

1 Grundzüge der Toxikologie

Hans Marquardt, Siegfried G. Schäfer und Holger Barth

Zunächst sollen hier einige Aufgaben, Entwicklungen und Begriffe in der Toxikologie skizziert werden. Danach werden einige gesellschaftliche Aspekte der Toxikologie aufgegriffen. Die Fremdstoffe, denen der Mensch ausgesetzt ist, lassen sich unterscheiden in Stoffe, die sowohl eine heilende als auch eine toxische Komponente 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 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, wie Lebensmitteltoxikologie, Gewerbetoxikologie, Umwelttoxikologie oder klinische Toxikologie.

Die Toxikologie teilt sich prinzipiell in zwei große Teilgebiete auf, die experimentelle Toxikologie erarbeitet Ergebnisse, die einerseits lediglich deskriptiv sind, andererseits zum Verständnis der Mechanismen der Toxizität 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 so genannten 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.

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 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 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 deshalb vier Kategorien: akute, subakute, subchronische und chronische Expositionen. Akute Ex-

Tab. 1.1: Internationale Anforderungen der regulatorischen Toxikologie in verschiedenen Anwendungsgebieten.

Produktkategorie	Kernstudien (akute und chronische Applikation ¹⁾ ; Mutagenität ²⁾)	Spezielle Untersuchungen					
		Repro- duktions- toxikologie	Kanzer- ogenität	Hautvert- ränglichkeit	Immuno- toxikologie	Neuro- toxikologie	Toxiko- kinetik
Arzneimittel (Mensch)	×	×	○	○	×	●	×
Arzneimittel (Tier)	×	○	○	○	●	●	×
Pestizide	×	○	○	×	●	○	×
Chemikalien	×	○	○	×	●	○	○
Nahrungsmittelzusätze	×	×	○	●	●	●	×
Kosmetik	×	○	●	×	●	●	○
Zeichenerklärung: × Routineuntersuchung	○ Teilweise erforderlich ● Selten gefordert	¹⁾ Chronische Studien können bis zu einem Jahr ausgedehnt werden. ²⁾ Zwei oder mehr unabhängige Tests werden im Allgemeinen gefordert.					

position 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 Cad-

mium, 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 Tetrachlorkohlen-

stoff appliziert, wird die Hepatotoxizität des letzteren ganz erheblich gesteigert. Die Interaktion zwischen einem toxischen Agens und einem so genannten 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 *funktionellen 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 denselben 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“ (Industrieruß) 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 Prüfvorschriften 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 wohl tut.“ 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. 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 krank machender Dosis unter Umständen viele Zehnerpotenzen liegen. Ohne eine derartige quantitative Wirkungsbetrachtung 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 Substanzen ausgesetzt wird. Dabei ist die Basis in der Toxikologie der Tierversuch, um prädiktiv im Sinne des vorbeugenden Gesundheitsschutzes ein Gefahrenpotenzial aufzeigen zu können. So genannte 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 klar gemacht, 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 – 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 so genannte (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 akzidentiellen 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 so genannte 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-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 so genannter nicht-genotoxischer 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 Interspezies-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 so 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 intensiven 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, Harald Derendorf und Burckhard Fichtl

4.1 Einführung

Die Wirkungen eines Fremdstoffes im Organismus von Mensch und Tier werden durch seine pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften bestimmt. Die Pharmakodynamik (griech. φάρμακον = Heilmittel; δύναμις = 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. κινεῖν = 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 Jahren 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

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) beschreiben. Unter Umständen muss es aus einer Matrix oder einer Wirkstoffzubereitung erst freigesetzt werden (**L**iberation). Sofern es nicht direkt ins Blut injiziert wird, muss es zunächst resorbiert werden (**A**bsorption; z. B. aus der Gastrointestinalflüssigkeit, einem intramuskulären oder subkutanen Depot). Nachdem das Pharmakon in das Blut gelangt ist, wird es mit dem Blutstrom in die Gewebe verteilt (**D**istribution). Die meisten Fremdstoffe werden – in unterschiedlichem Ausmaß – reversibel an Plasmaproteine und Gewebestandteile gebunden. Sie können durch den Stoffwechsel verändert werden (**M**etabolismus) und werden schließ-

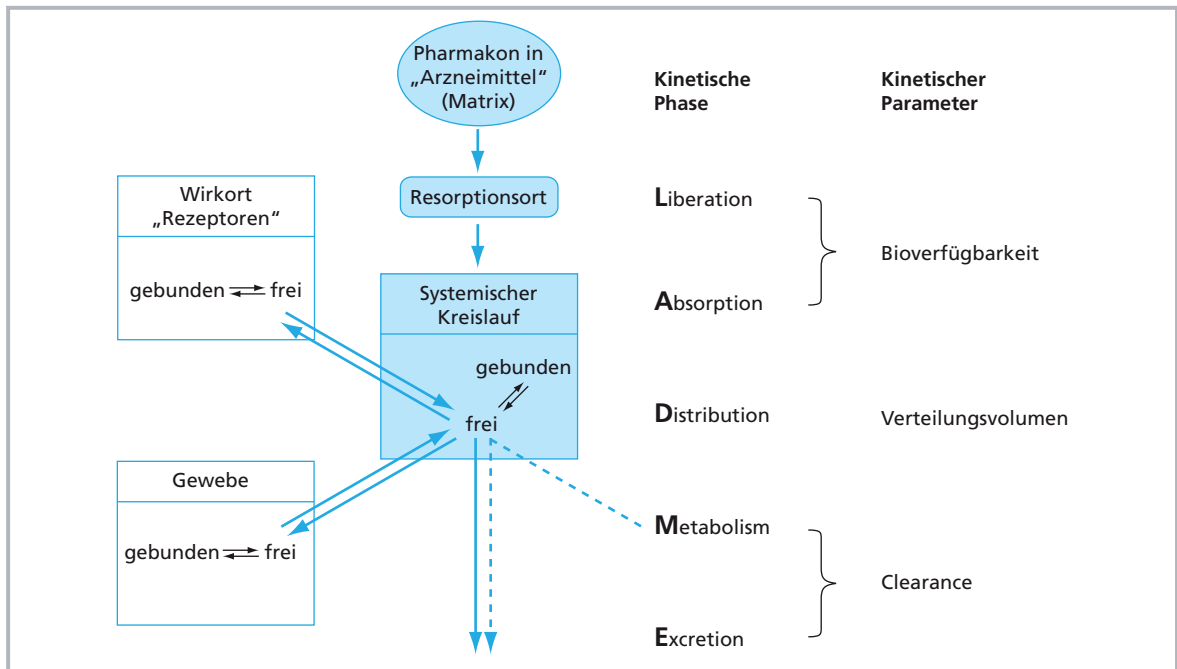


Abb. 4.1: Schematische Darstellung des Schicksals eines Fremdstoffs im Organismus (sog. LADME-Schema).

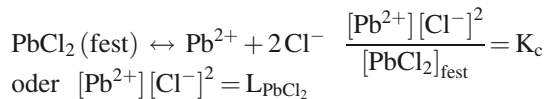
lich – unverändert oder als Metabolite – aus dem Körper wieder ausgeschieden (Exkretion). Für die Einzelheiten der komplexen Vorgänge, die im LADME-Schema zusammengefasst sind, muss auf die Lehrbücher der Pharmakologie verwiesen werden. Ein Aspekt, der in solchen Darstellungen meist zu kurz kommt, soll 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.

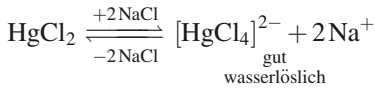
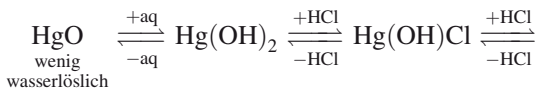
Wasserlöslichkeit bezeichnet die Löslichkeit eines (Fest-)Stoffs in Wasser und wird in g/100 ml (präzise: g/100 g Wasser) oder mol/l angegeben.

Bei schwer löslichen Salzen wie Blei(II)chlorid (PbCl_2) ist die Angabe des Löslichkeitsprodukts L üblich, das sich aus der Gleichgewichtsbetrachtung zwischen der flüssigen Phase und dem ungelösten Bodensatz (PbCl_2 (fest)) der Salzlösung ergibt, z. B.



In der Literatur wird häufig der negative dekadische Logarithmus (pL) des Löslichkeitsprodukts angegeben. Einige Beispiele sind in Tabelle 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 (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:



Mangelnde Wasserlöslichkeit („wasserunlöslich“) impliziert keineswegs, dass ein solcher Stoff dann gut lipidlöslich ist und Lipidmembranen leicht passieren kann. So ist z.B. das wasserunlösliche Quecksilberselenid 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 Dipol-

moment gegen „0“ geht (dabei können einzelne Bindungen oder funktionelle Gruppen durchaus asymmetrische Ladungsverteilung zeigen, z.B. beim 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, Komplexierung, 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 ($\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$) und einer organischen (C_{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 Wechselwirkun-

Tab. 4.2: Löslichkeitsprodukte ausgewählter Salze (angegeben als pL-Werte bei Raumtemperatur).

Zum Verständnis sei das Beispiel Fe(OH)_3 ausgeführt: die Tabelle gibt einen pL-Wert von 37,3 an, also $L_{\text{Fe(OH)}_3} = 10^{-37,3}$.

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

Mit $x = [\text{Fe}^{3+}]$ und $y = [\text{OH}^-]$ wird die Konzentration an freiem 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 Fe^{3+} -Ion 3 Hydroxidionen in der Lösung erscheinen, also

$y = 3x$. Aus der Gleichung $x(3x)^3 = 27x^4 = L_{\text{Fe(OH)}_3} = 10^{-37,3}$ folgt für x der Wert $\sqrt[4]{\frac{10^{-37,3}}{27}} \approx 2 \cdot 10^{-10}$, entsprechend einer Fe^{3+} -Konzentration von rund 0,2 nmol/l.

Salz (Trivial- od. Mineralname)	Formel	pL	Vorkommen bzw. Verwendung
Lithiumcarbonat	Li_2CO_3	2,77	Antidepressivum
Calciumsulfat (Gips)	CaSO_4	4,62	Füllstoff
Bleichlorid	PbCl_2	4,80	obsolet in Schilderfarben (Turners Gelb)
Bariumsulfat (Schwerspat)	BaSO_4	8,82	Röntgenkontrastmittel
Calciumfluorid (Flussspat)	CaF_2	9,77	Prismenmaterial
Silberbromid	AgBr	12,3	Fotografische Emulsionen
Quecksilber(I)chlorid (Kalomel)	Hg_2Cl_2	17,7	Obsolet als Abführmittel
Zinksulfid (Zinkblende)	ZnS	23,9	Leuchtschirme
Eisen(III)hydroxid	Fe(OH)_3	37,3	Rost
Quecksilbersulfid (Zinnober)	HgS	53,8	Rotes Pigment

gen (mit lipophilen Stoffen) auszuüben. Entscheidend 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 Tabelle 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 Lösungsmittelmolekülen 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 sog. linearen freien Energiebeziehungen (LFER) oder der linearen Solvationsenergiebeziehungen (LSER). Dabei wird der Vorgang der Solvation oder auch des Phasentransfers als Folge dreier 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:

$$\log S = c + rR_2 + s\pi_2 + a \sum \alpha_2^H + b \sum \beta_2^H + vV_x$$

Die Deskriptoren R_2 , π_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 sog. 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

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

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.

$$A = V \cdot C \quad (\text{Gl. 1})$$

bzw.

$$V = \frac{A}{C} \quad (\text{Gl. 2})$$

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 Tabelle 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 etwa 3 l, entsprechend 0,04 l/kg Körpergewicht. Die meisten Xenobiotika können sich aber zumindest im Extrazellulärraum verteilen, dessen Volumen etwa 15 l bzw. 0,2 l/kg beträgt. Das gesamte Körperwasser beträgt rund 42 l oder 0,6 l/kg. Wie die Daten aus Tabelle 4.4 zeigen, kann das berechnete Verteilungsvolumen diese Werte erheblich übersteigen. Chlorpromazin hat z.B. ein Verteilungsvolumen von 20 l/kg, d.h. 140 l bei einem Körpergewicht von 70 kg.

Dies erklärt sich dadurch, dass sich Fremdstoffe nicht gleichmäßig im Körper verteilen. Wenn z.B. ein erheblicher Anteil einer Dosis im Gewebe gebunden oder vom Fettgewebe aufgenommen wird, ist die resultierende Plasmakonzentration viel kleiner, als zu erwarten wäre, wenn sich der Fremdstoff

8 Chemische Kanzerogenese

Michael Schwarz, Albert Braeuning, Hans Marquardt und Rolf Schulte-Hermann¹

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 210.000 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.

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 dagegen 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 (As_4S_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

¹ Das folgende Kapitel basiert auf der vorigen 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.

Nonnen, der englische Arzt, Botaniker und Schriftsteller 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 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 ubiquitär 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 Chemikararbeitern 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* 122.000 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, Folsäure schützt vor Dickdarmkrebs), 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 diverser Gene mittels *Array*-Techniken bieten die Möglichkeit, in der Zukunft individualisierte Risikoprofile zu erstellen.

Die Daten zur Tumorinzidenz 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 europäisch-

stämmigen 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 Immunfunktionen 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 Tumorinzidenz 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 Nikotinkretion, höhere Cytochrom P450-Aktivität (wichtig für die metabolische Aktivierung kanzerogener Substanzen im Tabakrauch) und höhere DNA-Adduktgehalte in der Lunge beobachtet.

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

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

Tab. 8.2: Substanzen, Mischungen, Arzneimittel, biologische und physikalische Faktoren mit **wahrscheinlich** humankanzerogener Wirkung (IARC Gruppe 2A).

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-Methoxyypsoralen
Dimethylsulfat	Phenacetin
Epichlorhydrin	Procarbazinehydrochlorid
Ethylendibromid	Teniposid
N-Ethyl-N-nitrosoharnstoff	
Formaldehyd	
Glycidol	
IQ (2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]chinolin)	
4,4'-Methylenbis(2-chloroanilin) (MOCA)	
Methylmethansulfonat	
N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG)	
N-Methyl-N-nitrosoharnstoff	
Nitrogen mustard	
N-Nitrosodiethylamin	
N-Nitrosodimethylamin	
Styrol-7,8-oxid	
Tetrachlorethylen	
ortho-Toluidin	
Trichlorethylen	
1,2,3-Trichloropropan	
Tris(2,3-dibromopropyl)-phosphat	
Vinylbromid	
Vinylfluorid	
Mischungen	Biologische und physikalische Faktoren
Kreosot (aus Kohlenteer)	<i>Clonorchis sinensis</i>
Diesel-Abgas	Human papilloma-Virus Typ 31
Heißer Mate-Tee	Human papilloma-Virus Typ 33
Polychlorierte Biphenyle	Kaposi's sarcoma herpesvirus/human herpesvirus 8
	UV-Strahlung A
	UV-Strahlung B
	UV-Strahlung C

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*), Melanom (*CDK4*) und für Brust- und Ovarialkrebs (*BRCA1*, *BRCA2*) prädisponieren. Insgesamt gesehen sind diese genetisch bedingten Krebsformen aber selten, 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 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 Tumorate erhöhen. Über 500 chemische Substanzen hat-

Tab. 8.3: Klassifizierung von Humankanzerogenen.

IARC (International Agency for Research on Cancer) der WHO	
Group 1	Carcinogenic to humans
Group 2A	Probably carcinogenic to humans
Group 2B	Possibly carcinogenic to humans
Group 3	Not classifiable
Group 4	Probably not carcinogenic to humans
MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft	
Kategorie 1	Nachgewiesen kanzerogen im Menschen
Kategorie 2	Wahrscheinlich kanzerogen im Menschen
Kategorie 3A	Keine Einstufung (Datenmangel)
Kategorie 3B	Verdachtstoffe, keine Einordnung in andere Kategorie möglich
Kategorie 4	Nicht-genotoxischer Wirkmechanismus
Kategorie 5	Genotoxisch mit geringer Wirkungsstärke
Europäische Union	
Kategorie 1	Nachgewiesen kanzerogen im Menschen
Kategorie 2	Wahrscheinlich kanzerogen im Menschen
Kategorie 3	Möglicherweise kanzerogen im Menschen

ten bereits bis 1962 tierexperimentell kanzerogenes Potential gezeigt. Eine Auswahl der von der *International Agency for Research on Cancer* (IARC) der WHO als nachgewiesen oder wahrscheinlich humankanzerogen eingestuften Substanzen findet sich in den Tabellen 8.1 und 8.2. Tabelle 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 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 As-

25 Kohlenwasserstoffe

Albrecht Seidel, Pablo Steinberg, Klaus Appel, Alfonso Lampen,
Hermann M. Bolt und Günter Koss[†]

25.1 Aromatische Kohlenwasserstoffe

25.1.1 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 2009 etwa 1,65 Mio. t. 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 aus Substanzen biologischer Bedeutung (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 kontinuierlicher 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 $250 \mu\text{g}/\text{Tag}$ 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. Bei 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 $7,4 \text{ l}/\text{min}$) 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 $43 \text{ l}/\text{min}$) $4,2 \text{ mg}$ 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 $1,5 \text{ mg}/\text{kg}$ ^{14}C -Benzol (entsprechend $16 \text{ mg}/\text{m}^3$ Luft, 6 h eingeatmet) findet sich beim Versuchstier Radioaktivität in Leber, Niere, Blut, Knochenmark, Nasen- und Rachenhöhlen sowie in Zymbal- und Brustdrüse. Bei Erhöhung der Dosis

Tab. 25.1: Gemessene Benzolkonzentration in Blut und Gewebe und berechnete Benzolkonzentration im Fett dieser Gewebe von Ratten nach einer 6-h-Exposition gegenüber 1,62 g Benzol pro m³ 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

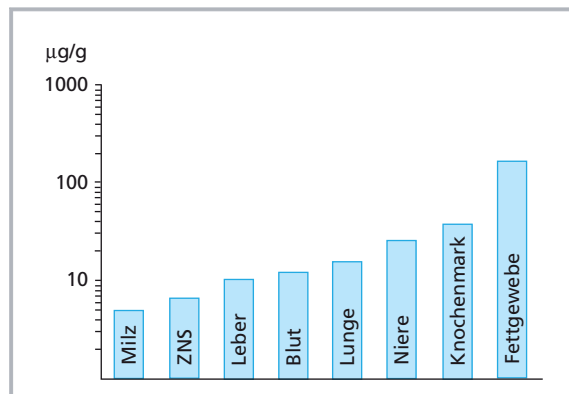


Abb. 25.1: Benzolkonzentrationen im Fließgleichgewicht bei einer 6-h-Exposition von Ratten gegenüber 1,62 g Benzol pro m³ Luft. Die Konzentrationen sind in µg Benzol/g Frischgewicht angegeben (nach Rickert et al. 1979).

auf 15 mg/kg (entsprechend 160 mg/m³ 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. 25.1). Das Fettgewebe weist die höchste Konzentration und Speicherkapazität auf (Abb. 25.1). 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 Monoxygenasen (CYP, vorrangig CYP2E1) katalysieren die Addition eines Sauerstoffatoms an den Benzol-

ring. Das gebildete Arenoxid ist ein reaktives, kurzlebige Intermediärprodukt, das in einem tautomerem Gleichgewicht mit dem Oxepin existiert und sich nach Aufnahme hoher Benzoldosen nichtenzymatisch hauptsächlich in Phenol umlagert. Ein kleinerer Anteil des Arenoxids wird durch mikrosomale Epoxidhydrolase 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. 25.2). 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 zum kleineren Teil auch im Zielorgan der Benzoltoxizität, dem roten Knochenmark, werden die hydroxylierten Metaboliten in Glucuronide und Sulfatkonjugate umgewandelt.

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 H₂O₂ 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. „Oxidativer burst“ stimulierter menschlicher Leukozyten führt zur Umwandlung von Phenol in Reaktionsprodukte, die kovalent an zelluläre Strukturen binden. In *In-vitro*-Studien wurden Biphenole und 4,4'-Diphenochinon identifiziert. Katalase und Natriumazid unterbinden die Bildung derartiger Reaktionsprodukte vermutlich durch Entgiftung des H₂O₂ bzw. durch Hemmung der Myeloperoxidase. Die Bindung wird außerdem durch GSH und Ascorbinsäure unterbunden. Beide Faktoren haben die Eigenschaft eines Antioxidans,

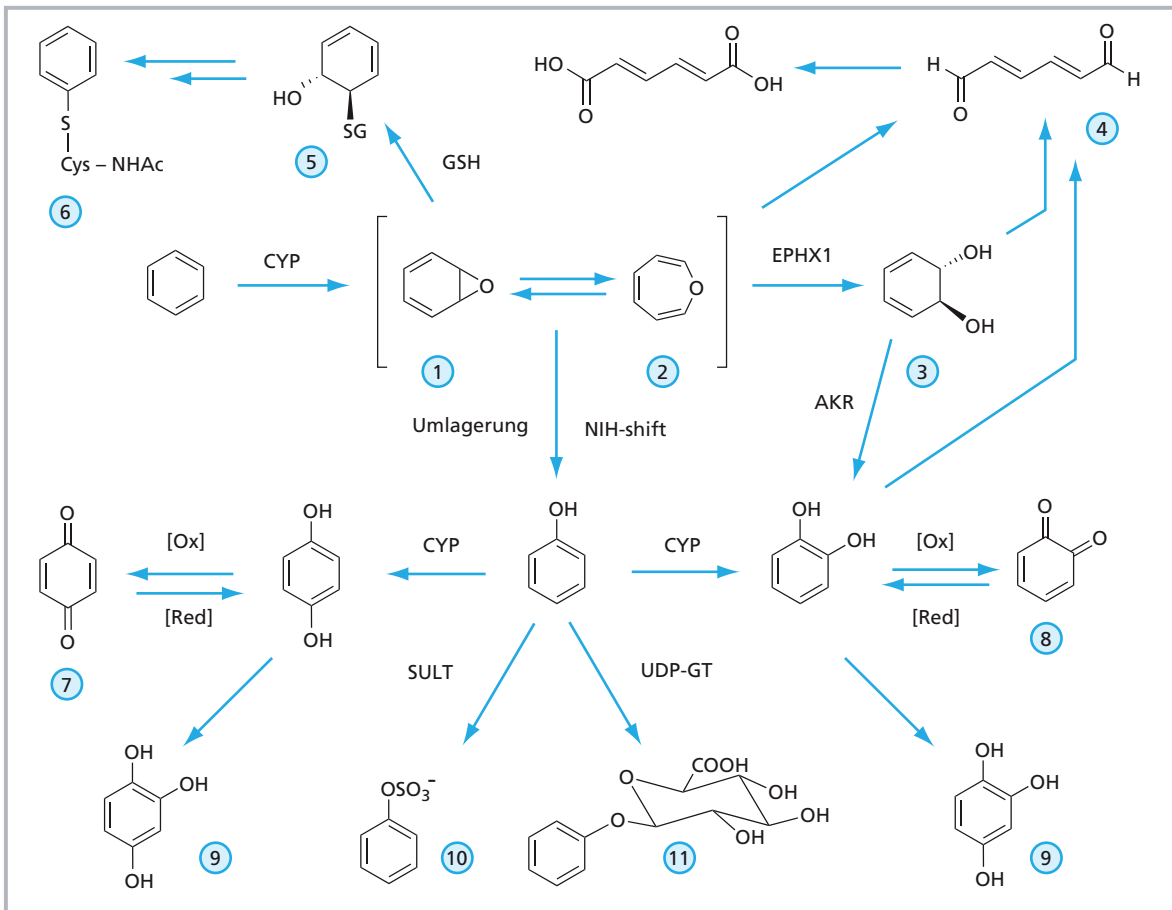


Abb. 25.2: Biotransformation von Benzol in der Leber des Säugetiers einschließlich reaktiver Intermediärprodukte und identifizierter Metaboliten. Wie am Beispiel des Phenols selbst gezeigt, werden phenolische Metaboliten in ausscheidbare Glucuronsäure- ⑩ und Schwefelsäurekonjugate ⑩ umgewandelt. Benzol wird besonders durch CYP2E1 zum Arenoxid ① oxidiert, das im tautomeren Gleichgewicht mit dem Oxepin ② steht und nichtenzymatisch in Phenol oder durch 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 Phenylmerkaptursäure 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 zeigen sich nach Inhalation von 16 mg Benzol/m³ Luft unverhältnismäßig hohe Konzentrationen an Hydrochinonkonjugaten und Muconsäure, während nach Inhalation von 1900 mg Benzol/m³ vermehrt GSH- und Phenylsulfatkonjugate nachweisbar sind.

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 Prostaglandinsynthese eine Rolle bei der Hydrochinon-Aktivierung. Die Beeinträchtigung der metabolischen Umwandlung von Benzol in der Leber durch andere Substanzen sowie eine partielle Hepatekto-

mie mindern das Ausmaß Benzol-induzierter Effekte. Toluol antagonisiert die hämatotoxischen und genotoxischen Effekte von Benzol durch kompetitive Hemmung mikrosomaler Biotransformationsprozesse. Andererseits zeigen Tierexperimente auch, dass die Zufuhr beider Substanzen zu größeren neurotoxischen Effekten (Konzentrationserhöhung bei biogenen Aminen in verschiedenen ZNS-Regionen) führen als die Zufuhr der einen oder der anderen Substanz allein. Ursache ist vermutlich die eingeschränkte Biotransformation, die sich daraus ergebende verlängerte Halbwertszeit und zunehmende

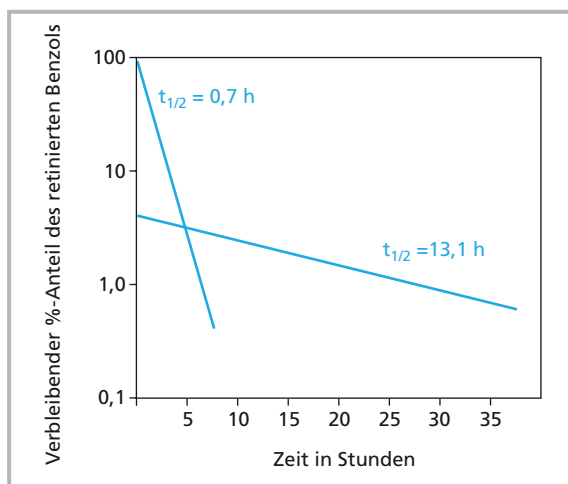


Abb. 25.3: Abnahme der von Ratten nach Beendigung der Exposition gegenüber Benzol (6 h, $1,62 \text{ g/m}^3$) retinierten Benzolmenge durch Abatmung (nach Rickert et al. 1979).

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 $t_{1/2} = 0,7 \text{ h}$. Das 2., so genannte tiefe Kompartiment aus Fettgewebe und Lipiden in verschiedenen Organen eliminiert Benzol mit einer Halbwertszeit von $t_{1/2} = 13,1 \text{ h}$.

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 ($157,8 \text{ mbar}$ bei $30 \text{ }^\circ\text{C}$) bestimmt. Die Eliminationshalbwertszeit der unveränderten Substanz in den Geweben der Ratte liegt zwischen $0,4\text{--}0,8 \text{ h}$ (Blut, Knochenmark, Leber, Lunge, Niere, Milz und ZNS) und $1,6 \text{ h}$ (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 zeigen sich mehrere Phasen mit zunehmender Halbwertszeit (Abb. 25.3). 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.

Tab. 25.2: Symptomatik einer schweren Benzolvergiftung.

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

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_2 in der abgeatmeten Luft und in metabolisierter Form in der Galle.

Akute und chronische Toxizität

Eine Benzolkonzentration von rund 2300 mg/m^3 Luft führt nach $30\text{--}60 \text{ min}$ zur Bewusstlosigkeit. $65\ 000 \text{ mg/m}^3$ Luft können bereits nach $5\text{--}10 \text{ min}$ 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. 25.2). In deren Verlauf kann ein Blutgehalt von $1\text{--}20 \text{ mg Benzol/l}$ auftreten. Mikroskopisch erkennbare Veränderungen des Blutbildes sind dabei nicht zu erwarten (kurze Expositions-dauer). Bei Aufnahme 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. 25.3).

Kasuistiken aus dem gewerblichen Bereich belegen bei längerfristiger Exposition benzolinduzierte Hämopathien mit unterschiedlichem Schweregrad und Verlauf. Die diagnostischen Kriterien überlappen sich und können zeitbedingten faktischen Än-

Tab. 25.3: Hämatopoetische Störungen nach chronischer Benzol-Exposition.

Benzol-induzierte Veränderungen des		
Erythropoetischen Systems	Leukopoetischen Systems	Thrombopoetischen Systems
Anämie (aplast.)	Neutropenie	Thrombozytopenie
Erythroblastische Myelose, akute Erythämie	Leukopenie Leukozytose Leukose (akute myelogene, akute myeloblastische, chronische myeloische, chronische lymphatische) Lymphozytose	
	Granulothrombopenien	

derungen unterliegen. Als folgenschwere Zeichen der Benzolvergiftung werden Panmyelophthise (Aplastisches Syndrom), Panmyelopathie und Panzytopenie sowie isolierte Zytopenien der drei hämatopoetischen Teilbereiche beschrieben. Die Unterfunktion des 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, der 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 Blut bildenden 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/m³ 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/m³. In einem Fall (chronische Leukose) wurde der untere Konzentrationsbereich mit 52 mg/m³ angegeben.

Bei ausreichend hoher Benzolexposition von Versuchstieren (Ratte, Maus) zeigen sich Verzögerungen im Zellzyklus 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 Stammzellenproliferation 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 Stammzellenpools (colony forming unit stem cell) führen kann. Knochenmarkmakrophagen, die durch Produktion hämatopoetischer Wachstumsfaktoren (Interleukin 1 und 6, Erythropoetin) Stammzellenproliferation auslösen können, werden als Zielzellen myelotoxischer Effekte des Hydrochinons und anderer Benzolmetaboliten angesehen.

In-vitro-Studien an Knochenmarkszellen von Mäusestämmen unterschiedlicher Empfindlichkeit gegenüber Benzol (Atemluft) belegen eine hohe zytotoxische Wirksamkeit von Benzochinon und Hydrochinon gegenüber einer frühen Vorstufe der Erythrozyten (colony forming unit-erythroid [CFU-e]). 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 Schwangerschaft führt bei Mäusen zu Gaumenspalten und Kiefermissbildungen. Sechstündige Expositionen vom 6. bis zum 15. Tag der Schwangerschaft gegenüber 950 bzw. 6900 mg/m³ Luft verursachen bei Ratten eine verzögerte Ossifikation, wovon weibliche Feten in größerem Ausmaß betroffen sind als männliche Feten. Diese Effekte wurden nicht beobachtet, wenn die Tiere gegenüber etwa 320 mg/m³ exponiert waren. In den Keimzellen männlicher Tiere ruft Benzol nach einmaliger oraler Dosis (1 ml/kg) clastogene Veränderungen hervor. Trotz teratogener Eigenschaft gibt es keinen Hinweis auf einen Einfluss des Benzols

auf die Zahl der Implantationen und Lebendgeburten.

Bei Exposition gegenüber 6900 mg/m^3 (6 Stunden täglich vom 6. bis zum 15. Tag der Schwangerschaft) sind Gewicht und Länge der Feten stark beeinträchtigt. Diese Beeinträchtigungen treten nicht bei Konzentrationen von 950 mg/m^3 Luft und weniger auf. Es ist ungeklärt, ob die fetotoxischen Effekte durch eine reduzierte Futteraufnahme bei den Muttertieren verursacht werden.

— Mutagenität

Durch 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 Benzolexposition 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 und Schwesterchromatid austausch (SCE) in peripheren Lymphozyten und in Knochenmarkszellen 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 schwangerer Tiere) eher resistent sind. Menschliche periphere Lymphozyten reagieren *in vivo* und *in vitro* mit Schwesterchromatid austausch (SCE) und anderen Chromosomenaberrationen auf eine Benzolexposition. Sowohl Phenol, Katechol, Hydrochinon und 1,2,4-Trihydroxybenzol sowie *p*-Benzochinon induzieren in isolierten peripheren menschlichen Lymphozyten das Auftreten von Schwesterchromatid austausch (SCE). Dieser Effekt wird durch Zugabe von GSH verhindert.

— Kanzerogenität

Aus Beobachtungen am Menschen ergaben sich erste Hinweise auf leukämogene Eigenschaften. 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. 25.4). 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 Komplexität 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 zum Rezeptor blockiert werden. Ebenfalls denkbar ist die durch Benzol oder seine Umwandlungsprodukte stimulierte Übertragung intrazellulärer Botenstoffe auf den Zellkern, wodurch Proliferation 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 gap junction-Bildung in Zielzellen durch Phenol sein, das Promotor-Eigenschaften besitzt. Benzol-induzierte Effekte sind in Tabelle 25.5 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 verabfolgt werden, und von lediglich 15%, 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^3 Benzol während des Ar-

Tab. 25.4: 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

Tab. 25.5: Effekte und Folgeerscheinungen im benzolexponierten Organismus.

Benzol-induzierte Kanzerogenese und Leukämogenese – Hypothetisch	
Effekt	Folgeerscheinungen
DNA-Adduktbildung	Initiation
Zytotoxischer Schaden an teildifferenzierten Knochenmarkszellen	Kompensatorische Stammzellenproliferation
Zytotoxischer Schaden an Knochenmarkstroma und Makrophagen	Beeinträchtigung der Stammzellenproliferation 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

beitslebens 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^3 mit 1–32 Leukämiefällen pro 1 Million Personen angegeben.

Immuntoxizität

Im Tierexperiment zeigen sich eine Hemmung der Reifung und Proliferation von B-Lymphozytenstufen und eine Abnahme der Leukozyten sowie der B- und T-Lymphozytenzahl in Knochenmark, Milz und Thymus. Die Abnahme der B-Lymphozyten ist dosisabhängig und drastischer als die Abnahme der T-Lymphozyten. Ebenfalls dosisabhängig wird das relative Gewicht von Thymus und Milz reduziert. Vermutlich blockiert p-Benzochinon durch seine Reaktion mit SH-Gruppen des Tubulins die Mitose der Lymphozyten. 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.

25.1.2 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 2009 etwa 0,69 Mio. t Toluol produziert. Es ist Ausgangsstoff bei der Synthese zahlreicher organischer Verbindungen. Hauptemittenten sind Kraftfahrzeuge, Farb- und Deckanstriche (auch Innenraum), großflächig aufgebrachte Klebstoffe (auch Innenraum), Mineralölindustrie, industrielle Toluolverwendung und Holzfeuer.

Zunehmende Bedeutung hat Toluol in den letzten Jahren aufgrund seiner Funktion als Benzolersatz (z. B. Lösemittel) erhalten. Immissionskonzentrationen in Ballungsgebieten liegen bei $0,08 \text{ mg/m}^3$ und in Reinluftgebieten bei $0,01 \text{ mg/m}^3$ und geringeren Werten. Im Innenraumbereich können Konzentrationen von 0,1 bis $0,2 \text{ mg/m}^3$ und mehr 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

Resorption von Toluol 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 Herzaktivität, 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 Aktivität 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. 25.4) 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 der Benzo[a]pyrenmetabolisierung bei Ratten, wodurch es zu einer Steigerung der Benzo[a]pyrentoxizität kommt. Andererseits hemmt Ethanol die metabolische Umwandlung von Toluol, wie Untersuchungen an Druckern zeigen.

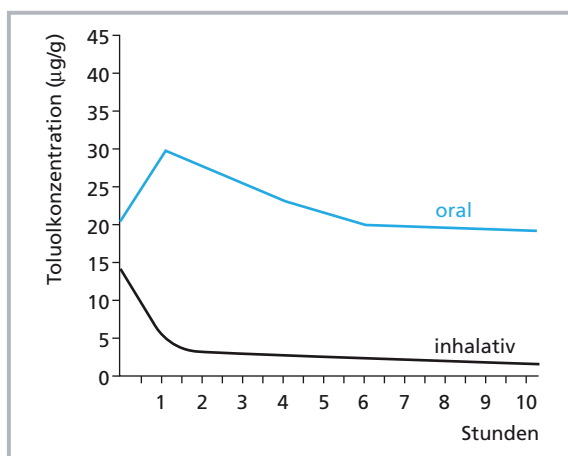


Abb. 25.5: Veränderung der Toluolkonzentration im Blut von Ratten nach einer halbstündigen Inhalation von 7600 mg/m^3 Toluol in der Luft und einmaliger oraler Gabe von 400 mg/kg Körpergewicht (Ameno et al. 1992).

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. 25.5). 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.

Akute und chronische Toxizität

Reizungen der Schleimhäute sowie narkotische und neurotoxische Effekte bestimmen das akute Vergiftungsbild (Tab. 25.6).

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

Tab. 25.6: 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 1985 a).

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 mg/m^3	Milde Rachen- und Augenreizung, verlängerte Reaktionsgeschwindigkeit, beeinträchtigte Wahrnehmung, Kopfschmerzen, Schwindelanfall
1125 mg/m^3	Beeinträchtigung der Koordination (Finger-Versuch, Finger-Nase-Versuch)
1500 mg/m^3	Rachen- und Augenreizung, Tränenfluss, Parästhesie, Verwirrtheit
$1875\text{--}2250 \text{ mg/m}^3$	Anorexie, taumelnder Gang, Übelkeit, Nervosität (hält bis zu 24 h nach Expositionsstopp an), Verlust des Erinnerungsvermögens
3000 mg/m^3	Mangel an Selbstkontrolle, extreme Nervosität, motorische Erschöpfung, Schlaflosigkeit (hält über mehrere Tage nach Expositionsstopp an)
15000 mg/m^3	Narkose, kann zum Tod führen

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 schlägt die WHO einen Leitwert von $7,5 \text{ mg Toluol/m}^3$ Luft für die Allgemeinbevölkerung vor.

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 Schwangerschaft gegenüber $6000 \text{ mg Toluol/m}^3$ Luft exponiert wurden, ergaben sich keine Anhaltspunkte für teratogene Eigenschaften des Toluols.

Bei $6000 \text{ mg Toluol/m}^3$ täglich während der gesamten Schwangerschaft sterben bei Ratten ca 20% der Embryonen ab. Bei Kaninchen, die während des 6. bis 20. Tages der Schwangerschaft gegenüber 1000 mg/m^3 Luft exponiert sind, kommt es zu Spontanaborten.

Bei Ratten, die 8 Stunden täglich vom 1. bis zum 21. Tag der Schwangerschaft gegenüber 1000 mg/m^3 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 Schwangerschaft 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 Fetalgewichtes bei Dosen von 430 und 870 mg/kg KG . Bei Kaninchen, die vom 6. bis zum 18. Tag nach der Insemination 6 h täglich einer Dosis von 113 bis 1875 mg/m^3 Toluol in der Luft ausgesetzt sind, zeigen sich keine fetalen Veränderungen (Weichteile, Skelettveränderungen), die nicht auch in Tieren auftreten, die gegenüber Toluol nicht exponiert sind. Daraus ist zu schließen, dass Toluol beim Kaninchen weder embryotoxische, fetotoxische noch

teratogene Eigenschaften bis zu einer Konzentration von 1875 mg/m^3 Toluol in der Luft hat. Dieser Wert wird daher als NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) 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 Salicylsäuregehaltes im Plasma zu sein.

Mutagenität und Kanzerogenität

Tests an verschiedenen *Salmonellatyphimurium*-Stämmen und an *Escherichia coli* ergeben keinen Hinweis auf genotoxische und mutagene Eigenschaften des Toluols.

Die kanzerogenen Eigenschaften inhalierten Toluols wurden in Ratten bis zu einer Konzentration von 1125 mg/m^3 Luft untersucht. Eine Zunahme neoplastischer Veränderungen wurde weder in den männlichen noch in den weiblichen Versuchstieren beobachtet. Nach oraler Zufuhr von $500 \text{ mg Toluol/kg KG}$ 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.

25.1.3 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 es sich 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 Ethyl-

benzol in Ethylphenole, Benzaldehyd, Acetophenon sowie m- und p-Nitroethylbenzol umgewandelt, wenn es mit OH-Radikalen reagiert, die bei der photolytischen Umsetzung von Stickstoffoxiden entstehen.

Haupteintragspfad für den Menschen ist die Luft, die in Ballungsgebieten bis zu 40 mg/m^3 und im Innenraum bis zu 100 mg/m^3 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 $22\text{--}33 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 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. 25.6). Ringoxidation hat mit 4% der Biotransformation 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^3 Luft führt zur Reizung der Augen, wobei sich eine Toleranz relativ rasch entwickelt. Bei 8800 mg/m^3 ist mit Tränenfluss, Reizung der Nasenschleimhaut und Schwindel und bei $22\,000 \text{ mg/m}^3$ mit nicht tolerabler Augen- und Nasenreizung zu rechnen. Systemische Vergiftungsbilder sind nicht bekannt.

$44\,000 \text{ mg/m}^3$ Luft sind nach wenigen Minuten und $22\,000 \text{ mg/m}^3$ nach 30–60 min tödlich für Meerschweinchen. Zeichen der Vergiftung sind pulmonales Ödem und generalisierte viszerale Hyperämie als Reaktion auf Entzündungsreize. Chronische Aufnahme von $1760\text{--}2640 \text{ mg/m}^3$ 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.

25.1.4 Xylol

In Handelsprodukten sind alle drei Isomere (Abb. 25.7), die auch Dimethylbenzol genannt werden, enthalten, wovon das meta-Xylol einen Anteil von 60–70% haben 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 2009 etwa 0,54 Mio. t 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 Farbanstriche, aber auch Klebstoffe. In Gegenwart von NO_x und UV-Licht werden 80–90% der von Kraftfahrzeugen emittierten Xylole (sowie 30% des Benzols, 68% des Toluols) innerhalb von 6 Stunden chemisch umgewandelt. Die Luft in Ballungsgebieten (Kfz-Verkehr) kann 15 mg/m^3 ortho- und $14\text{--}55 \text{ mg/m}^3$ meta- und para-Xylol (Jahresmittelwerte) enthalten. Im Innenraumbereich kann die Luft aufgrund von baulichen Maßnahmen (Hydrophobisierung der Außenwände) bis zu 300 mg/m^3 meta- und para-Xylol sowie bis zu 40 mg/m^3 ortho-Xylol enthalten. Die Geruchsschwelle liegt bei etwa 4 mg/m^3 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 $4,3 \text{ mg/cm}^2/\text{min}$. Die perkutane Aufnahme von Xylol aus der Gasphase ist vernachlässigbar gering. Die Verteilung in die Organe und Gewebe gleicht

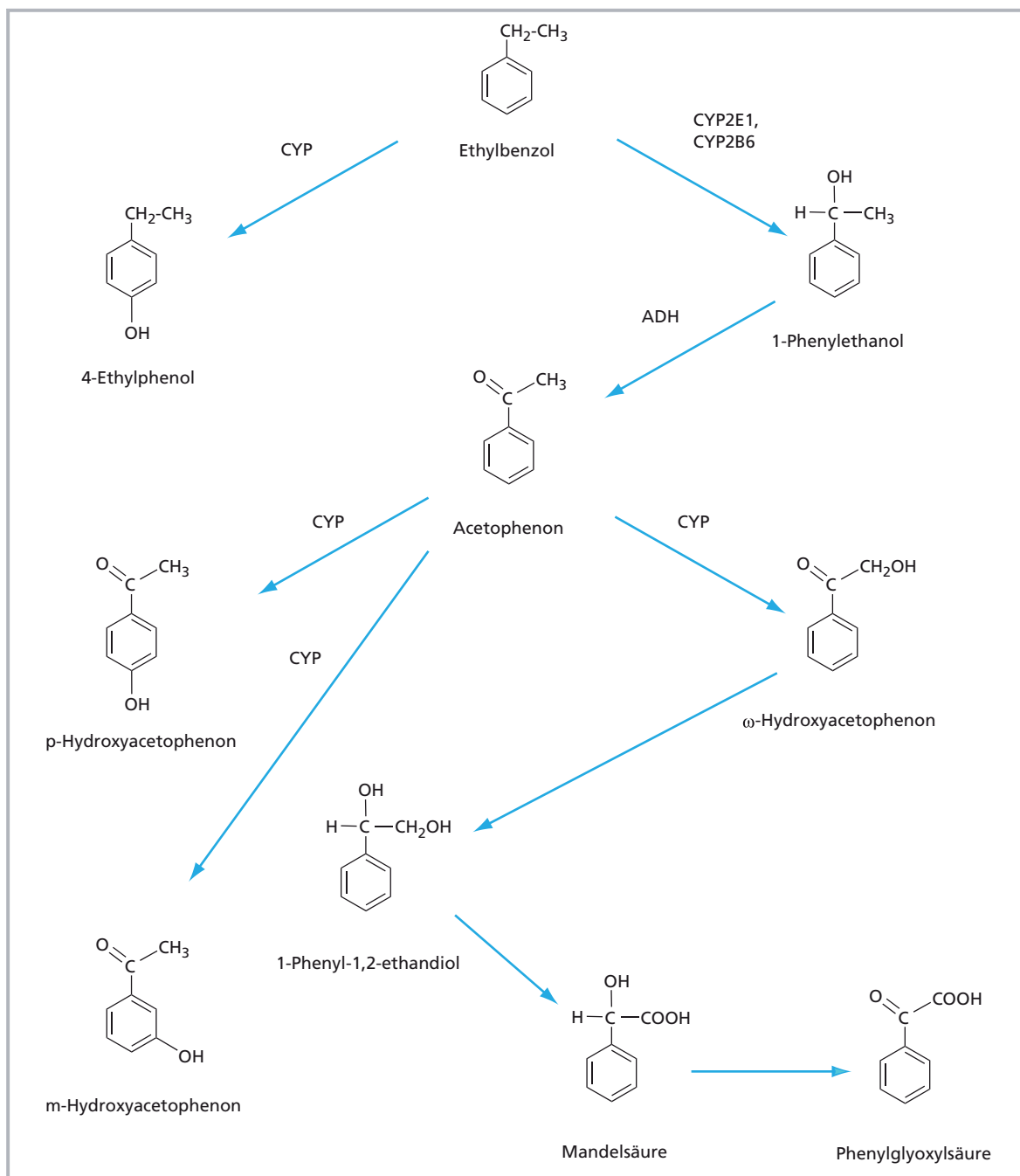


Abb. 25.6: Biotransformation von Ethylbenzol im Säugetier. Die aus den Metaboliten entstehenden Konjugate (Glucuronide, Sulfate, Hippursäure) sind nicht dargestellt; CYP = Cytochrome P450-abhängige Monooxygenase; ADH = Alkoholdehydrogenase. Urinalysen ergeben, dass 90 % des Ethylbenzols in Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure und 4 % in ringhydroxylierte Metaboliten umgewandelt werden. Rund 6 % sind nicht bekannte Glutathionkonjugate und unverändertes Ethylbenzol (Fishbein 1985).

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 anschließende Konjugation mit Glycin (Methylhippursäure). Auf diese Weise werden nahezu 95% aller drei Isomeren metabolisiert. Ringhydroxylierung und Konjugation mit Glucuronsäure haben einen Anteil von ca. 2%. 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 hat einen zweiphasigen Verlauf mit einer anfänglichen Halbwertszeit von 1–2 h und einer sich anschließenden Halbwertszeit von ca. 20 h.

Akute und chronische Toxizität

Bei akuter, höchstens 1–2 h anhaltender Exposition gegenüber einigen hundert Milligramm Xylol pro m^3 Luft kommt es zu Schläfrigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Konzentrationseinbuße und Schwindel. Bei chronischer Exposition gegenüber Xylol-Konzentrationen in der Luft von 1300 mg/m^3 machen sich Anzeichen einer Narkose sowie Funktionsstörungen der Leber, Nieren und der Herztätigkeit 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 $0,5 \text{ ml/kg}$ ortho-Xylol i. p. injiziert worden ist, wurde ein signifikant höherer Anteil an abnormen Spermatozoen beobachtet, wenn sie bei erhöhter Raumtemperatur ($30 \text{ }^\circ\text{C}$) gehalten wurden.

Spezielle Toxikologie

Reproduktionstoxizität

Die Exposition gegenüber 1500 mg/m^3 ortho-Xylol in der Luft vom 7. bis 14. Tag der Schwangerschaft führt bei Ratten zu verminderter Futteraufnahme mit der Folge einer verzögerten Entwicklung der Feten. Unter gleichen Bedingungen induzieren meta- und para-Xylol bei einer Konzentration von 3000 mg/m^3 das Auftreten überzähliger Rippen und ortho-Xylol Ossifikationsstörungen der Feten. Bei Mäusen zeigt sich eine Beeinträchtigung der fetalen

Entwicklung bereits bei 500 mg/m^3 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. Die Prüfung auf clastogene Effekte bei Ratten, die bis zu 18 Wochen gegenüber 1320 mg/m^3 Luft exponiert wurden, war negativ.

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

25.1.5 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. 25.8) 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 $0,85 \text{ Mio. t}$ Styrol produziert. Das gemeinsam mit Ethylbenzol

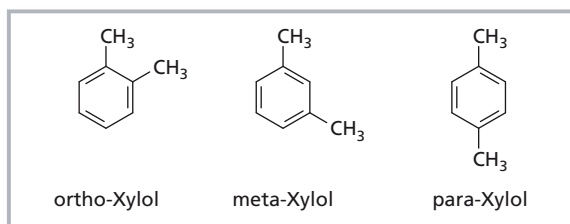


Abb. 25.7: Isomere des Xylols.

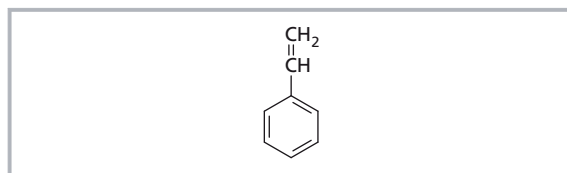


Abb. 25.8: Strukturformel von Styrol.

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 mg/m³. 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 mg/m³ 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 Monoxygenasesystem. 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 4–6 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 1–3-stündiger Exposition gegenüber 215,5–850 mg/m³ 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, 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 mg Mandelsäure/l Urin ausgeschieden wurden. Die daraus berechnete Luftkonzentration an Styrol lag zwischen 850 und 2215 mg/m³.

Die orale LD₅₀ bei der Ratte liegt zwischen 2000 und 5000 mg/kg. Der entsprechende Wert ist bei inhalativer Aufnahme 11 900 mg/kg (LC₅₀).

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/m³, 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/m³) beeinträchtigt die Körpergewichtsentwicklung und induziert eine Gewichtszunahme einzelner Organe bei der Ratte. Das Blutbild verändert sich nur geringfügig. Teratogene Eigenschaften sind nicht bekannt.

Mutagenität

Genotoxische Effekte (chromosomale Aberration, Schwesterchromatidaustausch, Mikronuklei) wurden an Lymphozyten von Arbeitern beobachtet, die ein halbes bis ein Jahr und länger Konzentrationen in einem Bereich von 23 mg/m³ bis über 3000 mg/m³ 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 zei-

gen sich genotoxische Effekte bei Verwendung von Styrol-7,8-oxid. In Säugetierzellsystemen *in vitro* wie *in vivo* 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 geben derzeit keine ausreichende Grundlage für eine Bewertung der kanzerogenen Eigenschaften des Styrols. 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 einem Schluss, dass dessen tumorogene Potenz im Vormagen das Resultat einer Tumorpromotion durch regenerative Hyperplasie ist.

25.2 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 Verkehrsmittel-Abgasen aus Ottokraftstoff, Diesel und Kerosin sowie in Mineralöl (Rohöl), Teer, Kreosot, Bitumen, Asphalt und in verwendetem 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 menschliche Aktivitäten, sondern auch natürliche Prozesse, wie Wald- und Steppenbrände (durch Blitzschlag, Selbstentzündung), 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. Messungen der Luftkonzentration beschränken sich zumeist auf Benzo[a]pyren als Leitsubstanz, obwohl bislang rund 500 PAK in der Luft nachgewiesen wurden (Abb. 25.9). Im städtischen Bereich können Konzentrationen an Benzo[a]pyren zwischen 1 und 10 ng/m³ Luft liegen. Für PAK liegen bisher noch keine verbindlichen Immissionsgrenzwerte vor. Die vierte Luftqualitäts-Tochterraichtlinie der Europäischen Union enthält einen Zielwert für Benzo[a]pyren von 1 ng/m³ als Jahresmittelwert. Dieser Zielwert soll ab dem Jahr 2012 eingehalten werden. In Reinluftgebieten wurden 1 ng/m³ und weniger festgestellt. Im Innenraum von Wohnungen mit offener Feuerstelle (Kamin) werden höhere Werte als in der städtischen Außenluft gemessen, und an hochbelasteten Arbeitsplätzen können bis zu 100 µg/m³ 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 und die Summe aus vier PAK (Benzo[b]fluoranthren, Benzo[k]fluoranthren, Indeno[1,2,3-*cd*]pyren, Benzo[ghi]perylen) darf 100 ng/l nicht überschreiten.

Bodenproben können unabhängig vom geologischen Alter allein an Benzo[a]pyren 0,8–4,3 mg/kg Boden (Trockengewicht) enthalten. In 74% der untersuchten landwirtschaftlich genutzten Böden (Bundesrepublik, alte Länder) wurden zwischen 50 und 500 mg/kg erfasst (sechs PAK: Tab. 25.7). Im Bereich von Altlasten und Altstandorten (Deponien, Metallhütten, Eisenbahnanlagen, Kokereien), von Verkehrswegen (Abgase, Asphalt-, Teer- und Reifenabrieb) sowie in Gebieten mit landwirtschaftlicher und gärtnerischer Nutzung nach Aufbringen von Klärschlamm, Müllkompost, natürlichem Dünger und Torf können Böden zwischen 1300 mg/kg (Landwirtschaft) und 650 000 mg/kg (Kokerei)

34 Fasern und Nanopartikel

Harald F. Krug, Günter Oberdörster und Hartwig Muhle

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. Eingatmete 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. 34.1), ist mit der Nanotechnologie als neuer Schlüsseltechnologie des 21sten 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

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

Tab. 34.1: Verschiedene Produkte mit Nanopartikeln.

Nanomaterial	Zeitraum der Einführung	Verwendungsbeispiele
Aerosil (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
Nanosilber	≈ 1900 Mittelalter und früher	Algizid, Bakterizid Glasfarbe Grün, Textilien
Nanogold	Mittelalter und früher	Glasfarbe Rot, Schwangerschaftstest, Schnelldiagnostika u.ä.

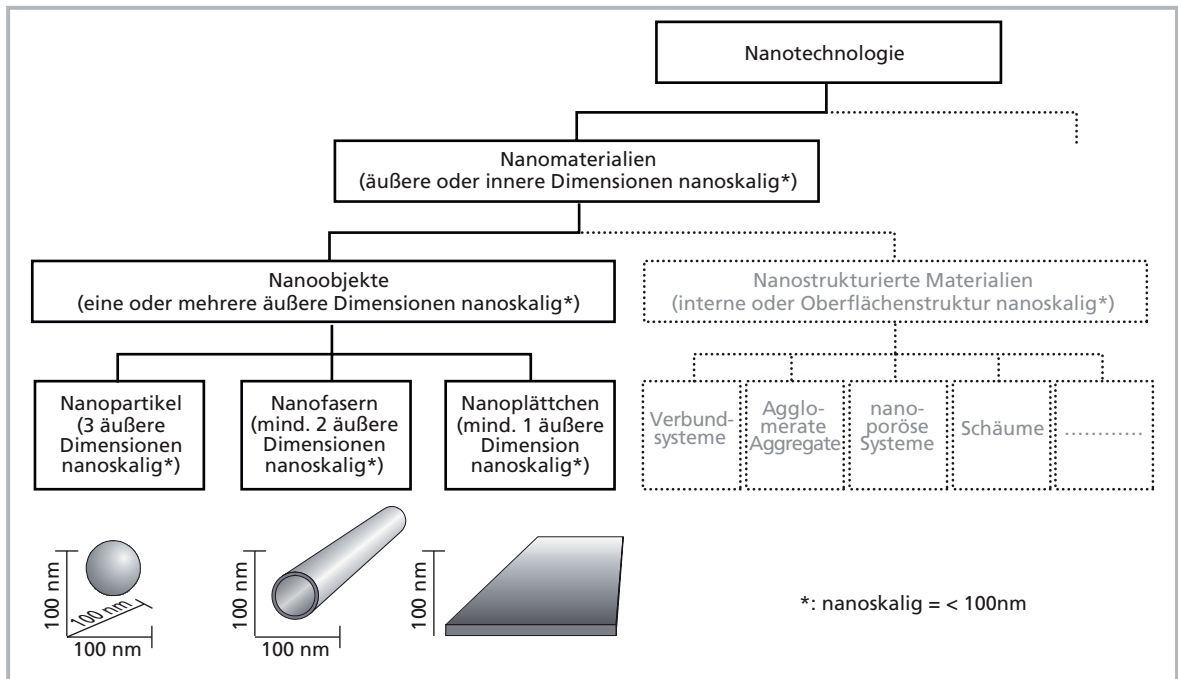


Abb. 34.1: Definition von Nanomaterialien und Nanoobjekten (aus: Krug & Wick, 2011).

< 3µm, einer Länge von > 5µm 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 Kommis-

sion (2011) sind Nanomaterialien nun, wie in der Abbildung dargestellt, definiert (Abb. 34.1).

34.1 Mineralische Fasern

Tab. 34.2: Übersicht über die bekanntesten anorganischen Fasern mit inhalierbaren Anteilen.

Natürliche Fasern	Künstliche Fasern
Asbeste Chrysotil Krokydolith Amosit Anthophyllit Aktinolith Tremolit	„Klassische“ künstliche Mineralfasern aus: Glas Stein Schlacke Al-Silikat („Keramikfasern“)
Erionit (Al-Silikat) Tonminerale Attapulgit (Mg-Al-Silikat) Sepiolith (Mg-Silikat) Wollastonit (Ca-Silikat)	Andere anorganische Fasern aus: Al-Oxid Quarz Gips Siliciumcarbid Siliciumnitrid Eisenoxidhydrat

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. 34.2). 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).

34.1.1 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 Serpentin 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 Nebenkomponente 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 Faser-aerosole 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 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 m^3 . Dieser Wert liegt an der Nachweis-

grenze 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.

34.1.2 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. 34.3), die z. B. unter dem Namen „Glaswolle“ firmieren. Daher können künstliche Mineralfasern im Hinblick auf ihre biologische Wirkung nicht pauschal beurteilt werden,

Tab. 34.3: 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 ₂	52–75	55–70	54–69	43–50	38–52	47–54	50–82	33–43
Al ₂ O ₃	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 ₂ O			0–16	1–3,5	0–1	< 1		
K ₂ O			0–15	0,5–2	0,3–2	< 1		
Na ₂ O + K ₂ O	0–21	12–20,5			0,3–3			1–10
B ₂ O ₃	0–24	0–12	4–11	< 1	< 1		< 1	
Fe ₂ O ₃ *)	0–5	0–5	0–0,4		0–5	0–1	< 1	
TiO ₂	0–12	< 1	0–8	0,5–3,5	0,3–1	0–2		0,5–3
ZrO ₂	1–18		0–4			0–17		
Al ₂ O ₃ + TiO ₂ + ZnO ₂							< 6	
P ₂ O ₅				< 1	0–0,5			
F ₂	0–5	0–1,5	0–2					
S					0–2			
SO ₃		0–0,5						
Li ₂ O		0–0,5						
FeO				3–8				3–9

*) Gesamter Eisengehalt berechnet als Fe₂O₃.

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 10⁵ bis 10⁶ kritischen Fasern pro m³. In Einzelfällen wurden jedoch auch mehr als 10⁷ Fasern pro m³ gemessen, beispielsweise

beim Abriss einer Ofenwandisolierung, die Keramikfasern enthielt. Durchschnittliche Werte für die Exposition bei einem 8-stündigen Arbeitstag liegen bei Glas- und Steinwollen bei weniger als 0,5 × 10⁶ Fasern pro m³.

In Innenräumen, deren Decken lose Glaswollen zur akustischen Dämmung enthalten, liegen die Faserkonzentrationen in der Regel unter der Nachweisgrenze von 100 Fasern pro m³. Bei handwerklichen Arbeiten an diesen Decken, wie etwa das Verlegen von elektrischen Kabeln, können jedoch Faserkonzentrationen von etwa 1000 pro m³ 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 künst-

liche 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.

34.1.3 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 so genannte Interzeption – bedingt durch Rotation um die Längsachse – und andere Mechanismen im Respirationstrakt abgeschieden werden (vgl. Kap. 16.5.2).

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 $> 5 \mu\text{m}$).

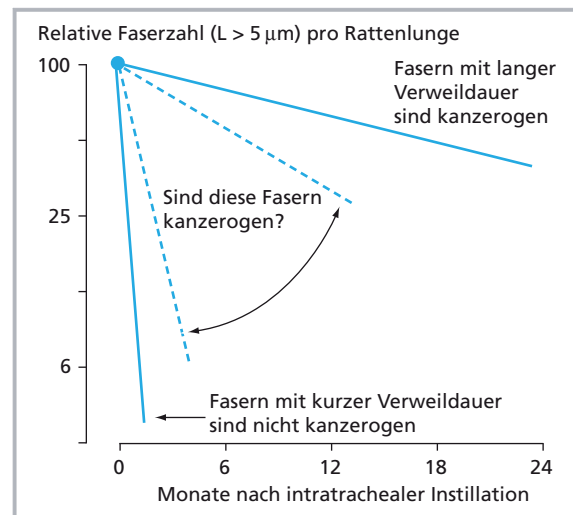


Abb. 34.2: Veranschaulichung des Verhältnisses von der Verweildauer der Fasern in der Lunge zu ihrer Kanzerogenität. Die Verweildauer ist abhängig von der Biobeständigkeit des Materials, Länge, Durchmesser, Zellkontakt und der retinierten Faserzahl.

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 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. 34.2). 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 Makropha-

gen und der Transport zu den zilierten Atemwegen, nimmt mit einer Faserlänge $> 10 \mu\text{m}$ stark ab. Die mucoziliäre 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 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 Krokylolithfasern 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 erheb-

liche 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.

34.1.4 Mechanismen der Fasertoxizität – das Faserparadigma

Eingeatmete Fasern können fibrogene und kanzerogene Wirkungen entfalten. Die Abbildung 34.3 zeigt eine schematische Übersicht über die Mechanismen der faserinduzierten Lungenerkrankungen. Dazu gehören die Lungenfibrose, das Bronchialkarzinom (beachte: im Versuchstier Ratte findet man

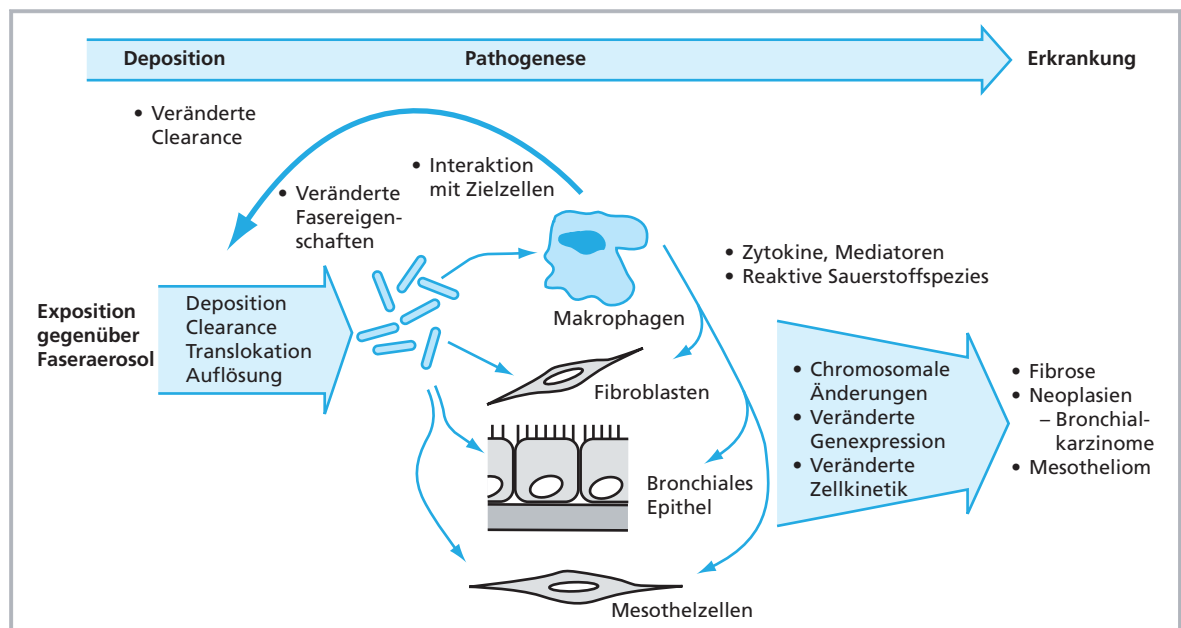


Abb. 34.3: Schematische Darstellung der Mechanismen für faserinduzierte Erkrankungen (nach McCleilan und Hesterberg 1994).

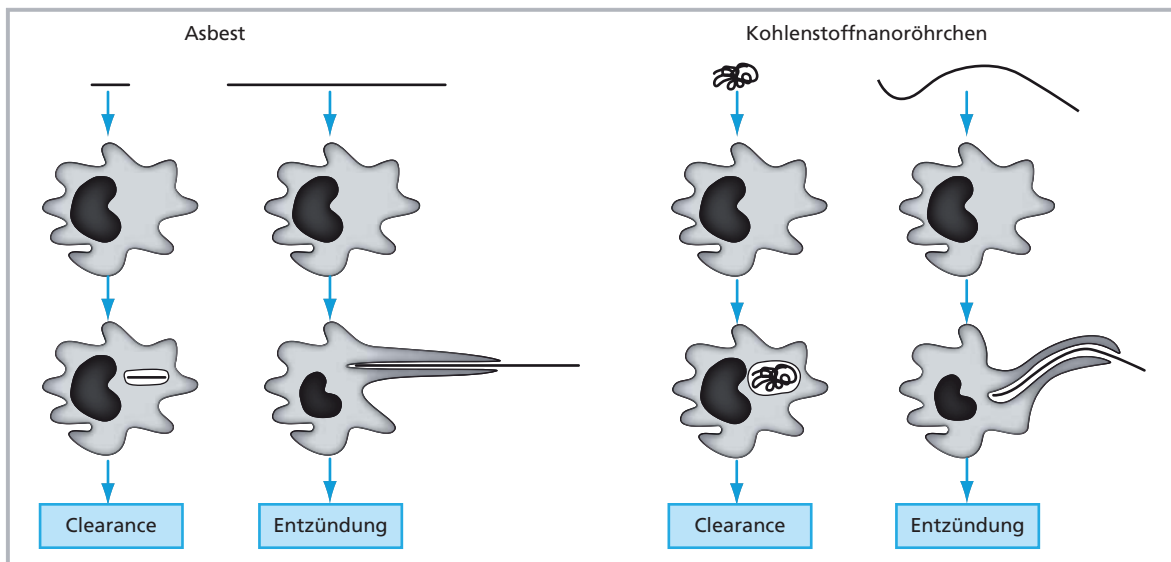


Abb. 34.4: Schematische Darstellung der „frustrierten Phagozytose“ (nach Donaldson et al., 2010)

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 (siehe vorheriges Kapitel), 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 hauptsächlichsten Zielzellen der Eliminierung von 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. 34.4).

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 Mak-

rophagen, 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 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 m–10 µm groß sind, wurden von N.S. Wang in 1975 erstmals be-

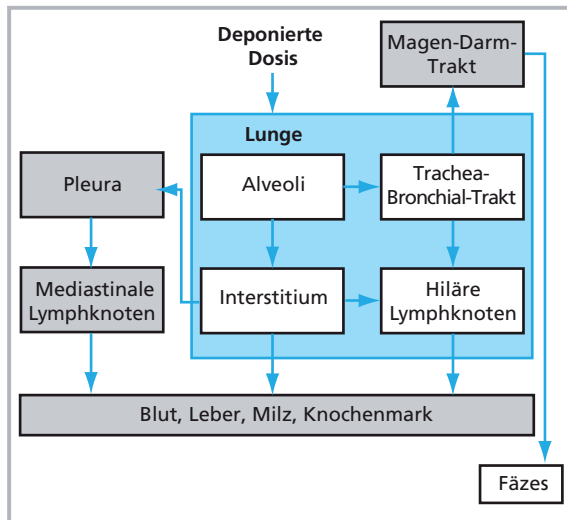


Abb. 34.5: Biokinetik von Fasern in der Lunge (nach Kümpel, 2000 und Mühlfeld et al., 2008).

schrieben. Ebenfalls recht früh wurde die Akkumulation von langen Asbestfasern an diesen Stomata beschrieben, die eine nachfolgende Entzündung mit Zellwachstum und Granulombildung hervorriefen. In Abbildung 34.5 wird schematisch die Translokation der Fasern aufgezeigt. Es 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 μm sind, keine Bedeutung bei einer möglichen Krebsentstehung haben (Abb. 34.6). Die weitergehenden Diskussionen zu diesem Themenkreis ergaben zusätzlich das wichtige Resultat, dass es längenabhängig bei den biopersistenten Fasern mit Bezug zur mesothelialen Tumorerzeugung 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 μm 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, so dass chronische Effekte, die auf die Biopersistenz der Fasern zurückzuführen sind, nicht erfasst werden; Clearance-Phänomene bleiben gänzlich unberücksichtigt; die fehlende Interaktion

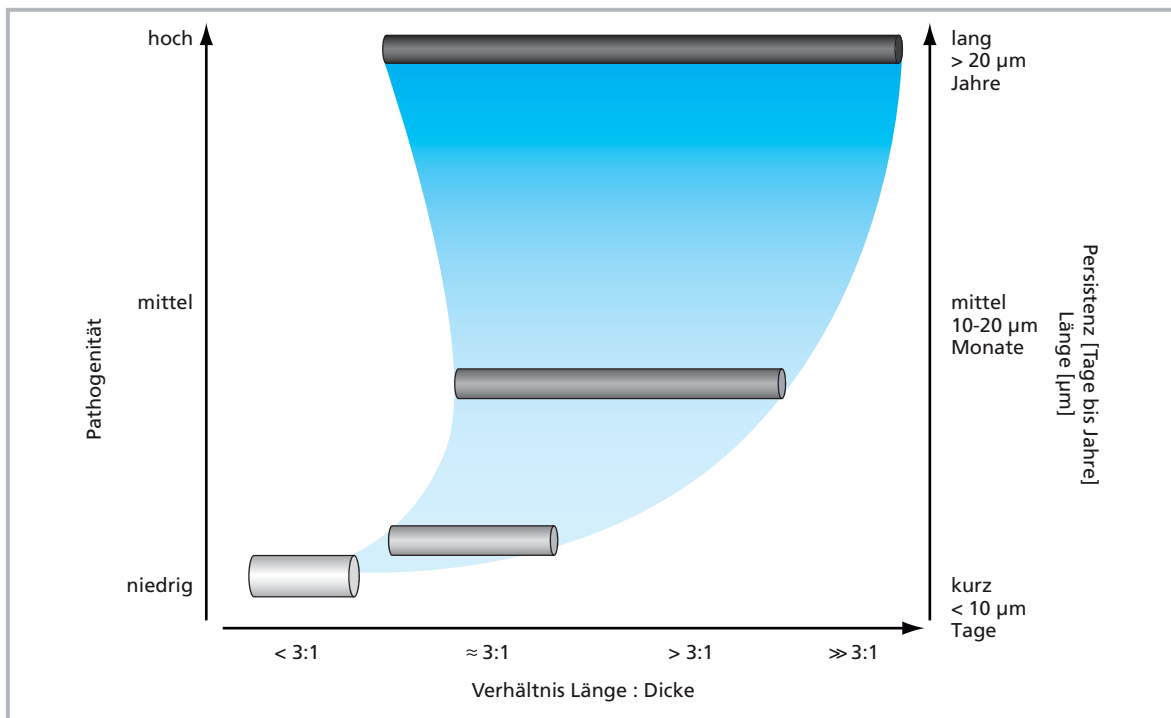


Abb. 34.6: Schematische Darstellung der aktuellen Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen Pathogenität der Fasern und ihren physiko-chemischen Eigenschaften

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 $5 \mu\text{m}$ Länge unkritisch seien, keinen Konsens gibt. Außerdem wurde festgestellt, dass das mechanistische Verständnis der Vorgänge, wie die Faserzusammensetzung, die Dimensionen, die Oberflächenreaktivität und die Bio-

persistenz 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.

34.1.5 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 synergisti-

schen 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 1400. Die Anzahl der Mesotheliome betrug etwa 600 und die Anzahl der asbestbedingten Lungentumoren etwa 800.

34.1.6 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 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 16000 Beschäftigte untersucht, die länger als ein Jahr tätig waren. Bei Beschäftigten der Steinwolle- und Schlackenwolleindustrie wurden über 10000 Personen über mehrere Jahrzehnte erfasst. Eine Gesamtbewertung dieser Ergebnisse zeigte kein erhöh-

tes 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.

34.1.7 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 µm 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 µm und länger als 10 µm sind. Die in der Lunge deponierten Fasern bei Ratten haben deshalb größtenteils einen Durchmesser < 1 µm (Tab. 34.4).

Wegen der kritischen Bedeutung der Faserabmessungen für Inhalationsstudien sind in dieser Tabelle die Formfaktoren der Fasern angegeben. Der Faserdurchmesser, der wesentlich den aerodynamischen Durchmesser der Fasern bestimmt, ist als geometrischer Mittelwert mit Standardabweichung (GMD ± SD) ausgewiesen. Weiterhin ist die Zahl der Fasern im Aerosol aufgeführt, sowohl für Fasern mit einer Länge > 5 µm als auch für Fasern mit einer Länge > 20 µm. Die in der Lunge retinierte Faserzahl nach Expositionsende ist ebenfalls angegeben. Als pathologische Thoraxbefunde sind das Auftreten einer

Tab. 34.4: Zusammenfassung wichtiger chronischer Inhalationsstudien mit Mineralfasern (nach Hesterberg und Hart 2001).

Faser		Aerosol			Fasern/Lunge × 10 ⁶		Pathologische Thoraxbefunde		
Test-Faser	Faser-Typ	Faserdurchmesser GMD ± SD, µm	Faserzahl/ ml (Faser > 5 µm)	Faserzahl/ ml (Faser > 20 µm)	Faser > 5 µm	Faser > 20 µm	Lungenfibrose ^a	% Lungentumoren ^b	% Mesotheliome
Ratten-RCC^c					Nach 24 Mo. Exposition				
Kontrolle	Gefilterte Luft	–	0	0	0	0	–	1–3,7	0
Krokydolith ^d	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 ^e	1,13 (1,77)	232 ± 56	73 ± 19	82 ± 11	5 ± 2	–	5,8	0
MMVF11	CT Glasfaser ^e	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 ^g	HT Steinwolle	0,87 (1,87)	288	86	60	3	–	– ^g	0
X607	Neuer Fasertyp	0,9 (0,3)	170 ± 74	47 ± 23	58 ± 14	1 ± 1	–	0	0
Ratten-IOM^h					Nach 12 Mo. Exposition				
Kontrolle	Luft	–	0	0			–	5	0
Amosit (LF)	Asbest	< 1	981	91	Nicht bestimmt		+	38 [*]	5
E Mikrofaser	E Glasfaser ^f	< 1	975	109			+	23 [*]	4,7
475 Mikro-faser	475 Glasfaser ^f	0,32	1 066	137			–	11 ^h	0
Hamster-RCC^c					Nach 18 Mo. Exposition				
Kontrolle	Gefilterte Luft	–	0	0	0	0	–	0	0
Amosit	Asbest	„	263 ± 90	69 ± 24	612 ± 15	144 ± 54	+ (3)	0	19,5 [*]
MMVF10a	901 Glasfaser ^e	0,95 (0,46)	323 ± 57	151 ± 22	77 ± 2	5 ± 2	–	0	0
MMVF33	475 Glasfaser ^f	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 [*]

^a In Klammern, Monat während der Inhalation, bei der die Fibrose zuerst beobachtet wurde.
^b Inzidenz der Karzinome und Adenome.
^c 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.
^d Exposition gegenüber Krokydolith (lange Fasern) wurde nach 44 Wochen wegen erhöhter Mortalität beendet.
^e Glasfaser zur thermischen Isolierung im Hochbau.
^f Glasfaser zu Spezialzwecken.
^g Kamstrup et al. 1998 und 2001.
^h 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 Tumorinzidenz in der 475-Gruppe entsprach derjenigen der Kontrolle.
^{*} MMVF33-Gruppe, 1 Mesotheliom bei 83 Hamstern in der Behandlungsgruppe. Für alle Fasern zeigt^{*} eine erhöhte Tumorinzidenz mit einer statistischen Signifikanz von P < 0,05.

Lungenfibrose und der Prozentsatz der Lungentumoren und der Mesotheliome aufgelistet.

Bei Glasfasern hat man bei einer speziellen, sehr dünnen und biopersistenten Faser (so genanntes 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. 34.4). 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 der Tabelle 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 MMVFII und

MMVF21 (Tab. 34.4). Ebenso haben die im Inhalationstest positiven Mineralfasern, E-Glas und Keramikfasern im Intraperitonealtest Tumoren 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. 34.5), erscheint die Annahme plausibel, dass das Modell der intraperitonealen Injektion auch für die Lunge eine prädiiktive 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 5×10^9 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 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 Krebs erzeugenden Potenzials von Fasern ein relativ hohes Gewicht beigemessen. Die früher verwendeten

Tab. 34.5: Übersicht über chronische Gesundheitseffekte verschiedener Faserarten im Tierversuch und beim Menschen.

Faserart	Biobeständigkeit von Fasern in der Lunge ++ = hoch + = mittel - = gering	Tumoren nach intra-peritonealer 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-Silicatifasern (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

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.

34.1.8 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 $> 5 \mu\text{m}$ produziert. Insofern fallen sie von vornherein nicht unter den Verdacht einer Krebs erzeugenden 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.

Tab. 34.6: Beispiele für organische Fasern.

Natürliche pflanzliche Fasern	
Cellulose	
Halb synthetische Fasern (erhalten von natürlicher Cellulose)	
Regenerierte Cellulose Viscose Reyon Celluloseacetat Cellulosetriacetat	
Synthetische Fasern aus Polymeren	Polymer Monomer
Polyolefine Polyethylen Polypropylen	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$
Polyvinyle Polyacrylonitril Polyvinylchlorid	$-\text{CH}(\text{CN})-\text{CH}_2-$ $-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}_2-$
Polyamide Aliphatische (Nylon) Aromatische (para-Aramid)	$-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-$ $-\text{NH}-\text{R}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}-\text{CO}-$
Polyester Andere Polyimid Polyurethan Elastomere	$-\text{O}-\text{CO}-\text{R}-\text{CO}-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$
R = Benzolring	

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 der Tabelle 34.5 qualitative Angaben zur Biobeständigkeit 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 Krebs erzeugende Wirkung“ reichen. Als kritische Halb-

wertszeit 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.

34.2 Organische Fasern

34.2.1 Zusammensetzung und Struktur

Zur Herstellung organischer Fasern werden eine Reihe synthetischer und halbsynthetischer Polymere verwendet (Tab. 34.6). 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 (wiederhergestellten) 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 μm auf und bestehen im geordneten Zustand aus Domänen von flexiblen

46 Lebensmitteltoxikologie

Mathias Baum und Elke Richling

46.1 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, immer größere 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.

Die Belastung von Lebensmitteln mit Kontaminanten kann durch Verarbeitungs- oder Zuberei-

tungsprozesse bedingt sein. Unerwünschte Stoffe 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. 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“.

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-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. 46.1) 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

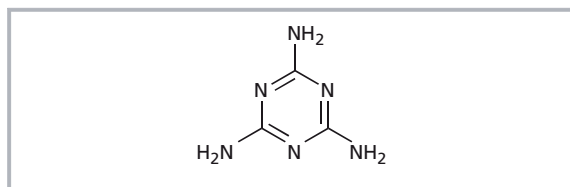


Abb. 46.1: Melamin (2,4,6-Triamino-s-triazin)

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.

46.2 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 Lebensmittelzutut 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 Lebensmittel 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 sog. „Verbotssprinzip mit Erlaubnisvorbehalt“, d. h. nur solche Stoffe dürfen verwendet werden, die zugelassen sind. Bei Zulassungsverfahren 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 irregeführt werden.

Zusatzstoffe werden in Deutschland durch die Zusatzstoffzulassungsverordnung (ZZuLV) 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. Ende 2010 waren in Deutschland 305 Zusatzstoffe mit E-Nummern zugelassen, hinzu kommen etwa 100 Stoffe ohne E-Nummern wie Stoffe, die der Kau Masse 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.

46.2.1 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_3 -Gruppen, die eine gute Wasserlöslichkeit und rasche Ausscheidung sicherstellen. Manche Farbstoffe scheinen jedoch Unverträglichkeiten hervorzurufen bzw. besitzen sensibilisierendes Potential. Die Verwendung ist jedoch so geregelt, dass die Aufnahmemengen vernachlässigbar sind.

Braun FK (E 154) ist eine Mischung aus sechs Azo-Stoffen. Wegen seines sensibilisierenden Potentials 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.

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, Knabberartikeln 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 Cocktailkirschen 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 ei-

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

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 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 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 B₆)-Mangel bestand. Dieser immunsuppressive Effekt fand sich auch bei Mäusen, nicht aber bei freiwilligen jüngeren und älteren Probanden. Daher legte der wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU einen ADI-Wert von 0–300 mg/kg KG für E150a, b, d, aber für E150c 0–100 mg/kg KG fest.

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.

46.2.2 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, Nephrokalziosen und gelegentlich Phäochromozytome. Bei Neueinführung würde man diese Stoffe wahrscheinlich den „Novel Foods“ zuordnen.

Derzeitig sind acht 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 3000). 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 Futteraufnahme bei Ferkeln und ist als Zusatz im Futter gestattet.

Saccharin (E 954) wird seit seiner erstmaligen Herstellung durch Fahlberg (1879) kontrovers diskutiert. Saccharin erzeugt Blasentumoren 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. In den USA wird Saccharin jedoch erst seit dem Jahr 2000 nicht mehr den Humankarzinogenen zugerechnet; der wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU hat einen ADI-Wert von 0–5 mg/kg KG abgeleitet.

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 prädiktiv 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 0–7 mg Cyclamat/kg KG fest.

Acesulfam-K (E 950) ist gut untersucht. Es wird unmetabolisiert über den Urin ausgeschieden. Der ADI-Wert beträgt 0–15 mg/kg KG (JECFA, SCF).

Aspartam (E 951) ist ein Dipeptidester aus Phenylalanin und Asparaginsäure, verestert mit Methanol, der 4 kcal/g an Energie liefert. Der ADI-Wert beträgt 0–40 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, da dies bei der Aspartamhydrolyse gebildet wird. Da die freie Carboxylgruppe des Phenylalanins 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 Reevaluation von Aspartam 2006 ergab, dass kein Grund besteht, den derzeit gültigen ADI-Wert von 40 mg/kg KG zu ändern. Zur Zeit gibt es keine Anzeichen für ein genotoxisches oder kanzerogenes Potential von Aspartam, und der ADI hat somit weiterhin Bestand.

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

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.

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 einzustufen. Der ADI liegt bei 0,2 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 Futtermittelaufnahme 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 0–15 mg/kg KG festgelegt.

Aspartam-Acesulfamsalz 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.

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 Stevioglycoside. *Stevia* hat eine bis zu 300-fach stärkere Süßkraft als Zucker und ist hitzebeständig.

46.2.3 Konservierungsmittel

Konservierungsstoffe schützen Lebensmitteln 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 ADI-Wert beträgt 0–25 mg/kg KG.

Die Benzoesäure und ihre Salze (E 210–213) wirken ebenfalls nur in sauren pH-Bereichen (pH <4,5). Benzoesäure ist ein Intermediärprodukt im Phenylalanin-Tyrosin-Stoffwechsel. Der Hauptgiftungsweg ist die Bildung eines Glycinkonjugates (Hippursäure), d. h. Glycin ist der begrenzende 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 von 0–5 mg Benzoat/kg KG wurde bestätigt.

Die Ethyl-, Propyl- und Methylester 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.

Die schweflige Säure (E 220–228) ist ein multifunktionaler Zusatzstoff mit antimikrobieller und antioxidativer Wirkung. Die in Fütterungsversuchen beobachteten Schäden an Nervensystem, Knochengewebe und Fortpflanzungsorganen sind auf einen alimentären Thiaminmangel zurückzuführen: Dieses Vitamin wird durch SO₂ inaktiviert. Nach oraler Gabe von schwefliger Säure sind in subakuten Studien Magenläsionen bei verschiedenen Tierspezies beobachtet worden; der NOAEL beträgt bei Schwein und Ratte 70 mg SO₂/kg KG; hieraus leitet sich ein ADI-Wert von 0–0,7 mg SO₂/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-Durchfüh-

rungsverordnung – VO (EG) 753/2002 – bei Konzentrationen von mehr als 10 mg/l verbindlich vorgeschrieben.

46.2.4 Antioxidantien

Antioxidantien 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 Antioxidantien zählen Ascorbinsäure, Carotinoide und Tocopherole. Die synthetischen Antioxidantien 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 0–0,05 mg/kg KG wird bei üblichen Verzehrgewohnheiten nicht ausgeschöpft.

46.2.5 Nanopartikel

Als Nanopartikel bzw. Nanomaterialien bezeichnet man solche Stoffe, deren Partikelgröße < 100 nm beträgt. Sie können unterschiedliche Strukturen aufweisen, wie kugel-, faserförmig oder aus dünnen

Tab. 46.1: Zusammenfassung der einzelnen ADI-Werte für Zusatzstoffe

Stoffklasse	E-Nummern	ADI-Werte [mg/kg KG/Tag]	Quelle
Farbstoffe			
Tartrazin	102	7,5	EFSA 2009
Braun FK	127	0,1	EFSA 2011
Erythrosin	154	20	EFSA 2010
Zuckerulör	150a–d	300	EFSA 2011
Ammoniak-Zuckerulör	150c	100	EFSA 2011
Canthaxanthin	161 g	0,03	EFSA 2010
Konservierungsstoffe			
Sorbate	200–203	25*	EFSA 2004
Benzoate	210–213	5*	EFSA 2004
Ethyl-PHB	214–215**	10*	EFSA 2004
Methyl-PHB	218–219**	10	EFSA 2004
Schweflige Säure	220–228	0,7	EFSA 2004
Antioxidantien			
Gallate	310–312	0,5	EFSA 2004
BHA	320	0,5	EFSA 2004
BHT	321	0,05	EFSA 2004
Süßstoffe			
Aspartam	950	40	EFSA 2006/2009/2012
Saccharin	954	0–5	SCF 1995/2001 BfR 2003

*als Summe berechnet

** ausgenommen PHB-Propylester (E 216 und E 217) kein ADI-Wert

Schichten bestehen. Über diese Systeme ist es möglich, neue physikalische und chemische Eigenschaften von Materialien zu entwickeln. Auf natürlichem Weg entstehen Nanopartikel z. B. durch Verbrennungsprozesse (z. B. Zigarettenrauch). Nanomaterialien werden für den Einsatz in Kosmetika, Textilien oder Verpackungen definiert hergestellt. Die häufigsten Nanomaterialien sind nano-Titandioxid, nano-Zinkoxid, nano-Silber, Kohlenstoffnanoröhrchen oder Fullerene. Konzepte zur Risikobewertung von Nanomaterialien werden derzeit entwickelt. Informationen zum Stoffwechsel oder Interaktionen

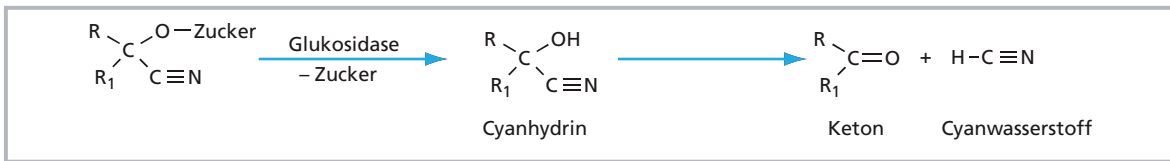


Abb. 46.2: Cyanwasserstoff-Freisetzung aus cyanogenen Glykosiden (Linamarin R/R₁= -CH₃, Amygdalin R= -CH₃, R₁= -Phenyl)

im Körper liegen nicht in ausreichendem Maße vor. Als bedenklich wird beispielsweise die große, katalytisch aktive Oberfläche einzelner Nanomaterialien angesehen.

46.3 Natürlich vorkommende Lebensmitteltoxine

46.3.1 Glykosidalkaloide

In Nachtschattengewächsen, vornehmlich Kartoffeln oder Tomaten, kommen die Glykosidalkaloide α-Solanin (Anteil 40% am Gesamtsaponin) und α-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 Glycoside von Steroidalkaloiden, auch Saponine genannt, besitzen tensidartige Eigenschaften und neigen zur Schaumbildung in Wasser. Diese Eigenschaft wird bei Verwendung von sogenannten Waschmüssen genutzt. Saponine kommen auch in Tomaten, Erbsen und Spinat vor. Durch ihren Tensidcharakter beeinflussen sie biologische Membranen und besitzen hämolytische Aktivität.

46.3.2 Cyanogene Glycoside

Blausäurehaltige Glycoside, aus denen enzymatisch Blausäure freigesetzt werden kann (Amygdalin,

Dhurrin, Phaseolunatin, Sambunigrin) kommen in Bittermandeln und Kernen von Steinobst sowie in einigen tropischen Lebensmitteln (Maniok, Hirse, Limabohne) vor. Die cyanogenen Glycoside selbst sind nicht toxisch. Durch die Wirkung des Enzyms Myrosinase (β-Glucosidase) erfolgt die Freisetzung von Blausäure (HCN) über ein Cyanhydrin und dessen anschließender Zerfall oder durch Hydroxynitrililyase (Abb. 46.2). 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 wurden. Entsprechend betrug die Cyanidgehalte in Steinobstbranntwein aus Aprikosen, Kirschen und Zwetschgen 3,5, 1,7 bzw. 1 mg/100 ml. Diese Cyanide werden als Precursor für die Bildung von Urethan (Ethylcarbammat, Abb. 46.3) 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.

46.3.3 Hormonell wirksame Substanzen

Hormonell aktive Substanzen in Lebensmitteln haben im Zusammenhang mit der Diskussion von „endocrine disruptors“ weltweites Interesse erregt. Es handelt sich um Stoffe synthetischer oder natürlicher Herkunft, die wie körpereigene Hormone wirken oder deren Wirkung antagonisieren können.

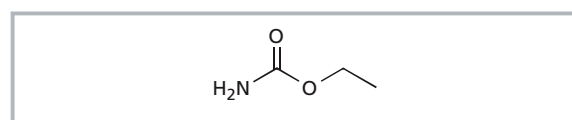


Abb. 46.3: Ethylcarbammat (Urethan)