnisch bedingte genetische Unterschiede in der Enzymausstattung nachgewiesen, andererseits spielen hier aber auch ethnische Unterschiede hinsichtlich demographischer, sozioökonomischer und umwelt- oder ernährungsbedingter Faktoren eine Rolle. Dies wurde auch durch die bereits erwähnten Studien an Einwanderern aus asiatischen Ländern in die USA oder Israel deutlich.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist Krebs eine Erkrankung des Alters, daher ist die Zunahme der Krebserkrankungen im vergangenen Jahrhundert auch eine Folge der erhöhten Lebenserwartung. Vermutlich spielen dabei neben der lebenslangen Akkumulation von Läsionen im Genom auch die Abnahme der

DNA-Reparaturkapazität und reduzierte Immunktionen eine Rolle. Wegen der langen Latenzzeit und der komplexen Mechanismen der Kanzerogenese wird allerdings vermutet, dass ursächliche Expositionen häufig schon in der Jugend liegen. Experimentelle Studien und negative Erfahrungen mit Medikamenten in der Schwangerschaft (Diethylstilbestrol) belegen, dass bereits die transplazentare Exposition in utero das Krebsrisiko im späteren Leben erhöhen kann. Auch konnte gezeigt werden, dass Kleinkinder relativ zum Körpergewicht häufig erhöhten Dosen an kanzerogenen Stoffen in der Nahrung oder Umweltmedien ausgesetzt sind. Expositionen in der pubertären Entwicklungsphase gelten ebenfalls als besonders entscheidend, weil es hier zur Ausdifferenzierung der Geschlechtsorgane kommt. So war bei Überlebenden der Atombombenabwürfe im Zweiten Weltkrieg das Brustkrebsrisiko in besonderem Maße erhöht, wenn die Strahlenexposition in der Pubertät erfolgte. Auch das Zigarettenrauchen gilt in der Jugend als besonders gefährlich für die spätere Entwicklung von Lungentumoren.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Tumorzinzidenz werden natürlich in erster Linie bei Sexualhormon-abhängigen Tumoren (Brustdrüse, Endometrium, Prostata) beobachtet, aber auch beim Lungenkrebs weisen Frauen offenbar eine höhere Empfindlichkeit auf als Männer. So wurden bei weiblichen Zigarettenrauchern langsamere Nicotinoxkretion, höhere Cytochrom-P450-Aktivität (wichtig für die metabolische Aktivierung kanzerogener Substanzen im Tabakrauch) und höhere DNA-Adduktgehalte in der Lunge beobachtet.

Die genetische Epidemiologie, hier das Studium einer genetischen Prädisposition für Kanzerogenese, ist ein wichtiges Feld aktueller und zukünftiger Krebsforschung. Neben hereditären Krebs-Syndromen (Retinoblastom, Wilms-Tumor, Xeroderma pigmentosum) gibt es auch genetische/familiäre Krebs-Dispositionen mit bisher unbekannter Ursache (bekannte Fälle einer familiären Krebshäufung wie der Magenkrebs in der Familie Napoleons). Für den Betroffenen ist das Risiko um ein Vielfaches erhöht: So haben Träger erblicher *BRCA1*-Mutationen ein bis zu 40-fach erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, meist in frühem Alter. In vielen Fällen hereditärer Krebserkrankungen konnten die ursächlichen Gendefekte identifiziert werden. Oft ist bei den Betroffenen ein Allel des entsprechenden Tumorsuppressorgens defekt. Der Funktionsverlust des anderen Allels (durch Mutation, Hypermethylierung, Allelverlust) kann dann zur Erkrankung führen. So konnte gezeigt werden, dass Mutationen in Tumorsuppressorgenen für familiäre adenomatöse Polyposis (*APC*), medulläre Schilddrüsenkarzinome (*RET*), Melanome (*CDK4*) und für Brust- und Ovarialkrebs (*BRCA1*, *BRCA2*) prädisponieren. Insgesamt gesehen sind diese genetisch bedingten Krebsformen aber sel-

ten, erbliche Formen machen nur einen vergleichsweise geringen Anteil aller Krebserkrankungen aus. So werden heute 5 % der Brustkrebs-Inzidenz als hereditär bedingt angesehen. Im Gegensatz dazu sind genetisch determinierte Varianten der im Aktivierungsmetabolismus beteiligten Enzyme häufig. Diese Polymorphismen haben zwar für den Einzelnen nur eine geringe Erhöhung des Krebsrisikos zur Folge, sind aber in Bezug auf die gesamte Bevölkerung wahrscheinlich von erheblicher Bedeutung.

### 8.3 Das Mehrstufenmodell der Kanzerogenese

#### 8.3.1 Definition von Kanzerogenen

Chemische Kanzerogene sind operational definiert als Substanzen, die Krebs induzieren, also verantwortlich sind für:

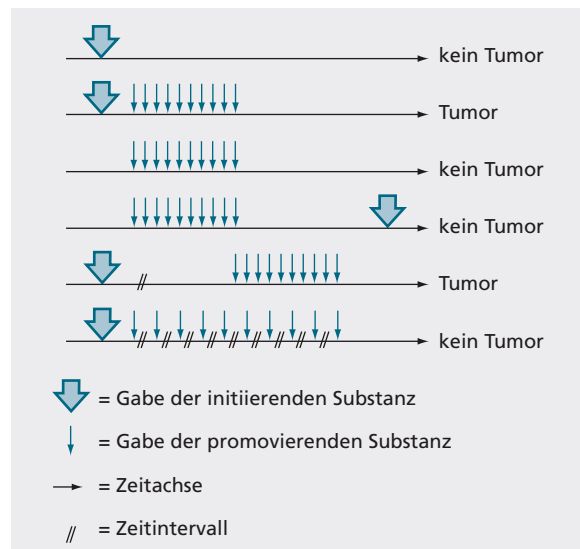
- die Induktion von Tumoren, die in nicht-exponierten Individuen nicht gesehen werden,
- die erhöhte Inzidenz von Tumoren, die auch in nicht-exponierten Individuen gesehen werden,
- die frühere Entwicklung von Tumoren, die in nicht-exponierten Individuen erst später gesehen werden,
- die erhöhte Multiplizität von Tumoren.

Nach Applikation eines chemischen Kanzerogens entstehen Tumoren, deren Anzahl und Latenzzeit von der Dosis des Kanzerogens abhängen. Insofern gilt auch für Kanzerogene das Gesetz des Paracelsus, wonach die Dosis über die toxische Wirkung entscheidet. Auch die andauernde, chronische Einwirkung von sehr geringen Dosen kann die Tumorraten erhöhen. Über 500 chemische Substanzen hatten bereits bis 1962 tierexperimentell kanzerogenes Potenzial gezeigt. Eine Auswahl der von der International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO als nachgewiesen oder wahrscheinlich humankanzerogen eingestuft Substanzen findet sich in [Tab. 8.1](#) und [Tab. 8.2](#). Die [Tab. 8.3](#) gibt einen Überblick über die verschiedenen Klassifizierungssysteme für Humankanzerogene, wie sie von unterschiedlichen Gremien/Organisationen eingeführt wurden. Die Einstufung der einzelnen Substanzen orientiert sich dabei primär an der Verfügbarkeit und der Qualität epidemiologischer (notwendig zur Einstufung in die jeweils erste Kategorie) oder tierexperimenteller Daten, nicht an der kanzerogenen Wirkstärke. Eine rein gefahrenbezogene Einstufung einer Substanz, z. B. durch die IARC, erlaubt daher nicht zwingend Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit, bei einer gegebenen Exposition gegenüber einer Substanz an Krebs zu erkranken, wenn diese Wahrscheinlichkeit von der Expositionshöhe abhängt. Eine Ausnahme stellt das Klassifizierungssystem

der MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) dar.

#### 8.3.2 Initiation, Promotion und Progression

Der Beginn des 20. Jahrhunderts kann als der Beginn der experimentellen Krebsforschung bezeichnet werden; als ihr Pionier wird der japanische Pathologe K. Yamagiwa (1863–1930) mit seinem Assistenten Ichikawa angesehen. Er konnte als Erster tierexperimentell einen chemisch induzierten Tumor erzeugen: Mit der experimentellen Erzeugung von Hautkrebs durch Teer am Kaninchen wurde erstmals bewiesen, dass chemische Substanzen Krebs hervorrufen können und dass die experimentelle Bearbeitung der chemischen Kanzerogenese grundsätzlich möglich ist. Die chemische Untersuchung des Teers zeigte, dass seine kanzerogene Wirkung auf bestimmten Inhaltsstoffen basiert, den polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK). Dem standen ältere Beobachtungen gegenüber, die auf Verwundungs- und Entzündungsreize hinwiesen (Reiztheorie der Krebs-Entstehung, Virchow 1863). Etwa seit 1935 wurde untersucht, welche Rolle die PAK und starke Hautreize wie Verwundung oder das aus Euphorbiaceen-Samen gewonnene stark hautreizende Crotonöl bei der Entstehung von Hauttumoren spielen. Die einmalige niedrige Dosierung von PAK oder wiederholte Entzündungen durch Aufpinseln von Crotonöl erzeugten für sich allein keine Hauttumoren, in Kombination jedoch waren sie stark wirksam. Hierbei war die Reihenfolge der Behandlung wesentlich: Tumoren entstanden nur dann, wenn zuerst PAK und anschließend Crotonöl aufgetragen wurde, nicht jedoch bei umgekehrter Reihenfolge ([Abb. 8.1](#)). Hieraus wurde geschlossen, dass die Tumorentstehung eine



• **Abb. 8.1** Initiation und Promotion in der Krebsentstehung. Modifiziert nach Boutwell 1964

■ **Tab. 8.1** Substanzen, Mischungen, biologische und physikalische Faktoren mit nachgewiesener humankanzerogener Wirkung (IARC Gruppe 1)

Substanzen oder Substanzgruppen	Arzneimittel
Aflatoxine	Analgetische Mischungen mit Phenacetin
4-Aminobiphenyl	Aristolochia-haltige Arzneimittel
Arsen und -Verbindungen	Azathioprine
Asbest	N,N-Bis(2-chloroethyl)-2-naphthylamine
Benzol	(Chlornaphazin)
Benzidin	1,4-Butandiol-di(methansulfonat) (Myleran)
Beryllium und -Verbindungen	Chloroambucil
Bis(chlormethyl)ether	1-(2-Chloroethyl)-3-(4-methylcyclohexyl)-1-nitrosoharnstoff (Methyl-CCNU)
Cadmium und -Verbindungen	Cyclophosphamid
Chrom-Verbindungen (hexavalent)	Ciclosporin
Erionite	Diethylstilbestrol
Ethylenoxid	Kontrazeptiva, oral
2-Naphthylamin	Melphalan
Nickel-Verbindungen	8-Methoxypsoralen plus UV-Strahlung
Radon und seine Zerfallsprodukte	Östrogen-Ersatztherapie
Senfgas (sulfur mustard)	Östrogene, nichtsteroidal
Silica, kristallin	Östrogene, steroidal
Talkum mit asbestiformen Fasern	Tamoxifen
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzodioxin	Thiotepa
Vinylchlorid	Treosulfan
Mischungen	Biologische und physikalische Faktoren
Alkoholische Getränke	Ionisierende Strahlung, <sup>32</sup> P-Phosphat, <sup>239</sup> Pu, <sup>131</sup> I, Neutronen, <sup>222</sup> Rn, <sup>224</sup> Ra, <sup>228</sup> Ra, <sup>132</sup> Th
Betelnuss-Kautabak	UV-Strahlung, Sonnenlicht
Diesel-Abgas	Hepatitis-B-Virus
Holzstaub	Hepatitis-C-Virus
Kohlenteer	HTLV 1
Kohlenteer-Pech	Human immunodeficiency Viruses
Mineralöl	Epstein-Barr-Virus
Ruß	Human papilloma Virus (Typ 16 und Typ 18)
Schieferöl	<i>Helicobacter pylori</i>
Tabak-Produkte (rauchfrei)	<i>Opisthorchis viverrini</i>
Tabakrauch	<i>Schistosoma haematobium</i>
Verarbeitetes Fleisch	

■ **Tab. 8.2** Substanzen, Mischungen, Arzneimittel, biologische und physikalische Faktoren mit wahrscheinlich human-kanzerogener Wirkung (IARC Gruppe 2A) (Fo)

Substanzen oder Substanzgruppen	Arzneimittel
Acrylamid	Adriamycin
Benz[a]anthracen	Androgene (anabole) Steroide
Benzidin-Farben	Aristolochia-Säuren
1,3-Butadien	Azacytidin
Captafol	Bischloroethyl-nitrosoharnstoff (BCNU)
α-Chlorierte Toluole (Benzalchlorid, Benzo-trichlorid, Benzylchlorid, Benzoylchlorid)	Chloramphenicol
4-Chloro-ortho-toluidin	1-(2-Chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosoharnstoff (CCNU)
Dibenz[a,h]anthracen	Chlorozotozin (DCNU)
Diethylsulfat	Cisplatin
Dimethylcarbamoylchlorid	Etoposid
1,2-Dimethylhydrazin	5-Methoxypsoralen
Dimethylsulfat	Phenacetin
Epichlorhydrin	Procabazinhydrochlorid
	Teniposid



## 24 Kohlenwasserstoffe

Albrecht Seidel, Alfonso Lampen und Pablo Steinberg

### 24.1 Aromatische Kohlenwasserstoffe

#### 24.1.1 Benzol

Benzol ist eine Vorstufe bei der Synthese von Styrol, alkylierten, nitrierten und halogenierten Benzolen, Phenolen, Anilin, Hexachlorcyclohexan, und darf seit dem Jahr 2000 in Deutschland und Ländern der Europäischen Union nur bis zu 1 % im Ottokraftstoff enthalten sein. Gemäß einer Konvention der Internationalen Arbeitsorganisation (ILO) von 1972 ist die Verwendung von Benzol untersagt (außer beim Ottokraftstoff), wenn geeignete Substitutionsprodukte zur Verfügung stehen. Seine Jahresproduktion in der Bundesrepublik betrug 2015 etwa 1,97 Mio. Tonnen. Benzolemissionen beliefen sich im Jahr 1983 auf knapp 70 000 Jahrestonnen in der Bundesrepublik (alte Länder). Davon gingen 80–90 % auf den Kraftfahrzeug-Verkehr zurück. Seit der Beschränkung des Benzolgehalts im Ottokraftstoff und schärferer Abgasnormen sind die kraftverkehrsbedingten Benzolemissionen rückläufig. Als natürlicher Bestandteil ist es im Erdöl, Erdgas und Steinkohlenteer enthalten. Ferner ist es Bestandteil des Tabakrauches. Seine biogene Entstehung (z. B. durch Decarboxylierung der Benzoesäure) ist vermutlich zu vernachlässigen. Sowohl Produktionsumfang und Verwendung als auch eine mangelhafte Entsorgung führen zu ubiquitärer Kontamination und infolgedessen seit Jahrzehnten zu einer kontinuierlichen Aufnahme mit der Atemluft sowie über Lebensmittel und Trinkwasser. Seit dem Jahr 2010 gilt ein Luftgrenzwert für Benzol von  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Bereits seit 2007 wurden deutschlandweit selbst in Ballungsräumen keine Überschreitungen dieses Grenzwertes mehr beobachtet. Die Jahresmittelwerte liegen derzeit zwischen  $1\text{--}2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Wichtigste Aufnahmequellen für den Menschen sind das Rauchen und die Aufnahme mittels kontaminierter Atemluft, während die Aufnahme von Benzol aus Nahrungsmitteln und Trinkwasser für die Belastung des Erwachsenen nur eine untergeordnete Rolle

spielt. Bei einem Raucher mit einem Konsum von 10 Zigaretten täglich liegt die inhalative Aufnahme durchschnittlich bei  $200 \mu\text{g}$  Benzol/Tag. Schätzungen ergeben, dass der Mensch über die verschiedenen Aufnahmepfade etwa  $250 \mu\text{g}$ /Tag aufnimmt. Im Einzelfall können am Arbeitsplatz größere Benzolmengen inhalativ und dermal aufgenommen werden.

#### Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

Nach inhalativer Aufnahme folgt die Benzolresorption einer Sättigungskinetik. Zu Beginn einer Benzol-Exposition werden ca. 80 % des Benzols resorbiert. Im Gleichgewicht zwischen Inhalation und Exhalation liegt die Resorptionsquote zwischen 40 und 50 %. Der Zeitpunkt der Gleichgewichtseinstellung ist von Ventilationsparametern (Atemminutenvolumen) und der individuellen Aufnahmekapazität (Biotransformation, Fettgewebe) abhängig. Ruhende Männer (Atemminutenvolumen von  $7,41/\text{min}$ ) resorbieren beispielsweise bei einer Konzentration von  $3,25 \text{ mg Benzol pro m}^3$  Luft etwa rund  $0,72 \text{ mg Benzol/h}$ , während sie bei schwerer Arbeit (Atemminutenvolumen von  $431/\text{min}$ )  $4,2 \text{ mg Benzol/h}$  resorbieren. Die Geruchsschwelle liegt bei  $16 \text{ mg}/\text{m}^3$  Luft. Benzol wird dermal gut resorbiert. Die menschliche Haut kann  $400 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{h}$  nach Auftragen flüssigen Benzols resorbieren. Beim Rhesusaffen wurde eine Resorption von  $7 \text{ mg}/\text{cm}^2$  und Stunde ermittelt. Bei epikutaner Applikation einer Lösung von Benzol in anderen Lösemitteln ist die Menge an Benzol, die resorbiert wird, wesentlich geringer. Bei Exposition gegenüber Benzol in der Luft ist die dermale Aufnahme von Benzol praktisch ohne Bedeutung.

Oral zugeführtes Benzol wird nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach oraler Gabe von  $1,5 \text{ mg/kg}$   $^{14}\text{C}$ -Benzol (entsprechend  $16 \text{ mg}/\text{m}^3$  Luft, 6 h eingeatmet) wird beim Versuchstier Radioaktivität in Leber, Niere, Blut, Knochenmark, Nasen- und Rachenhöhlen sowie in Zymbal- und Brustdrüse nachgewiesen. Bei Erhöhung der Dosis auf  $15 \text{ mg/kg}$  (ent-

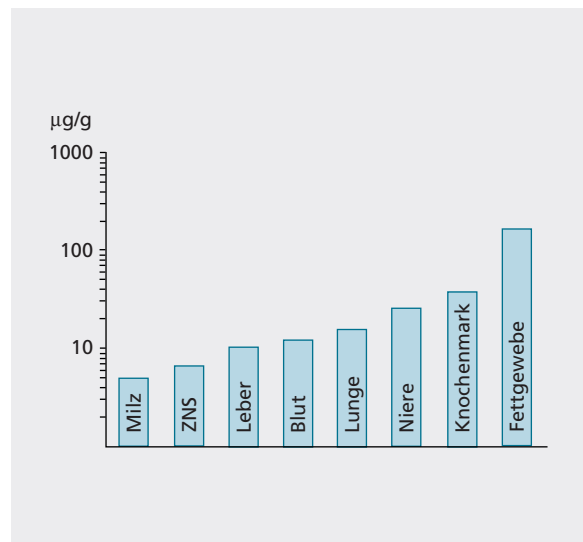
■ **Tab. 24.1** Gemessene Benzolkonzentration in Blut und Gewebe sowie berechnete Benzolkonzentration im Fett dieser Gewebe von Ratten nach einer 6-h-Exposition gegenüber 1,62 g Benzol pro m<sup>3</sup> Luft. Es ergibt sich das Bild einer Gleichverteilung. Die Berechnung erleichtert die Abschätzung der insgesamt vom Organismus retinierten Benzolmenge, wenn für die analytische Erfassung lediglich Blut verfügbar ist.

	Benzolgehalt in µg/g Frischgewicht	Fettgehalt in mg/g Gewebe	Benzolgehalt in µg/g Fett
Blut	11,5	35	329
Knochenmark	37,0	100	370
Fettgewebe	164,4	600	274

sprechend 160 mg/m<sup>3</sup> Luft, 6 h eingeatmet) reichert sich Radioaktivität in der Zymbal- und Brustdrüse an.

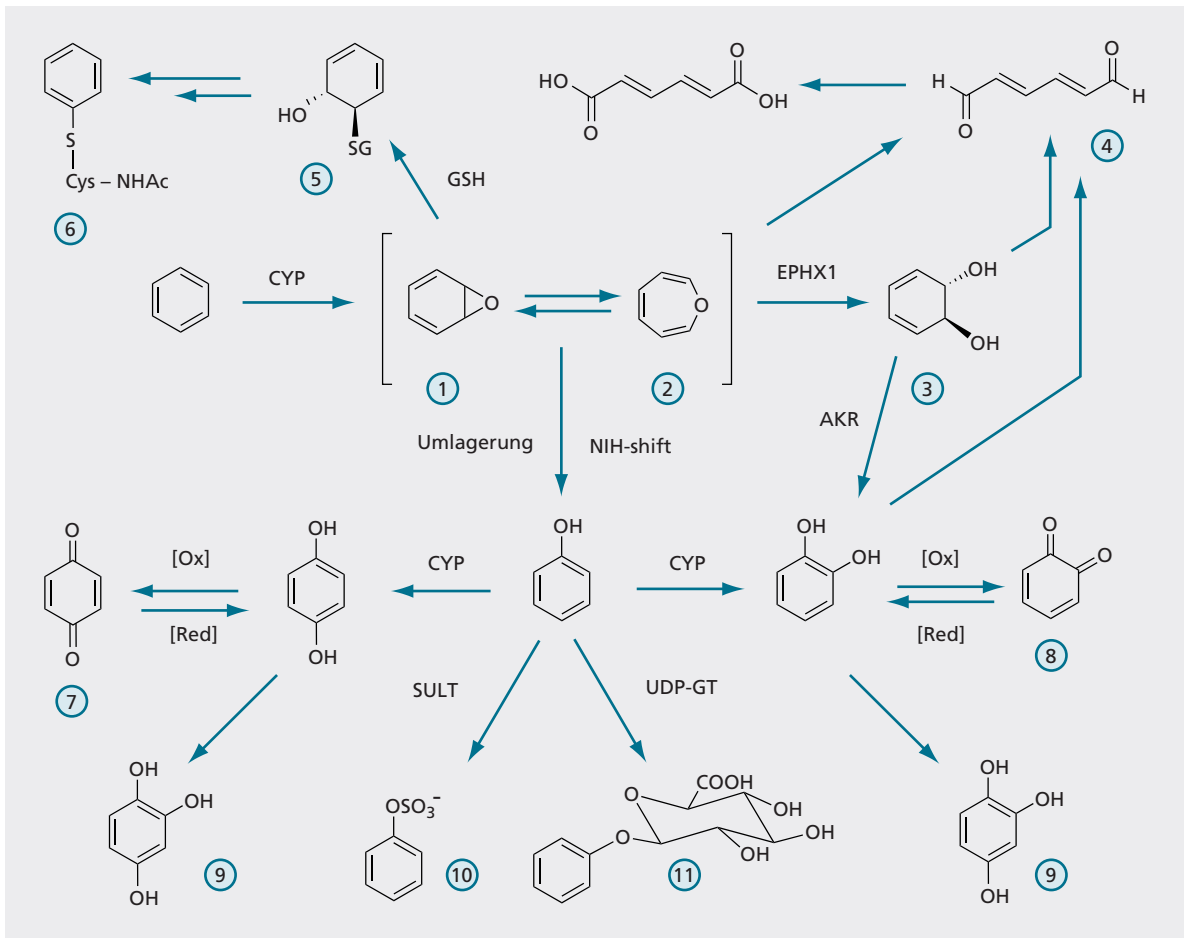
Die Verteilung im Organismus hängt wegen der Lipophilie des Benzols wesentlich vom Lipidgehalt der Organe und Gewebe ab (■ Tab. 24.1). Das Fettgewebe weist die höchste Konzentration und Speicherkapazität auf (● Abb. 24.1). Im Blut stellt sich ein Verteilungsverhältnis von 2:1 zwischen Erythrozyten und Plasma ein. Inhalationsstudien an der Ratte zeigen, dass die Benzolkonzentration innerhalb von 4 h im Blut, innerhalb von 6 h im Fettgewebe und in weniger als 2 h im Knochenmark ein Gleichgewicht erreichen kann. Die Verteilung von Benzol im Organismus ist weitgehend unabhängig von der Spezies und von der Applikationsart.

Hepatische Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen (CYP, vorrangig CYP2E1) katalysieren die Addition eines Sauerstoffatoms an den Benzolring. Das gebildete Arenoxid ist ein reaktives, kurzlebiges Intermediärprodukt, das in einem tautomeren Gleichgewicht mit dem Oxepin existiert und sich nach Aufnahme hoher Benzoldosen nichtenzymatisch hauptsächlich in Phenol umlagert. Ein kleinerer Anteil des Arenoxids wird durch die mikrosomale Epoxidhydroxylase zum *trans*-Dihydrodiol umgesetzt und dies anschließend durch Dihydrodiol-Dehydrogenasen ins Katechol überführt. Alternativ kann das Arenoxid in Gegenwart von Glutathion-S-Transferasen (GST) mit Glutathion (GSH) konjugiert werden. Das GSH-Konjugat wird anschließend in die nierengängige Phenylmercaptursäure umgewandelt (● Abb. 24.2). Bei kleineren Benzoldosen (5 ppm in der Luft entsprechend 1,5 mg/kg KG) katalysieren CYP-Enzyme durch Ringoxidation die Bildung von Phenol, Katechol und Hydrochinon sowie von 1,2,4-Trihydroxybenzol. Aus dem Gleichgewicht zwischen Arenoxid und Oxepin oder dem *trans*-Dihydrodiol sowie über das Katechol kann nach Ringöffnung *trans,trans*-Muconaldehyd entstehen, der durch weitere Oxidation in *trans,trans*-Muconsäure überführt wird. In der Leber und in einem geringen Ausmaß auch im Zielorgan der Benzoltoxizität, dem roten Knochenmark, werden die hydroxylierten Metaboliten in Glucuronide und Sulfatkonjugate umgewandelt.



● **Abb. 24.1** Benzolkonzentrationen im Fließgleichgewicht bei einer 6-h-Exposition von Ratten gegenüber 1,62 g Benzol pro m<sup>3</sup> Luft. Die Konzentrationen sind in µg Benzol/g Frischgewicht angegeben. Nach Rickert et al. 1979

Nichtkonjugierte Metaboliten unterliegen nach ihrer Aufnahme in das Knochenmark weiteren Oxidationsprozessen. Hier finden sich rund 90 % der im Körper vorkommenden granulozytären Leukozyten. Sie besitzen die Fähigkeit zum „oxidative burst“, einer besonderen Form des oxidativen Metabolismus. Dabei kommt es zur Freisetzung verschiedener lysosomaler und peroxidativer Enzyme sowie von Oxidanzien einschließlich H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und deren Transfer in die Phagosomen und in den Extrazellulärraum. Zu den Enzymen gehört die Myeloperoxidase, die in peripheren neutrophilen Granulozyten bis zu 5 % der Trockenmasse ausmacht. In den im Knochenmark befindlichen, noch nicht ausgereiften Granulozyten kann der Gewichtsanteil der Myeloperoxidase noch höher sein. Phenol, Hydrochinon und Katechol scheinen potenzielle Substrate dieser Peroxidase zu sein. Der „oxidative burst“ stimulierter menschlicher Leukozyten führt zur Umwandlung von Phenol in Reaktionsprodukte, die kovalent an zelluläre Strukturen binden. In In-vitro-Studien wurden Biphe-



• **Abb. 24.2** Biotransformation von Benzol in der Leber des Säugetiers einschließlich reaktiver Intermediärprodukte und identifizierter Metaboliten. Wie am Beispiel des Phenols selbst gezeigt, werden phenolische Metaboliten in ausscheidbare Glucuronsäure- (11) und Schwefelsäurekonjugate (10) umgewandelt. Benzol wird besonders durch CYP2E1 zum Arenoxid (1) oxidiert, das im tautomeren Gleichgewicht mit dem Oxepin (2) steht und nichtenzymatisch in Phenol oder durch die mikrosomale Epoxidhydrolase (EPHX1) in das *trans*-Dihydrodiol (3) umgewandelt wird. Die Metaboliten (2) und (3) sowie Katechol ergeben nach Ringöffnung den *trans,trans*-Muconaldehyd (4), der zur *trans,trans*-Muconsäure oxidiert wird. Das Arenoxid wird außerdem durch Glutathion-S-Transferasen mit Glutathion konjugiert (5). Aus dem Glutathionkonjugat (Prä-Merkaptursäure) entsteht Phenylmercaptursäure (6). Die aus Phenol entstehenden Metaboliten 1,4-Hydrochinon und Katechol gehen durch schrittweise Oxidation in *p*- (7) und *o*-Benzochinon (8) über und bilden durch weitere Oxidation gemeinsam das 1,2,4-Trihydroxybenzol (9). In der Maus werden nach Inhalation von 16 mg Benzol/m<sup>3</sup> Luft unverhältnismäßig hohe Konzentrationen an Hydrochinonkonjugaten und Muconsäure nachgewiesen, während nach Inhalation von 1900 mg Benzol/m<sup>3</sup> vermehrt GSH- und Phenylsulfatkonjugate gebildet werden.

nole und 4,4'-Diphenochinon identifiziert. Katalase und Natriumazid unterbinden die Bildung derartiger Reaktionsprodukte vermutlich durch Entgiftung des H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bzw. durch Hemmung der Myeloperoxidase. Die Bindung wird außerdem durch GSH und Ascorbinsäure unterbunden. Beide Faktoren besitzen die Eigenschaft eines Antioxidans, wodurch beispielsweise das Phenoxy-Radikal zu Phenol reduziert wird. In gleichen Tests wurde die oxidative Umwandlung von Hydrochinon in 1,4-Benzochinon beobachtet. Auf die Myeloperoxidase-abhängige Hydrochinonoxidation kann Phenol stimulierend einwirken. Neben der Myeloperoxidase spielen vermutlich auch andere Peroxidasen sowie

die Hydroperoxidase-Komponente der Prostaglandin-synthase eine Rolle bei der Hydrochinon-Aktivierung. Die Beeinträchtigung der metabolischen Umwandlung von Benzol in der Leber durch andere Substanzen sowie eine partielle Hepatektomie mindern das Ausmaß Benzol-induzierter Effekte. Toluol antagonisiert die hämatotoxischen und genotoxischen Effekte von Benzol durch kompetitive Hemmung mikrosomaler Biotransformationsprozesse. Andererseits zeigen Tierexperimente, dass die Zufuhr beider Substanzen zu größeren neurotoxischen Effekten (Erhöhung der Konzentration biogener Amine in verschiedenen Regionen des Zentralnervensystems [ZNS]) führt als die Zufuhr der einen

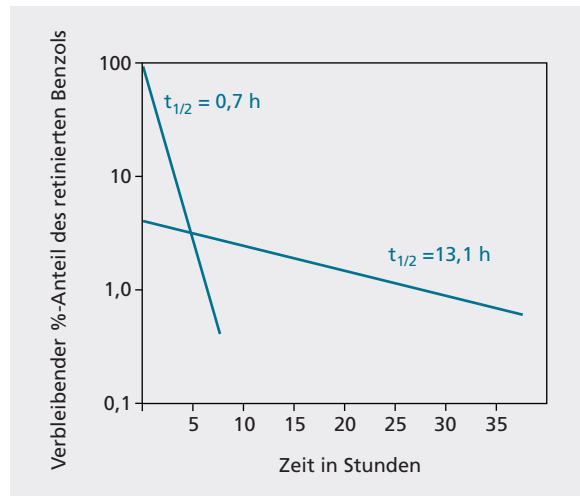
oder der anderen Substanz allein. Ursache ist vermutlich die eingeschränkte Biotransformation, die sich daraus ergebende verlängerte Halbwertszeit und zunehmende Konzentration beider Aromaten im ZNS. Die beobachtete Neurotoxizität wird auf die Muttersubstanzen zurückgeführt. Die gleichzeitige Zufuhr von Benzol und Blei oder Alkohol führt zu einer Beeinträchtigung der Häm- und Proteinsynthese bei den Vorstufen der roten Blutzellen.

Die Eliminationskinetik des Benzols wird durch die hohe Biotransformationsrate und durch den hohen Dampfdruck (157,8 mbar bei 30 °C) bestimmt. Die Eliminationshalbwertszeit der unveränderten Substanz in den Geweben der Ratte liegt zwischen 0,4–0,8 h (Blut, Knochenmark, Leber, Lunge, Niere, Milz und ZNS) und 1,6 h (Fettgewebe). Die Eliminationshalbwertszeit des Hauptmetaboliten Phenol im Blut beträgt rund 1 h. Im Gegensatz dazu bleiben die Konzentrationen von Catechol und Hydrochinon im Blut über einen weiten Zeitbereich nach Expositionsende (9 h) nahezu unverändert. Die Ausscheidung des unveränderten Benzols (ca. 50 %) erfolgt hauptsächlich über die Lunge (Exhalation). Im Tierexperiment sind zwei Phasen mit unterschiedlichen Halbwertszeiten erkennbar (● Abb. 24.3). Die Halbwertszeit der initialen pulmonalen Elimination entspricht derjenigen der Benzolelimination im Blut. Spätere Eliminationsphasen haben deutlich längere Halbwertszeiten. Ursache könnte ein nicht näher charakterisiertes tiefes Kompartiment sein.

Mit dem Urin werden hauptsächlich Phenol und in vergleichsweise geringerer Menge Hydrochinon, Catechol, Trihydroxychinon, Muconsäure in freier wie auch in konjugierter Form sowie Phenylmercaptursäure ausgeschieden. Spuren des retinierten Benzols erscheinen als CO<sub>2</sub> in der abgeatmeten Luft und in metabolisierter Form in der Galle.

### Akute und chronische Toxizität

Eine Benzolkonzentration von rund 2300 mg/m<sup>3</sup> Luft führt nach 30–60 min zur Bewusstlosigkeit. 65 000 mg/m<sup>3</sup> Luft können bereits nach 5–10 min tödlich sein. Zentraldepressorische Wirkungen stehen im Vordergrund der Vergiftung. Leichtere Formen der Intoxikation sind durch subjektive Befindlichkeitsstörungen (Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerz, Brechreiz, Trunkenheitsgefühl sowie Rauschzustände und euphorische Gefühle) gekennzeichnet. Bei labiler Persönlichkeitsstruktur kann aufgrund der euphorischen Wirkung die Gefahr einer Benzolsucht gegeben sein. Schwere Formen der Vergiftung sind überwiegend durch objektivierbare Störungen charakterisiert (▣ Tab. 24.2). In deren Verlauf kann ein Blutgehalt von 1–20 mg Benzol/l erreicht werden. Mikroskopisch erkennbare Veränderungen des Blutbildes sind dabei nicht zu erwarten (kurze Expositionsdauer). Bei Auf-



● **Abb. 24.3** Abnahme der von Ratten nach Beendigung der Exposition gegenüber Benzol (6 h, 1,62 g/m<sup>3</sup>) retinierten Benzolmenge durch Abatmung. Der biphasische Verlauf der Benzolelimination ist mathematisch als 2-Kompartiment-Modell anzusehen. Das 1. Kompartiment aus Blut, Knochenmark, Leber, Lunge, Niere, Milz und ZNS eliminiert Benzol mit einer Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 0,7$  h. Das 2., sogenannte tiefe Kompartiment aus Fettgewebe und Lipiden in verschiedenen Organen eliminiert Benzol mit einer Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 13,1$  h.

▣ **Tab. 24.2** Symptomatik einer schweren akuten Benzolvergiftung

- Schwindel
- Schweißausbruch
- Kammerflimmern
- Absolute Arrhythmie
- Erbrechen
- Krämpfe
- Pupillenstarre
- Lähmungserscheinungen
- Kreislaufversagen (Todesursache)

nahme großer Benzolmengen sind Schädigungen von Leber und Niere nicht auszuschließen.

Die chronische Exposition gegenüber Benzol führt zu einer Beeinflussung des hämatopoetischen Systems auf drei Ebenen, der Erythropoese, Leukopoese und Thrombopoese (▣ Tab. 24.3).

Kasuistiken aus dem gewerblichen Bereich belegen bei längerfristiger Exposition das Auftreten benzolinduzierter Hämopathien mit unterschiedlichem Schweregrad und Verlauf. Die diagnostischen Kriterien überlappen sich und können zeitbedingten faktischen Änderungen unterliegen. Als folgenschwere Zeichen der Benzolvergiftung werden Panmyelophthise (Aplastisches Syndrom), Panmyelopathie und Panzytopenie sowie isolierte Zytopenien der drei hämatopoetischen Teilbereiche beschrieben. Die Unterfunktion des

■ **Tab. 24.3** Hämatopoetische Störungen nach chronischer Benzol-Exposition

Benzol-induzierte Veränderungen		
Erythropoetisches System	Leukopoetisches System	Thrombopoetisches System
Anämie (aplast.)	Neutropenie	Thrombozytopenie
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Erythroblastische Myelose</li> <li>■ Akute Erythrämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leukopenie</li> <li>■ Leukozytose</li> <li>■ Leukose (akute myelogene, akute myeloblastische, chronische myeloische, chronische lymphatische)</li> <li>■ Lymphozytose</li> </ul>	
Granulothrombopenien		

erythro-, leuko- oder thrombopoetischen Systems kann mit der Überfunktion eines anderen Systems einhergehen. Andererseits kann die Benzolexposition als erste Reaktion eine Proliferationszunahme („initialer Reizzustand“) im erythropoetischen oder leukopoetischen System auslösen, auf die eine Unterfunktion folgt. Jedoch ist weder eine bestimmte Reihenfolge noch eine Kombination der Knochenmarkschädigungen regelhaft zu erkennen. Myeloproliferative Veränderungen, denen gelegentlich eine chronische Panzytopenie vorangeht, können zur malignen Erkrankung, d. h. zu einer Leukämie vom akuten myelogenen Typ führen. Bereits 1977 wurde Benzol aufgrund seiner leukämogenen Wirkung als Kanzerogen eingestuft.

Expositionsdauer und -dosis sowie die Latenzperioden bis zum Auftreten hämatotoxischer Effekte sind nicht eindeutig zu quantifizieren. Eine Depression der blutbildenden Systeme kann sich bereits innerhalb weniger Monate manifestieren. Dabei kann die auslösende Benzoldosis dem während der Arbeitsschicht auftretenden Konzentrationsbereich von 6,5 bis 81 mg/m<sup>3</sup> entsprechen. Leukosen (Leukämien) traten nach einer Expositionsdauer von 1,5 bis 15 Jahren und einer Latenz von bis zu 12 Jahren nach Expositionsende auf. Die damit im ursächlichen Zusammenhang stehenden Benzolkonzentrationen erstreckten sich über den Bereich von durchschnittlich 513 bis 1594 mg/m<sup>3</sup>. In einem Fall (chronische Leukose) wurde der untere Konzentrationsbereich mit 52 mg/m<sup>3</sup> angegeben.

Bei ausreichend hoher Benzolexposition von Versuchstieren (Ratte, Maus) zeigen sich Verzögerungen im Zellzyklusbereich und Veränderungen der mitotischen Indizes im Knochenmark, Untergang von Stammzellen in spezifischen Phasen des Zellzyklus, Hemmung der zellulären Funktionen und Schäden im funktionalen Aufbau des Knochenmarks, wodurch die Stammzellproliferation und -differenzierung gestört werden. Die hemmende Wirkung von Benzolmetaboliten auf die Zellteilung von Promyelozyten, Myelozyten, Erythroblasten und Pronormoblasten führt zur Abnahme der Zellzahl. Hierdurch werden Stammzellen

über Signalmechanismen zur Differenzierung angeregt, was längerfristig zu einer Verminderung des multipotenten Stammzellpools (colony forming unit stem cell) führen kann. Knochenmarkmakrophagen, die durch Produktion hämatopoetischer Wachstumsfaktoren (Interleukin 1 und 6, Erythropoetin) Stammzellproliferation auslösen können, werden als Zielzellen myelotoxischer Effekte des Hydrochinons und anderer Benzolmetaboliten angesehen.

In-vitro-Studien an Knochenmarkzellen von Mäusestämmen unterschiedlicher Empfindlichkeit gegenüber Benzol in der Atemluft belegen eine hohe zytotoxische Wirksamkeit von Benzochinon und Hydrochinon gegenüber einer frühen Vorstufe der Erythrozyten (colony forming unit-erythroid [CFUe]). Deutlich geringer ist die Wirksamkeit des Catechols, der Muconsäure und des Phenols. Die zytotoxischen Effekte manifestieren sich besonders in der späten DNA-Synthese (S) oder in der prämitotischen Ruhephase (G2) des Zellzyklus.

### Spezielle Toxikologie Reproduktionstoxizität

Die subkutane Applikation von 3 ml Benzol/kg am 13. Tag der Trächtigkeit führt bei Mäusen zu Gaumenspalten und Kiefermissbildungen. Sechsstündige Expositionen vom 6. bis zum 15. Tag der Trächtigkeit gegenüber 950 bzw. 6900 mg/m<sup>3</sup> Luft verursachen bei Ratten eine verzögerte Ossifikation, wovon weibliche Feten in größerem Ausmaß als männliche Feten betroffen sind. Diese Effekte wurden nicht beobachtet, wenn die Tiere gegenüber etwa 320 mg/m<sup>3</sup> exponiert waren. In den Keimzellen männlicher Tiere ruft Benzol nach einmaliger oraler Dosis (1 ml/kg) clastogene Veränderungen hervor. Trotz teratogener Wirkung gibt es keinen Hinweis auf einen Einfluss des Benzols auf die Zahl der Implantationen und Lebendgeburten.

Bei Exposition gegenüber 6900 mg/m<sup>3</sup> (6 Stunden täglich vom 6. bis zum 15. Tag der Trächtigkeit) sind Gewicht und Länge der Feten stark beeinträchtigt. Diese Beeinträchtigungen treten nicht bei Konzentra-

tionen von 950 mg/m<sup>3</sup> Luft und weniger auf. Es ist ungeklärt, ob die fetotoxischen Effekte durch eine reduzierte Futtermittelaufnahme seitens der Muttertiere verursacht werden.

### Mutagenität

Durch die kovalente Bindung reaktiver Benzolmetaboliten (Hydrochinon, *p*-Benzochinon) an Zellkern-DNA (Deoxyguanosin) können biologisch stabile Schäden in somatischen Zellen gesetzt werden. Punktmutationen sowie chromosomale Deletionen, Inversionen oder Translokationen können ebenfalls bei einer Exposition gegenüber Benzol auftreten und zur Tumorentstehung beitragen. Chromosomale Veränderungen, in die DNA-Segmente einbezogen sind, die größer als ein Gen sind, können Proto-Onkogene aktivieren oder Tumorsuppressorgene deaktivieren. Genotoxische Schäden, vermutlich ohne ursächlichen Zusammenhang mit der Auslösung von Krebs, schließen die Induktion von Mikronuklei in peripheren normochromatischen und polychromatischen Erythrozyten sowie den Schwesterchromatidaustausch (SCE) in peripheren Lymphozyten und in Knochenmarkzellen ein. Das Auftreten von Mikronuklei spiegelt eine Chromosomenfragmentierung durch einen kumulativen clastogenen Effekt wider. Zytotoxische und genotoxische Effekte sind in ihrem Ausmaß von Geschlecht, Alter und Stamm der Versuchstiere (Maus) abhängig. Gegenüber clastogenen Effekten sind männliche Tiere sehr empfindlich, während weibliche Tiere (einschließlich trächtiger Tiere) eher wenig empfindlich sind. Die In-vitro- und die In-vivo-Exposition menschlicher peripherer Lymphozyten gegenüber Benzol führen zu SCE und anderen Chromosomenaberrationen. Sowohl Phenol, Katechol, Hydrochinon und 1,2,4-Trihydroxybenzol sowie *p*-Benzochinon induzieren in isolierten peripheren menschlichen Lymphozyten das Auftreten von SCE. Dieser Effekt wird durch Zugabe von GSH verhindert.

### Kanzerogenität

Aus Beobachtungen am Menschen ergaben sich erste Hinweise auf eine leukämogene Wirkung. Erste umfassende klinische Studien in den 1970er-Jahren an Arbeitern der türkischen Schuhindustrie belegten die Humankanzerogenität von Benzol. Studien am Versuchstier bestätigen die am Menschen gemachten Beobachtungen, dass Benzol-induzierte Tumoren abhängig von Spezies, Geschlecht und Applikationsart (s. c., oral, inhalativ) in verschiedenen Bereichen des Organismus auftreten können (■ Tab. 24.4). Die Beziehung zwischen der applizierten Dosis und der Tumorzinzidenz ist vermutlich nichtlinear. Im Gegensatz dazu scheint es eine lineare Abhängigkeit der Tumorentstehung von der Zahl der genotoxischen Veränderungen (DNA-Addukte) im Zielorgan zu geben. Die Komplexi-

■ **Tab. 24.4** Tumoren in Organen und Drüsen von Ratte und Maus, die auf die langfristige Aufnahme von Benzol zurückgeführt werden. Die Zusammenstellung beruht auf der „Carcinogenic Potency“-Datenbank, die allgemein zugängliche Fachliteratur sowie die NCI/NTP-Technical Reports des amerikanischen National Toxicology Program (NTP) berücksichtigt. NCI: National Cancer Institute

Benzol-induzierte Tumoren in	
■	Ohr/Zymbaldrüse
■	Harder'scher Drüse
■	Hämatopoetischem System
■	Brustdrüse
■	Nasenhöhle
■	Ovar
■	Präputialdrüsen
■	Haut
■	Magen
■	Gefäßsystem

tät der Biotransformation und der Wirkungen des Benzols spiegelt sich in den verschiedenen Mechanismen wider, die den malignen Veränderungen zugrunde liegen können.

Denkbar ist die kompetitive Bindung von Benzol oder eines Metaboliten an Zellmembranrezeptoren. Dadurch könnte der Zugang normaler wachstumsregulierender Botenstoffe zu den entsprechenden Rezeptoren blockiert werden. Ebenfalls denkbar ist die durch Benzol oder seine Umwandlungsprodukte stimulierte Übertragung intrazellulärer Botenstoffe auf den Zellkern, wodurch eine Zellproliferation statt der normalerweise auftretenden Zelldifferenzierung ausgelöst wird. In beiden Fällen wäre Benzol als Promotor einzustufen. Als Rezeptor wird die Proteinkinase C angesehen, die durch Benzol in vitro aktiviert wird. Ein weiterer epigenetischer Mechanismus könnte die Hemmung der Bildung von „gap junctions“ in Zielzellen durch Phenol sein, das tumorpromovierende Eigenschaften besitzt. Benzol-induzierte Effekte sind in ■ Tab. 24.5 dargestellt.

Der ursächliche Zusammenhang bleibt jedoch einer weiteren Prüfung vorbehalten. Eine Gefährdungsabschätzung auf der Basis von Dosis-Häufigkeitsbeziehungen und Dosis-Wirkungsbeziehungen ist daher mit großer Unsicherheit verbunden. Aus den Ergebnissen der amerikanischen National-Toxicology-Program-Studie an Ratten und Mäusen wird eine nichtlineare Dosis-Häufigkeitsbeziehung für die verschiedenen Tumortypen abgeleitet. So steigt die Inzidenz des Zymbaldrüsentumors um das 3-bis 5-Fache an, obwohl die tägliche Dosis sich nur um das Doppelte (25 bzw. 50 mg/kg) unterscheidet. Andererseits zeigt sich eine Inzidenz von 28 % bei Neoplasien des Uterus, wenn 100 mg/kg und Tag verabreicht werden, und von lediglich 15 %,

■ **Tab. 24.5** Effekte und Folgeerscheinungen im benzolexponierten Organismus

Benzol-induzierte Kanzerogenese und Leukämogenese (hypothetisch)	
Effekt	Folgeerscheinungen
DNA-Adduktbildung	Initiation
Zytotoxischer Schaden an teildifferenzierten Knochenmarkszellen	Kompensatorische Stammzellproliferation
Zytotoxischer Schaden an Knochenmarkstroma und Makrophagen	Beeinträchtigung der Stammzellproliferation und -differenzierung (Leukämie durch verminderte Produktion von Botenstoffen für die Differenzierung)
Immuntoxizität	Überleben und Proliferation von Tumorzellen
Deletion oder Translokation von Chromosomenbruchstücken	Aktivierung von Onkogenen durch ihre Übertragung auf einen aktiven Chromosomenabschnitt oder Inaktivierung von Antionkogenen

wenn die tägliche Dosis 25 bzw. 50 mg/kg beträgt. Aus epidemiologischen Untersuchungen am Arbeitsplatz geht hervor, dass bei einer Exposition gegenüber 32,5 bis 325 mg/m<sup>3</sup> Benzol während des Arbeitslebens zwischen 140 und 170 Leukämiefälle auf 1000 Arbeiter auftreten können. Im Hinblick auf die Gefährdung der Allgemeinbevölkerung durch Benzol in der Umwelt wird das zusätzliche Lebenszeitrisiko bei einer Exposition gegenüber 1 mg/m<sup>3</sup> mit 1–32 Leukämiefällen pro 1 Million Personen angegeben.

#### Immuntoxizität

Im Tierexperiment zeigen sich eine Hemmung der Reifung und Proliferation von B-Lymphozytenvorstufen und eine Abnahme der Leukozyten sowie der B- und T-Lymphozytenzahl in Knochenmark, Milz und Thymus. Die Abnahme der B-Lymphozytenzahl ist dosisabhängig und drastischer als die Abnahme der T-Lymphozyten. Ebenfalls dosisabhängig wird das relative Gewicht von Thymus und Milz reduziert. Vermutlich blockiert das *p*-Benzochinon die Mitose der Lymphozyten durch eine Reaktion mit SH-Gruppen des Tubulins. Ferner hemmt es die Bildung von Interleukin 2 und die RNA-Synthese. Hydrochinon, *p*-Benzochinon und Catechol hemmen die Wasserstoffperoxidfreisetzung aus stimulierten Makrophagen. *p*-Benzochinon mindert die phagozytische und zytolytische Aktivität von Makrophagen gegenüber Tumorzellen. Die humorale Immunantwort wird durch Benzol beeinträchtigt, während die zellvermittelte Immunantwort unverändert bleibt oder bei höherer Exposition durch Beeinträchtigung der Suppressor-T-Zellen stimuliert wird.

#### 24.1.2 Toluol

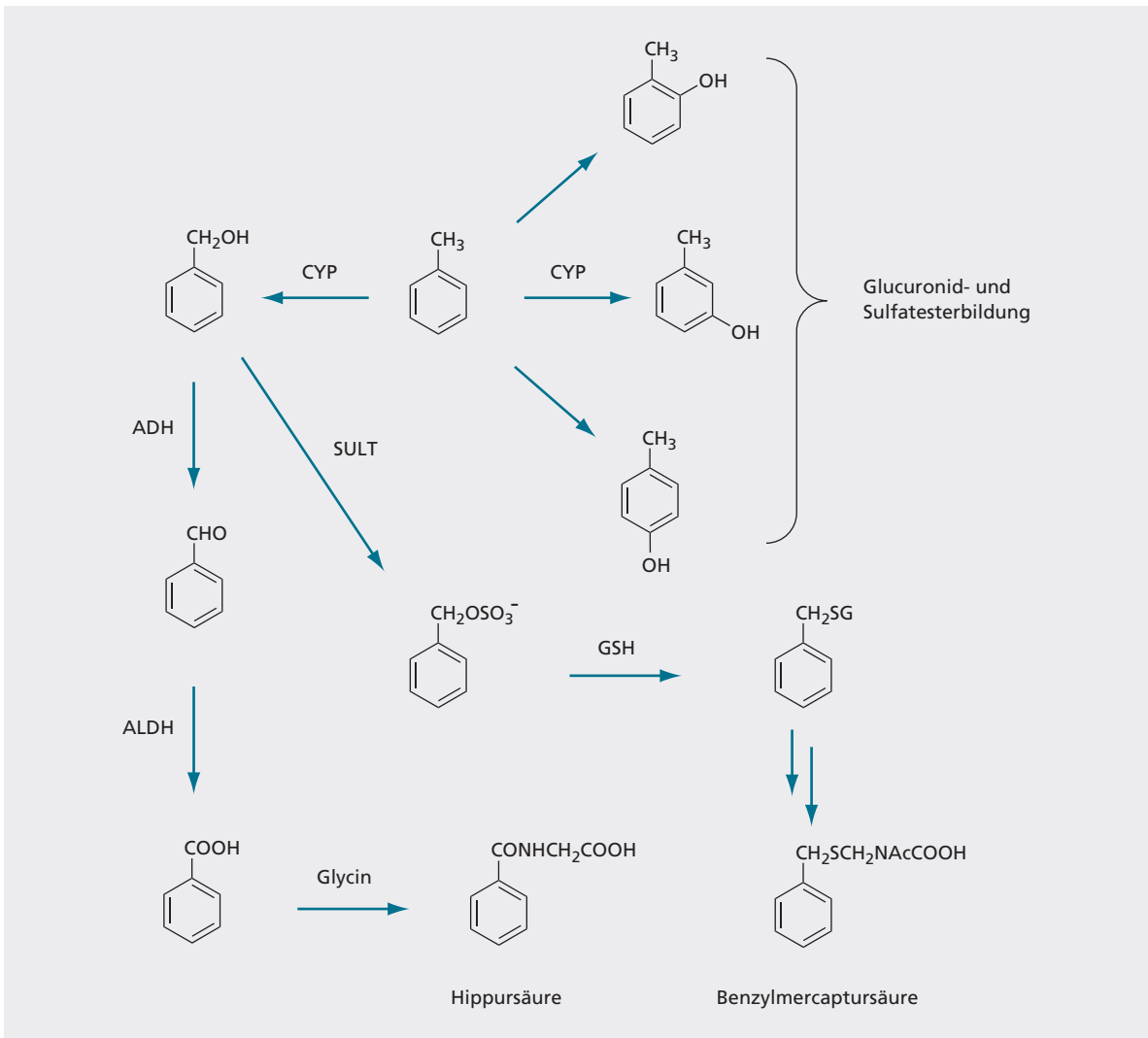
Kohle und Mineralöl sind wesentliche Ausgangsmaterialien der industriellen Toluolgewinnung. Dabei ebenfalls anfallende weitere Alkylbenzole sowie Benzol werden durch Destillation, Waschen mit Schwefelsäure und

Redestillation abgetrennt. Hochgereinigtes Toluol enthält weniger als 0,01 % Benzol, während industriell weiterverwendetes Toluol 10–20 % Benzol und andere Kohlenwasserstoffe enthalten kann. In der Bundesrepublik wurden im Jahr 2015 etwa 0,59 Mio. Tonnen Toluol produziert. Es ist Ausgangsstoff bei der Synthese zahlreicher organischer Verbindungen. Hauptemittenten sind Kraftfahrzeuge, Farb- und Deckanstriche (auch Innenraum), großflächig aufgetragene Klebstoffe (auch Innenraum), die Mineralölindustrie, die industrielle Toluolverwendung und Holzfeuer.

Toluol hat in den letzten Jahren als Benzolersatz (z. B. Lösemittel) zunehmend an Bedeutung gewonnen. Immissionskonzentrationen in Ballungsgebieten liegen bei 0,08 mg/m<sup>3</sup> und in Reinluftgebieten bei ≤0,01 mg/m<sup>3</sup>. Im Innenraumbereich können Konzentrationen von ≥0,1 bis 0,2 mg/m<sup>3</sup> auftreten. Für die Allgemeinbevölkerung wird die tägliche Aufnahme mit 0,2 mg pro Einwohner angenommen, wovon ca. 60 % aus der Luft und ca. 40 % aus den Lebensmitteln stammen. Eine im Einzelfall größere Zufuhr kann sich durch die Kontamination fetthaltiger Lebensmittel durch Toluol aus der Umgebungsluft (Innenraum) und durch Tabakrauchen ergeben. Bei der Aufbewahrung von Lebensmitteln und Druckerzeugnissen wie Zeitungen und Zeitschriften im gleichen Raum nimmt der Toluolgehalt in lipophilen Lebensmitteln zu.

#### Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

Der Mensch resorbiert 40 bis 60 % des eingeatmeten Toluols. Die dermale Resorptionsquote beträgt 14 bis 23 mg Toluol/cm<sup>2</sup>/h, wenn Toluol in einem lipophilen Lösemittel aufgetragen wird und lediglich 0,16 bis 0,6 mg/cm<sup>2</sup>, wenn die Substanz in gesättigter wässriger Lösung appliziert wird. Die dermale Aufnahme von Toluol aus der Luft beläuft sich auf maximal 1 % der inhalativen Aufnahme. Die orale Resorption von Toluol



● **Abb. 24.4** Biotransformation von Toluol im Säugetier. Die Oxidation der Methylgruppe und des Rings erfolgt durch mikrosomale Cytochrom-P450-abhängige Monoxygenasen (CYP). Die Bildung der Benzoesäure wird stufenweise durch die Alkoholdehydrogenase (ADH) und die Aldehyddehydrogenase (ALDH) katalysiert. Die Konjugation mit Glucuronsäure findet erst nach Sättigung der Konjugationsreaktion mit Glycin zur Hippursäure statt. Die Bildung der Benzylmercaptursäure erklärt sich durch GSH-Konjugation des reaktiven Benzylsulfats nach dessen Entstehung durch Sulfotransferase (SULT)-Konjugation des Benzylalkohols. Rund 80 % des resorbierten Toluols werden nach Oxidation der Methylgruppe mit Glycin konjugiert und nur rund 1 % wird am Ring zu Kresol hydroxyliert. 19 % des resorbierten Toluols werden in unveränderter Form abgeatmet. Nach Dean 1978

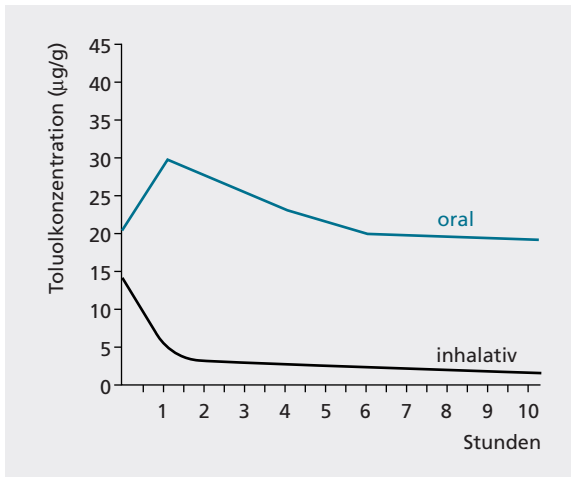
ist nahezu vollständig, allerdings ist die Resorptionsgeschwindigkeit geringer als nach inhalativer Aufnahme.

Die Verteilung von Toluol im Organismus wird durch den Lipidgehalt in den Geweben und Organen bestimmt. Das Konzentrationsverhältnis zwischen Blut, Organen (Leber, Lunge, Nieren, ZNS) und Fettgewebe ist 1:1–3:80. Das ZNS von Mensch und Ratte weist eine uneinheitliche Verteilung auf. In der Stammregion mit den regulatorischen Zentren der Herzrhythmickeit, Vasomotorik und Atmung ist der Toluolgehalt nahezu doppelt so hoch wie im Hippocampus (endokrine und vegetativ nervöse Regulation) und zerebralen Kortex. Bei erhöhter Blutzirkulation durch körperliche Aktivi-

tät kommt es zur vermehrten Aufnahme in die Skelettmuskulatur, das Herz, das ZNS und das Fettgewebe. Daraus ergibt sich, dass die Toluolkonzentration in Leber, Niere und Gastrointestinaltrakt vergleichsweise gering ist.

Die metabolische Umwandlung (●Abb. 24.4) erfolgt hauptsächlich in der Leber. Toluol interferiert mit der Biotransformation anderer Fremdstoffe. So hemmt es die metabolische Umwandlung von Benzol, Styrol, Xylol und Trichlorethan. Außerdem erhöht es ebenso wie *m*- und *p*-Xylol den Quotienten aus Giftung und Entgiftung des Benzo[*a*]pyrens bei Ratten, wodurch es zu einer Steigerung der Benzo[*a*]pyren-Toxizität kommt.





● **Abb. 24.5** Veränderung der Toluolkonzentration im Blut von Ratten nach einer halbstündigen Inhalation von  $7\,600\text{ mg/m}^3$  Toluol in der Luft und einmaliger oraler Gabe von  $400\text{ mg/kg}$  Körpergewicht. Nach Ameno et al. 1992

Andererseits hemmt Ethanol die metabolische Umwandlung von Toluol, wie Untersuchungen an Drückern zeigen.

Rund 20% des aufgenommenen Toluols wird vom Menschen wieder abgeatmet und 80% nach Metabolisierung über die Niere eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Toluol im subkutanen Fettgewebe des Menschen liegt zwischen 0,5 und 2,7 Tagen, im Blut zwischen 6 und 8 Stunden (● Abb. 24.5). Beim Menschen zeigt sich eine Korrelation zwischen der Eliminationshalbwertszeit und dem individuellen Anteil des Körperfetts am Gesamtgewicht. Das bedeutet, dass Toluol umso langsamer ausgeschieden wird, je höher der Fettgewebsanteil am Körpergewicht ist.

■ **Tab. 24.6** Wirkung verschiedener Toluolkonzentrationen auf den Menschen bei einmaliger 8-stündiger Exposition. Die Effekte sind reversibel. Sie können bei hohen Konzentrationen jedoch über Tage anhalten. Nach Fishbein 1985a

Toluolkonzentration in der Luft	Wirkung
$9,4\text{ mg/m}^3$	Geruchsschwelle (bei kurzfristiger Exposition)
$118\text{--}375\text{ mg/m}^3$	Schläfrigkeit, Erschöpfung, milde Kopfschmerzen
$750\text{ mg/m}^3$	Milde Rachen- und Augenreizung, verlängerte Reaktionsgeschwindigkeit, beeinträchtigte Wahrnehmung, Kopfschmerzen, Schwindelanfall
$1\,125\text{ mg/m}^3$	Beeinträchtigung der Koordination (Finger-Versuch, Finger-Nase-Versuch)
$1\,500\text{ mg/m}^3$	Rachen- und Augenreizung, Tränenfluss, Parästhesie, Verwirrtheit
$1\,875\text{--}2\,250\text{ mg/m}^3$	Anorexie, taumelnder Gang, Übelkeit, Nervosität (hält bis zu 24 h nach Expositionsstopp an), Verlust des Erinnerungsvermögens
$3\,000\text{ mg/m}^3$	Mangel an Selbstkontrolle, extreme Nervosität, motorische Erschöpfung, Schlaflosigkeit (hält über mehrere Tage nach Expositionsstopp an)
$15\,000\text{ mg/m}^3$	Narkose, kann zum Tod führen

### Akute und chronische Toxizität

Reizungen der Schleimhäute sowie narkotische und neurotoxische Effekte bestimmen das akute Vergiftungsbild (■ Tab. 24.6).

Nach inhalativer Aufnahme können Leber- und Herzfunktionsstörungen sowie Knochenmarkschädigung und Veränderungen des Blutbildes auftreten. Aufgrund der Datenlage ist es jedoch nicht möglich, den Einfluss von Benzol zu quantifizieren, das als Verunreinigung in Toluol vorkommt. In besonderer Weise bekannt wurde Toluol als Agens für Schnüffler („sniffing histories“). Die festgestellten Symptome sind motorische Schwächen, Intentionstremor, Ataxie und seltener zerebrale Atrophie. Mit Ausnahme des morphologischen Schadens ist nach wenigen Monaten des Entzugs eine Heilung zumeist möglich. Zur Vermeidung chronischer gesundheitlicher Beeinträchtigung hat die WHO einen Leitwert von  $0,26\text{ mg Toluol/m}^3$  Luft für die Allgemeinbevölkerung als wöchentlichen Mittelwert ermittelt.

### Spezielle Toxikologie

#### Reproduktionstoxizität

Es wurden Fälle beschrieben, in denen Kinder mit ZNS-Dysfunktion, Anomalien des Gesichtsschädels und der Gliedmaßen sowie Wachstumsverzögerungen geboren wurden. Die Mütter hatten während der Schwangerschaft sowie in den vorausgegangenen vier bis fünf Jahren während des Abbeizens von Farbanstrichen Toluol eingeatmet. Allerdings ist weder etwas über die Toluolkonzentration in der Luft noch über die Aufnahme weiterer Lösemittel bekannt. Bei Ratten, die täglich vom 1. bis 21. Tag der Trächtigkeit gegenüber  $6\,000\text{ mg Toluol/m}^3$  Luft exponiert wurden, ergaben

sich keine Anhaltspunkte für eine teratogene Wirkung des Toluols.

Bei 6000 mg Toluol/m<sup>3</sup> täglich während der gesamten Dauer der Trächtigkeit sterben bei Ratten ca. 20 % der Embryonen ab. Bei Kaninchen, die während des 6. bis 20. Tages der Trächtigkeit gegenüber 1000 mg/m<sup>3</sup> Luft exponiert sind, kommt es zu Spontanaborten.

Bei Ratten, die 8 Stunden täglich vom 1. bis zum 21. Tag der Trächtigkeit gegenüber 1000 mg/m<sup>3</sup> Toluol in der Luft exponiert sind, ist das Fetalgewicht um 13 % reduziert. Toxische Effekte bei den Muttertieren treten bei dieser Konzentration nicht auf. Bei Mäusen, denen täglich vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit Dosen zwischen 260 und 870 mg/kg KG verabreicht wurden, zeigte sich eine Zunahme der embryonalen Letalität über den gesamten Dosisbereich und eine Abnahme des Fetalgewichts bei Dosen von 430 und 870 mg/kg KG. Bei Kaninchen, die vom 6. bis zum 18. Tag nach der Insemination 6h täglich einer Dosis von 113 bis 1875 mg/m<sup>3</sup> Toluol in der Luft ausgesetzt sind, zeigen sich keine zusätzlichen fetalen Veränderungen der Weichteile und des Skeletts im Vergleich zu den Kontrolltieren. Daraus ist zu schließen, dass Toluol beim Kaninchen weder embryotoxische, fetotoxische noch teratogene Wirkungen bis zu einer Konzentration von 1875 mg/m<sup>3</sup> Toluol in der Luft entfaltet. Dieser Wert wird daher als NOAEL (no observed adverse effect level)-Wert für erwachsene Kaninchen und Kaninchen im Fetalstadium angesehen.

Bei gleichzeitiger Zufuhr von Toluol und Aspirin ist das Ausmaß der durch Aspirin induzierten maternalen und embryotoxischen Effekte drastisch erhöht. Ursache scheint die durch beide Substanzen herbeigeführte Minderung des Glycinpools und eine darauf zurückzuführende Zunahme des Salicylsäuregehalts im Plasma zu sein.

#### Mutagenität und Kanzerogenität

Tests an verschiedenen *Salmonella-typhimurium*-Stämmen und an *Escherichia coli* ergeben keinen Hinweis auf genotoxische und mutagene Wirkungen des Toluols.

Die kanzerogene Wirkung von inhaliertem Toluol wurde in Ratten bis zu einer Konzentration von 1125 mg/m<sup>3</sup> Luft untersucht. Eine Zunahme neoplastischer Veränderungen wurde weder in den männlichen noch in den weiblichen Versuchstieren beobachtet. Nach oraler Zufuhr von 500 mg Toluol/kg KG an vier bis fünf Tagen pro Woche über einen Zeitraum von 2 Jahren ergab sich bei den Ratten kein Anhalt für eine Zunahme der Tumoren. Widersprüchlich sind die Ergebnisse nach Auftragen von Toluol auf die Haut von Mäusen. In einer Kanzerogenitätsstudie ergab sich kein Hinweis auf Kanzerogenität; in einer anderen Studie (72-wöchige Applikation) zeigten sich Karzinome und Papillome der Haut.

#### 24.1.3 Ethylbenzol

Ebenso wie Benzol, Toluol und Xylol wird Ethylbenzol (BTEX) aufgrund seiner Antiklopf-Eigenschaften dem Ottokraftstoff zugesetzt. Weitere Verwendung findet Ethylbenzol als Ausgangsstoff in der Styrolsynthese und als Lösemittel (Benzolersatz). Obwohl man es neben den anderen Alkylbenzolen im Mineralöl findet, wird es daraus nicht isoliert, sondern durch Alkylierung von Benzol mit Ethylen synthetisiert. Im Jahr 2009 wurden in der Bundesrepublik etwa 0,81 Mio. t Ethylbenzol produziert. Der Hauptanteil der Immission stammt aus dem Kfz-Verkehr und dem Gebrauch als Lösemittel. Bei der Pyrolyse von Ethylbenzol entstehen Benzol, Toluol, Phenanthren, Styrol, Biphenyl und verschiedene andere polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. In der Gasphase wird Ethylbenzol in Ethylphenole, Benzaldehyd, Acetophenon sowie *m*- und *p*-Nitroethylbenzol umgewandelt, wenn es mit Hydroxylradikalen reagiert, die bei der photolytischen Umsetzung von Stickstoffoxiden entstehen.

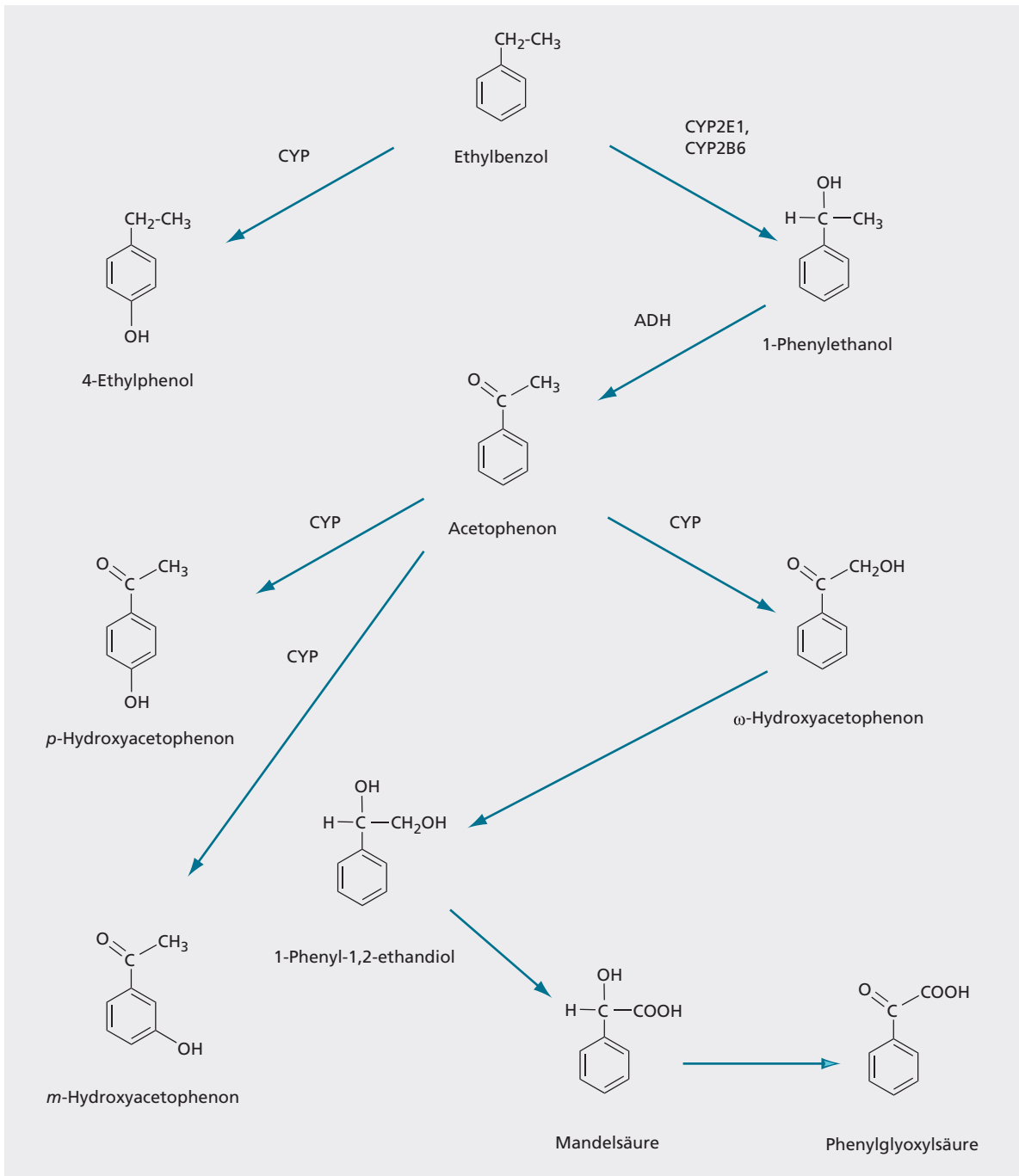
Haupteintragspfad für den Menschen ist die Luft, die in Ballungsgebieten bis zu 40 mg/m<sup>3</sup> und im Innenraum bis zu 100 mg/m<sup>3</sup> enthalten kann. Eine besondere Kontaminationsquelle ist der Tabakrauch. Als natürliche Komponente kann Ethylbenzol in Honig, Jasmin, Papaya, Olivenöl und Käse vorkommen.

#### Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

Die pulmonale und enterale Resorptionsquote beim Menschen ist ungeklärt. Sie hat aber vermutlich den gleichen Wert wie die anderer Alkylbenzole. Bei der Ratte werden pulmonal ca. 60 % resorbiert. Über die Haut wird flüssiges Ethylbenzol mit der Geschwindigkeit von 22–33 mg/cm<sup>2</sup>/h aufgenommen. Die Verteilung der resorbierten Substanz ist nicht bekannt. Ihre Elimination erfolgt zum großen Teil über die Nieren in Form von Metaboliten. Die metabolische Umwandlung betrifft hauptsächlich die Seitenkette (● Abb. 24.6). Nur etwa 4 % des aufgenommenen Ethylbenzols wird am Ring oxidiert. Dementsprechend hat die Ringoxidation eine geringere Bedeutung. Die Ausscheidung der Ethylbenzol-Metaboliten erfolgt langsamer als die der Umwandlungsprodukte von *m*-Xylol. Die gleichzeitige Aufnahme von Ethylbenzol und *m*-Xylol führt zur gegenseitigen Stoffwechselhemmung. Dadurch kommt es zu einer deutlichen Verzögerung bei der Ausscheidung ihrer Metaboliten.

#### Akute und chronische Toxizität

Die kurzfristige Exposition gegenüber 4400 mg/m<sup>3</sup> Luft führt zur Reizung der Augen, wobei sich eine Toleranz relativ rasch entwickelt. Bei 8800 mg/m<sup>3</sup> ist mit Tränenfluss, Reizung der Nasenschleimhaut und Schwindel und bei 22000 mg/m<sup>3</sup> mit nicht tolerabler Augen- und



• **Abb. 24.6** Biotransformation von Ethylbenzol im Säugetier. Die aus den Metaboliten entstehenden Konjugate (Glucuronide, Sulfate, Hippursäure) sind nicht dargestellt; CYP: Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenase, ADH: Alkoholdehydrogenase. Urinanalysen ergeben, dass 90 % des Ethylbenzols in Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure und 4 % in ringhydroxylierte Metaboliten umgewandelt werden. Rund 6 % sind nicht bekannte Glutathionkonjugate und unverändertes Ethylbenzol. Fishbein 1985

Nasenreizung zu rechnen. Systemische Vergiftungsbilder sind nicht bekannt.

44 000 mg/m<sup>3</sup> Luft sind nach wenigen Minuten und 22 000 mg/m<sup>3</sup> nach 30–60 min tödlich für Meer-schweinchen. Anzeichen einer Vergiftung sind pulmonales Ödem und generalisierte viszerale Hyperämie als

Reaktion auf Entzündungsreize. Die chronische Aufnahme von 1 760–2 640 mg/m<sup>3</sup> Atemluft führte zu einer geringfügigen Gewichtszunahme von Leber, Nieren und Testes in der Ratte. Hinweise auf hämatotoxische Effekte existieren nicht.

Studien zur Reproduktionstoxizität, Mutagenität und Kanzerogenität liegen nicht vor. Ames-Tests mit den Metaboliten Mandelsäure, Phenylglyoxyl- und Hippursäure waren negativ.

#### 24.1.4 Xylol

Xylol ist auch unter der Bezeichnung Dimethylbenzol bekannt. In Handelsprodukten sind alle drei existierenden Isomere (Abb. 24.7) enthalten, wobei der Anteil an *meta*-Xylol 60–70 % betragen kann. Außerdem kann es kleinere Anteile an Toluol, Benzol, Trimethylbenzol (Pseudocumen), Phenol, Thiophen, Pyridin und aliphatischen Kohlenwasserstoffen enthalten. Das technische Produkt, das hauptsächlich aus Mineralöl und Kohle gewonnen wird, enthält 10–20 % *ortho*-, 44–70 % *meta*- und 20 % *para*-Xylol sowie ca. 10 % Ethylbenzol. In der Bundesrepublik wurden im Jahr 2015 etwa 0,5 Mio. Tonnen Xylole produziert. Das Isomeren-Gemisch wird hauptsächlich als Teil der BTX (Benzol-Toluol-Xylol)-Komponenten im Benzin verwendet. Außerdem finden die Xylole Anwendung als Lösemittel in Farben und im Druckereigewerbe. Wesentliche Emissionsquellen sind Raffinerien und Kraftfahrzeuge. Im Innenraumbereich sind es zumeist frische Farbstriche sowie Klebstoffe. In Gegenwart von NO<sub>x</sub> und UV-Licht werden 80–90 % der von Kraftfahrzeugen emittierten Xylole sowie 30 % des Benzols und 68 % des Toluols innerhalb von 6 Stunden chemisch umgewandelt. Die Luft in Ballungsgebieten (Kfz-Verkehr) kann 15 mg/m<sup>3</sup> *ortho*- und 14–55 mg/m<sup>3</sup> *meta*- und *para*-Xylol (Jahresmittelwerte) enthalten. Im Innenraumbereich kann die Luft aufgrund von baulichen Maßnahmen (Hydrophobisierung der Außenwände) bis zu 300 mg/m<sup>3</sup> *meta*- und *para*-Xylol sowie bis zu 40 mg/m<sup>3</sup> *ortho*-Xylol enthalten. Die Geruchsschwelle liegt bei etwa 4 mg/m<sup>3</sup> Xylol.

#### Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

Haupteintragspfad beim Menschen ist die Atemluft. Die pulmonale Resorptionsquote für die drei Isomere liegt zwischen 60 und 65 % bei normaler körperlicher Aktivität und bei 50 % unter dem Einfluss schwerer körperlicher Arbeit. Das Verteilungsverhältnis zwischen Blut und Gasphase ist 29:1. Die Resorption aus dem Intestinaltrakt ist nahezu vollständig. Die dermale Resorption liegt zwischen 0,7 und 4,3 mg/cm<sup>2</sup>/min. Die perkutane Aufnahme von Xylol aus der Gasphase ist vernachlässigbar gering. Die Verteilung in die Organe und Gewebe gleicht der von anderen Alkylbenzolen. Nebennieren, Knochenmark, ZNS, Milz und Fettgewebe weisen vergleichsweise hohe Konzentrationen auf.

Wesentlicher Stoffwechselweg in Mensch und Tier ist die Oxidation einer Methylgruppe und die sich

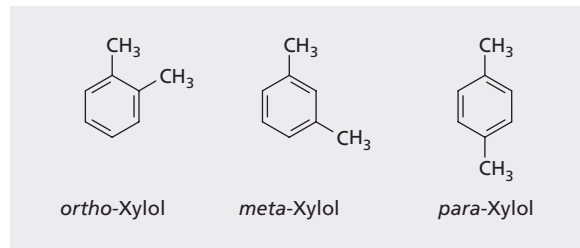


Abb. 24.7 Isomere des Xylols

anschließende Konjugation mit Glycin (Methylhippursäure). Auf diese Weise werden nahezu 95 % aller drei Isomeren metabolisiert. Die Ringhydroxylierung und die Konjugation mit Glucuronsäure tragen mit einem Anteil von ca. 2 % dazu bei. Der Nachweis von *o*-Methylbenzylmercaptursäure in der Ratte spricht für eine Konjugationsreaktion von *o*-Xylol mit GSH. Die Elimination erfolgt über die Lunge (unverändertes Xylol) und die Nieren (Metaboliten). Sie weist einen zweiphasigen Verlauf mit einer anfänglichen Halbwertszeit von 1–2 h und einer sich anschließenden Halbwertszeit von ca. 20 h auf.

#### Akute und chronische Toxizität

Bei akuter, höchstens 1–2 h anhaltender Exposition gegenüber einigen hundert Milligramm Xylol pro m<sup>3</sup> Luft kommt es zu Schläfrigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Konzentrationseinbuße und Schwindel. Bei chronischer Exposition gegenüber Xylol-Konzentrationen in der Luft von 1300 mg/m<sup>3</sup> machen sich Anzeichen einer Narkose sowie Funktionsstörungen der Leber, Nieren und der Herzrätigkeit bemerkbar. Bei Arbeitern der Gummiindustrie, in der verschiedene aromatische Lösemittel verwendet wurden, zeigte sich ein gehäuftes Auftreten von lymphozytärer Leukämie. Ob dieser Effekt auf Xylol zurückgeführt werden kann, ist zweifelhaft, da neben Xylol auch Benzol Verwendung fand.

Bei Ratten, denen 0,5 ml/kg *ortho*-Xylol i. p. injiziert worden ist, wurde ein signifikant höherer Anteil an abnormen Spermatozoen beobachtet, wenn sie bei erhöhter Raumtemperatur (30 °C) gehalten wurden.

#### Spezielle Toxikologie

##### Reproduktionstoxizität

Die Exposition gegenüber 1500 mg/m<sup>3</sup> *ortho*-Xylol in der Luft vom 7. bis 14. Tag der Trächtigkeit führt bei Ratten zu einer verminderten Futteraufnahme und darauffolgend zu einer verzögerten Entwicklung der Feten. Unter gleichen Bedingungen induzieren *meta*- und *para*-Xylol bei einer Konzentration von 3000 mg/m<sup>3</sup> das Auftreten überzähliger Rippen und *ortho*-Xylol Ossifikationsstörungen der Feten. Bei Mäusen zeigt sich eine Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung bereits bei 500 mg/m<sup>3</sup> von *ortho*-, *meta*- bzw. *para*-Xylol.

### Mutagenität, Kanzerogenität

Weder im Knochenmarkzelltest noch im Ames-Test mit und ohne metabolische Aktivierung ergaben sich Hinweise auf genotoxische Effekte. In-vitro-Untersuchungen an menschlichen Lymphozyten ergaben keinen Anhaltspunkt für Xylol-induzierte chromosomale Aberrationen. Clastogene Effekte wurden bei Ratten, die bis zu 18 Wochen gegenüber  $1320 \text{ mg/m}^3$  Luft exponiert wurden, nicht beobachtet.

Untersuchungen zur Kanzerogenität sind nur begrenzt aussagekräftig, da nur das Isomeregemisch geprüft wurde und die chemische Reinheit nicht ausreichend belegt ist.

#### 24.1.5 Ethenylbenzol/Styrol

Die Substanz ist auch unter den Bezeichnungen Vinylbenzol, Phenylethen und Cinnamol bekannt. Sie ist bei Raumtemperatur eine Flüssigkeit mit süßlichem Geruch. Die Geruchsschwelle liegt bei  $0,21\text{--}0,33 \text{ mg/m}^3$ . In Gegenwart von Luftsauerstoff reagiert in die Gasphase übergegangenes Styrol zu Aldehyden, Ketonen und Benzoesäure, deren gemeinsames Vorkommen als unangenehmer Geruch wahrgenommen werden kann. Die hohe Reaktivität der Seitenkette wird bei der Polymerisation in der Kunststoffherstellung genutzt. Weitere Reaktionen sind Oxidation, Addition und Dimerisierung. Styrol (● Abb. 24.8) wird ausschließlich zur Herstellung polymerer Produkte verwendet (Polystyrol, „Styropor“, Styrol-Butadienkautschuk SBR).

Durch Polymerisation von Styrol mit Butadien entsteht ein Latex, der zur Rückenbeschichtung von Teppichböden verwandt wird. Außerdem entstehen 4-Phenylcyclohexen und 4-Vinylcyclohexen als geruchsintensive Nebenprodukte, die den Neugeruch von Teppichböden mitbestimmen. Im Jahr 2009 wurden in der Bundesrepublik etwa 0,85 Mio. t Styrol produziert. Das gemeinsam mit Ethylbenzol beim Cracken von Naphtha zu Pyrolysebenzin entstehende Styrol wird nicht isoliert, sondern in weiteren Prozessen umgesetzt. Im handelsüblichen Ottokraftstoff ist Styrol nicht enthalten. Emissionsquellen sind Anlagen der Produktion, Lagerung und des Vertriebs, Dieselmotoren, Flugzeugtriebwerke, Großfeuerungsanlagen und häusliche Heizungsanlagen (fossile Brennstoffe). In Ballungsgebieten festgestellte Immissionskonzentrationen liegen zwischen  $0,5$  und knapp über  $100 \text{ mg/m}^3$ . Im Innenraumbereich können die zum Zweck der Wärmeisolation

verwendeten Baustoffe aus Polystyrol (Restmonomeren) zur Kontamination der Luft mit Styrol beitragen. Die Monomerenfreisetzung wird durch erhöhte Luftfeuchtigkeit, nicht aber durch Temperatur gefördert. Styrolkonzentrationen im Innenraum können zwischen  $1$  und  $40 \text{ mg/m}^3$  Luft liegen. Höhere Werte können während des Tabakrauchens auftreten. Die Verwendung von Verpackungsmaterial aus polymerisiertem Styrol kann zur Lebensmittelkontamination führen. Verrottung styrolhaltiger Polymere wird als Ursache der Styrolfreisetzung aus Mülldeponien gesehen.

### Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

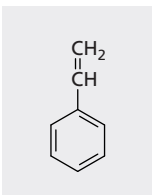
Der Mensch nimmt Styrol hauptsächlich mit der Atemluft auf. Dabei werden zwischen  $60$  und  $90\%$  resorbiert. Im Tierexperiment ist die intestinale Resorption nahezu vollständig. Aufgrund seiner Lipophilie wird Styrol bevorzugt in Geweben mit hohem Lipidgehalt angereichert. Es wurden Halbwertszeiten im Blut des Menschen von initial  $2$  und anschließend von  $41$  min gemessen. Von zentraler Bedeutung ist die Oxidation von Styrol zum Epoxid (Styroloxid) durch das mikrosomale Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasesystem. Dabei entstehen L(+)-7,8-Styroloxid und D(-)-7,8-Styroloxid. Aus beiden Oxiden entstehen in Gegenwart der Epoxidhydrolase, Glycoldehydrogenase und Aldehyddehydrogenase die weiteren Metaboliten einschließlich der Mandelsäure als L- und D-Enantiomere. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Ihre Halbwertszeit beträgt  $4\text{--}6$  h. Der Mensch scheidet im Urin  $90\%$  des resorbierten Styrols in Form der Metaboliten Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure aus. Weitere Metaboliten im Urin sind 1- und 2-Phenylethanol.

### Akute und chronische Toxizität

Bei akuter  $1\text{--}3$ -stündiger Exposition gegenüber  $215,5\text{--}850 \text{ mg/m}^3$  können Schleimhautreizungen an Augen, Nase und Lippen sowie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Verwirrung und Konzentrationsschwäche als Zeichen zentralnervöser Störungen auftreten. Wie auch bei anderen Lösemitteln wurden darüber hinaus abnehmende Reizleitungsgeschwindigkeit sowie Veränderungen im EEG und in der Okulomotorik festgestellt. Die ebenfalls beobachtete Verlängerung der Reaktionszeit korreliert mit der Menge an Mandelsäure im Urin, nicht jedoch mit der Konzentration an Styrol in der Atemluft.

Hepatotoxische Effekte zeigen sich lediglich nach extrem hoher Exposition. Pulmonale Effekte (chronische Bronchitis) bei chronisch exponierten Arbeitern wurden beobachtet, wenn durchschnittlich  $800 \text{ mg}$  Mandelsäure/l Urin ausgeschieden wurden. Die daraus berechnete Luftkonzentration an Styrol lag zwischen  $850$  und  $2215 \text{ mg/m}^3$ .

● Abb. 24.8 Strukturformel von Styrol



Der LD<sub>50</sub>-Wert bei der Ratte liegt nach oraler Aufnahme zwischen 2 000 und 5 000 mg/kg und nach inhalativer Aufnahme bei 11 900 mg/kg.

Zeichen der Vergiftung sind Ataxie, Tremor, Krämpfe und Bewusstlosigkeit. Nach subchronischer i. p. Zufuhr von 300 mg/kg zeigen sich bei der Ratte Nierenfunktionsstörungen. Derartige Störungen wurden nach chronischer inhalativer Zufuhr (565 mg/m<sup>3</sup>, 7 h/d und 5 Tage/Woche über 13 Wochen) nicht festgestellt.

### Spezielle Toxikologie

#### Reproduktionstoxizität

Nach 60-tägiger oraler Zufuhr von 200 mg/kg treten bei der Ratte degenerative Veränderungen der testikulären Tubuli und eine Verminderung der Spermienzahl auf. Die Exposition gegenüber hohen Luftkonzentrationen (2550 mg/m<sup>3</sup>) beeinträchtigt die Körpergewichtsentwicklung und induziert eine Gewichtszunahme einzelner Organe in Ratten. Das Blutbild verändert sich nur geringfügig. Teratogene Effekte sind nicht bekannt.

#### Mutagenität

Genotoxische Effekte (chromosomale Aberrationen, SCE, Mikronuklei) wurden in Lymphozyten von Arbeitern beobachtet, die ein halbes bis ein Jahr und länger Konzentrationen in einem Bereich von 23 mg/m<sup>3</sup> bis über 3 000 mg/m<sup>3</sup> ausgesetzt waren. Wegen des gleichzeitigen Vorkommens anderer Chemikalien ist die Zuordnung der Effekte zur alleinigen Styrolwirkung jedoch unsicher. Im Ames-Test ohne metabolische Aktivierung ist Styrol nicht mutagen. Dagegen werden genotoxische Effekte bei Verwendung von Styrol-7,8-oxid beobachtet. In Säugetierzellen in vitro sowie in Versuchstieren verursachen sowohl Styrol als auch Styrol-7,8-oxid DNA-Einzelstrangbrüche.

#### Kanzerogenität

In Studien zur Kanzerogenität bei Arbeitern der Styrolproduktion wurde kein Anstieg der allgemeinen Krebshäufigkeit festgestellt. Allerdings wird in diesen Studien auf eine erhöhte Inzidenz lymphatischer Leukämien hingewiesen. In Untersuchungen an Arbeitern der Styrolverarbeitung wurden widersprüchliche Ergebnisse ermittelt. Die vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen geben Hinweise auf eine Zunahme von Mammatumoren bei der Ratte bei inhalativer und oraler Styrolzufuhr. Diese und weitere bereits vorliegende Studien reichen derzeit zur Bewertung der Kanzerogenität des Styrols nicht aus. Im Gegensatz zur unveränderten Substanz löst Styrol-7,8-oxid nach oraler Zufuhr bei Ratte und Maus Tumoren im Vormagen aus. Die äußerst geringe DNA-Addukt-Bildung nach Zufuhr von Styrol-7,8-oxid führte zu dem Schluss, dass dessen tumorogene Wirkung im Vormagen auf eine Tumorpromotion durch regenerative Hyperplasie zurückzuführen ist.

## 24.2 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) entstehen hauptsächlich durch unvollständige Verbrennung organischen Materials, insbesondere von Holz, Kohle und Mineralöl. Während der Pyrolyse entstehen vermutlich freie Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Kohlenwasserstoffradikale, die über „naszierendes Acetylen“ zu PAK polymerisieren. PAK sind in PKW-, Nutzfahrzeug- und Flugzeug-Abgasen aus der Verbrennung von Ottokraftstoff, Diesel bzw. Kerosin sowie in Mineralöl (Rohöl), Teer, Kreosot, Bitumen, Asphalt und in gebrauchtem Motorenöl („Altöl“) enthalten. Sie entstehen bei der Pyrolyse von Aminosäuren, Fettsäuren, Kohlenhydraten, Lösemitteln und Wachs sowie beim Rösten von Kaffee. Von besonderer toxikologischer Bedeutung ist das Vorkommen der PAK im Haupt- und Nebenstrom des Tabakrauches sowie in gebratenen, gegrillten und geräucherten Lebensmitteln.

Quellen der PAK-Entstehung sind nicht nur anthropogener Natur, sondern auch natürliche Prozesse, wie Wald- und Steppenbrände (durch Blitzschlag, Selbstentzündung), geochemische Vorgänge, die zur Bildung fossiler Brennstoffe führten, Vulkanaktivität sowie die Biosynthese in Pflanzen (z. B. das Phenanthrenderivat Aristolochiasäure) und Mikroorganismen.

PAK werden hauptsächlich mit der Luft verteilt. Aufgrund ihrer außerordentlich geringen Flüchtigkeit (außer zweikernigen Aromaten) ist ihre Verbreitung an das Vorkommen von Partikeln (Staub, Ruß, Pollen) gekoppelt, an die sie adsorbiert sind. Messungen der Luftkonzentration beschränken sich zumeist auf Benzo[*a*]pyren als Leitsubstanz, obwohl bislang rund 500 PAK in der Luft nachgewiesen wurden (▣ Tab. 24.7). Im städtischen Bereich können Konzentrationen an Benzo[*a*]pyren zwischen 1 und 10 ng/m<sup>3</sup> Luft liegen. Für PAK liegen bisher noch keine verbindlichen Immissionsgrenzwerte vor. Die vierte Luftqualitäts-Tochterrichtlinie der Europäischen Union enthält einen Zielwert für Benzo[*a*]pyren von 1 ng/m<sup>3</sup> als Jahresmittelwert. Dieser Zielwert soll ab dem Jahr 2012 eingehalten werden. In Reinluftgebieten wurden 1 ng/m<sup>3</sup> und weniger festgestellt. Im Innenraum von Wohnungen mit offener Feuerstelle (Kamin) werden höhere Werte als in der städtischen Außenluft gemessen, und an hochbelasteten Arbeitsplätzen (in Deutschland nur noch selten) können bis zu 100 µg/m<sup>3</sup> auftreten.

Eine weitere Verteilung ergibt sich über Abwasser (Altlasten, Industrie und Gewerbeanlagen) und Oberflächenwasser. Auch hier sind PAK vornehmlich an Partikel adsorbiert, da die Wasserlöslichkeit von drei- und mehrkernigen PAK außerordentlich gering ist. In Trinkwasser sind die PAK-Gehalte gesetzlich geregelt. So gilt für Benzo[*a*]pyren ein Grenzwert von 10 ng/l

Die Erkenntnis, dass umweltrelevante Stäube aus Verbrennungsprozessen über eine Exposition des Menschen zu Erkrankungen führen können, hat zur erhöhten Sensibilität gegenüber jeglicher Belastung der Lunge durch partikuläre luftgetragene Verschmutzungen bzw. Schadstoffe geführt. Eingeatmete Partikel und Fasern spielen daher bei der allgemeinen Diskussion um gesundheitliche Schäden eine große Rolle. Dabei steht zwar nach wie vor die Belastung am Arbeitsplatz im Vordergrund, aber die möglichen Folgen für den Anwender oder Verbraucher von Produkten, die Partikel oder Fasern enthalten, sind von ähnlich großer Bedeutung. Seit der gezielten Synthese von Nanostrukturen in großem Maßstab wird vermehrt über die besondere Rolle der Nanoobjekte spekuliert, die in diesem Kapitel betrachtet werden sollen. Obwohl verschiedene Produkte mit Nanopartikeln bereits seit vielen Jahrzehnten auf dem Markt sind (▣ Tab. 33.1), ist mit der Nanotechnologie als neuer Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts eine neue Qualität in die toxikologische Beurteilung von Partikeln und Fasern gekommen.

Die WHO hat 1999 eine klare Definition luftgetragener Stäube publiziert. Dabei wird zwischen Partikeln und Fasern unterschieden und auf die besondere

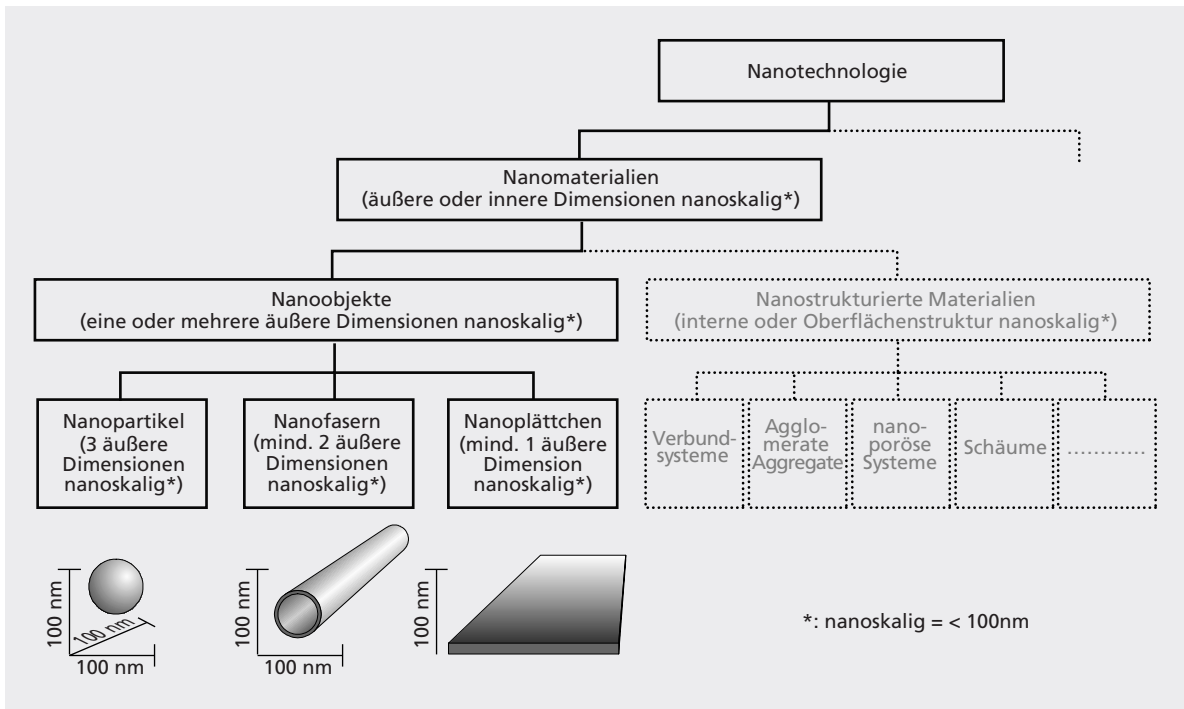
Bedeutung der Sedimentation hingewiesen. So werden Staubpartikel mit einer Größe  $> 100 \mu\text{m}$  allgemein als nicht-luftgetragen eingestuft, da diese in der Regel sehr schnell sedimentieren. Partikel kleiner als  $1 \mu\text{m}$  nehmen ebenfalls eine Sonderstellung ein, da diese so gut wie gar nicht sedimentieren und daher relativ lange in der Luft verbleiben können. Als „möglicherweise luftgetragen“ werden Stäube und Partikel definiert, die einen aerodynamischen Durchmesser von wenigen Nanometern bis  $100 \mu\text{m}$  besitzen, aus unterschiedlichen Quellen stammen und sehr verschiedene physikalische Eigenschaften haben können.

Beispiele für verschiedene Typen von Stäuben:

- **Mineralischer Staub:** kristallines Silikat (z. B. Quarz), Kohlestaub, Zementstaub.
- **Metallischer Staub:** Blei-, Kadmium-, Nickel- oder Beryllium-Stäube.
- **Andere chemische Stäube:** verschiedene große Chemikalienmoleküle oder Pestizide.
- **Organischer oder pflanzlicher Staub:** Mehl, Holzstaub, Baumwolle, Tee, Pollen.
- **Biologische Risikostäube:** Humuspartikel, Sporen, Pollen, Allergene.

▣ **Tab. 33.1** Verschiedene Produkte mit Nanopartikeln

Nanomaterial	Zeitraum der Einführung	Verwendungsbeispiele
Aerosil ( $\text{SiO}_2$ )	1940er-Jahre	Additiv zu einer Vielzahl von Anwendungen wie Farben, Lacke, Kosmetika, Kleber, Lebensmittel u. v. m.
Carbon Black	1920er-Jahre	Additiv zu einer Vielzahl von Anwendungen wie Autoreifen, Farben, Kosmetika, Leder und Textilien u. v. m.
Titandioxid	1950er-Jahre	Additiv zu einer Vielzahl von Anwendungen wie Sonnenschutzcreme, Lebensmittel, Solarzellen, Textilien, Farben, Photokatalyse u. v. m.
Nanosilber	≈ 1900 Mittelalter und früher	Algizid, Bakterizid Glasfarbe Grün, Textilien
Nanogold	Mittelalter und früher	Glasfarbe Rot, Schwangerschaftstest, Schnelldiagnostika u. ä.



• Abb. 33.1 Definition von Nanomaterialien und Nanoobjekten. Aus Krug & Wick 2011

■ Tab. 33.2 Übersicht über die bekanntesten anorganischen Fasern mit inhalierbaren Anteilen

Natürliche Fasern	Künstliche Fasern
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Asbeste               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Chrysotil</li> <li>■ Krokydololith</li> <li>■ Amosit</li> <li>■ Anthophyllit</li> <li>■ Aktinolith</li> <li>■ Tremolit</li> </ul> </li> <li>■ Erionit (Al-Silikat)</li> <li>■ Tonminerale               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Attapulgit (Mg-Al-Silikat)</li> <li>■ Sepiolith (Mg-Silikat)</li> <li>■ Wollastonit (Ca-Silikat)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ „Klassische“ künstliche Mineralfasern aus:               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Glas</li> <li>■ Stein</li> <li>■ Schlacke</li> <li>■ Al-Silikat („Keramikfasern“)</li> </ul> </li> <li>■ Andere anorganische Fasern aus:               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Al-Oxid</li> <li>■ Quarz</li> <li>■ Gips</li> <li>■ Siliciumcarbid</li> <li>■ Siliciumnitrid</li> <li>■ Eisenoxidhydrat</li> </ul> </li> </ul>

Fasern sind dagegen von der WHO bereits 1997 gesondert definiert, um ihrer besonderen Rolle in der Wirkung auf die Atemwege gerecht zu werden. Faserstäube, wie zum Beispiel Asbestfasern, sind mit Bezug auf Beeinträchtigung der Gesundheit definiert als Partikel mit einem Durchmesser von  $< 3 \mu\text{m}$ , einer Länge von  $> 5 \mu\text{m}$  und einem Formverhältnis von mind. 3:1 (Länge:Breite)

Wiederum eine neue Materialklasse nehmen seit kurzem die „Nanomaterialien“ ein, die aufgrund ihrer Kleinheit unter besonderer Beobachtung stehen. Nach

ISO (2008) und der Europäischen Kommission (2011) sind Nanomaterialien nun wie in • Abb. 33.1 dargestellt definiert.

### 33.1 Mineralische Fasern

Eine Exposition gegenüber mineralischen Fasern kann spezifische Erkrankungen verursachen, sofern die Fasern bestimmte Eigenschaften wie eine lang gestreckte Form und die Persistenz im Organismus besitzen.

Es gibt eine Vielzahl faseriger Stäube und anorganischer Fasern, die inhalierbare Faserstäube bilden können (■ Tab. 33.2). Darüber hinaus gibt es Fasertypen, die in Form faseriger Bruchstücke bei der Bearbeitung von Materialien entstehen können oder als Mineralien faserförmig vorkommen. Mineralische Fasern können nach ihrer Entstehung (natürlich oder künstlich) und ihrer physikalischen Struktur (kristallin oder amorph) unterschieden werden. Künstliche anorganische Fasern liegen in der Regel als glasiges Material vor und werden daher in der englischsprachigen Fachliteratur als „man-made vitreous fibers“ (MMVF) bezeichnet. Dieser Ausdruck ist präziser als der im Deutschen verwendete Begriff „künstliche Mineralfaser“ (KMF).

#### 33.1.1 Asbest: Vorkommen und Exposition

Asbest ist die Sammelbezeichnung für eine Gruppe kommerziell verwertbarer, natürlicher silikatischer Minerale mit charakteristischer feinfaseriger Struktur.



Der am häufigsten verwendete Typ ist der zu den Serpentinaen gehörende Weißasbest (Chrysotil). Die chemische Formel kann näherungsweise mit  $(\text{Mg})_6(\text{OH})_8\text{Si}_4\text{O}_{10}$  angegeben werden. Der Weißasbest nahm mit etwa 90 % des Asbestverbrauchs eine Spitzenstellung ein und wurde z. B. als Komponente in Asbestzement verwendet. Chrysotil ist im Körper weniger persistent als die zur Gruppe der Amphibolasbeste gehörenden Typen: Blauasbest (Krokydolith), Amosit, Anthophyllit, Aktinolith und Tremolit. Diese Gruppe der Asbeste ist sehr persistent und Fasern können noch Jahrzehnte nach der Exposition im Körper nachgewiesen werden. Tremolit tritt häufig als Nebenkomponeute in Chrysotil-Lagerstätten auf. Für die bekannt gewordenen Gesundheitsschäden haben Chrysotil und Krokydolith die größte Bedeutung. Die chemische Formel von Krokydolith lautet näherungsweise  $\text{Na}_2(\text{Fe}^{3+})_2(\text{Fe}^{2+})_3(\text{OH})_2\text{Si}_8\text{O}_{22}$ .

Typisch für Asbeste ist deren leichte Zerfaserbarkeit und Spaltbarkeit in der Längsachse zu feinsten Fasern, die eingeatmet werden können. Das Verstaubungsverhalten bei der Verarbeitung ist wesentlich ausgeprägter als bei den künstlichen Mineralfasern.

Einatembare Asbestfaserstaub entsteht bei mechanischer und chemischer Beanspruchung asbesthaltiger Materialien. Hierzu gehören die Bearbeitung, der Verschleiß und die Abwitterung. Als kritische Faserabmessungen werden eine Länge  $> 5 \mu\text{m}$ , ein Durchmesser  $< 3 \mu\text{m}$  und ein Verhältnis von Länge zu Durchmesser  $> 3:1$  bezeichnet. Viele dieser kritischen Fasern sind so dünn, dass sie im Lichtmikroskop nicht sichtbar sind. Expositionsmessungen sind relativ aufwändig, da die Fasaerosole mit spezifischen Sammeleinrichtungen aus der Luft gefiltert werden müssen und mithilfe eines Elektronenmikroskops identifiziert, gezählt und die Größenverteilung bestimmt werden muss.

Die vor einigen Jahrzehnten an hoch belasteten Arbeitsplätzen aufgetretenen Asbestkonzentrationen lagen bei  $10^7$  kritischen Fasern pro  $\text{m}^3$  und teilweise noch höher. Die Kenntnis über die Gefährdung des Menschen beruht im Wesentlichen auf diesen hohen Expositionen. Messungen der Immissionskonzentrationen von Asbestfasern ergaben in städtischen Ballungszentren etwa 100 kritische Fasern pro  $\text{m}^3$ . Dieser Wert liegt an der Nachweisgrenze des elektronenmikroskopischen Nachweisverfahrens.

In vielen Ländern wurde Asbest im Baubereich verwendet (ca. 70–90 % in westeuropäischen Ländern). Wegen seiner spezifischen technischen Eigenschaften wurde dieses Material in einem sehr breiten Bereich von Anwendungen eingesetzt. Mit der Erkenntnis über die kanzerogene Wirkung von Asbest wurde in den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts in Deutschland der Asbesteinsatz zunächst auf der Basis einer Selbstbeschränkung der Industrie verringert und zu

Beginn der neunziger Jahre verboten. In einer Vielzahl von Gebäuden sind Asbestprodukte vorhanden.

Am weitaus häufigsten liegen Produkte aus Asbestzement vor, die vor allem als Dachabdeckung verwendet wurden. Das Verstaubungsverhalten von Asbest aus Asbestzement durch Verwitterung der Zementmatrix ist gering. Aus diesem Grunde wurde in der Bundesrepublik Deutschland von einer generellen Entfernung von Asbestzement Abstand genommen.

Im Innenraumbereich können höhere Faserkonzentrationen auftreten als im Außenbereich, wenn Baumaterialien verwendet wurden, die Fasern leicht freisetzen. Saniert werden muss in der Regel, wenn Spritzasbest z. B. auf Stahlträgern eingesetzt wurde. Bei Erschütterungen können aus diesen Bauteilen Asbestfasern freigesetzt werden. Diese Sanierungen fanden vor allem in den 1990er-Jahren statt, z. B. bei Turnhallen in Schulbereich.

Bei Abriss und Sanierungsarbeiten sind spezifische Vorkehrungen erforderlich, um eine Exposition bei der Bearbeitung zu verhindern.

### 33.1.2 Künstliche Mineralfasern: Vorkommen und Exposition

Der Begriff „künstliche Mineralfasern“ stellt eine Sammelbezeichnung für eine Vielzahl verschiedenartigster Fasern dar. Den am meisten verbreiteten Einsatz haben silikatische Fasern wie Glas-, Stein-, Schlacken- und Keramikwollen. Für das Jahr 2001 wurde die Weltproduktion von künstlichen Mineralfasern auf über 9 Millionen Tonnen geschätzt. Der Hauptanwendungsbereich liegt in der thermischen und akustischen Isolierung.

Auffällig ist das breite Spektrum der Zusammensetzungen von Fasern (▣ Tab. 33.3), die z. B. unter dem Namen „Glaswolle“ firmieren. Daher können künstliche Mineralfasern im Hinblick auf ihre biologische Wirkung nicht pauschal beurteilt werden, sondern es ist eine Differenzierung mit genauer Angabe der chemischen Zusammensetzung notwendig. Damit der Verbraucher eine einfache Möglichkeit hat, die Eigenschaften der Mineralwollen als möglichen Gefahrstoff zu beurteilen, hat die Mineralfaserindustrie seit 1999 ein „Gütezeichen Mineralwolle“ entwickelt und kennzeichnet ihre Produkte damit. Danach spielt eine geringe Biobeständigkeit dieser Fasern eine wesentliche Rolle.

Die Konzentrationen von künstlichen Mineralfasern am Arbeitsplatz sind um mehrere Größenordnungen niedriger als bei Asbest. Bei der Herstellung und beim Umgang mit Glas-, Stein- oder Schlackenwollen (Baubereich) liegen die Konzentrationen im Bereich von  $10^5$  bis  $10^6$  kritischen Fasern pro  $\text{m}^3$ . In Einzelfällen wurden jedoch auch mehr als  $10^7$  Fasern pro  $\text{m}^3$  gemessen, beispielsweise beim Abriss einer Ofenwandisolierung, die Keramikfasern enthielt. Durchschnittliche Werte für

■ **Tab. 33.3** Typische chemische Zusammensetzung von Gruppen künstlicher Mineralfasern, ausgedrückt als Massenprozent an Oxiden. Nach IARC 2002

	Textile Glasfasern	Glaswolle für thermische Isolierung	Glasfasern für spezielle Zwecke	Steinwolle	Schlackenwolle	Keramikfasern	Glasige Wollen aus Erdalkali-Silicat	Wollen mit hohem Aluminium- und niedrigem Siliciumgehalt
SiO <sub>2</sub>	52–75	55–70	54–69	43–50	38–52	47–54	50–82	33–43
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0–30	0–7	3–15	6–15	5–15	35–51		18–24
CaO	0–25		0–21	10–25	20–43	<1		
MgO	0–10		0–3	6–16	4–14	<1		
MgO + CaO		5–18			24–57		18–43	23–33
BaO	0–1	0–3	0–5,5					
ZnO	2–5		0–4,5					
Na <sub>2</sub> O			0–16	1–3,5	0–1	<1		
K <sub>2</sub> O			0–15	0,5–2	0,3–2	<1		
Na <sub>2</sub> O + K <sub>2</sub> O	0–21	12–20,5			0,3–3			1–10
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0–24	0–12	4–11	<1	<1		<1	
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> *	0–5	0–5	0–0,4		0–5	0–1	<1	
TiO <sub>2</sub>	0–12	<1	0–8	0,5–3,5	0,3–1	0–2		0,5–3
ZrO <sub>2</sub>	1–18		0–4			0–17		
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> + TiO <sub>2</sub> + ZnO <sub>2</sub>							<6	
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>				<1	0–0,5			
F <sub>2</sub>	0–5	0–1,5	0–2					
S					0–2			
SO <sub>3</sub>		0–0,5						
Li <sub>2</sub> O		0–0,5						
FeO				3–8				3–9

\* Gesamter Eisengehalt berechnet als Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

die Exposition bei einem 8-stündigen Arbeitstag liegen bei Glas- und Steinwollen bei weniger als  $0,5 \times 10^6$  Fasern pro m<sup>3</sup>.

In Innenräumen, deren Decken lose Glaswollen zur akustischen Dämmung enthalten, liegen die Faserkonzentrationen in der Regel unter der Nachweisgrenze von 100 Fasern pro m<sup>3</sup>. Bei handwerklichen Arbeiten an diesen Decken, wie etwa das Verlegen von elektri-

schen Kabeln, können jedoch Faserkonzentrationen von etwa 1 000 pro m<sup>3</sup> auftreten.

Der Grund für das niedrigere Verstaubungsverhalten ist unter anderem dadurch bedingt, dass organische Harze oder Öle auf der Faseroberfläche eine Staubbildung verringern. Weiterhin spalten künstliche Mineralfasern nicht wie Asbest in ihrer Längsachse auf, sondern brechen quer zur Achse. Außerdem ist der Durchmesser der für thermische Isolierung verwendeten

Mineralwollen wesentlich dicker, sodass nur ein geringer Anteil lungengängig ist.

Nichtsilikatische Fasern werden aus Kohlenstoff, Aluminiumoxid, Siliciumnitrid und Siliciumcarbid und anderen Werkstoffen hergestellt. Gemeinsames Merkmal all dieser Stoffe ist, dass sie faserförmig sind und in der Natur nicht vorkommen. Diese Fasern können im Körper sehr biobeständig sein. Bei Siliciumcarbid liegt eine epidemiologische Studie vor, die einen statistisch signifikanten Anstieg von Lungentumoren zeigt.

### 33.1.3 Toxikokinetik von Fasern

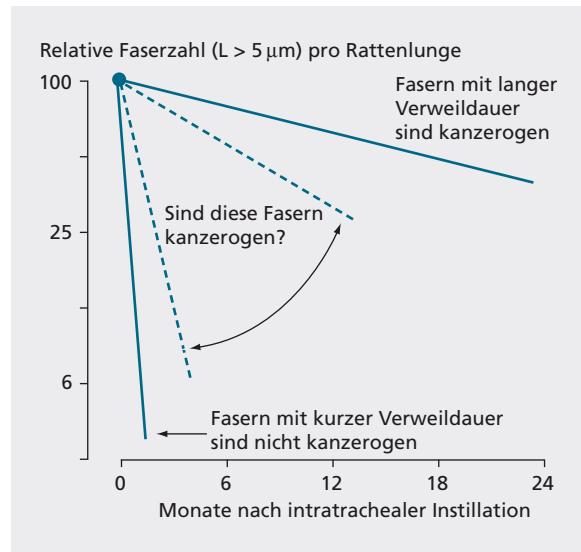
Der für das Depositionsverhalten wichtige aerodynamische Durchmesser wird bei Fasern im Wesentlichen durch den Faserdurchmesser bestimmt. Dies ist dadurch begründet, dass sich Fasern im strömenden Medium vorzugsweise in Längsrichtung orientieren. Bei Turbulenzen drehen sich die Fasern jedoch um ihre Längsachse und können dann durch die sogenannte Interzeption – bedingt durch Rotation um die Längsachse – und andere Mechanismen im Respirationstrakt abgeschieden werden (vgl. ▶ Kap. 14.5.2).

Die Biopersistenz von Fasern, die im Respirationstrakt deponiert wurden, resultiert aus einer Kombination von physiologischen Clearance-Prozessen (mechanische Translokation und Elimination) und physikalisch-chemischen Prozessen (Auflösung und mechanisches Brechen). Lange und kurze Fasern verhalten sich unterschiedlich bezüglich der Mechanismen, die für den Abtransport wichtig sind. Kurze Fasern werden durch Makrophagen aufgenommen und können im sauren Milieu der Phagolysosomen aufgelöst werden oder werden aktiv durch die Makrophagen aus dem Respirationstrakt entfernt. Im Gegensatz dazu werden lange Fasern nur unvollständig phagozytiert (frustrierte Phagozyten) und können nicht aus der Lunge abtransportiert werden.

Lange Fasern sind im Hinblick auf eine mögliche Kanzerogenität von besonderer Bedeutung, daher wird in Untersuchungen der Biopersistenz auf lange Fasern ein besonderer Wert gelegt. Allerdings ist der Begriff „lange Faser“ nicht eindeutig definiert. In einem Testprotokoll, das im Rahmen der Kennzeichnung von Chemikalien innerhalb der Europäischen Union anzuwenden ist, wird die Biopersistenz von Fasern mit einer Länge  $> 20 \mu\text{m}$  geprüft (Deutschland  $> 5 \mu\text{m}$ ).

Eine Reihe von Studien legt eine Korrelation zwischen der Biopersistenz langer Fasern ( $> 20 \mu\text{m}$ ) und der Pathogenität bezüglich Lungenfibrose und thorakaler Tumoren nahe.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich bestimmte Mineralfasern möglicherweise viel schneller als Asbest auflösen können. Dieses Konzept ist plausibel, da bekanntlich die Dosis für eine toxische Wirkung

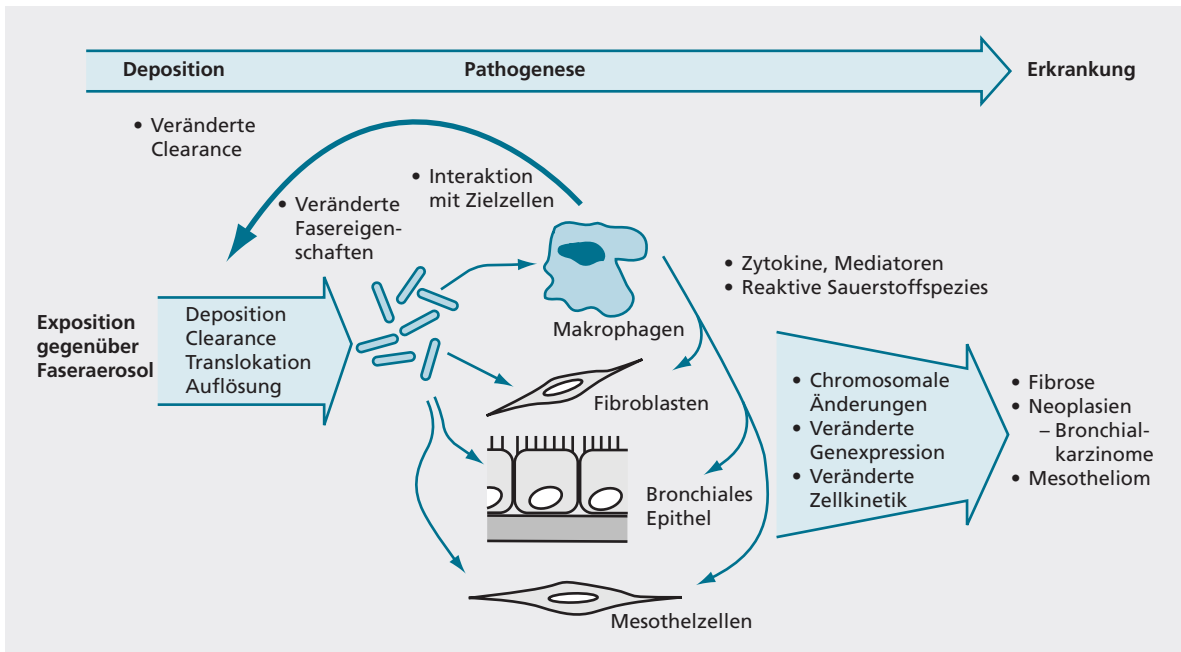


• Abb. 33.2 Veranschaulichung des Verhältnisses von der Verweildauer der Fasern in der Lunge zu ihrer Kanzerogenität. Die Verweildauer ist abhängig von der Biobeständigkeit des Materials, Länge, Durchmesser, Zellkontakt und der retinierten Faserzahl.

verantwortlich ist. Die kumulative Dosis ist bei löslichen Fasern viel niedriger als bei sehr persistenten Amphibolasbesten: Lösliche Fasern haben in der Lunge z. B. eine Halbwertszeit von 20 Tagen, persistente Amphibolasbeste dagegen von 500 Tagen (• Abb. 33.2). Relativ beständige Mineralfasern haben in entsprechender Zahl und Größe regelmäßig im Tierexperiment nach intratrachealer Applikation zu Tumoren geführt, wenig beständige Fasern dagegen nicht. In Testprotokollen für die Kennzeichnung von Stoffen verwendet die Europäische Union zurzeit für Fasern  $> 20 \mu\text{m}$  eine Halbwertszeit von 40 Tagen. Für Arbeitsschutzmaßnahmen beziehen deutsche Behörden die Halbwertszeit auf Fasern  $> 5 \mu\text{m}$ , was ein strengeres Kriterium darstellt. Als Testmethode wird bei beiden Untersuchungsprotokollen die intratracheale Instillation verwendet.

Amphibolfasern (z. B. Krokydolith) sind im Lungengewebe wesentlich beständiger als Chrysotilfasern. Die hohe Biopersistenz von Krokydolith ist durch seine geringe Löslichkeit bedingt. Der übliche Clearancemechanismus bei unlöslichen Partikeln, nämlich die Phagozytose durch alveoläre Makrophagen und der Transport zu den zilierten Atemwegen, nimmt mit einer Faserlänge  $> 10 \mu\text{m}$  stark ab. Die mucoziläre Clearance wird durch Zigarettenrauchen vermindert. Dies könnte der Grund dafür sein, dass ein überadditiver Effekt einer Exposition mit Asbestfasern und Zigarettenrauch beschrieben wurde.

Aus dieser Betrachtung wird deutlich, warum Fasern mit einer geringen Löslichkeit in der Lunge akkumulieren: die Deposition im Respirationstrakt ist primär vom



• **Abb. 33.3** Schematische Darstellung der Mechanismen für faserinduzierte Erkrankungen. Nach McClellan u. Hesterberg 1994

Durchmesser, der Abtransport jedoch von der Länge der Fasern abhängig. Diese gegensätzliche Abhängigkeit bezüglich Aufnahme und Abtransport, bedingt durch die Fasergeometrie, macht die Lunge zu einer „Faserfalle“.

Durch Verwendung von neutronenaktivierten Krokodyolithfasern konnte eine gezielte Wanderung zur Peripherie der Lunge festgestellt werden. Diese Wanderung von Fasern zur Pleura ist für die Mesotheliomentstehung von besonderer Bedeutung. Eine subpleurale Akkumulation von Partikeln wurde auch nach Exposition gegenüber isometrischen Partikeln beschrieben. Weiterhin werden Fasern durch lymphatische Clearance aus der Lunge transportiert. Da Mesotheliome nach inhalativer Faserexposition auch im Peritoneum beschrieben wurden, geht man von einer Penetration durch die Lymphknoten aus.

An den Lungen verstorbener Asbestarbeiter sind viele Untersuchungen über die Zahl, Lokalisation und Größenverteilung von Asbestfasern durchgeführt worden. Bei Chrysotilasbest wurde eine erhebliche Abnahme festgestellt, wenn seit der letzten Exposition mehrere Jahre vergangen waren. Bei Amphibolasbesten wurde jedoch noch viele Jahre nach Expositionsende eine hohe Faserretention beobachtet.

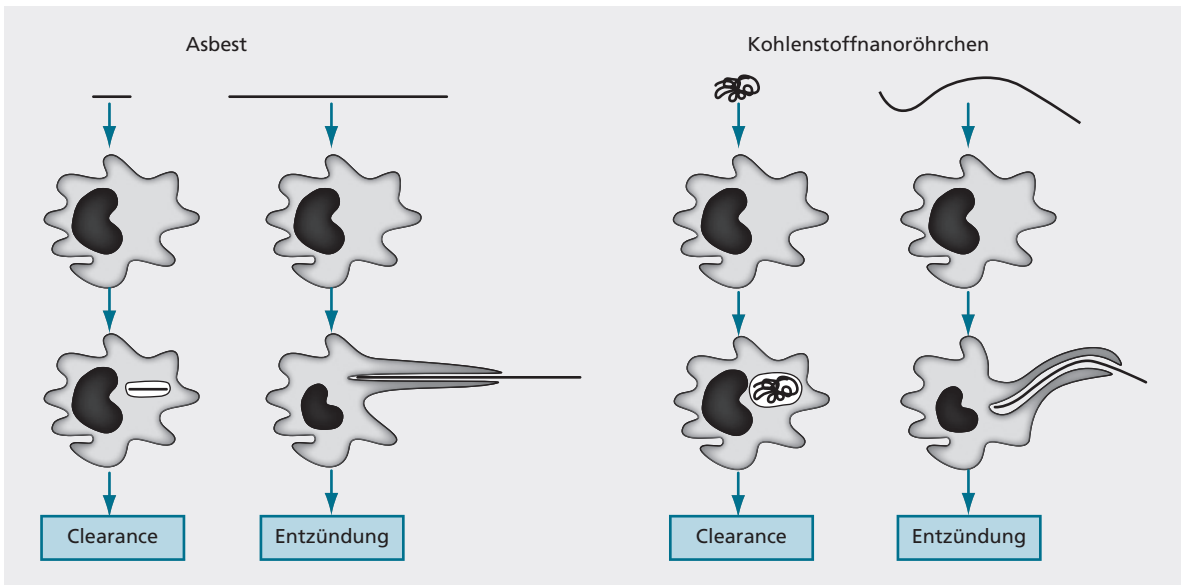
Gesundheitliche Wirkungen beim Menschen aufgrund einer Asbestexposition wurden bei Inhalation beobachtet. Aufgrund von epidemiologischen Untersuchungen wird davon ausgegangen, dass der orale Aufnahmepfad im Vergleich zur Inhalation keine wesentliche Rolle spielt.

Es liegen nur wenige Studien zur Retention von künstlichen Mineralfasern in der Lunge von Menschen vor. Diese Studien deuten darauf hin, dass bei Arbeitern, die in der Produktion von Glas- und Steinwollen beschäftigt waren, nach einer etwa zehnjährigen Pause seit der letzten Exposition die Faserretentionswerte im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv gleich sind.

### 33.1.4 Mechanismen der Fasertoxizität – das Faserparadigma

Eingeatmete Fasern können fibrogene und kanzerogene Wirkungen entfalten. Die **Abb. 33.3** zeigt eine schematische Übersicht über die Mechanismen der faserinduzierten Lungenerkrankungen. Dazu gehören die Lungenfibrose, das Bronchialkarzinom (beachte: im Versuchstier Ratte findet man faser-induzierte Lungentumore eher peripher als in den bronchialen Atemwegen) und das pleurale Mesotheliom: Schlüsselfaktoren für die pathogene Potenz der Fasern sind die Dosis, die Dimensionen und die Dauerhaftigkeit der Fasern (Biopersistenz), die drei „Ds“.

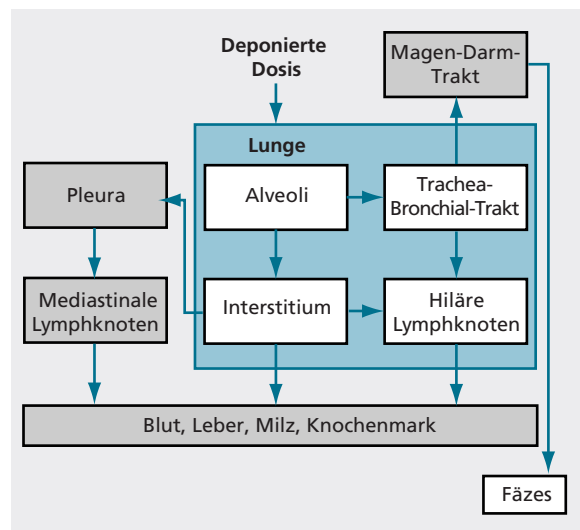
Die Dosis ist die Menge der inhalierten Fasern, die auch die Zielzellen erreichen. Sie wird durch die Depositionseffizienz in den verschiedenen Regionen im Respirationstrakt bestimmt (►Kap. 33.1.3), wobei der Durchmesser der luftgetragenen Faser das Hauptkriterium für das aerodynamische Verhalten darstellt. Die Pathogenität ist wesentlich von der Dimension (Länge) der Faser abhängig (siehe Definitionen am Beginn dieses Kapitels). Dieser Faktor bestimmt die Möglichkeit, dass die Fasern von Makrophagen – den hauptsächlichen Zielzellen der Eliminierung von



• Abb. 33.4 Schematische Darstellung der „frustrierten Phagozytose“. Nach Donaldson et al. 2010

deponiertem Material aus der Lunge – vollkommen aufgenommen werden können, da zu lange Fasern die Größe der Zelle überragen. Bei zu langen Fasern ist die Clearance beeinträchtigt und dies führt zur sogenannten „frustrierten Phagozytose“, die zur Aktivierung der Makrophagen und zur Ausschüttung von chemotaktischen und fibrogenen Mediatoren sowie Sauerstoff- und Stickstoffradikalen (ROS; RNS) führt, was letztlich eine Entzündung hervorruft (• Abb. 33.4).

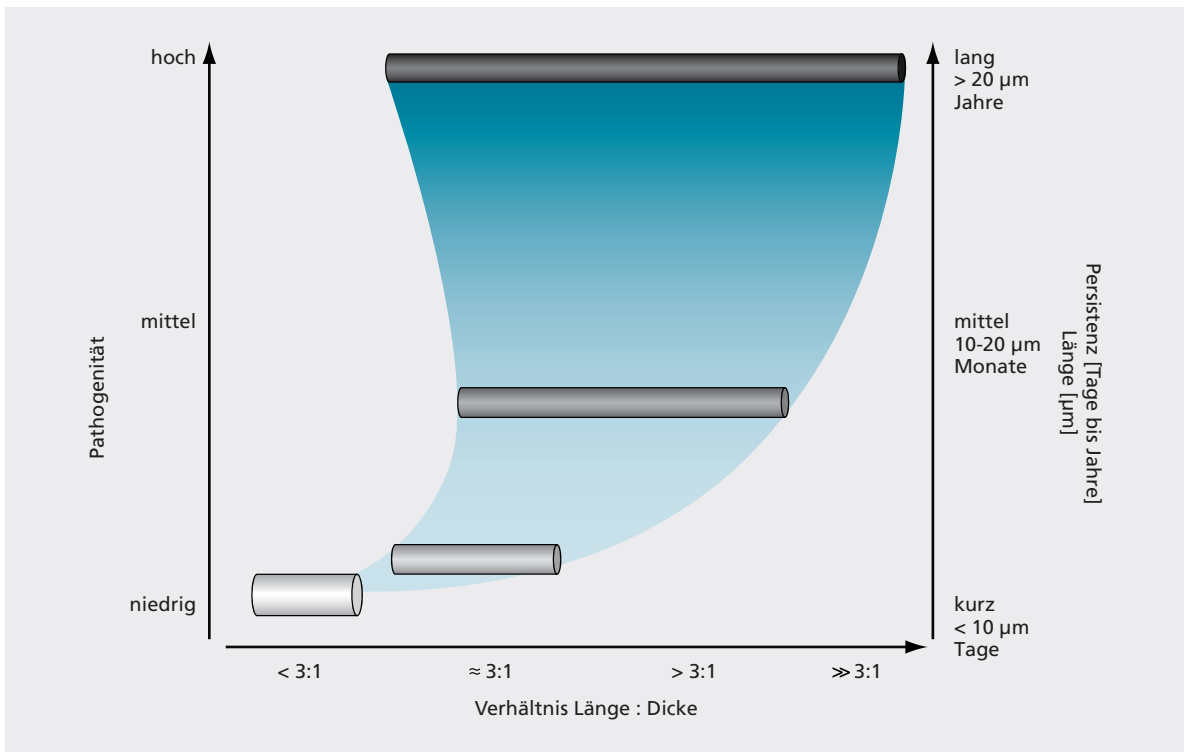
Die Dauerhaftigkeit bezieht sich auf die Biopersistenz der Fasern im Atemtrakt. Der Zusammenhang zwischen einer hohen Biopersistenz und der Induktion von Tumoren konnte klar nachgewiesen werden. Zielzellen sind hierbei insbesondere Makrophagen, Fibroblasten, bronchiale und alveoläre Epithelzellen und das Mesothel, das in Form der Serosazellen die viszerale und die parietale Seite des Pleuralspalt auskleidet. Die viszerale Pleura – das Lungenfell, das die Lunge bedeckt – und die parietale Pleura – das Brustfell, das den Brustraum auskleidet – sind sehr unterschiedlich in die mesotheliale Antwort auf Fasern eingebunden. Der Mechanismus der Induktion eines Mesothelioms ist dabei abhängig von der einzigartigen Lymphdrainage des pleuralen Spalt zwischen Lungen- und Brustfell. Eine sehr kleine Fraktion der Fasern erreicht dabei nach ihrer Deposition in der Lunge diesen Pleuralspalt über das Interstitium. Der Mechanismus dieser Translokation ist nach wie vor nicht bekannt, jedoch ist die rhythmische Atembewegung bei diesem Vorgang sicher beteiligt, ebenso wie die subpleuralen Lymphgefäße und die Mikrogefäße des Blutgefäßsystems. Die Lymphe könnte diese Bewegung über Lymphkanäle passiv unterstützen, da der Lymphfluss im Falle einer Entzündung auch erhöht ist. Zusätzlich werden sehr feine Fasern ähnlich wie sehr kleine Partikel im peripheren



• Abb. 33.5 Biokinetik von Fasern in der Lunge. Nach Kämpel 2000, Mühlfeld et al. 2008

Lungengewebe relativ benachbart zur Pleura deponiert, was eine Translokation in jedem Fall erleichtert. Ebenfalls spielt die Länge der Fasern eine Rolle, da die kürzeren Fasern leichter den Pleuralspalt erreichen als zu lange Fasern.

Sobald der Pleuralspalt erreicht wurde, werden kürzere Fasern schnell durch offene Lymphkanäle (Stomata) in Richtung der parietalen Pleura abtransportiert. Diese Öffnungen, die ca. 8–10 µm groß sind, wurden von N.S. Wang 1975 erstmals beschrieben. Ebenfalls recht früh wurde die Akkumulation von langen Asbestfasern an diesen Stomata beschrieben, die eine nachfolgende Entzündung mit Zellwachstum und Granulombildung hervorriefen. In • Abb. 33.5 wird schematisch die Translokation der Fasern aufgezeigt. Es



● **Abb. 33.6** Schematische Darstellung der aktuellen Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen Pathogenität der Fasern und ihren physiko-chemischen Eigenschaften

wird deutlich, dass von der Pleura die Lymphe Richtung der mediastinalen Lymphknoten abfließt, während die in der Lunge deponierten Fasern lymphatisch über die hilären Lymphknoten abtransportiert werden. Auch neuere Studien belegen dies eindrücklich unter anderem auch für Kohlenstoffnanoröhrchen (CNT), wobei insbesondere die langen und nicht die kurzen mehrwandigen CNT, die länger sind als der Durchmesser der Stomata, nicht abtransportiert werden können. Nach intraperitonealer Injektion verblieben diese langen CNT im Pleuralspalt und induzierten dort eine Asbest-ähnliche Pathologie.

Auf der Basis dieser Ergebnisse hat ein Expertenkreis im Jahre 2003 die Bedeutung der Faserlänge für das kanzerogene Potenzial hervorgehoben. Damals wurde ebenfalls festgehalten, dass sowohl Asbestfasern als auch andere synthetische Mineralfasern, die kürzer als  $5 \mu\text{m}$  sind, keine Bedeutung bei einer möglichen Krebsentstehung haben (● Abb. 33.6). Die weitergehenden Diskussionen zu diesem Themenkreis ergaben zusätzlich das wichtige Resultat, dass es längenabhängig bei den biopersistenten Fasern mit Bezug zur mesothelialen Tumorinduktion zwei Längenkategorien für unterschiedliche Mechanismen gibt:

- Fasern mit einer Länge  $> 15\text{--}20 \mu\text{m}$  haben ein größeres Potenzial für pulmonäre Karzinogenität, da sie weniger gut von Makrophagen aus der Lunge transportiert werden können, und

- Fasern mit einer Länge um  $10 \mu\text{m}$  und länger haben eine höhere mesotheliale Karzinogenität, da sie zuerst mit der Lymphe abtransportiert werden können, dann aber an den parietalen pleuralen Stomata hängenbleiben und dort zu Entzündungsprozessen führen.

Die Induktion von Tumoren durch persistente Fasern wird auf einige wichtige molekulare Mechanismen zurückgeführt, die auf vielen In-vitro- und In-vivo-Studien basieren:

- Bildung von freien Radikalen, die eine DNA-Schädigung hervorrufen,
- Interaktion der Fasern mit der Zellteilung,
- induziertes Zellwachstum der Zielzellen,
- Induktion einer chronischen Entzündung mit längerer Freisetzung von ROS, RNS, Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren,
- Transport von kanzerogenen Substanzen (z. B. aus Zigarettenrauch) auf der Oberfläche der Fasern zu bestimmten Zielzellen oder die direkte Wirkung als Ko-Kanzerogen,
- Aktivierung von zellulären Signalwegen, insbesondere der extrazellulär regulierten Rezeptorkinasen,
- Aktivierung von mitochondrialen und p53-abhängigen Apoptosewegen,

- Sekretion von Komponenten der extrazellulären Matrix als auch Matrixmetalloproteinasen durch Lungenepithelzellen und Fibroblasten.

An dieser Stelle sollen einige Überlegungen zur möglichen Testung dieser Materialien angestellt werden. So ist es nicht immer möglich auf der Basis von mechanistischen In-vitro-Studien auch eine valide Abschätzung einer Wirkung durchführen zu können. Dazu sind auch Tierversuche unter gut kontrollierten Bedingungen unumgänglich. Hier seien insbesondere die folgenden wichtigen Probleme und Vorbehalte aufgeführt: für In-vitro-Studien werden häufig ultrahohe Konzentrationen benötigt, um einen Effekt zu erzielen, die aber unter realen Bedingungen in der Umwelt nie erreicht werden; außerdem können in Zellkulturen oder anderen In-vitro-Systemen keine Langzeitversuche durchgeführt werden, sodass chronische Effekte, die auf die Biopersistenz der Fasern zurückzuführen sind, nicht erfasst werden; Clearance-Phänomene bleiben gänzlich unberücksichtigt; die fehlende Interaktion zwischen verschiedenen Zelltypen, die im Gewebe vorhanden sind; zusätzlich werden häufig Zelllinien oder transformierte Zellen für In-vitro-Versuche eingesetzt. Zwar werden die In-vitro-Modelle auch weiterentwickelt und inzwischen bestehen gute Untersuchungssysteme mit unterschiedlichen Zelltypen in einer Kultur, um die Interaktion gewebeähnlich abbilden zu können, aber dennoch wird es auch in der Zukunft extrem schwierig bleiben, einfachere In-vitro-Experimente mit den zeitaufwendigen in vivo Studien zu vergleichen. Daher ist es notwendig, Pro und Kontra der In-vitro- und der In-vivo-Studien abzuwägen und auf der Basis aller vorhandenen Resultate eine angemessene Interpretation durchzuführen.

Detaillierte Informationen zum gegenwärtigen Kenntnisstand der Mechanismen einer Wirkung von Asbest- und Mineralfasern betreffend der Toxizität, Mutagenität, Karzinogenität im Respirationstrakt und auch in sekundären, nicht-pulmonalen Organen sind im Jahr 2011 bei einem Workshop erarbeitet worden. So wurde deutlich, dass es bei der Annahme, dass Fasern unter 5 µm Länge unkritisch seien, keinen Konsens gibt. Außerdem wurde festgestellt, dass das mechanistische Verständnis der Vorgänge, wie die Faserzusammensetzung, die Dimensionen, die Oberflächenreaktivität und die Biopersistenz an der Pathologie der asbest-ähnlichen Erkrankungen beteiligt sind, unzureichend ist. Daher wurde dringend empfohlen, In-vitro- und In-vivo-Studien zu diesem Themenkomplex anzustoßen.

### 33.1.5 Erkrankungen nach Asbeststaubexposition

Es existiert eine umfangreiche epidemiologische Literatur, die eine Verknüpfung einer Asbeststaubexposition und die Entstehung einer Asbestose, von Lungenkrebs und von Mesotheliomen dokumentiert.

Eine Asbestose ist eine sich langsam entwickelnde Fibrose der Lunge oder der Pleura, bedingt durch lang andauernde, hohe Exposition gegenüber Asbeststaub. Eine Asbestose wurde in der Allgemeinbevölkerung ohne berufliche Exposition nicht beobachtet.

Die Induktion eines Bronchialkarzinoms sowie eines Mesothelioms des Brust- oder Bauchfells ist ein gesicherter Befund. Die Latenzzeit des durch Asbest induzierten Bronchialkarzinoms beträgt mindestens 10 Jahre. Das Rauchen von Zigaretten und eine Asbestexposition zeigen nach Beobachtungen am Arbeitsplatz einen ausgeprägten synergistischen Effekt. Eine quantitative Verknüpfung zwischen einer Asbeststaubexposition und der Lungentumorentstehung sind schwierig, da aus früheren Jahrzehnten nur spärliche Informationen über die Faserzahlen vorliegen. Daneben spielt die Faserlänge eine erhebliche Bedeutung. Hohe Lungentumorraten traten bei der textilen Verarbeitung von Chrysotil auf. In Schiffen wurden früher häufig Amphibolasbeste zur Wärmeisolierung von Rohrleitungen verwendet. Auch in diesem Bereich sind viele Exponierte an Tumoren der Lunge und des Rippenfells erkrankt und verstorben.

Das Mesotheliom ist eine in der Allgemeinbevölkerung seltene Tumorform (<0,04% aller Toten in der Allgemeinbevölkerung der USA). Als Ursache kommt zuerst eine berufliche Faserexposition infrage. Die Latenzzeit beträgt mindestens 10 Jahre, häufig jedoch mehr als 30 Jahre. Einige epidemiologische Studien zeigen, dass eine Mesotheliomentstehung primär mit der Exposition durch Amphibolasbeste verknüpft ist. Bei einer Chrysotilexposition ist die unmittelbare Kausalität zwischen Chrysotil und einem Mesotheliom nicht eindeutig. Einer der Gründe ist, dass eine Reihe von Chrysotil-Lagerstätten mit Tremolit, einem Amphibolasbest, kontaminiert sind. Die Zahl der durch Asbest bedingten und von Berufsgenossenschaften anerkannten Krebstodesfälle in Deutschland lag im Jahr 1999 bei etwa 1 400. Die Anzahl der Mesotheliome betrug etwa 600 und die Anzahl der asbestbedingten Lungentumoren etwa 800.

### 33.1.6 Erkrankungen nach Exposition gegenüber künstlichen Mineralfasern

Einige Studien zeigen, dass nach Umgang mit künstlichen Mineralfasern mechanische Irritationen der Haut, der Augen und des oberen Respirationstraktes auftraten. Aus diesem Grunde schreibt das Gefahrstoffrecht

□ **Tab. 33.4** Zusammenfassung wichtiger chronischer Inhalationsstudien mit Mineralfasern. Nach Hesterberg u. Hart 2001

Faser	Aerosol		Faserm/Lunge × 10 <sup>6</sup>		Pathologische Thoraxbefunde					
	Faser-Typ	Faserdurchmesser GMD ± SD, µm	Faserzahl/ml (Faser > 5 µm)	Faserzahl/ml (Faser > 20 µm)	Faser > 5 µm	Faser > 20 µm	Lungenfibrose <sup>a</sup>	% Lungen- tumoren <sup>b</sup>	% Meso- theliome	
<b>Ratten-RCC<sup>c</sup></b>										
Kontrolle	Gefilterte Luft	-	0	0	0	0	-	1-3,7	0	
Krokydolith <sup>d</sup>	Asbest	0,28 (1,54)	1.610 ± 989	236 ± 145	Nicht bestimmt	Nicht bestimmt	+	(3)	13,2*	0,9*
RCF1	Keramik-Faser	0,86 (1,96)	187 ± 53	101 ± 15	143 ± 23	25 ± 7	+	(3)	13,0*	1,6*
MMVF10	901 Glasfaser <sup>e</sup>	1,13 (1,77)	232 ± 56	73 ± 19	82 ± 11	5 ± 2	-	-	5,8	0
MMVF11	CT Glasfaser <sup>e</sup>	0,76 (1,92)	246 ± 76	92 ± 25	182 ± 65	6 ± 3	-	-	2,6	0
MMVF21	Steinwolle	0,98 (1,74)	243 ± 67	114 ± 32	88 ± 25	14 ± 5	+	(3)	4,4	0
MMVF22	Schlackenwolle	0,87 (1,75)	213 ± 62	99 ± 31	62 ± 9	4 ± 2	-	-	2,6	0
MMVF34a <sup>e</sup>	HT Steinwolle	0,87 (1,87)	288	86	60	3	-	-	- <sup>g</sup>	0
X607	Neuer Fasertyp	0,9 (0,3)	170 ± 74	47 ± 23	58 ± 14	1 ± 1	-	-	0	0
<b>Ratten-10M<sup>h</sup></b>										
Kontrolle	Luft	-	0	0	-	-	-	-	5	0
Amosit (1F)	Asbest	<1	981	91	Nicht bestimmt	Nicht bestimmt	+	-	38*	5
E Mikrofaser	E Glasfaser <sup>f</sup>	<1	975	109	-	-	+	-	23*	4,7
475 Mikrofaser	475 Glasfaser <sup>f</sup>	0,32	1.066	137	-	-	-	-	11 <sup>h</sup>	0
<b>Hamster-RCC<sup>c</sup></b>										
Kontrolle	Gefilterte Luft	-	0	0	0	0	-	-	0	0
Amosit	Asbest	0,58 (0,24)	263 ± 90	69 ± 24	612 ± 15	144 ± 54	+	(3)	0	19,5*
MMVF10a	901 Glasfaser <sup>e</sup>	0,95 (0,46)	323 ± 57	151 ± 22	77 ± 2	5 ± 2	-	-	0	0



MMVF33	475 Glasfaserf	0,91 (0,75)	283 ± 42	106 ± 20	234 ± 5	30 ± 6	+ (6)	0	1,2*
RCF1	Keramikfaser	0,78 (1,93)	215 ± 56	~ 100	37 ± 13	8 ± 3	+ (6)	0	41,0*

<sup>a</sup> In Klammern, Monat während der Inhalation, bei der die Fibrose zuerst beobachtet wurde.

<sup>b</sup> Inzidenz der Karzinome und Adenome.

<sup>c</sup> RCC (Research and Consulting Co., Geneva, Schweiz) Studien: inhalative Exposition (nose-only) für 24 Mo. (Ratten) oder 18 Mo. (Hamster) gefolgt von einer mehrwöchigen Beobachtungsperiode ohne Exposition.

<sup>d</sup> Exposition gegenüber Krokydolith (lange Fasern) wurde nach 44 Wochen wegen erhöhter Mortalität beendet.

<sup>e</sup> Glasfaser zur thermischen Isolierung im Hochbau.

<sup>f</sup> Glasfaser zu Spezialzwecken.

<sup>g</sup> Kamstrup et al. 1998 und 2001.

<sup>h</sup> IOM (Institute of Occupational Medicine, Edinburgh, Scotland) Studie: Ganzkörperexposition für ein Jahr, gefolgt von einem Jahr Nachbeobachtungsperiode. Die getesteten Fasern entsprechen denen der RCC Studie. Die Tumorzinzidenz in der 475-Gruppe entsprach derjenigen der Kontrolle.

\* MMVF33-Gruppe, 1 Mesotheliom bei 83 Hamstern in der Behandlungsgruppe. Für alle Fasern zeigt \* eine erhöhte Tumorzinzidenz mit einer statistischen Signifikanz von  $P < 0,05$ .

der Europäischen Union vor, künstliche Mineralfasern generell als „reizend“ zu kennzeichnen.

Es existieren große Kohortenstudien und verschiedene Fall-Kontrollstudien über Beschäftigte in der Mineralfaserindustrie in Europa und den USA. In Glasfaserherstellungsbetrieben wurden etwa 16 000 Beschäftigte untersucht, die länger als ein Jahr tätig waren. Bei Beschäftigten der Steinwolle- und Schlackenwolleindustrie wurden über 10 000 Personen über mehrere Jahrzehnte erfasst. Eine Gesamtbewertung dieser Ergebnisse zeigte kein erhöhtes Risiko für eine Induktion von Bronchialkarzinomen oder Mesotheliomen.

Eine epidemiologische Nachweismöglichkeit bei Bronchialkarzinomen ist generell schwierig. Dies liegt unter anderem an der hohen Mortalitätsrate von etwa 5 bis 7 % durch diese Tumorart bei der männlichen Bevölkerung. Die morphologische Ausprägung eines Bronchialkarzinoms lässt in der Regel keinen Rückschluss auf das induzierende Agens zu. Eine signifikante Erhöhung eines Risikos um 1 %, an einem Lungenkrebs zu sterben, verursacht durch berufsbedingte Faserexposition, lässt sich statistisch nur bei sehr großen Kollektiven nachweisen. Ein Risiko dieser Größe wird arbeitsmedizinisch jedoch nicht als akzeptabel angesehen. Wegen der langen Latenzzeit und wegen der schwierigen statistischen Absicherung muss deshalb für eine toxikologische Bewertung auf tierexperimentelle Studien zurückgegriffen werden.

### 33.1.7 Tierexperimentelle Ergebnisse nach einer Faserexposition

Der Kanzerogenitätsnachweis in Inhalationsversuchen hat sich aus verschiedenen Gründen als problematisch herausgestellt. Es gibt bei Ratten mehrere falsch negative oder nur schwach positive Ergebnisse bei Krokydolith-Asbest, was wegen der starken kanzerogenen Wirkung beim Menschen nicht zu erwarten war. Eine Schwierigkeit besteht darin, dass in der Zeit vor 1990 in Inhalationsstudien Fasern verwendet wurden, die zu kurz waren, d. h. der Anteil an Fasern mit einer Länge  $> 10 \mu\text{m}$  war relativ klein.

Bei Nagetieren, die in experimentellen Studien in der Regel verwendet werden, findet eine weitgehende Vorabscheidung in der Nase statt, wenn Fasern dicker als  $1,5 \mu\text{m}$  und länger als  $10 \mu\text{m}$  sind. Die in der Lunge deponierten Fasern bei Ratten haben deshalb größtenteils einen Durchmesser  $< 1 \mu\text{m}$  (■ Tab. 33.4).

Wegen der kritischen Bedeutung der Faserabmessungen für Inhalationsstudien sind in ■ Tab. 33.4 die Formfaktoren der Fasern angegeben. Der Faserdurchmesser, der wesentlich den aerodynamischen Durchmesser der Fasern bestimmt, ist als geometrischer Mittelwert mit Standardabweichung (GMD  $\pm$  SD) ausgewiesen. Weiterhin ist die Zahl der Fasern im Aerosol

aufgeführt, sowohl für Fasern mit einer Länge  $>5\mu\text{m}$  als auch für Fasern mit einer Länge  $>20\mu\text{m}$ . Die in der Lunge retinierte Faserzahl nach Expositionsende ist ebenfalls angegeben. Als pathologische Thoraxbefunde sind das Auftreten einer Lungenfibrose und der Prozentsatz der Lungentumoren und der Mesotheliome aufgelistet.

Bei Glasfasern hat man bei einer speziellen, sehr dünnen und biopersistenten Faser (sogenanntes E-Glas) im Inhalationsversuch bei Ratten eine erhöhte Inzidenz an Lungentumoren gefunden. Bei Glasfasern und Steinwollfasern einer Zusammensetzung, wie sie in ähnlicher Zusammensetzung auch früher in Deutschland verwendet wurde (Benennung der Prüfsubstanzen MMVF11 und MMVF21) wurden in Multidosisexperimenten keine erhöhte Lungentumorraten beobachtet.

Auffällig ist der Vergleich von Krokydolith- und RCF1-(Keramikfaser)-Exposition (■ Tab. 33.4). Die Zahl der Krokydolithfasern im Aerosol mit einer Länge  $>20\mu\text{m}$  war etwa doppelt so hoch wie die der Keramikfasern. Die Zahl der Lungentumoren war jedoch bei beiden Expositionsgruppen mit ca. 13% etwa gleich. Möglicherweise ist für die unerwartet hohe Inzidenz an Lungentumoren nach Keramikfaserexposition eine relativ hohe Kontamination an Faserbruchstücken der Keramikfaser verantwortlich, die von sich aus schon zu starken chronisch-entzündlichen Reaktionen in der Rattenlunge geführt hat. Weiterhin ist aus ■ Tab. 33.4 zu ersehen, dass der Hamster wesentlich stärker bezüglich einer Mesotheliomentwicklung reagiert als die Ratte. Umgekehrt zeigt der Hamster nicht einmal nach Amositexposition (einem biopersistenten Amphibolasbest) eine erhöhte Inzidenz an Lungentumoren.

Es gibt zurzeit keine Inhalationsstudie an Versuchstieren, bei der verschiedene Expositionskonzentrationen dünner und gleichzeitig langer Asbestfasern untersucht wurden. Dieses Experiment wäre jedoch notwendig, um die chronischen Inhalationsstudien mit künstlichen Mineralfasern mit ausreichender Sicherheit bewerten zu können. Ein Multidosis-Inhalationsexperiment mit Asbest an Ratten ist deshalb sinnvoll, da bezüglich Asbest Daten über Lungentumoren bei Menschen vorliegen. Mit dieser Datenbasis ließen sich dann die Kanzerogenitätsexperimente bei Ratten nach Exposition gegenüber künstlichen Mineralfasern sicherer bewerten.

Da Fasern zur Pleura wandern und dort Mesotheliome induzieren können, lässt sich bei Versuchstieren eine direkte Applikation an den serösen Häuten durchführen.

Versuche dieser Art hatten zu der Erkenntnis geführt, dass die Fasergestalt eine wesentliche Voraussetzung für eine kanzerogene Wirkung ist. Bei zahlreichen künstlichen Mineralfasern sind nach intrapleuraler oder intraperitonealer Verabreichung Tumoren

gefunden worden. Dieses Versuchsmodell ist wesentlich empfindlicher als der chronische Inhalationstest, es stellt sich aber die Frage nach der Relevanz. Dies wird allein dadurch offensichtlich, dass die IP-Verabreichung in USA nicht als Kriterium anerkannt ist. Verschiedene Untersuchungen haben ergeben, dass nach IP-Verabreichung die Resultate signifikant waren, während die Inhalation keine positiven Befunde ergab. So finden sich nach intraperitonealer Injektion von biopersistenten Glasfasern und Steinwollfasern Lungentumoren, wie beispielsweise bei den Fasertypen MMVFI1 und MMVF21 (■ Tab. 33.4). Ebenso haben die im Inhalationstest positiven Mineralfasern, E-Glas und Keramikfasern im Intraperitonealtumoren induziert.

Da Tumoren nach intraperitonealer Injektion bei den mineralogisch unterschiedlichen Asbestspezies Chrysotil, Krokydolith und Amosit sowie bei Erionit und Keramikfasern gefunden wurden und außerdem alle diese Fasern auch in der Lunge Tumoren induzieren (■ Tab. 33.5), erscheint die Annahme plausibel, dass das Modell der intraperitonealen Injektion auch für die Lunge eine prädiktive Aussage erlaubt.

Allerdings sind Angaben über ein mögliches Risiko nicht möglich, da es sich bei der intraperitonealen Injektion nicht um einen für den Menschen relevanten Aufnahmeweg handelt und auch nur ein biologischer Effekt nachgewiesen werden kann. Die Exposition sowie die Zeit, die eine Wanderung einer Faser von der Lunge zur Pleura benötigt, um an die Zielzellen für ein Mesotheliom zu gelangen, sind hierbei völlig unberücksichtigt.

Auch bei relativ biolöslichen Glasfasern ließen sich bei einer Dosierung von  $>10^{10}$  Fasern mit einer Länge  $>5\mu\text{m}$  nach intraperitonealer Injektion bei Ratten Mesotheliome induzieren. Da die Faserzahl offensichtlich kritisch bei der Verwendung dieses Kanzerogenitätstests ist, wurde auf der Basis eines Vergleichs mit Asbestfasern und künstlichen Mineralfasern eine maximale Dosierung zwischen  $10^9$  und  $5 \times 10^9$  Fasern (Faserlänge  $>5\mu\text{m}$ ) vorgeschlagen. Tumoren, die bei höherer Dosierung in diesem Versuchsmodell auftreten, werden nicht als relevant für den Menschen angesehen. Dieses ist unter toxikologischen Gesichtspunkten vertretbar, da relativ biolösliche Fasern sich auf der Wanderung zum pleuralem Gewebe auflösen.

Die Annahme, dass persistente Glas- und Steinwollfasern nach Inhalation in der Lunge über einen analogen Wirkungsmechanismus zur Tumorbildung führen können wie nach Verabreichung an das Brust- oder Bauchfell, ist mittlerweile nicht mehr zu halten. Wegen der „unphysiologischen“ Applikation bei intraperitonealer und intratrachealer Injektion und wegen fehlender Hinweise aus der Epidemiologie und tierexperimentellen Inhalationsstudien ist eine solche Extrapolation sehr umstritten, wegen der niedrigen Dosiswerte

▣ **Tab. 33.5** Übersicht über chronische Gesundheitseffekte verschiedener Faserarten im Tierversuch und beim Menschen

Faserart	Biobeständigkeit von Fasern in der Lunge ++: hoch +: mittel -: gering	Tumoren nach intraperitonealer Injektion bei Ratten	Inhalation bei Versuchstieren			Thorakale Tumoren beim Menschen (IARC)
			Lungenfibrose	Lungentumoren	Mesotheliome	
Amphibolasbest	++	+	+	+	+	+
Erionit	++	+	+	+	+	+
Keramikfasern	++	+	+	+	+	- *
Persistente Spezialglasfasern	++	+	+	+	+	?
Steinwolle (höhere Biobeständigkeit)	+	+	+	-	-	- *
Steinwolle (geringere Biobeständigkeit)	-	Teilweise	-	-	-	Nicht untersucht**
Glaswolle (höhere Biobeständigkeit)	+	+	-	-	-	- *
Glaswolle (geringere Biobeständigkeit)	-	Teilweise	-	-	-	Nicht untersucht**
Erdalkali-Silicatfasern (z. B. X607)	- / +	Nicht untersucht	- / ?	- / ?	- / ?	Nicht untersucht**
Schlackenwolle	-	-	-	-	-	- *

\* Es liegen keine Hinweise vor; der sichere Nachweis, dass kein Lungenkrebs induziert wird, ist schwer zu führen (siehe Text).

\*\* Diese Mineralfasern sind erst seit wenigen Jahren auf dem Markt, deshalb sind noch keine epidemiologischen Untersuchungen über chronische Gesundheitseffekte möglich.

IARC: International Agency for Research on Cancer, Lyon

und der deutlich geringeren Induktionsrate im Tierversuch ist eher von einem sehr niedrigen Risiko für diese Fasern auszugehen.

Die „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) hat im Jahr 2001 dem chronischen Inhalationstest für die Charakterisierung des krebserzeugenden Potenzials von Fasern ein relativ hohes Gewicht beigemessen. Die früher verwendeten Glas- und Steinwollfasern vom Typ MMVF11 und MMVF21 dürfen für Isolationszwecke im Hochbau nicht eingesetzt werden. Inzwischen liegen erheblich sicherere „biolösliche“ Mineralwollen vor, die etwa seit 1998 in Deutschland verwendet werden.

### 33.1.8 Bewertung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Asbestfasern und Nicht-Asbestfasern wahrscheinlich über den gleichen Mechanismus zu Tumoren führen. Das bedeutet jedoch nicht, dass sie für den Menschen ein gleich hohes Krebsrisiko darstellen. Für ein im Allgemeinen niedrigeres oder möglicherweise nicht erhöhtes Risiko durch die Exposition durch künstliche Mineralfasern sprechen folgende Erkenntnisse:

- Inhalierbare künstliche Mineralfasern sind in Mineralwollen meist nur zu einem kleinen Anteil vorhanden. Die Konzentrationen in der Atemluft sind normalerweise sehr viel niedriger als bei einer gleichartigen Verwendung von Asbest. Textile Glasfasern werden in der Regel mit einem Durchmesser > 5 µm produziert. Insofern fallen sie von vornherein nicht unter den Verdacht einer krebserzeugenden Wirkung.
- Künstliche Mineralfasern können nicht wie Asbestfaserbündel in extrem feine Elementarfibrillen aufspalten.
- Die Beständigkeit der heute in Deutschland hergestellten Dämmstofffasern für Bauzwecke ist wesentlich kürzer als für Asbest. Die neuen „biolöslichen“ Mineralwollen sind nach deutschem Gefahrstoffrecht nicht als Krebs erzeugend eingestuft.

Die Angabe, ob eine signifikante Erhöhung von thorakalen Tumoren (Lungentumoren und Mesotheliome) beim Menschen nach Exposition gegenüber Mineralfasern aufgetreten sind, folgt der Bewertung der „International Agency for Research on Cancer, IARC“. Weiterhin sind in ▣ Tab. 33.5 qualitative Angaben zur Bio-

■ **Tab. 33.6** Beispiele für organische Fasern

Natürliche pflanzliche Fasern	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cellulose</li> </ul>	
Halb synthetische Fasern (erhalten von natürlicher Cellulose)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Regenerierte Cellulose</li> <li>■ Viscose Reyon</li> <li>■ Celluloseacetat</li> <li>■ Celluloseetriacetat</li> </ul>	
Synthetische Fasern aus Polymeren	Polymer Monomer
Polyolefine:	
■ Polyethylen	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
■ Polypropylen	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$
Polyvinyle:	
■ Polyacrylonitril	$-\text{CH}(\text{CN})-\text{CH}_2-$
■ Polyvinylchlorid	$-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}_2-$
Polyamide:	
■ Aliphatische (Nylon)	$-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-$
■ Aromatische (para-Aramid)	$-\text{NH}-\text{R}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}-\text{CO}-$
Polyester	$-\text{O}-\text{CO}-\text{R}-\text{CO}-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$
Andere:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Polyimid</li> <li>■ Polyurethan</li> <li>■ Elastomere</li> </ul>	

R: Benzolring

beständigkeit von Mineralfasern aufgeführt. Für die biopersistenten Fasern Amphibolasbest, Erionit, Keramikfasern und persistente Spezialglasfasern ergibt sich ein konsistentes Bild. Bei letzteren beiden Fasertypen liegen jedoch keine aussagekräftigen epidemiologischen Untersuchungen vor. Ebenso liegt bei den neu entwickelten Glas- und Steinwollen mit geringer Biobeständigkeit keine Epidemiologie über chronische Effekte vor.

Bei künstlichen Mineralfasern variiert die chemische Zusammensetzung stark. Damit verknüpft sind unterschiedliche physikalisch-chemische Eigenschaften, sodass ein breites Spektrum bezüglich Biopersistenz im Körper vorliegen kann. In Abhängigkeit von der Zusammensetzung kann das Spektrum der toxischen Wirkung von Krebs erzeugend bis zu „nicht eingestuft im Hinblick auf eine krebserzeugende Wirkung“

reichen. Als kritische Halbwertszeit ist von den Behörden der EU zunächst vorläufig eine Halbwertszeit von 40 Tagen nach intratrachealer Applikation beziehungsweise 10 Tagen nach inhalativer Behandlung von Ratten angegeben worden. Diese Werte beziehen sich auf Fasern einer Länge  $>20\ \mu\text{m}$ . Die unterschiedlichen Halbwertszeiten je nach Applikationsart wurden wegen der unterschiedlichen Faserdosis eingeführt, denn die Halbwertszeit hängt von der retinierten Masse ab.

Dabei ist es ganz wichtig zu beachten, dass die intratracheale Applikation meist zu einem lokalen „Overload“ führt, was die Aussagekraft dieser Verabreichung im Tierexperiment stark mindert bzw. ganz in Frage stellt.

Nach vorliegenden Erkenntnissen weist einatembarer Staub von künstlichen Mineralfasern eine größere mittlere Faserlänge auf als arbeitsplatztypischer Asbeststaub. Kritisch sind biopersistente Mineralfasern wie bestimmte Keramikfasern für Hochtemperaturapplikationen anzusehen. Bei biopersistenten künstlichen Mineralfasern wurde in tierexperimentellen Studien eine stärkere kanzerogene Potenz pro Faser im Vergleich zu den kürzeren Asbestfasern beobachtet.

## 33.2 Organische Fasern

### 33.2.1 Zusammensetzung und Struktur

Zur Herstellung organischer Fasern werden eine Reihe synthetischer und halbsynthetischer Polymere verwendet (■ Tab. 33.6). Mit Oberbegriffen wie „Nylon“ oder „Acryl“ bezeichnet man Gruppen von Polymeren, die alle eine bestimmte Art chemischer Verbindung zwischen den Monomeren aufweisen. Dabei ist es jedoch wichtig, dass verschiedene Subtypen einer Gruppe wie „Nylon“ sehr unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften besitzen können. Halb synthetische Fasern auf Cellulosebasis unterscheiden sich hinsichtlich Struktur, Molekulargewicht des (wiedergestellten) Cellulosepolymers und der an die Cellulosemoleküle gebundenen funktionalen Endgruppen.

Lungengängige faserförmige Partikel (LFP) von Polymeren aus synthetischen organischen Molekülen werden oft als Mikrofibrillen bezeichnet. Sie weisen einen Durchmesser von  $0,1-1,0\ \mu\text{m}$  und Längen von mehreren  $\mu\text{m}$  auf und bestehen im geordneten Zustand aus Domänen von flexiblen Makromolekülen, wobei sich amorphe Schichten und kristalline Bereiche abwechseln. Die amorphen Schichten sind möglicherweise anfälliger für chemische Spaltung und enzymatischen Abbau als die kristallinen Bereiche und sind daher wichtig bei der Bestimmung der Biobeständigkeit in der Lunge. Bei den LFP aus para-Aramid und anderen Polymeren mit steiferen stabförmigen Makromolekülen ist unter dem Mikroskop eine radial angeordnete

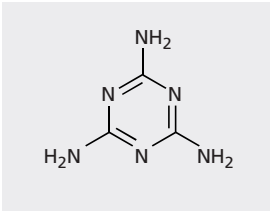
### 45.1 Einführung

Die „Lebensmitteltoxikologie“ beschäftigt sich mit der Sicherheitsbewertung von Lebensmitteln, deren Inhaltsstoffen oder Bestandteilen. Der Begriff „Lebensmitteltoxikologie“ ist dabei eher historisch zu betrachten. Lebensmittel dürfen nach der Definition des Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuches (LFBG) vom 01. September 2005 und der Verordnung (EG) 178/2002 vom 28. Januar 2002, die unter anderem Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts und der Lebensmittelsicherheit definieren, gar nicht toxisch sein. Der Begriff bezieht sich insbesondere auf die klassische Sicherheitsbewertung von Lebensmittelzusatzstoffen, die im Rahmen eines Zulassungsverfahrens umfassend geprüft werden, sodass sie wohl zu den am besten toxikologisch charakterisierten Stoffen überhaupt zählen, sowie auf andere Begleitstoffe, die häufig unerwünscht und unvermeidbar sind, aber auch wertbestimmend für ein Lebensmittel sein können, sodass sie letztlich einer Risiko/Nutzen-Analyse unterzogen werden müssen. Für alle Inhaltsstoffe mit einer Schwellenwert-Toxizität wird das Konzept des Acceptable bzw. Tolerable Daily Intake (ADI bzw. TDI) angewendet. Für Stoffe ohne Schwellenwert-Toxizität wie genotoxische Kanzerogene wird das Minimierungs- bzw. Margin of Exposure (MOE)-Konzept angewendet. Neben solchen Stoffbewertungen kommt der „ganzheitlichen“ Betrachtung und Bewertung von Lebensmitteln, beispielsweise bei den sogenannten „Neuartigen Lebensmitteln“ bzw. „Novel Foods“ oder „funktionellen Lebensmitteln“ und damit verbundenen möglichen Ernährungsrisiken, besondere Bedeutung zu. Insgesamt war die Qualität der industriell hergestellten als auch der häuslich zubereiteten Lebensmittel in Ländern mit einem gesättigten Angebot an Nahrungsmitteln nie besser als heute und die größten mit Ernährung verbundenen Risiken gehen von Über- oder Fehlernährung aus. Dennoch müssen

sich Sicherheitsbewerter/-innen zunehmend häufiger neuen Herausforderungen stellen, die sich aus immer breiter werdenden Lebensmittelangeboten und einer Vielzahl neu eingesetzter technologischer Verfahren ergeben. Als aktuelle Beispiele seien hier Lebensmittel aus Insekten und das Ohm'sche Erhitzen von Lebensmitteln genannt.

Unerwünschte Stoffe entstehen in Lebensmitteln bei der Verarbeitung oder Zubereitung, können aber auch bei unsachgemäßer Lagerung in der Nahrung entstehen. Verpackungsmaterial für Lebensmittel muss so beschaffen sein, dass kein nennenswerter Übergang (carry-over) unerwünschter Stoffe wie Restmonomere, Kunststoff- oder Papier-Additive erfolgt. Den regulatorischen Rahmen für Lebensmittelkontaktmaterialien bietet die Verordnung EU(EC) No 1935/2004. Zentrales Regelwerk für Kunststoffe, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen (Stoffregelungen, Migration von Stoffen ins Lebensmittel, Testverfahren) ist die EU Food Contact Regulation for Plastics 10/2011.

Der Einsatz von nicht zugelassenen Stoffen in der Wertschöpfungskette ist in jedem Fall eine regulatorische Nonkonformität, bietet dadurch aber nicht generell Anlass zu gesundheitlicher Besorgnis: Ernährungsbedingte manifeste Vergiftungen sind selten. Über Massenvergiftungen, die durch kontaminierte Lebensmittel ausgelöst wurden, wird vor allem aus der Historie berichtet. So war beispielsweise die Symptomatik ernährungsbedingter Bleivergiftungen im Altertum (Saturnismus) ein durchaus geläufiges Krankheitsbild. Im Jahr 1696 hat Herzog Eberhard Ludwig das Süßen von Wein mit Bleiacteat („Bleizucker“) in Württemberg unter Todesstrafe gestellt. Heute haben ernährungsbedingte Massenvergiftungen eher geringe Bedeutung, jedoch kam es immer wieder zu endemisch auftretenden Vergiftungen mit kriminellem Hintergrund wie durch Cadmium (Itai-Itai-Disease), Quecksilber (Minamata-Disease) in Japan oder Arsen (Black-Foot-Disease) in China. Ein weiteres Beispiel ist das „toxic-



● **Abb. 45.1** Melamin  
(2,4,6-Triamino-s-triazin)

oil syndrome“ (TOS), das durch Anilin denaturiertes Rüböl in Spanien im Jahr 1981 ausgelöst wurde, sowie Methanolvergiftungen durch bewusst verfälschte oder unsachgemäß gebrannte Spirituosen. Im Jahr 2008 führte in China der Zusatz von Melamin (2,4,6-Triamino-s-triazin, ● Abb. 45.1) zu Milchpulver zu Nierenerkrankungen von fast 300 000 Kindern und zum Tod von sechs Säuglingen.

Stoffe, die in der Kette der Lebensmittelproduktion, insbesondere in der Landwirtschaft eingesetzt werden („from farm to fork“) und die in vielen Fällen biologische Wirkstoffe wie Pestizide und Tierarzneimittel darstellen, sind im Hinblick auf Rückstände in den Lebensmitteln so geregelt, dass von ihnen selbst unter Worst-case-Bedingungen kein signifikantes gesundheitliches Risiko ausgehen kann. Dennoch führt die Risikowahrnehmung der Verbraucher dazu, hier häufig die größten Risiken zu erkennen, während mit natürlichen Quellen assoziierte Risiken häufig unterschätzt werden. Der Glaube „natürlich gleich sicher“ trifft jedoch eher nicht zu. So gehören bakterielle Lebensmittelintoxikationen zu jenen ernährungsbedingten Risiken, die quasi von jedem Einzelnen, beispielsweise als Magen-Darm-Infektion im Laufe des Lebens erfahren werden und damit als Risiko im echten Sinne fassbar sind.

#### 4.5.2 Lebensmittelzusatzstoffe, technische Hilfsstoffe und Aromen

Laut EG-Richtlinie (89/107/EWG) ist der Begriff Zusatzstoff definiert als „Stoff mit oder ohne Nährwert, der weder selbst als Lebensmittel verzehrt noch als charakteristische Lebensmittelzutat verwendet wird und einem Lebensmittel aus technologischen Gründen bei der Herstellung, Verarbeitung, Zubereitung, Behandlung, Beförderung und Lagerung zugesetzt wird, wodurch er selbst oder seine Nebenprodukte, mittelbar oder unmittelbar, zu einem Bestandteil des Lebensmittels wird oder werden kann“. Das in Deutschland gültige Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFBG) stellt noch andere Stoffe wie Mineralstoffe und Vitamine etc. den Zusatzstoffen gleich. Allgemein gilt das sogenannte „Verbotsprinzip mit Erlaubnisvorbehalt“, d. h., nur solche Stoffe dürfen verwendet werden, die zugelassen sind. Bei Zulassungsver-

fahren steht der Gesundheitsschutz des Verbrauchers an erster Stelle, gefolgt vom Verbot der Vortäuschung einer höheren Qualität durch die Verwendung von Zusätzen und schließlich dem Nachweis der technologischen Notwendigkeit. Die Rechtsvorschriften der Gemeinschaft über Lebensmittelzusatzstoffe basieren auf dem Grundsatz, dass nur jene Zusatzstoffe, die ausdrücklich zugelassen sind, verwendet werden dürfen.

Lebensmittelzusatzstoffe dürfen nur zugelassen werden,

- wenn sie für Verbraucher gesundheitlich unbedenklich sind,
- wenn eine hinreichende technologische Notwendigkeit nachgewiesen werden kann,
- wenn Verbraucher durch ihre Verwendung nicht irreführt werden.

Zusatzstoffe werden in Deutschland durch die Zusatzstoffzulassungsverordnung (ZZuV) geregelt. Sofern keine Höchstmengen vorgeschrieben sind, gelten die Regeln der „Guten Herstellungspraxis“ (Good Manufacturing Practice, GMP), d. h. „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ (quantum satis, qs). Es besteht eine weitgehende Kennzeichnungspflicht (labeling): Eine Sonderstellung nehmen die über 3 000 Aromastoffe ein, die nicht als Zusatzstoffe gelten und aufgrund der geringen Aufnahme von täglich meist weniger als 0,01 µg/Person weniger toxikologisch relevant sind. Aromen werden in der Aromenverordnung (EG) Nr. 1334/2008 in sechs verschiedene Kategorien eingeteilt:

- Aromastoffe,
- Aromaextrakte,
- thermisch gewonnene Reaktionsaromen,
- Raucharomen,
- Aromavorstufen und
- sonstige Aromen.

Ende 2010 waren in Deutschland 305 Zusatzstoffe mit E-Nummern zugelassen, hinzu kommen etwa 100 Stoffe ohne E-Nummern wie Stoffe, die der Kaumasse von Kaugummi zugesetzt werden dürfen (u. a. Gutta, Kautschuk, Kolophonium) oder Aminosäuren wie L-Alanin, L-Cystein, L-Cystin.

Es sei nochmals betont, dass Zusatzstoffe einem Zulassungsverfahren unterliegen, bei dem die Stoffe einer umfassenden Sicherheitsbewertung unterzogen werden und auch deren grundsätzliche Notwendigkeiten geprüft werden. Alle zugelassenen Zusatzstoffe sind daher im Rahmen ihrer zugelassenen Verwendung als sicher anzusehen, wenngleich im Folgenden für einzelne Stoffe toxische Wirkungen beschrieben werden, die aber in den häufigsten Fällen nur bei hohen Dosen im Tierversuch beobachtet werden und bei den zu erwartenden Aufnahmemengen kein signifikantes Risiko für den Menschen mit sich bringen.

### 45.2.1 Farbstoffe

Die 40 zugelassenen Farbstoffe (E 100–E 180) lassen sich aufgrund ihres Ursprungs in „synthetische“ und „natürliche“ Farbstoffe unterteilen, wobei auch Letztere heute größtenteils synthetisch oder biotechnologisch hergestellt werden können.

#### Synthetische Farbstoffe

Von den synthetischen Farbstoffen standen vor allem jene im Fokus der Sicherheitsbewertungen, die durch die Azogruppierung –N=N– charakterisiert sind und deswegen als Azofarbstoffe bezeichnet werden. Durch reduktive Spaltung dieser Gruppierung durch Darmbakterien oder Azoreduktasen der Leber u. a. Gewebe können Spaltprodukte entstehen, die dann möglicherweise kanzerogenes Potenzial zeigen, wenn sie eine Arylaminkomponente enthalten (z. B. Benzidin und daraus abgeleitete Komponenten). Die zugelassenen Lebensmittelfarbstoffe enthalten aber in allen entsprechenden Spaltprodukten SO<sub>3</sub>-Gruppen, die eine gute Wasserlöslichkeit und rasche Ausscheidung sicherstellen. Manche Farbstoffe scheinen jedoch Unverträglichkeiten hervorzurufen bzw. besitzen sensibilisierendes Potenzial. Die Verwendung ist jedoch so geregelt, dass die Aufnahmemengen vernachlässigbar sind.

Bei Tartrazin (E 102) sind Fälle von Idiosynkrasie („Pseudoallergie“) in der Literatur beschrieben, gepaart mit einer Überempfindlichkeit gegen Salicylat (z. B. Acetylsalicylsäure). In einer Stellungnahme der EFSA (2010) wird von einer Intoleranz für Tartrazin von < 1 % der Personen ausgegangen. Schon 2009 kam ein AFC-Gremium (Gremium für Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe, Verarbeitungshilfsstoffe und Materialien, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen) zu dem Schluss, dass nach aktuellen Studien Tartrazin und Natriumbenzoat zusammen unerwünschte Wirkungen bei Kindern hervorrufen können, wie geringfügige Veränderungen der Aufmerksamkeit und Aktivität. Tartrazin wird zum Färben von Spirituosen, Brausen, Bubble Teas, Knabberartikeln, Puddingpulver oder Backwaren verwendet.

Erythrosin (E 127, Tetraiodfluorescein), ein Xanthen-Derivat mit vier Iodatomen im Molekül, ist aufgrund seiner Eigenschaft, in Lösungen von pH 3–4 die schwer lösliche Erythrosinsäure zu bilden, der einzige Farbstoff zum Färben von Kirschen in Fruchtsalat ohne gleichzeitiges Anfärben anderer Früchte. Erythrosin ist zum Färben von Cocktaillkirschen und kandierten Kirschen zugelassen und in Färbetabletten zum Anfärben von Plaques auf Zahnflächen. Das im Erythrosin enthaltene Iod ist teilweise bioverfügbar. Bei hohen Expositionen gefundene Schilddrüsentumoren bei Ratten wurden als nicht humanrelevant beurteilt. Toxische Effekte auf die Spermatogenese bei der Maus bedürfen

einer weiteren Klärung. Eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch Erythrosin wird diskutiert.

Braun FK (E 154) ist eine Mischung aus sechs Azo-Stoffen. Wegen seines sensibilisierenden Potenzials ist dieser Farbstoff in der Anwendung ausschließlich auf Färben von Kippers (gesalzener, kaltgeräucherter Hering beschränkt. In einer aktuellen Stellungnahme der EFSA aus dem Jahr 2010 wird Braun FK als bedenklicher Farbstoff beurteilt.

Canthaxanthin (E 161 g), das in Krabben oder Pfifferlingen vorkommt, wurde hoch dosiert angewendet und hat bei Patienten kristalline Ablagerungen in der Retina hervorgerufen. Eine 2011 veröffentlichte Langzeitstudie konnte diesen Befund nicht bestätigen. Die Verwendung ist nur noch in einer französischen Wurstspezialität (Saucisses de Strasbourg) gestattet und wird als Mastzusatz für Lachsforellen verwendet.

Zuckerulör wird zum Färben von Getränken wie Whiskey, Cola, Fertigsoßen oder Essig (quantum satis, qs) verwendet. Er wird aus Rüben-, Trauben- oder Invertzucker mit Temperaturen von 120 bis 150 °C und Reaktionsbeschleunigern hergestellt. Bei Zuckerulör („Karamel“, E 150) unterscheidet man vier Klassen (E150a–d). Die Klasse 3 „Ammoniak-Zuckerulör“ (E 150c) ist das am weitesten verbreitete Färbungsmittel, das aus Saccharose unter Zusatz von Ammoniumverbindungen hergestellt wird. Es enthält zwei technologisch unvermeidbare, toxische Komponenten für die Höchstmengen abgeleitet wurden: 4-Methylimidazol (4-MEI) löst hoch dosiert bei Hunden, Ratten, Kaninchen und Mäusen Krämpfe aus; 2-Acetyl-4(5)tetrahydroxybutylimidazol verursachte bei Ratten eine Lymphozytopenie, wenn gleichzeitig ein Pyridoxin-(Vitamin B<sub>6</sub>)-Mangel bestand. Dieser immunsuppressive Effekt fand sich auch bei Mäusen, nicht aber bei freiwilligen jüngeren und älteren Probanden. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat Zuckerulöre neu bewertet (2011). Sie gelangte zu der Auffassung, dass Lebensmitteln, die mit den genannten Zuckerulören gefärbt sind, unter Beachtung der Höchstmengen für 4-MEI in diesen Farbstoffen gesundheitlich unbedenklich sind. Die ADI-Werte liegen bei 300 mg/kg KG.

Betont werden muss, dass den früher als „Grundnahrungsmittel“ bezeichneten Lebensmitteln wie Mehl, Teigwaren, Obst, Gemüse, Honig keine Farbstoffe zugesetzt werden dürfen. Eine Farbgebung kann dennoch erfolgen, z. B. bei Kalbfleisch durch Erzeugung einer Eisenmangelanämie oder durch Verfütterung von Carotinoiden an Nutztiere und Hühner, deren Eigelb wiederum Teigwaren anfärbt.

### 45.2.2 Süßungsmittel

„Süßungsmittel“ ist die Sammelbezeichnung für „Zuckeraustauschstoffe“ und „Süßstoffe“. Sofern ein Lebensmittel Süßungsmittel enthält, muss der Hinweis

„mit Süßungsmittel“ oder bei mehreren Stoffen „mit Süßungsmitteln“ in Verbindung mit der Verkehrsbezeichnung erfolgen.

Die zugelassenen Zuckeraustauschstoffe werden durch Reduktion der entsprechenden Hexosen bzw. Pentosen gewonnen: Sorbit (E 420) aus Glucose, Mannit (E 421) aus Fructose, Isomalt (E 953) aus Palatinose, Maltit (E 965) aus Maltose, Laktit (E 966) aus Lactose und Xylit (E 967) aus Xylose. Die Polyole sind zahnfreundlich und für Diabetiker geeignet, sie sind jedoch nicht süßer als Saccharose, nicht kalorienfrei und besitzen eine laxierende Wirkung bei Tagesdosen > 20 g/Tag. In Fütterungsversuchen an Nagern wurden zwar hohe Zusätze zum Futter (20 % und mehr) toleriert, es fanden sich dann aber für Makrokomponenten typische unspezifische Veränderungen im Sinne von Mangeldiäten wie Caecum-Vergrößerung, Nephrokalzinosen und gelegentlich Phäochromozytome. Bei Neueinführung würde man diese Stoffe wahrscheinlich den „Novel Foods“ zuordnen.

Im Jahr 2017 waren elf Süßstoffe zugelassen, die kaum (Aspartam, Thaumatin) oder keinen kalorischen Nährwert besitzen. Im Vergleich zu Saccharose weisen diese Stoffe eine erhebliche Süßkraft auf (Faktoren von 30 bis 37 000). Sie werden deshalb in „kalorienarmen Lebensmitteln“ (< 50 kcal/100 g Lebensmittel) oder „kalorienreduzierten Produkten“ (30 % weniger Kalorien als das entsprechende herkömmliche Lebensmittel) eingesetzt. Die Bezeichnung „light“ ist nicht gesetzlich definiert. Die Frage, ob Süßstoffe den sogenannten „cephalischen Insulinreflex“ auslösen, d. h. ob durch den süßen Geschmack reflektorisch Insulin ausgeschüttet wird, das über eine Blutzuckersenkung Hungergefühle hervorruft, wird verneint. Dennoch stimuliert Saccharin die Futtermaufnahme bei Ferkeln und ist als Zusatz im Futter gestattet.

**Acesulfam-K** (E 950) ist gut untersucht. Es wird unmetabolisiert über den Urin ausgeschieden. Der ADI-Wert beträgt 9 mg/kg KG.

**Advantam** (E956), ein Aspartam-Derivat, besitzt eine relative Süßkraft von 20 000 bis 37 000 im Vergleich zu Saccharose. Er wurde im Juni 2014 europaweit zugelassen (Verordnung (EU) Nr. 497/2014). Der ADI wurde auf 5 mg/kg KG festgelegt.

**Aspartam** (E 951) ist ein Dipeptidester aus Phenylalanin und Asparaginsäure, verestert mit Methanol, der 4 kcal/g an Energie liefert. Der ADI-Wert beträgt 40 mg/kg KG. Höchstgehalte an Diketopiperazin, einem bei der Herstellung anfallenden Umwandlungsprodukt, sind geregelt. Für Patienten mit Phenylketonurie muss ein Hinweis auf Phenylalanin gegeben werden („enthält Phenylalanin“), da dies bei der Aspartamhydrolyse gebildet wird. Da die freie Carboxylgruppe des Phenyl-

alanins mit Methanol verestert ist, wird im Organismus ebenfalls Methanol freigesetzt. Die Mengen sind jedoch auch vor dem Hintergrund anderer Methanolquellen, wie eine endogene Bildung oder durch Freisetzung aus verestertem Pektin bei Kernobstprodukten, zu vernachlässigen. Neurotoxische Effekte der exzitatorischen Aminosäuren Asparaginsäure und Glutaminsäure (Geschmacksverstärker, E 620), die an Babymäusen nach exzessiver Zufuhr beschrieben worden sind, sind bei oraler Gabe üblicher Mengen auszuschließen. Eine Neubewertung von Aspartam durch die EFSA 2013 ergab, dass der gültige ADI-Wert von 40 mg/kg KG unbedenklich ist.

**Aspartam-Acesulfamsalz** (E962) ist, wie der Name erkennen lässt, ein Salz aus den beiden zugelassenen Süßungsmitteln Aspartam und Acesulfam-K. Es wird aus den beiden Stoffen hergestellt, indem das Kalium-Ion des Acesulfam-K durch Aspartam ersetzt wird. Das Produkt bietet technologische Vorteile. Die gesundheitliche Beurteilung entspricht einer entsprechenden Mischung aus Aspartam und Acesulfam-K. Der ADI liegt derzeit bei 20 mg/kg KG.

**Cyclamat** (E 952) erzeugt ebenso wie Saccharin in hohen Dosen gegeben im Versuchstier Tumoren, was in den USA zum Verbot führte, später aber als nicht prädiaktiv für die Situation beim Menschen angesehen wurde. Cyclohexylamin, das durch Hydrolyse und durch die intestinale Mikroflora aus Cyclamat gebildet werden kann, ist ein indirektes Sympathomimetikum, das bei Ratten und Affen eine testikuläre Atrophie hervorruft. Ausgehend von einem NOAEL von 100 mg Cyclohexylamin/kg KG einer maximalen Umwandlungsrate für Cyclamat von 85 % und einem Sicherheitsfaktor legte der wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU im Jahr 2000 einen ADI-Wert von 7 mg Cyclamat/kg KG fest.

**Neohesperidin-Dihydrochalkon** (NHDC, E 959) ist ein kalorienfreier Süßstoff, der ursprünglich aus dem bitter schmeckenden Flavonoid Neohesperidin aus Zitruschalen hergestellt wurde. Er besitzt ein 400- bis 600-fach stärkere Süßkraft als Saccharose. Ein ADI-Wert von 5 mg/kg KG wurde abgeleitet.

**Steviosid** ist seit Dezember 2011 als ein Pulver, das aus der südamerikanischen Pflanze *Stevia rebaudiana* (Süßkraut) gewonnen wird, zugelassen. Dieses enthält Stevioside, das Diterpenglykosid Steviosid, Rebaudiosid-A und 7–10 weitere Stevioglykoside. Stevia hat eine bis zu 300-fach stärkere Süßkraft als Zucker und ist hitzebeständig. 2010 hat die EFSA Stevioglykoside evaluiert und einen ADI von 4 mg/kg KG festgelegt.

**Neotam** (E 961) wird aus Aspartam und 3,3-Dimethylbutyraldehyd synthetisiert. Seine Süßkraft ist 7 000- bis



13 000-mal stärker als die von Saccharose. Nach einem Gutachten der EFSA ist Neotam als unbedenklich eingestuft und seit 2010 in der EU zugelassen. Der ADI liegt bei 2 mg/kg KG.

**Saccharin** (E 954) wird seit seiner erstmaligen Herstellung durch Fahlberg (1879) kontrovers diskutiert. Saccharin erzeugt Blasen-tumoren in Ratten (ab 5–7,5 % im Futter). Saccharin ist nicht genotoxisch, die kanzerogene Wirkung wird auf einen reinen Promotoreffekt zurückgeführt, der auf Störung der Osmolarität, der Produktion von alpha2-Microglobulin und damit assoziierte Schäden im Urogenitaltrakt der Tiere zurückgeführt wird. Der kanzerogene Effekt stellt daher ein Paradebeispiel für einen kanzerogenen Mechanismus dar, welcher nicht prädiktiv ist für den Menschen und der erst bei extrem hohen Dosen im Tierversuch auftritt und auf den daher das ADI-Konzept angewendet werden kann. Der ADI-Wert beträgt 5 mg/kg KG.

**Sucralose** (Trichlorgalactosesaccharose, INS-No. 955) wurde erstmals 1976 synthetisiert, indem 3 Hydroxylgruppen der Sucrose durch Chloratome ersetzt wurden. Für den Menschen besitzt Sucralose ungefähr die 500- bis 600-fache Süßkraft von Zucker ohne Neben- und Nachgeschmack. Der Süßgeschmack ist sehr nachhaltig. Sucralose ist sehr stabil bei der Verarbeitung bei hohen Temperaturen (Backen, Pasteurisieren) und bei Langzeitlagerung. Nach oraler Zufuhr werden 8–22 % resorbiert und ohne Energiegewinn metabolisiert oder im Urin ausgeschieden. Der Süßstoff besitzt keinen physiologischen Brennwert. Überraschenderweise wirkt Sucralose bei Ratten appetithemmend; aufgrund verminderter Futteraufnahme fand sich eine verzögerte Gewichtsentwicklung, wodurch die toxikologische Bewertung erschwert wurde. Umfangreiche Studien an gesunden Probanden und an Diabetikern ergaben jedoch keine bedenklichen Befunde. Daher hat der wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU im Jahr 2002 einen ADI-Wert von 15 mg/kg KG festgelegt.

**Thaumatococin** (E 957) ist ein kalorienarmer Proteinsüßstoff, der vollständig metabolisiert wird und für den kein ADI festgelegt wurde.

### 45.2.3 Konservierungsmittel

Konservierungsstoffe schützen Lebensmittel vor mikrobiellem Verderb.

Sorbinsäure und Sorbate (E 200, 202, 203) wirken in saurem pH gegen Hefen und Schimmelpilze. Nach oraler Gabe werden die Sorbate metabolisiert und sind toxikologisch unbedenklich. Der Summen-ADI-Wert beträgt 3 mg Sorbat/kg KG (Summe).

Die Benzoesäure und ihre Salze (Na-, K- und Ca-Benzoeate, E 210–213) wirken ebenfalls nur in sauren pH-Bereichen (pH < 4,5). Benzoesäure ist ein Inter-

mediärprodukt im Phenylalanin-Tyrosin-Stoffwechsel. Der Hauptentgiftungsweg ist die Bildung eines Glycin-konjugates (Hippursäure), d.h. Glycin ist der begrenzen- de Faktor für die Ausscheidung und damit für die akute Toxizität. Da die Versorgung mit Glycin in der Wachstumsphase des Organismus als kritische Größe gilt, wurden Teratogenitätsstudien durchgeführt, die keine bedenklichen Befunde ergaben. Der Summen-ADI ist 5 mg Benzoat/kg KG.

Die Ethyl-, Propyl- und Methyl-ester der p-Hydroxybenzoesäure und ihrer Salze (E 214–219), abgekürzt PHB-Ester, wirken weitgehend pH-unabhängig und werden deshalb auch zur Konservierung von Fertigarzneien und Kosmetika eingesetzt. Die PHB-Ester werden enteral resorbiert und in Leber und Niere hydroxyliert. Die gebildete p-Hydroxybenzoesäure wird als solche, als p-Hydroxyhippursäure, Glucuronid oder Sulfat im Urin ausgeschieden. Bei Applikation auf die Haut sind die PHB-Ester potente Allergene; wobei nicht bewiesen ist, ob allergische Reaktionen durch orale Provokation ausgelöst werden können. E 216 und E 217 (-propylester) sind seit 2006 in der EU nicht mehr zugelassen. Der Summen-ADI für -methyl und -ethylester beträgt 10 mg/kg KG.

Die schwefelige Säure (E 220–228) ist ein multifunktio- neller Zusatzstoff mit antimikrobieller und antioxi- dativer Wirkung. Die in Fütterungsversuchen beobach- teten Schäden an Nervensystem, Knochengewebe und Fortpflanzungsorganen sind auf einen alimentären Thiaminmangel zurückzuführen: Dieses Vitamin wird durch SO<sub>2</sub> inaktiviert. Nach oraler Gabe von schwefli- ger Säure sind in subakuten Studien Magenläsionen bei verschiedenen Tierspezies beobachtet worden; der NOAEL beträgt bei Schwein und Ratte 70 mg SO<sub>2</sub>/ kg KG; hieraus leitet sich ein ADI-Wert von 0,7 mg SO<sub>2</sub>/ kg KG ab. Überempfindlichkeitsreaktionen sollen bei 5–10 % aller Asthmatiker auftreten („Sulfit-Asthma“); lebensbedrohliche Reaktionen sind selten. Trotzdem sollte der Einsatz eingeschränkt und zugesetzte Sulfite deklariert werden. Die Kennzeichnung „enthält Sulfite“ bzw. „enthält Schwefeldioxid“ ist nach Art. 3 Abs. 3 der Wein-Marktorganisations-Durchführungsverordnung – VO (EG) 753/2002 – bei Konzentrationen von mehr als 10 mg/l verbindlich vorgeschrieben.

Dimethyldicarbonat (E 242, DMDC) ist ein Konser- vierungsstoff, der in Kaltgetränken eingesetzt wird. Es handelt sich um ein Kaltentkeimungsmittel, das die Gärhefen inaktiviert und somit eine Gärung der Getränke verhindert. Nach einiger Zeit bildet sich aus DMDC Methanol und Kohlendioxid. Einen ADI existiert nicht.

Propionsäure/Propansäure (E 280) und ihre Salze (Na-, Ca- und K-Benzoeate, E 281–283) werden als Kon- servierungsstoffe verwendet. Häufig werden die Salze der Propionsäure z. B. für Schnittbrote verwendet, da

sie angenehmere sensorische Eigenschaften aufweisen. Ein ADI existiert nicht. Die Re-Evaluierung der EFSA im Jahr 2014 ergab keine Bedenken bei den derzeitigen Aufnahmemengen.

#### 45.2.4 Antioxidanzien

Antioxidanzien dienen dem Schutz vor oxidativem Verderb. Ihre Wirkung beruht auf ihrer Fähigkeit, Radikale abzufangen, wobei sie selbst inaktiviert werden. Synergisten wie Ascorbinsäure können durch Wasserstoffübertragung eine Reaktivierung bewirken oder wirken als Komplexbildner (Citronensäure, EDTA, Weinsäure, Phosphorsäure) und fangen katalytisch aktive Radikalstarter (z. B. Metallionen) ab. Zu den natürlichen Antioxidanzien zählen Ascorbinsäure, Carotinoide und Tocopherole. Die synthetischen Antioxidanzien wie Gallate, BHT und BHA kommen in der Natur nicht vor und werden industriell hergestellt.

Die Salze der Gallussäure (Gallate) (E 310–312) sind toxikologisch unbedenklich und haben einen Summen-ADI-Wert von 0–0,5 mg/kg KG.

Butylhydroxyanisol (BHA, E 320) ist eine Mischung aus 3-tertiärem BHA (ca. 90 %) und 2-tertiärem BHA. BHA ist ein in der EU zugelassener Zusatzstoff. BHA galt zunächst als ein wirksames „Antimutagen“ bzw. „Antikarzinogen“, wenn es im Tierversuch den Tieren vor dem eigentlichen Karzinogen gegeben wurde. In späteren Studien wurden jedoch Vormagenhyperplasien und bei höherer Dosierung Vormagentumoren bei Ratten, Mäusen und Hamstern beobachtet. Tiere ohne Vormagen – Meerschweinchen, Hund, Schwein, Affe – zeigen weder Magentumoren noch Schadeffekte der Speiseröhre nach Belastung mit BHA. BHA besitzt kein genotoxisches Potenzial. Aufgrund dieser Daten ist das Risiko einer Gefährdung des Verbrauchers durch BHA gering. Sein Nutzen, nämlich die Vermeidung einer Belastung mit Lipidperoxidationsprodukten, ist hoch. Di-Butylhydroxytoluol (BHT, E 321) wird nur in wenigen Lebensmitteln eingesetzt, da frühzeitig eine Tendenz zur Kumulation in Fettgewebe beschrieben wurde. Ein ADI-Wert von 0–0,25 mg/kg KG wird bei üblichen Verzehrgewohnheiten nicht ausgeschöpft.

■ Tab. 45.1 gibt eine Übersicht über die ADI-Werte von Lebensmittelzusatzstoffen.

## 45.3 Natürlich vorkommende Lebensmitteltoxine

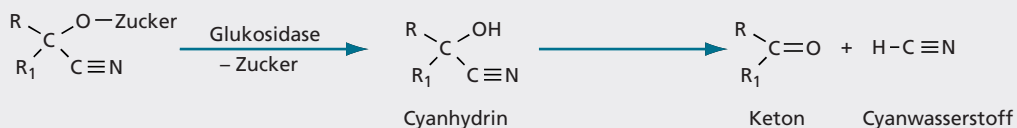
### 45.3.1 Glykosidalkaloide

In Nachtschattengewächsen, vornehmlich Kartoffeln oder Tomaten, kommen die Glykosidalkaloide  $\alpha$ -Solanin (Anteil 40 % am Gesamtsaponin) und  $\alpha$ -Chaconin (60 %) vor; ihr natürlicher Gehalt liegt je nach Sorte bei 20–150 mg/kg ungeschälte, reife Knolle. In diesen Mengen sind sie eine Geschmackskomponente. Ein Bittergeschmack wird bei Konzentrationen ab 200 mg/kg wahrgenommen. Akut toxische Symptome (Erbrechen, Durchfall Spasmen, Apathie) wurden ab Dosen von 2–5 mg/kg KG beschrieben. In Blättern, Blüten und Keimen finden sich die höchsten Konzentrationen, gefolgt von der Schale: Solanin-haltige Bezirke sind durch Grünverfärbung erkennbar und können vor dem Verzehr entfernt werden. Die Alkaloide sind hitzestabil, jedoch gut wasserlöslich und gehen daher in das Kochwasser über, das deswegen verworfen werden soll.

Die Glykoside von Steroidalkaloiden, auch Saponine genannt, besitzen tensidartige Eigenschaften und neigen zur Schaumbildung in Wasser. Diese Eigenschaft wird bei der Verwendung von Waschnüssen genutzt. Saponine kommen auch in Erbsen und Spinat vor. Durch ihren Tensidcharakter beeinflussen sie biologische Membranen und besitzen hämolytische Aktivität.

### 45.3.2 Cyanogene Glykoside

Blausäurehaltige Glykoside, aus denen enzymatisch Blausäure freigesetzt werden kann (Amygdalin, Dhuririn, Phaseolunatin, Sambunigrin) kommen in Bittermandeln und Kernen von Steinobst sowie in einigen tropischen Lebensmitteln (Maniok, Hirse, Limabohne) vor. Die cyanogenen Glykoside selbst sind nicht toxisch. Durch die Wirkung des Enzyms Myrosinase ( $\beta$ -Glucosidase) erfolgt die Freisetzung von Blausäure (HCN) über ein Cyanhydrin und dessen anschließender Zerfall oder durch Hydroxynitrillylase (Abb. 45.2). Fünf bis zehn Bittermandeln können tödliche Cyanid-Intoxikationen bei Kleinkindern auslösen. Erbsen und Gemüsebohnen enthalten nur Spuren (ca. 2 mg/100 g). In Steinobstsäften aus entsteinten Früchten fanden sich Blausäuregehalte bis 1,5 mg/100 ml – Werte, die bis um das Doppelte anstiegen, wenn die Kerne mitverarbeitet



● Abb. 45.2 Cyanwasserstoff-Freisetzung aus cyanogenen Glykosiden (Linamarin  $R/R_1 = -\text{CH}_3$ , Amygdalin  $R = -\text{CH}_3$ ,  $R_1 = -\text{Phenyl}$ )

▣ **Tab. 45.1** Zusammenfassung der einzelnen ADI-Werte für Zusatzstoffe

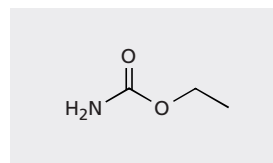
Stoffklasse	E-Nummern	ADI-Werte [mg/kg KG/Tag]	Quelle
<b>Farbstoffe</b>			
Tatrazin	102	7,5	EFSA 2009
Erythrosin	127	0,1	EFSA 2011
Zuckerulör	150a–d	300	EFSA 2011
Ammoniak-Zuckerulör	150c	300	EFSA 2011
Braun FK	154	0,15	EFSA 2012
Canthaxanthin	161 g	0,05	EFSA 2010
<b>Konservierungsstoffe</b>			
Sorbate	200–203	3*	EFSA 2015
Benzoate	210–213	5*	EFSA 2016
Ethyl-PHB	214–215	10*	EFSA 2004
Methyl-PHB	218–219	10*	EFSA 2004
Schweflige Säure	220–228	0,7	EFSA 2004
<b>Antioxidanzien</b>			
Gallate	310–312	0,5	EFSA 2004
BHA	320	1	EFSA 2011
BHT	321	0,25	EFSA 2012
<b>Süßstoffe</b>			
Aspartam	950	40	EFSA 2006/2009/2012
Saccharin	954	5	SCF 1995/2001 BfR 2003

\* Als Summe berechnet

wurden. Entsprechend betragen die Cyanidgehalte in Steinobstbrandwein aus Aprikosen, Kirschen und Zwetschgen 3,5, 1,7 bzw. 1 mg/100 ml. Diese Cyanide werden als Precursor für die Bildung von Urethan (Ethylcarbamat, ● Abb. 45.3) in Lebensmitteln diskutiert. Urethan ist kanzerogen. Es wurde in Sprituosen und anderen alkoholischen Getränken nachgewiesen. Bei unsachgemäßer Herstellung kann Urethan insbesondere in Bränden aus Steinobst (Zwetschgen- oder Kirschwasser, Mirabellenbrand) in höheren Konzentrationen (50–480 µg/l) vorkommen.

#### 45.3.3 Hormonell wirksame Substanzen

Hormonell aktive Substanzen in Lebensmitteln haben im Zusammenhang mit der Diskussion um „endocrine disruptors“ weltweites Interesse erregt. Es handelt sich um Stoffe synthetischer oder natürlicher Herkunft, die



● **Abb. 45.3** Ethylcarbamat (Urethan)

wie körpereigene Hormone wirken oder deren Wirkung antagonisieren können. Die Gruppe der pflanzlichen Östrogene (Phytoöstrogene) umfasst eine Vielzahl von Substanzen aus verschiedenen Stoffklassen, z. B. Coumestrol (ein Coumestan), Daidzein und Genistein (Isoflavone), Apigenin und Naringenin (Flavone), Enterodiol und Enterolacton (Lignane). Isoflavone (● Abb. 45.4) finden sich vorwiegend in Sojabohnen und daraus hergestellten Produkten. Diese werden auch als Nahrungsergänzungsmittel in der Menopause und

zur Osteoporoseprophylaxe empfohlen. Der Nutzen der Präparate gilt vor dem Hintergrund möglicher Risiken derzeit als wissenschaftlich nicht gesichert. Risiken werden vor allem im Hinblick auf eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos und ungünstige Einflüsse auf den Thyroidhormonhaushalt diskutiert, wenngleich viele Studien auf ein vernachlässigbares Risiko hindeuten.

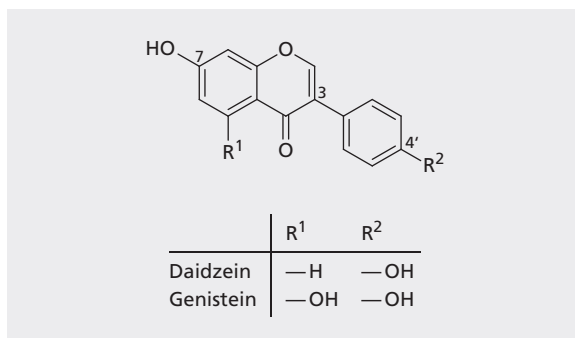
#### 45.3.4 Marine Toxine (Phykotoxine)

Akute Intoxikationen nach Genuss von (gekochten) Muscheln und Austern gewinnen an Bedeutung. Sie machen beispielsweise in den USA geschätzt derzeit bis zu 10% der Lebensmittelvergiftungen aus und werden unter dem Begriff „shellfish poisoning“ zusammengefasst (shellfish = Schalen-Krustentier).

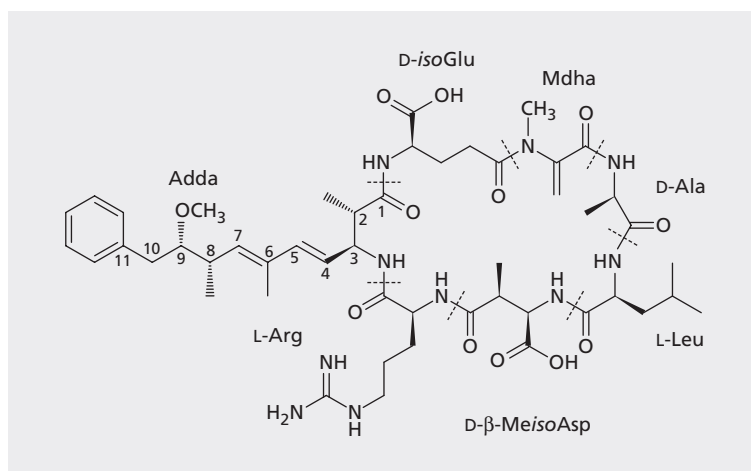
Sowohl Meer- als auch Süßwasseralgeln können Toxine bilden, die in Lebensmittel übergehen. Belastet sind insbesondere Meeresfrüchte und Fische, denen toxinhaltige Algen als Nahrungsgrundlage dienen, vor allem bei übermäßigem Algenwachstum, sogenannten Algenblüten. Chemisch stellen die Toxine Peptide (cyclisch), Alkaloide oder Polyether dar. Üblich ist die Einteilung nach Symptomatik der Vergiftung. Insgesamt gilt die Datenlage zur Belastung der Lebensmittel mit Algentoxinen, ebenso wie zur Inzidenz der Vergiftun-

gen als ebenso unzureichend wie die Beschreibung der Symptomatik. Saxitoxin ist Leitsubstanz des „paralytic shellfish poisoning“ (PSP) und eines der toxischsten Algentoxine überhaupt. Die PSP-Toxine sind hoch substituierte 3,4,6-Trialkyltetrahydropurin-Derivate (Saxitoxin, Neosaxitoxin, Gonyantoxin [GZX] 1–5). Sie blockieren an erregbaren Membranen die Na-Kanäle selektiv. Der LD<sub>50</sub> (Maus, i. p.) liegt bei 10 µg/kg KG; Krankheitsfälle (Parästhesien bis hin zu Lähmungen) nach Muschelverzehr wurden bei Saxitoxin-Gehalten von 200 µg/kg Muschelfleisch beobachtet. Die Wirkung setzt bereits nach kurzer Zeit ein mit Brennen, Schwindel und endet in extremen Fällen mit Atemlähmung und Tod durch dessen Acetylcholinesterase-hemmende Wirkung. Die tödliche Dosis liegt bei einer Aufnahmemenge von ungefähr 1 mg pro Person. Diarrhetic Shellfish Poisoning (DSP) mit der Okadasäure als Leitverbindung verursacht insbesondere gastrointestinale Störungen mit Diarrhoe, Nausea und Erbrechen; diese Symptome treten 4–12 Stunden nach Aufnahme von < 50 µg auf. Neurolytic Shellfish Poisoning (NSP) umfasst Wirkungen auf das zentrale und periphere Nervensystem (veränderte Atmung und Herzfrequenz). Amnestic Shellfish Poisoning (ASP) mit der Domoinsäure als eine Leitverbindung verursacht ebenfalls gastrointestinale Störungen, jedoch gepaart mit Verwirrtheit und Gedächtnisstörungen bis hin zum Koma. Eine weitere Gruppe stellen die Ciguatoxine dar, welche das sogenannte „burning mouth syndrome“, in schweren Fällen auch Halluzinationen verursachen können.

Im Süßwasser produzieren Blaualgen Toxine, welche beispielsweise in Trinkwasser übergehen können, das aus Oberflächenwasser hergestellt wurde. Hierzu zählen die lebertoxischen Microcystine (Abb. 45.5) (LD<sub>50</sub> 25–150 µg/kg i. p.), die insbesondere Gastroenteritis und Leberschäden hervorrufen. Hier wird als Mechanismus eine Bindung und Inhibition von Phosphatasen angenommen. Weitere von Süßwasseralgeln produzierte



• Abb. 45.4 Beispiele für Isoflavone



• Abb. 45.5 Microcystin LR. Adda: 3-Amino-9-methoxy-10-phenyl-2,6,8-trimethyldeca-4,6-diensäure, Mdma: 2-Methyldehydroalanin

Toxine sind das hepatotoxische und tumorpromovierende Nodularin, Cylindrospermopsin sowie Anatoxin, das auch als „very fast death factor“ (VFDF) ( $LD_{50}$  Maus, i. p.: 0,25 mg/kg) bezeichnet wird. Die Wirkung beruht auf einer Acetylcholinesterase-Hemmung. Die Europäische Union (EU) legte Richtlinien für die Kontrolle von Algentoxinen in Muscheln fest (2002/225/EG vom 15.03.2002). Die zulässigen Höchstmengen für die einzelnen Toxingruppen sind formuliert und die anzuwendenden Analysemethoden festgelegt. Die Verordnung EU 853/2004 legt zulässige Höchstmengen für einzelne Biotoxine fest. Der instrumentell analytische Nachweis von marinen Biotoxinen im Rahmen der Lebensmittelüberwachung ersetzt mittlerweile den früher üblichen „mouse bioassay“.

### 45.3.5 Mykotoxine

Mykotoxine werden im Sekundärstoffwechsel von Schimmelpilzen gebildet. Zu den wohl bekanntesten Mykotoxinen zählen sicher die kanzerogenen Aflatoxine, die vor allem in Nüssen, Nussprodukten, Trockenfrüchten, insbesondere bei unsachgemäßer Lagerung (warm, feucht), durch Aspergillusarten (*A. flavus* und *A. parasiticus*) gebildet werden. Für Aflatoxine gilt es als gesichert, dass sie Leberkrebs erzeugen können, insbesondere in Verbindung mit einer Hepatitis-Erkrankung und starkem Alkoholkonsum. Aflatoxin B<sub>1</sub> (B steht für blaue Fluoreszenz im UV-Licht) ist die Verbindung mit dem größten kanzerogenen Potenzial. Es wird aktiviert durch Cytochrom P450 (vor allem 3A4) vermittelte Epoxidierung in 8,9-Position. Hydroxilierung in 9a-Position, welche zur Bildung von Aflatoxin M<sub>1</sub> („M“ steht für „metabolisch“) führt, setzt die biologische Wirksamkeit wieder herab. Aflatoxin M<sub>1</sub> wird vor allem in Milchprodukten gefunden, gebildet im jeweiligen Nutztier aus über Futtermittel aufgenommenem Aflatoxin B<sub>1</sub>. Aflatoxine sind genotoxisch und bilden charakteristische Addukte mit dem N7 des Guanins.

Ein weiteres gut untersuchtes Mykotoxin in Lebensmitteln ist Ochratoxin A, ein Chlor-substituiertes, mit Phenylalanin konjugiertes Isocoumarin. Es ist nierentoxisch und kanzerogen, wobei der Mechanismus der kanzerogenen Wirkung kontrovers diskutiert wird und die derzeit verfügbare Literatur sowohl Evidenz für einen genotoxischen als auch einen nicht-genotoxischen Mechanismus liefert. Betroffen sind vor allem Getreideprodukte, wobei Ochratoxin A sehr hitzeresistent ist und bei Zubereitungsprozessen kaum zerstört wird. Besondere Bedeutung besitzt Ochratoxin A als möglicher Verursacher der sogenannten Endemischen Balkan-Nephropathie (BEN). Citrinin, das von den gleichen Organismen gebildet wird und häufig mit OTA vergesellschaftet ist, besitzt ein nephrotoxisches und kanzerogenes Potenzial und wird ebenfalls in Zusammenhang mit BEN diskutiert.

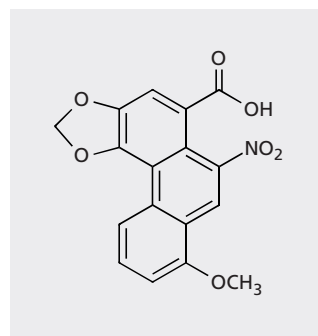
Zu den Fusarientoxinen zählen die Trichothecene mit Deoxynivalenol (DON) als Leitverbindung, die Fumonisine und Zearalenon. DON wirkt vor allem toxisch im Gastrointestinaltrakt und erzeugt Brechreiz und Durchfälle. Fumonisine sind neurotoxisch. Sie sind strukturverwandt mit Sphingosin und hemmen die an der Sphingosin-Synthese beteiligte Ceramidsynthese. Folge ist eine Störung der Synthese der für die Nervenzelle essenziellen Sphingolipide. Zearalenon ist ein makrozyklisches Laktone und besitzt östrogene und reproduktionstoxische Wirkung.

Patulin, ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Laktone, ist vor allem bei Kernobstprodukten relevant. Es ist reaktiv gegenüber Sulfhydryl-Gruppen in Proteinen und kann damit Enzyme und Membranproteine schädigen, gleichzeitig erfolgt aber seine Bindung und Inaktivierung bereits im proteinreichen Lebensmittel.

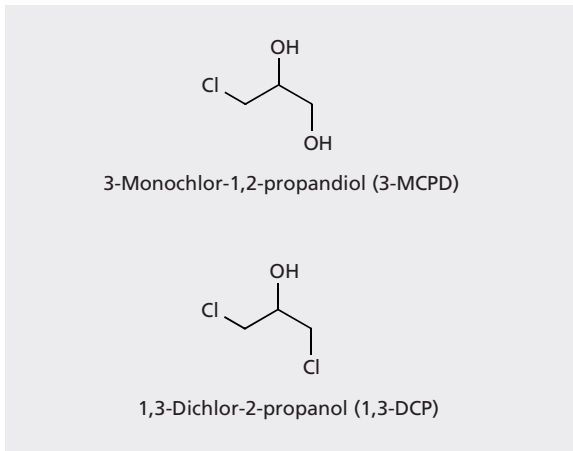
Die Symptome des Ergotismus wurden bereits im Mittelalter beschrieben als sogenanntes St. Antoniusfeuer, ausgelöst durch den Verzehr von Mutterkorn in Getreideprodukten. Die biologisch aktiven Komponenten sind die Ergotalkaloide, Strukturverwandte der Lysergsäure. Getreide darf in Europa derzeit maximal 1 mg/kg Mutterkornalkaloide enthalten. Die Reduzierung dieser Stoffe erfolgt durch Auslese des Mutterkorns vor der Vermahlung des Getreides, beispielsweise durch den Einsatz von Trieuren, rotierenden Trommeln, welche mit für eine bestimmte Getreideart charakteristischen Vertiefungen versehen sind und dadurch die wesentlich größeren Mutterkörner ausselktieren.

### 45.3.6 Aristolochiasäuren

Aristolochiasäuren (● Abb. 45.6) sind sekundäre Pflanzenstoffe, die in der Pflanzenfamilie der Aristolochiaceae vorkommen. In den Wurzeln der Osterluzei sind ca. 1 % Aristolochiasäuren enthalten. Aristolochiasäuren waren im Tierversuch kanzerogen und zeigen genotoxisches Potenzial. Die Aristolochiasäuren werden neben Mykotoxinen als Faktor für die Balkan-Nephropathie diskutiert. Als Balkan-Nephropathie bezeichnet man in bestimmten Balkangebieten endemisch auftretende schwere Nierenschädigungen, deren Ursache



● Abb. 45.6 Aristolochiasäure



• Abb. 45.7 Chlorpropanole

zunächst unklar war, bis Mykotoxin-belastetes Getreide als mögliche Ursache identifiziert wurde. Darüber hinaus tritt *Aristolochia* in diesen Getreidekulturen als Unkraut auf. In der Vergangenheit kam es durch Aufnahme von *Aristolochia* über pflanzliche Präparate im Rahmen der Anwendung Traditioneller Chinesischer Medizin (TCM) infolge bloßer Verwechslung zur sogenannten „Chinese-herb-Nephropathie“ (CHM), mit Nierenversagen und der Entstehung von Nierentumoren als Spätfolge.

#### 45.4 Hitze-induzierte Reaktionsprodukte

Verarbeitungs- und Zubereitungsprozesse verleihen Lebensmitteln ihre charakteristischen Eigenschaften und bestimmen die Sensorik und Haltbarkeit. Unterschiedlichen Erhitzungsprozessen kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu, verleihen doch Braten, Backen, Grillen und Rösten den Lebensmitteln ihr charakteristisches Aroma und Aussehen; zudem werden sie dadurch haltbar gemacht. Die Lebensmittelbestandteile werden dabei denaturiert und aufgeschlossen, Nährstoffe für den Organismus bekömmlich, verdauulich und daher verfügbar gemacht, aufgrund physikalischer und vor allem chemischer Prozesse. Proteine, Aminosäuren, Kreatinin reagieren mit Kohlenhydraten oder Kohlenhydrat-Abkömmlingen und bilden charakteristische Folgeprodukte. Eine zentrale Bedeutung nimmt hierbei die nach ihrem Entdecker benannte Maillard-Reaktion ein. Als Kontaminanten können bei diesen für die Zubereitung von Nahrungsmitteln notwendigen Prozessen auch unerwünschte und gesundheitlich bedenkliche Begleitstoffe entstehen wie heterozyklische aromatische Amine (HAA), Furan, Acrylamid und andere reaktive  $\alpha$ -,  $\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen wie Acrolein, Nitrosamine und Chlorpropanole. Wenngleich alle diese Verbindungen aus ähnlichen Vorstufen gebildet werden und somit

gleichzeitig im selben Lebensmittel vorkommen können, weisen Lebensmittelgruppen charakteristische Muster auf. Im Prinzip nehmen die Gehalte aller genannten Stoffe sowohl temperatur- als auch zeitabhängig zu. HAA werden in stark gegrilltem und gebratenem Fleisch und Fisch in Gesamtgehalten im Bereich von  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$  sowie in Speisewürzen, die aus hoch erhitztem kreatininhaltigem Ausgangsmaterial hergestellt wurden, gefunden. Furan, Acrylamid und Acrolein kommen vergesellschaftet in kohlenhydratreichen Produkten vor. Acrylamid wird hierbei aus der Aminosäure Asparagin in Gegenwart reduzierender Zucker gebildet, wobei die Bildung im Bereich von  $200^\circ\text{C}$  deutlich einsetzt. Chlorpropanole werden in Gegenwart von Chlorid aus Triglyceriden gebildet und kommen charakteristischerweise in Speisewürzen, aber auch in anderen Lebensmitteln wie Backwaren vor (• Abb. 45.7).

Alle genannten Kontaminanten können im Tierversuch Tumoren erzeugen, allerdings, mit Ausnahme mancher Vertreter aus der Gruppe der HAA und Nitrosamine, mit eher geringem kanzerogenem Potenzial. Als Kanzerogene geben sie – wenngleich quasi nur in Spuren im Lebensmittel enthalten – Anlass zur Besorgnis und implizieren zunächst die Anwendung des ALARA (= As Low As Reasonably Achievable)-Prinzips. Entscheidend für die Bewertung der Kanzerogenität ist der zugrunde liegende Mechanismus. HAA, Acrylamid, Furan und Nitrosamine werden über eine metabolische Aktivierung in einen genotoxischen Metaboliten überführt. Acrylamid wird dabei an der Doppelbindung zu einem reaktiven Epoxid, dem Glycidamid oxidiert. Während Acrylamid selbst kaum mit der DNA reagiert, bildet Glycidamid vor allem Addukte mit dem N7 des Guanins. Nitrosamine werden durch  $\alpha$ -C-Hydroxylierung aktiviert und zerfallen dann unter Freisetzung eines elektrophilen Teilchens. HAA werden über N-Hydroxylierung und Acetylierung zu einem Nitreniumion aktiviert. Furan wird ebenfalls oxidiert zu einem Epoxid und geht unter Ringöffnung in cis-2-Butene-1,4-dial (BDA) über. Acrolein bindet direkt kovalent an Guanin. Für Chlorpropanole mit 3-Monochlorpropandiol als Leitverbindung wurde bisher kein genotoxischer Mechanismus nachgewiesen. Praktisch für keine dieser Verbindungen ist gezeigt, dass sie bei ernährungsassoziierten Aufnahmemengen das Krebsrisiko des Menschen signifikant erhöhen.

Acrylamid ist ein Stoff, der erst in diesem Jahrhundert erstmals in Lebensmitteln identifiziert wurde, praktisch als Folge einer Studie an stark exponierten Arbeitern, wobei auffiel, dass auch die Kontrollgruppe Acrylamid-Biomarker-positiv war. Die Tatsache, dass praktisch ein Großteil der Grundnahrungsmittel Acrylamid enthält – dazu zählen Backwaren, Cerealien und Kartoffelprodukte – setzten immense Mittel zur Erforschung dieses Stoffes frei, wobei der Risikoquantifizie-

rung für eine reale Exposition über Lebensmittel besondere Bedeutung zukam. Wenngleich ein genotoxischer Wirkmechanismus beschrieben ist, so deuten dennoch eine Reihe von Biomarker-basierten Studien darauf hin, dass eine Acrylamid-Exposition, wie sie über die Ernährung stattfindet, kein nennenswertes Risiko darstellt, die Leber Acrylamid zwar effizient epoxidiert und dadurch giftet, aber auch über GSH-Adduktbildung wieder entgiftet. Das Ausmaß reparabler induzierter DNA-Addukte am N7 des Guanins in untersuchten Zielzellen verschwindet insgesamt im Hintergrund ohnehin vorhandener DNA-Läsionen. Neuere Kanzerogenitätsstudien an der Ratte waren negativ. Verzehrstudien mit realen Acrylamid haltigen Lebensmitteln beim Menschen deuten darauf hin, dass Acrylamid im Organismus auch endogen gebildet werden kann, also eine Zusatzexposition über Lebensmittel auch vor diesem Hintergrund bewertet werden müsste.

## 45.5 Rückstände in Lebensmitteln

### 45.5.1 Pflanzenschutzmittelrückstände

In Deutschland sind derzeit 650 Pflanzenschutzmittel zugelassen, die 250 Wirkstoffe enthalten und unter 1100 Handelsnamen verkauft werden. 35 000 Tonnen werden pro Jahr in der Landwirtschaft eingesetzt. Unterschieden werden Herbizide, Insektizide, Moluskizide, Akarizide, Nematizide und Rodentizide. Die Wirkstoffe von Pflanzenschutzmitteln werden in der EU in einem Gemeinschaftsverfahren bewertet. Zugelassen wird das jeweilige Pflanzenschutzmittel, für die Erfassung von Rückständen in Lebensmitteln wird der jeweilige Wirkstoff erfasst. Der Bewertung von Pestizidrückständen in Lebensmitteln kommt besondere Bedeutung zu, da Pflanzenschutzmittel zu jenen Stoffgruppen gehören, die gezielt als biologische Wirkstoffe entwickelt und eingesetzt werden und die bereits in niedrigen Dosen eine toxische Wirkung spezifisch auf einzelne Zielorganismen oder auch Gruppen von Organismen haben sollen. Von Seiten des Verbrauchers werden Pestizidrückstände als größtes ernährungsassoziiertes Risiko gesehen, dies geschieht allerdings zu unrecht, da Pestizide ein umfangreiches toxikologisches und auch ökotoxikologisches Bewertungsprogramm durchlaufen, in dem auch umfangreiche Betrachtungen zum Risiko von Rückständen im Lebensmittel eingeschlossen sind. Die Wirkqualität hängt von der Dosis ab, d.h. die Wirkung auf den Zielorganismus muss nicht zwangsläufig eine Relevanz für die Bewertung von Spuren im Lebensmittel besitzen. Beide Expositionsszenarien müssen getrennt betrachtet werden. Zur Bewertung der chronischen Aufnahme von Pestizidspuren über Lebensmittel wird das ADI-Konzept angewandt. Dabei ist jedoch zu beachten, dass sich gesetzliche

Regelungen bzw. Grenzwerte letztlich an der guten landwirtschaftlichen Praxis orientieren und häufig deutlich niedriger liegen als es auf Grundlage der toxikologischen Eigenschaften erforderlich erscheint. Der Grenzwert für Pestizidrückstände wird als „maximum residue limit“ (RDL) angegeben. Andererseits kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass es in einzelnen Produktchargen, beispielweise bei schlechter landwirtschaftlicher Praxis, deutlich überhöhte Rückstandsmengen auftreten können, denen ein Individuum in der Regel aber nur kurzzeitig ausgesetzt ist. Zur Bewertung solcher Expositionen wird die „acute reference dose“ herangezogen, d. h. die Aufnahmemenge über maximal 24 h, die keine nachteiligen gesundheitlichen Wirkungen mit sich bringt.

### 45.5.2 Schwermetalle (Quecksilber, Cadmium, Blei)

Schwermetalle bleiben trotz stetiger Minimierung ein Hauptfokus bei der Sicherheitsbewertung von Lebensmitteln.

Die Schwermetalle Quecksilber, Cadmium, Blei sind als Kontaminanten in Lebensmitteln wie Trinkwasser, Pilzen, Meeresfrüchten oder Leber enthalten. Sie gelangen in die Lebensmittel über industrielle Quellen, vor allem über Abgase. In den Boden gelangen sie u. a. über Düngemittel (Klärschlamm) und reichern sich dort an.

Quecksilber in Gewässern wird von Wasserlebewesen aufgenommen. Der Grad der Belastung ist auch von der Fischart abhängig. So sind Raubfische weitaus stärker belastet als andere Fischarten. Quecksilber wird vorwiegend in Form von Organoquecksilber-Verbindungen aufgenommen.

Blei gelangte früher hauptsächlich durch Abgase in die Luft und so auf Früchte und Blätter. Damit sind pflanzliche Lebensmittel und Futtermittel belastet.

In vielen Technologien wird Cadmium eingesetzt, gelangt dadurch in den Boden und wird von dort in die Pflanze aufgenommen. Über die Nahrungskette gelangt dieses Element in den tierischen und schließlich in den menschlichen Körper, wo es sich in der Leber und den Nieren anreichert. Die bedeutendste Belastung mit Cadmium erfolgt über den Zigarettenrauch. Blei und Cadmium reichern sich in Knochen und Zähnen an. Sie gelangen zu den Nieren, dem Nervensystem und der Leber sowie anderen Organen. Bleivergiftungen sind sehr selten und führen zu neuronalen Störungen; Zeichen einer Cadmium- oder Quecksilbervergiftung sind Nierenstörungen. Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf eine krebserzeugende Wirkung von organischen und anorganischen Quecksilberverbindungen vor.

Nur geringe Mengen Cadmium wurde in Getreide wie Weizen, Roggen und Reis nachgewiesen. Blei- und Quecksilberbelastungen (in Form von Organoquecksilber-Verbindungen) treten hauptsächlich in Seefisch