



Toxikologie

Band 2: Toxikologie der Stoffe

*Herausgegeben von
Hans-Werner Vohr*



WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

This page intentionally left blank

Toxikologie

*Herausgegeben von
Hans-Werner Vohr*

***Beachten Sie bitte auch
weitere interessante Titel
zu diesem Thema***

Eisenbrand, G., Metzler, M., Hennecke, F. J.

**Toxikologie für Naturwissenschaftler und Mediziner
Stoffe, Mechanismen, Prüfverfahren**

2005

ISBN: 978-3-527-30989-4

Bender, H. F.

**Das Gefahrstoffbuch
Sicherer Umgang mit Gefahrstoffen nach REACH und GHS
Dritte, völlig neu bearbeitete Auflage**

2008

ISBN: 978-3-527-32067-7

Greim, H., Snyder, R. (Eds.)

**Toxicology and Risk Assessment:
A Comprehensive Introduction**

2008

ISBN: 978-0-470-86893-5

O'Brien, P.J., Bruce, W.R. (Eds.)

**Endogenous Toxins
Targets for Disease Treatment and Prevention
2 Volumes**

2009

ISBN: 978-3-527-32363-0

Smart, R.C., Hodgson, E. (Eds.)

Molecular and Biochemical Toxicology

2008

ISBN: 978-0-470-10211-4

Toxikologie

Band 2: Toxikologie der Stoffe

*Herausgegeben von
Hans-Werner Vohr*



WILEY-
VCH

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Werner Vohr

Bayer HealthCare AG

Immunotoxicology

Aprather Weg

42096 Wuppertal

■ Alle Bücher von Wiley-VCH werden sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag in keinem Fall, einschließlich des vorliegenden Werkes, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler irgendeine Haftung

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2010 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

Satz K+V Fotosatz GmbH, Beerfelden

Druck und Bindung Strauss GmbH, Mörlenbach

Umschlaggestaltung Adam Design, Weinheim

Printed in the Federal Republic of Germany

Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 978-3-527-32385-2

Für Florian, Hannah und Lucas

This page intentionally left blank

Inhaltsverzeichnis

Vorwort XIX

Autorenverzeichnis XXI

1	Metalle	1
	<i>Andrea Hartwig</i>	
1.1	Allgemeine Aspekte	1
1.1.1	Toxische Wirkungen von Metallverbindungen unter besonderer Berücksichtigung der Kanzerogenität	2
1.1.2	Wirkungsmechanismen kanzerogener Metallverbindungen	4
1.1.3	Bioverfügbarkeit als zentraler Aspekt der speziesabhängigen Wirkungen	6
1.2	Toxikologie ausgewählter Metallverbindungen	7
1.2.1	Aluminium	7
1.2.1.1	Vorkommen und relevante Expositionen	7
1.2.1.2	Toxische Wirkungen	7
1.2.1.3	Grenzwerte und Einstufungen	8
1.2.2	Antimon	8
1.2.2.1	Vorkommen und relevante Expositionen	8
1.2.2.2	Toxische Wirkungen	9
1.2.2.3	Grenzwerte und Einstufungen	9
1.2.3	Arsen	9
1.2.3.1	Vorkommen und relevante Expositionen	9
1.2.3.2	Toxische Wirkungen	10
1.2.3.3	Grenzwerte und Einstufungen	11
1.2.4	Blei	11
1.2.4.1	Vorkommen und relevante Expositionen	11
1.2.4.2	Toxische Wirkungen	11
1.2.4.3	Grenzwerte und Einstufungen	12
1.2.5	Cadmium	12
1.2.5.1	Vorkommen und relevante Expositionen	12
1.2.5.2	Toxische Wirkungen	13

1.2.5.3	Einstufungen und Grenzwerte	14
1.2.6	Chrom	14
1.2.6.1	Vorkommen und relevante Expositionen	14
1.2.6.2	Essenzielle und toxische Wirkungen	14
1.2.6.3	Grenzwerte und Einstufungen	15
1.2.7	Cobalt	15
1.2.7.1	Vorkommen und relevante Expositionen	15
1.2.7.2	Essenzielle und toxische Wirkungen	16
1.2.7.3	Grenzwerte und Einstufungen	16
1.2.8	Eisen	16
1.2.8.1	Vorkommen und relevante Expositionen	16
1.2.8.2	Essenzielle und toxische Wirkungen	17
1.2.8.3	Grenzwerte und Einstufungen	18
1.2.9	Kupfer	19
1.2.9.1	Vorkommen und relevante Expositionen	19
1.2.9.2	Essenzielle und toxische Wirkungen	19
1.2.9.3	Grenzwerte und Einstufungen	20
1.2.10	Mangan	20
1.2.10.1	Vorkommen und relevante Expositionen	20
1.2.10.2	Essenzielle und toxische Wirkungen	21
1.2.10.3	Grenzwerte und Einstufungen	21
1.2.11	Nickel	22
1.2.11.1	Vorkommen und relevante Expositionen	22
1.2.11.2	Essenzielle und toxische Wirkungen	22
1.2.11.3	Grenzwerte und Einstufungen	23
1.2.12	Quecksilber	24
1.2.12.1	Vorkommen und relevante Expositionen	24
1.2.12.2	Toxische Wirkungen	24
1.2.12.3	Grenzwerte und Einstufungen	25
1.2.13	Zink	26
1.2.13.1	Vorkommen und relevante Expositionen	26
1.2.13.2	Essenzielle und toxische Wirkungen	26
1.2.13.3	Grenzwerte und Einstufungen	27
1.2.14	Zinn	27
1.2.14.1	Vorkommen und relevante Expositionen	27
1.2.14.2	Essenzielle und toxische Wirkungen	28
1.2.14.3	Grenzwerte und Einstufungen	28
1.3	Zusammenfassung	29
1.4	Fragen zur Selbstkontrolle	29
1.5	Literatur	30
1.6	Weiterführende Literatur	30

2	Toxikologische Wirkungen Anorganischer Gase	33
	<i>Wim Wätjen, Yvonne Chovolou und Hermann M. Bolt</i>	
2.1	Vorbemerkungen	33
2.2	Kohlenmonoxid	34
2.3	Cyanwasserstoff	38
2.4	Schwefelwasserstoff	42
2.5	Nitrose Gase	45
2.6	Isocyanate	46
2.7	Formaldehyd	47
2.8	Zusammenfassung	48
2.9	Fragen zur Selbstkontrolle	48
2.10	Weiterführende Literatur	50
3	Asbest, Stäube, Ruß	51
	<i>Hans-Werner Vohr</i>	
3.1	Einleitung	51
3.2	Asbest	51
3.2.1	Eigenschaften, Vorkommen und Exposition	51
3.2.1.1	Eigenschaften	51
3.2.1.2	Vorkommen	52
3.2.1.3	Exposition	53
3.2.2	Toxikokinetik	54
3.2.3	Toxizität	55
3.3	Stäube	56
3.3.1	Eigenschaften, Vorkommen und Exposition	56
3.3.1.1	Eigenschaften	56
3.3.1.2	Vorkommen	57
3.3.1.3	Exposition	58
3.3.2	Toxikokinetik	60
3.3.3	Toxizität	60
3.3.3.1	Tierexperimente	61
3.3.3.2	Mensch	63
3.4	Ruß	65
3.4.1	Eigenschaften, Vorkommen und Exposition	65
3.4.1.1	Eigenschaften	65
3.4.1.2	Vorkommen	66
3.4.1.3	Exposition	66
3.4.2	Toxikokinetik	66

3.4.3	Toxizität	67
3.4.3.1	Tierexperimente	68
3.4.3.2	Mensch	69
3.5	Zusammenfassung	70
3.6	Fragen zur Selbstkontrolle	71
3.7	Literatur	71
3.8	Weiterführende Literatur	72
3.9	Substanzen	72
4	Kohlenwasserstoffe	73
	<i>Hans-Werner Vohr</i>	
4.1	Einleitung	73
4.2	Aliphatische, acyclische Kohlenwasserstoffe	74
4.2.1	Eigenschaften, Vorkommen und Exposition	74
4.2.1.1	Eigenschaften	74
4.2.1.2	Vorkommen	76
4.2.1.3	Exposition	77
4.2.2	Toxikokinetik	77
4.2.3	Toxizität	78
4.2.3.1	Mensch	78
4.2.3.2	Tierexperimente	79
4.3	Aliphatische, cyclische Kohlenwasserstoffe	80
4.3.1	Eigenschaften, Vorkommen und Exposition	80
4.3.1.1	Eigenschaften	81
4.3.1.2	Vorkommen	81
4.3.1.3	Exposition	82
4.3.2	Toxikokinetik	82
4.3.3	Toxizität	82
4.3.3.1	Tierexperimente	83
4.3.3.2	Mensch	83
4.4	Aromaten	84
4.4.1	Eigenschaften, Vorkommen und Exposition	84
4.4.1.1	Eigenschaften	84
4.4.1.2	Vorkommen	85
4.4.1.3	Exposition	87
4.4.2	Toxikokinetik	88
4.4.3	Toxizität	90
4.4.3.1	Tierexperimente	90
4.4.3.2	Mensch	92
4.5	Zusammenfassung	93

4.6	Fragen zur Selbstkontrolle	94
4.7	Literatur	95
4.8	Weiterführende Literatur	95
4.9	Substanzen	95
5	Alkohole, Phenole und Carbonyle	97
	<i>Ernst Bornhard</i>	
5.1	Alkohole	97
5.1.1	Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung und Exposition	98
5.1.1.1	Eigenschaften	98
5.1.1.2	Vorkommen und Verwendung	98
5.1.1.3	Exposition	98
5.1.2	Toxikokinetik	99
5.1.3	Toxizität	99
5.2	Methanol	100
5.2.1	Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung und Exposition	100
5.2.2	Toxikokinetik	101
5.2.3	Toxizität	101
5.2.3.1	Erfahrungen beim Menschen	101
5.2.3.2	Tierexperimente	102
5.3	Ethanol	103
5.3.1	Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung und Exposition	103
5.3.2	Toxikokinetik	103
5.3.3	Toxizität	104
5.3.3.1	Erfahrungen beim Menschen	104
5.3.3.2	Tierexperimente	105
5.4	Phenole	106
5.4.1	Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung und Exposition	107
5.4.2	Toxikokinetik	107
5.4.3	Toxizität	107
5.5	Phenol	108
5.5.1	Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung und Exposition	108
5.5.2	Toxikokinetik	109
5.5.3	Toxizität	109
5.5.3.1	Erfahrungen beim Menschen	109
5.5.3.2	Tierexperimente	110
5.6	Kresole	111
5.6.1	Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung und Exposition	111
5.6.2	Toxikokinetik	112
5.6.3	Toxizität	112

5.6.3.1	Erfahrungen beim Menschen	112
5.6.3.2	Tierexperimente	112
5.7	Carbonyle	114
5.7.1	Ketone	115
5.7.1.1	Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung und Exposition	115
5.7.1.2	Toxikokinetik	115
5.7.1.3	Toxizität	115
5.7.2	Aceton	116
5.7.2.1	Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung und Exposition	116
5.7.2.2	Toxikokinetik	116
5.7.2.3	Toxizität	116
5.7.3	Aldehyde	118
5.7.3.1	Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung und Exposition	118
5.7.3.2	Toxikokinetik	118
5.7.3.3	Toxizität	119
5.7.4	Formaldehyd	119
5.7.4.1	Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung und Exposition	119
5.7.4.2	Toxikokinetik	120
5.7.4.3	Toxizität	121
5.8	Zusammenfassung	122
5.9	Fragen zur Selbstkontrolle	122
5.10	Literatur	123
5.11	Weiterführende Literatur	125
6	Aromatische Amine, Nitroverbindungen und Nitrosamine	127
	<i>Alexius Freyberger</i>	
6.1	Aromatische Amine	127
6.1.1	Eigenschaften, Vorkommen und Exposition	127
6.1.1.1	Eigenschaften	127
6.1.1.2	Vorkommen	127
6.1.1.3	Exposition	128
6.1.2	Toxikokinetik	128
6.1.3	Toxizität	131
6.1.3.1	Mensch	131
6.1.3.2	Tierexperimente	137
6.2	Aromatische Nitroverbindungen	138
6.2.1	Eigenschaften, Vorkommen und Exposition	139
6.2.1.1	Eigenschaften	139
6.2.1.2	Vorkommen	139
6.2.1.3	Exposition	139
6.2.2	Toxikokinetik	140

- 6.2.3 Toxizität 140
- 6.2.3.1 Mensch 140
- 6.2.3.2 Tierversuch 141
- 6.3 Nitrosamine 142
- 6.3.1 Eigenschaften, Vorkommen und Exposition 142
- 6.3.1.1 Eigenschaften 142
- 6.3.1.2 Vorkommen 142
- 6.3.1.3 Exposition 142
- 6.3.2 Toxikokinetik 143
- 6.3.3 Toxizität 144
- 6.3.3.1 Mensch 144
- 6.3.3.2 Tierversuch 145
- 6.4 Zusammenfassung 146
- 6.5 Fragen zur Selbstkontrolle 147
- 6.6 Literatur 147

7 Organische Halogenverbindungen I 149

Hans-Werner Vohr

- 7.1 Haloalkane (Halogenalkane) 149
- 7.1.1 Eigenschaften, Vorkommen und Exposition 150
- 7.1.1.1 Eigenschaften 150
- 7.1.1.2 Vorkommen 152
- 7.1.1.3 Exposition 153
- 7.1.2 Toxikokinetik 153
- 7.1.3 Toxizität 155
- 7.1.3.1 Mensch 155
- 7.1.3.2 Tierexperimente 157
- 7.2 Ungesättigte, halogenierte KWs (Haloalkene, Haloalkine) 159
- 7.2.1 Eigenschaften, Vorkommen und Exposition 159
- 7.2.1.1 Eigenschaften 159
- 7.2.1.2 Vorkommen 159
- 7.2.1.3 Exposition 160
- 7.2.2 Toxikokinetik 161
- 7.2.3 Toxizität 162
- 7.2.3.1 Tierexperimente 162
- 7.2.3.2 Mensch 165
- 7.3 Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKWs) 167
- 7.3.1 Eigenschaften, Vorkommen und Exposition 168
- 7.3.1.1 Eigenschaften 168
- 7.3.1.2 Vorkommen 168
- 7.3.1.3 Exposition 171

7.3.2	Toxikokinetik	171
7.3.3	Toxizität	171
7.3.3.1	Tierexperimente	172
7.3.3.2	Mensch	172
7.4	Perfluorierte Kohlenwasserstoffe (PFC)	172
7.5	Zusammenfassung	173
7.6	Fragen zur Selbstkontrolle	174
7.7	Literatur	174
7.8	Weiterführende Literatur	175
7.9	Substanzen	175
8	Organische Halogenverbindungen II	177
	<i>Dieter Schrenk und Martin Chopra</i>	
8.1	Polychlorierte Dibenzo- <i>p</i> -dioxine und Dibenzofurane (PCDD/Fs)	177
8.1.1	Eigenschaften und Vorkommen	178
8.1.1.1	Eigenschaften	178
8.1.1.2	Vorkommen	178
8.1.2	PCDD/Fs und der Arylhydrocarbonrezeptor	179
8.1.2.1	Wirkungsweise	179
8.1.3	Relative Toxizität – Das TEF-Konzept	181
8.1.3.1	Exposition	182
8.1.4	Toxikokinetik	183
8.1.5	Toxische Effekte	183
8.1.5.1	Akute Toxizität	184
8.1.5.2	Subchronische und chronische Toxizität	185
8.1.6	Endokrine Effekte und Reproduktionstoxizität	186
8.1.6.1	Tierexperimente	186
8.1.6.2	Erfahrungen beim Menschen	187
8.1.7	Immuntoxizität	187
8.1.7.1	Tierexperimente	187
8.1.7.2	Erfahrungen beim Menschen	188
8.1.8	Kanzerogenität	188
8.1.8.1	Tierexperimente	188
8.1.8.2	Erfahrungen beim Menschen	189
8.2	Zusammenfassung	190
8.3	Polychlorierte Biphenyle (PCBs)	190
8.3.1	Eigenschaften, Vorkommen und Exposition	191
8.3.1.1	Eigenschaften	191
8.3.1.2	Vorkommen	192

8.3.1.3	Exposition	192
8.3.2	Toxikokinetik	193
8.3.3	Toxizität	193
8.3.3.1	Tierexperiment	193
8.3.3.2	Mensch	194
8.4	Bromierte Flammschutzmittel	196
8.4.1	Eigenschaften, Vorkommen und Exposition	196
8.4.2	Toxizität	197
8.5	Zusammenfassung	197
8.6	Fragen zur Selbstkontrolle	198
8.7	Literatur	198
8.8	Weiterführende Literatur	199
8.9	Substanzen	199
9	Chemische Kampfstoffe	201
	<i>Horst Thiermann, Sascha Gonder, Harald John, Kai Kehe, Marianne Koller, Dirk Steinritz und Franz Worek</i>	
9.1	Einleitung	201
9.1.1	Eigenschaften, Vorkommen und Exposition	201
9.1.2	Einteilung	202
9.2	Nervenkampfstoffe	203
9.2.1	Geschichte, Vorkommen, Eigenschaften	203
9.2.1.1	Historischer Hintergrund	203
9.2.1.2	Vorkommen	204
9.2.1.3	Eigenschaften	204
9.2.2	Toxikokinetik	206
9.2.3	Wirkungsweise	206
9.2.3.1	Wirkmechanismus und Symptome der Vergiftung	206
9.2.3.2	Intermediäres Syndrom (IMS)	208
9.2.3.3	Verzögerte Neurotoxizität	209
9.2.3.4	Langzeitwirkungen	209
9.2.3.5	Weitere Maßnahmen	212
9.2.3.6	Vorbehandlung	212
9.2.3.7	Klinisch-chemische Parameter zur Diagnostik und Therapieüberwachung	212
9.2.4	Toxizität	213
9.2.5	Spezielle Toxikologie	214
9.3	Zusammenfassung	214
9.4	Hautkampfstoffe – Schwefellost	214
9.4.1	Geschichte	214

9.4.2	Physikalische und chemische Eigenschaften	215
9.4.3	Toxikodynamik	215
9.4.4	Metabolismus	217
9.4.5	Wirkung auf die Haut	217
9.4.6	Auge	218
9.4.7	Gastrointestinaltrakt	218
9.4.8	Lungen	218
9.4.9	Systemische Wirkungen	219
9.4.10	Diagnostik	219
9.4.11	Therapie	219
9.4.12	Langzeiteffekte	220
9.5	Zusammenfassung	220
9.6	Reizstoffe	221
9.6.1	Geschichtlicher Hintergrund	221
9.6.1.1	CN	221
9.6.1.2	CS	222
9.6.1.3	OC	222
9.6.2	Allgemeines, physikalisch-chemische Eigenschaften	222
9.6.2.1	CN	222
9.6.2.2	CS	223
9.6.2.3	OC	223
9.6.3	Toxikokinetik	223
9.6.3.1	CN	223
9.6.3.2	CS	223
9.6.3.3	OC	224
9.6.4	Wirkmechanismus und Symptome der Vergiftung	224
9.6.4.1	CN	224
9.6.4.2	CS	224
9.6.4.3	OC	225
9.6.5	Klinisch-chemische Parameter	226
9.6.6	Langzeitwirkungen	226
9.6.7	Therapeutische Maßnahmen	226
9.6.8	Toxizität	227
9.7	Zusammenfassung	227
9.8	Verifikation von Kampfstoffexpositionen	228
9.8.1	Methoden der Verifikation von Nervenkampfstoffexpositionen	229
9.9	Zusammenfassung	231
9.10	Fragen zur Selbstkontrolle	231
9.11	Literatur	232
9.12	Weiterführende Literatur	233

Appendix: MAK- und BAT-Werte**Auszug aus der MAK- und BAT-Werte-Liste 2009
der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft
zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe 235**

Inhaltsübersicht 235

I	Bedeutung, Benutzung und Ableitung von MAK-Werten	235
	a) Stoffauswahl und Datensammlung	238
	b) Ableitung aus Erfahrungen beim Menschen	239
	c) Ableitung aus tierexperimentellen Untersuchungen	240
	d) Besondere Arbeitsbedingungen	240
	e) Geruch, Irritation und Belästigung	241
	f) Gewöhnung	241
II	Krebserzeugende Arbeitsstoffe	243
III	Sensibilisierende Arbeitsstoffe	246
IV	Hautresorption	254
V	MAK-Werte und Schwangerschaft	255
VI	Keimzellmutagene	258
VII	Bedeutung und Benutzung von BAT-Werten und Biologischen Leitwerten	259
VIII	Krebserzeugende Arbeitsstoffe	265
IX	Biologische Leitwerte	266
X	Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte	266
	Literatur	267
	Sachregister	269

This page intentionally left blank

Vorwort zu Band II

Wir haben lange Zeit darüber diskutiert, welches das beste Format für ein Lehrbuch der Toxikologie sein könnte, das sich an eine so breite Leserschicht richtet, wie das vorliegende Werk. Einiges sprach dafür, die Toxikologie der verschiedenen Substanzklassen stärker in die Grundlagen zu integrieren, also alles in einem einzigen, großen Buch zusammenzufassen. Schließlich haben wir uns aber dazu entschlossen, die Grundlagen der Toxikologie und die Toxikologie der Substanzen in zwei Bänden zu trennen. Ausschlaggebend hierfür war das besondere Ziel, dem Leser ein Buch über angewandte Toxikologie an die Hand zu geben, also nicht nur ein Lehrbuch, sondern auch ein Nachschlagewerk. Wir wollten es jedem Leser ermöglichen, schnell und einfach sowohl grundlegende Themen als auch toxikologische Details zu bestimmten Stoffklassen nachschlagen zu können. Gerade dieser Aspekt hat dazu geführt, den vorliegenden zweiten Band über die Toxikologie der Substanzen von den Grundlagen zu trennen. Hier kann man gezielt vertiefende Informationen zu verschiedenen Substanzklassen finden. Die Kapitel decken ein breites Spektrum an toxikologisch interessanten Verbindungen ab und bieten somit sowohl für Lernende, wie sicherlich auch für erfahrene Toxikologen sowie interessierte Laien relevante Informationen.

Band I vermittelt ein umfangreiches toxikologisches Grundwissen mit vielen Hinweisen auf wichtige Literatur und bindet dabei die relevanten regulatorischen Aspekte mit ein. Band II ergänzt dieses Grundwissen in ganz hervorragender Weise, indem hier Gemeinsamkeiten an toxikologischen Befunden wichtiger Stoffklassen dargestellt, aber auch relevante Unterschiede genannt werden, die sich manchmal aus kleinsten Moleküländerungen ergeben können. Wo möglich wurde besonders Wert gelegt auf den Vergleich von Daten, die in Tieren erhoben wurden, mit Erfahrungswerten beim Menschen. Das macht eine Risikobewertung toxischer Substanzen nachvollziehbar und objektiviert die Bedeutung abgeleiteter Grenzwerte.

Leider ist man nie ganz zufrieden und denkt immer „Hier hätte man noch etwas mehr schreiben sollen!“, „Dort wäre vielleicht eine Tabelle wichtig gewesen!“ oder „Kapitel 7 sollte doch besser nach hinten, dafür Kapitel 5 vielleicht weiter vor.“ usw. Ich weiß, ein Lehrbuch kann und wird wohl nie, besonders nicht in der ersten Ausgabe, perfekt sein. Aber die beiden Bände stellen, wie

ich finde, einen sehr gelungenen Anfang dar. Über konstruktive Kritik würde ich mich natürlich sehr freuen. Sie ist in jedem Fall herzlich willkommen.

Wie bei Band I bleibt mir am Ende nur, mich bei allen Kollegen, die auch für diesen Band wieder kompetente Beiträge geschrieben haben, sowie bei den Mitarbeitern des Verlags und bei meiner Familie ganz herzlich zu bedanken. Ohne das Engagement aller Beteiligten, die vielfältige Unterstützung, die stete Diskussionsbereitschaft und den hilfreichen Zuspruch wären die beiden Bände nie rechtzeitig fertig geworden.

Wuppertal im Oktober 2009

Hans-Werner Vohr

Autorenverzeichnis

Hermann M. Bolt

Technische Universität Dortmund
Leibnitz-Institut für Arbeitsforschung
Ardeystraße 67
44139 Dortmund

Ernst Bomhard

Am Brucher Häuschen 79
42109 Wuppertal

Martin Chopra

Technische Universität Kaiserslautern
Lebensmittelchemie
und Umwelttoxikologie
Erwin-Schrödinger-Str. 52
67663 Kaiserslautern

Yvonne Chovolou

Universität Düsseldorf
Institut für Toxikologie
Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf

Alexius Freyberger

Bayer Schering Pharma AG
BSP-GDD-GED-GTOX-ST
Aprather Weg 18
42096 Wuppertal

Sascha Gonder

Institut für Pharmakologie
& Toxikologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München

Andrea Hartwig

Technische Universität Berlin
Institut für Lebensmitteltechnologie
Fachgebiet Lebensmittelchemie
und Toxikologie
Gustav-Meyer-Allee 25
13355 Berlin

Harald John

Institut für Pharmakologie
& Toxikologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München

Kai Kehe

Institut für Pharmakologie
& Toxikologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München

Marianne Koller

Institut für Pharmakologie
& Toxikologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München

Dieter Schrenk

Technische Universität Kaiserslautern
Lebensmittelchemie
und Umwelttoxikologie
Erwin-Schrödinger-Str. 52
67663 Kaiserslautern

Dirk Steinritz

Institut für Pharmakologie
& Toxikologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München

Horst Thiermann

Institut für Pharmakologie
& Toxikologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München

Hans-Werner Vohr

Bayer HealthCare AG
Immunotoxicology
Aprather Weg
42096 Wuppertal

Wim Wätjen

Universität Düsseldorf
Institut für Toxikologie
Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf

Franz Worek

Institut für Pharmakologie
& Toxikologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München

1

Metalle

Andrea Hartwig

1.1

Allgemeine Aspekte

Metallionen und Metallverbindungen sind ubiquitär in der Umwelt vorhanden. Viele von ihnen, darunter Calcium, Magnesium, Zink, Cobalt, Nickel, Mangan und Eisen, sind essentielle Bestandteile von biologischen Systemen. Sie vermitteln den Sauerstofftransport und -metabolismus, katalysieren Elektronenübertragungsreaktionen, sind an der Signaltransduktion beteiligt und stabilisieren die Struktur von Makromolekülen. Zudem vermitteln sie aber auch das Zusammenwirken der Makromoleküle untereinander, wie beispielsweise Zink in sogenannten Zinkfingerstrukturen, die als häufiges Motiv bei DNA-bindenden Proteinen nachgewiesen wurden. Für andere Metallverbindungen, wie solche von Blei, Arsen, Cadmium und Quecksilber, sind bislang keine essentiellen Funktionen beschrieben worden.

Aus toxikologischer Sicht weisen Metalle und Metallverbindungen einige Besonderheiten auf. So sind toxische und sogar kanzerogene Wirkungen keineswegs auf nicht essentielle Metalle beschränkt, sondern werden auch bei essentiellen Elementen beobachtet. Die oftmals enge Verknüpfung zwischen essentieller und toxischer Wirkung wird besonders bei Übergangsmetallen wie Eisen und Kupfer deutlich. Während eine ihrer essentiellen biologischen Funktionen darin besteht, Ein-Elektronen-Übergänge zu katalysieren, kann genau diese Fähigkeit der Übergangsmetallionen zu toxischen Reaktionen führen, indem die Generierung reaktiver Sauerstoffspezies katalysiert wird, die in der Folge zelluläre Makromoleküle schädigen können. Hier wird deutlich, dass eine genaue Regulation der Metallionenkonzentrationen in Geweben und Zellen nötig ist, um toxische Effekte zu verhindern; dies wird beispielsweise bei Eisen durch eine strikte Kontrolle der Aufnahme und der intrazellulären Speicherung erreicht. Toxische Wirkungen kommen dann zustande, wenn diese homöostatische Kontrolle entweder durch zu hohe Konzentrationen oder durch unphysiologische Aufnahmewege außer Kraft gesetzt wird. So wird die Resorption von essentiellen Elementen aus der Nahrung durch den Gastrointestinaltrakt stark reguliert; diese Kontrolle wird aber umgangen, wenn die Exposition über die Haut oder die Lunge erfolgt. Ein weiteres Prinzip der toxischen Wirkung von Metallverbin-

dungen besteht in der Konkurrenz toxischer Metallionen mit essentiellen Metallionen. Diese Wechselwirkungen finden auf der Ebene der Aufnahme und der intrazellulären Funktionen statt; potenzielle Folgen sind eine verminderte Bioverfügbarkeit essentieller Metallionen, Störungen der Signaltransduktion sowie der Struktur und Funktion von Makromolekülen. Schließlich muss noch berücksichtigt werden, dass die toxische Wirkung nicht nur von Metall zu Metall stark variiert, sondern auch erheblich von der jeweiligen Verbindungsform bestimmt wird. Wesentliche Einflussfaktoren sind hier die Oxidationsstufe und die Löslichkeit, die wiederum die Aufnahme und damit die Bioverfügbarkeit von Metallverbindungen modifizieren können.

1.1.1

Toxische Wirkungen von Metallverbindungen unter besonderer Berücksichtigung der Kanzerogenität

Die meisten Erkenntnisse über toxische Wirkungen von Metallverbindungen beim Menschen wurden in epidemiologischen Studien mit Personen gewonnen, die beruflich exponiert waren bzw. sind. Schwere akute Gesundheitsstörungen durch Metallbelastungen in der allgemeinen Umwelt sind demgegenüber heutzutage selten, aber nicht ausgeschlossen. Hier sind insbesondere Cadmium, Blei, Quecksilber und Arsen von Belang. So wurde das Auftreten der sog. „Itai-Itai“-Krankheit in Japan mit dem Verzehr von Cadmium-kontaminiertem Reis und Wasser in Verbindung gebracht. Quecksilbervergiftungen in der allgemeinen Bevölkerung wurden in Japan und im Irak beobachtet. Gründe hierfür waren im ersten Fall der Konsum von kontaminiertem Fisch aus Quecksilber-verseuchten Gewässern und im zweiten Fall die Behandlung von Saatgut mit Quecksilber-haltigen Fungiziden. Bleivergiftungen wurden hauptsächlich bei Kindern durch das Verschlucken von bleihaltigen Farben hervorgerufen. Auch im Fall von Arsen sind Umweltbelastungen von Bedeutung. Hier können insbesondere die Belastung von Böden und Trinkwasser sowie der Verzehr arsenbelasteter Nahrungsmittel zu subakuten oder chronischen Gesundheitsstörungen führen.

Während die Symptome akuter oder subakuter Metallvergiftungen gut bekannt sind und heutzutage nur noch selten auftreten, gewinnt die Aufklärung von chronischen Gesundheitsschäden, die bei länger andauernder Exposition gegenüber vergleichsweise geringen Konzentrationen toxischer Metallverbindungen auftreten, an Bedeutung. Hierzu gehören beispielsweise Schädigungen des Zentralnervensystems durch Blei, Mangan und Quecksilber sowie Schädigungen des Immunsystems. Besonderes Interesse gilt aber der Frage nach einer potenziell Krebs erzeugenden Wirkung von Metallverbindungen. So wurden u.a. Chromate sowie Nickel-, Cadmium- und Arsenverbindungen in epidemiologischen Studien als kanzerogen identifiziert. Bei Verbindungen von Blei und Cobalt ergaben epidemiologische Untersuchungen – hauptsächlich aufgrund von Mischexpositionen – widersprüchliche Ergebnisse; hier traten jedoch vermehrt Tumore in Langzeit-Kanzerogenitätstests mit Versuchstieren auf.

Die Bewertungen der einzelnen Metalle und ihrer Verbindungen bezüglich ihrer Kanzerogenität für den Menschen durch die „*International Agency for Research on Cancer*“ (IARC), Lyon, und die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur gesundheitlichen Bewertung von Arbeitsstoffen (MAK-Kommission) sind in Tabelle 1.1 zusammengefasst.

Tab. 1.1 Klassifikationen ausgewählter kanzerogener Metalle und ihrer Verbindungen.

Substanzen	IARC-Kategorie	MAK-Kategorie
Antimon und seine Verbindungen	Ø	2 (ausgenommen SbH ₃)
Antimontrioxide (Sb ₂ O ₃)	2B	2
Antimontrisulfid (Sb ₂ S ₃)	3	2
Arsen und seine Verbindungen	1	1
Beryllium und seine Verbindungen	1	1
Blei (Metall)	Ø	2
Bleiverbindungen	2A	2
Butylzinnverbindungen	Ø	4
Cadmium und seine Verbindungen	1	1
Chrom (Metall)	3	Ø
Chrom(VI)-Verbindungen	1	2 (außer ZnCrO ₄ ; Kat. 1)
Chrom(III)-Verbindungen	3	Ø
Cobalt und seine Verbindungen	2B	2
Hartmetalle (Wolframcarbid)	2A	1
Nickel (Metall)	2B	1
Nickelverbindungen	1	1
Quecksilber und seine Verbindungen	2B	3B
Rhodium	Ø	3B
Selen und seine Verbindungen	3	3B
Vanadium und seine Verbindungen	Ø	2
Vanadiumpentoxid (V ₂ O ₅)	2B	2

IARC (*International Agency for Research on Cancer*), MAK (DFG-Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Arbeitsstoffen); Ø: nicht eingestuft; Einstufungen IARC: Kat. 1: beim Menschen Krebs erzeugend; Kat. 2A: Wahrscheinlich beim Menschen Krebs erzeugend; Kat. 2B: Möglicherweise beim Menschen Krebs erzeugend; Kat. 3: Nicht klassifizierbar bezüglich des Krebsrisikos für den Menschen. Einstufungen MAK: Kat. 1: beim Menschen Krebs erzeugend; Kat. 2: im Tierversuch Krebs erzeugend; werden auch als Krebs erzeugend für den Menschen angesehen; Kat. 3B: beim Menschen möglicherweise Krebs erzeugend; Daten zur endgültigen Eingruppierung fehlen noch; Kat. 4: kanzerogen, aber kein Beitrag zum Krebsrisiko bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes zu erwarten

1.1.2

Wirkungsmechanismen kanzerogener Metallverbindungen

Bei der Kanzerogenese von Metallverbindungen ist in den meisten Fällen die direkte Wechselwirkung von Metallionen mit DNA-Bestandteilen von untergeordneter Bedeutung. Eine Ausnahme bilden Chromate, die intrazellulär zu Chrom(III) reduziert werden und potenziell mutagene ternäre Cr-DNA-Addukte bilden, an denen auch das Reduktionsmittel wie z. B. Ascorbat beteiligt ist (siehe Abb. 1.1). Für die meisten anderen Metallverbindungen sind eher indirekte Mechanismen postuliert worden: die vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), eine Inaktivierung von DNA-Reparaturprozessen, Veränderungen der

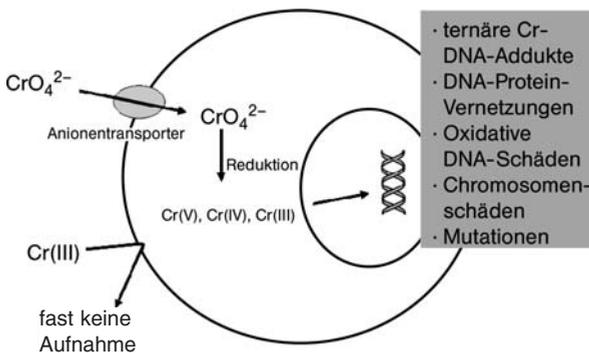


Abb. 1.1 Aufnahme und Genotoxizität von Chromverbindungen.

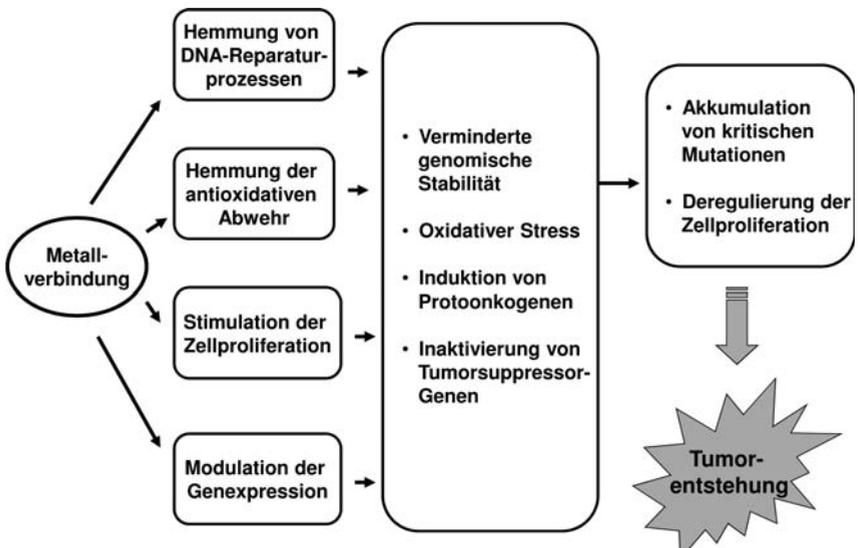


Abb. 1.2 Wesentliche Mechanismen der Metall-induzierten Kanzerogenese (modifiziert aus [1]).

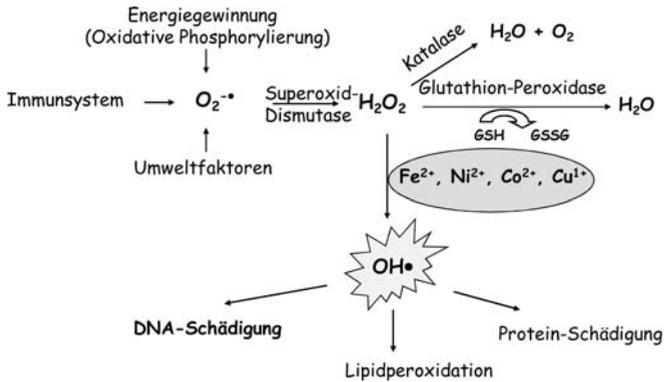


Abb. 1.3 Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies durch endogene und exogene Faktoren, zelluläre Schutzmechanismen und die Rolle von Übergangsmetallionen (aus [3]).

Genexpression sowie Wechselwirkungen mit Signalübertragungsprozessen (siehe Abb. 1.2).

So wurden für einige Metallverbindungen oxidative DNA-Schäden in zellulären Testsystemen nachgewiesen, die jedoch durch indirekte Mechanismen hervorgerufen werden (siehe Abb. 1.3). Beispiele sind die Katalyse Fenton-ähnlicher Reaktionen mit H_2O_2 durch Übergangsmetallionen und damit die Generierung von sehr reaktiven Hydroxyl-Radikalen sowie die Inaktivierung von Schutzenzymen gegenüber reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Ein gemeinsamer Mechanismus für die meisten Metallverbindungen besteht darüber hinaus in der Beeinflussung von DNA-Reparatursystemen; hier haben Arbeiten der letzten Jahre erhebliche Fortschritte bezüglich der molekularen Angriffspunkte erbracht. So wird die DNA permanent durch endogene Stoffwechselprozesse und durch eine Vielzahl von Umweltfaktoren geschädigt. Zur Vermeidung von Mutationen, also permanente Veränderungen der genetischen Information, verfügt die Zelle über ein umfangreiches Schutzsystem, von denen DNA-Reparaturprozesse eine wichtige Rolle spielen. Metallverbindungen, wie solche von Nickel, Cadmium, Arsen, Cobalt und Antimon, hemmen DNA-Reparaturprozesse in teilweise sehr niedrigen Konzentrationen, sodass wichtige Schutzmechanismen gegenüber Umweltmutagenen, aber auch gegenüber DNA-Schäden durch reaktive Sauerstoffspezies in ihrer Funktion herabgesetzt werden. Dies führt zu Wirkungsverstärkungen in Kombination mit anderen mutagenen und kanzerogenen Substanzen. Als molekulare Angriffspunkte wurden u.a. Zink-bindende Strukturen in DNA-Reparatur- und Tumorsuppressorproteinen identifiziert. Darüber hinaus wurden für einige Metalle Veränderungen im DNA-Methylierungsmuster beobachtet, die zu veränderten Genexpressionsmustern führen können; besonders kritisch im Rahmen der Krebsentstehung ist dabei die Aktivierung von Wachstumsgenen (Onkogenen) oder die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (zusammengefasst in [1, 2]).

1.1.3

Bioverfügbarkeit als zentraler Aspekt der speziesabhängigen Wirkungen

Ein zentraler Aspekt der Metalltoxikologie ist die Frage der Bewertung der unterschiedlichen Metallspezies. Ein Beispiel ist Chrom: Während Chrom(VI)-Verbindungen kanzerogen sind, ist dies für Chrom(III)-Verbindungen nicht belegt. Dies kann auf Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zurückgeführt werden. Wasserlösliche Chrom(VI)-Verbindungen werden über den Anionentransporter aufgenommen, intrazellulär über verschiedene Zwischenschritte zu Chrom(III) reduziert und führen u. a. zu DNA-Schädigungen und Mutationen. Für lösliche Chrom(III)-Verbindungen hingegen ist die Zellmembran nahezu impermeabel (siehe oben Abb. 1.1).

Für andere Metalle und ihre Verbindungen stellt sich die Frage der toxikologischen Bewertung von schwer wasserlöslichen, partikulären im Vergleich zu gut wasserlöslichen Verbindungen. Besonders gut wurde dies am Beispiel Nickel untersucht. Sowohl wasserlösliche als auch partikuläre Nickelverbindungen sind kanzerogen beim Menschen; im Tierversuch gehören Verbindungen mittlerer Löslichkeit und mittlerer Toxizität wie Nickelsulfid (NiS) und Nickelsubdisulfid ($\alpha\text{Ni}_3\text{S}_2$) zu den stärksten bekannten Kanzerogenen überhaupt. Entscheidend sind vor allem die Löslichkeit in extrazellulären Flüssigkeiten, die Aufnahme der Verbindungen in die Zellen der Zielorgane, sowie die anschließende intrazelluläre Freisetzung von Nickelionen als das ultimal schädigende Agens.

Lösliche Nickelverbindungen werden über Ionenkanäle in die Zellen aufgenommen. Weitgehend wasserunlösliche, kristalline Partikel werden phagozytiert und gelangen so in die Lysosomen und in die Nähe des Zellkerns; dort

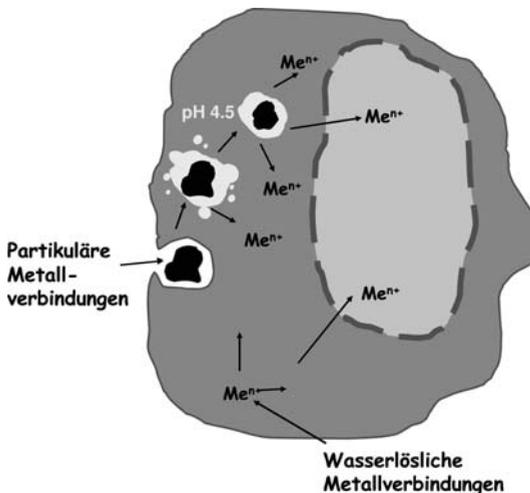


Abb. 1.4 Schematische Darstellung der Aufnahme und intrazellulären Verteilung partikulärer und wasserlöslicher Metallverbindungen; besonders gut ist dies für Nickelverbindungen untersucht (aus [3]).