

Herausgegeben  
von Hans-Werner Voehr

 WILEY-VCH

# Toxikologie

Band 2: Toxikologie der Stoffe



# **Contents**

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

***Herausgeber***

***Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek***

***Vorwort zu Band II***

***Autorenverzeichnis***

***1: Metalle***

***1.1 Allgemeine Aspekte***

***1.2 Toxikologie ausgewählter Metallverbindungen***

***1.3 Zusammenfassung***

***1.4 Fragen zur Selbstkontrolle***

***1.5 Literatur***

***1.6 Weiterführende Literatur***

***2: Toxikologische Wirkungen Anorganischer Gase***

***2.1 Vorbemerkungen***

***2.2 Kohlenmonoxid***

***2.3 Cyanwasserstoff***

**2.4 Schwefelwasserstoff**

**2.5 Nitrose Gase**

**2.6 Isocyanate**

**2.7 Formaldehyd**

**2.8 Zusammenfassung**

**2.9 Fragen zur Selbstkontrolle**

**2.10 Weiterführende Literatur**

### **3: Asbest, Stäube, Ruß**

**3.1 Einleitung**

**3.2 Asbest**

**3.3 Stäube**

**3.4 Ruß**

**3.5 Zusammenfassung**

**3.7 Literatur**

**3.8 Weiterführende Literatur**

**3.9 Substanzen**

### **4: Kohlenwasserstoffe**

**4.1 Einleitung**

**4.2 Aliphatische, acyclische Kohlenwasserstoffe**

**4.3 Aliphatische, cyclische Kohlenwasserstoffe**

**4.4 Aromaten**

**4.5 Zusammenfassung**

**4.6 Fragen zur Selbstkontrolle**

**4.7 Literatur**

**4.8 Weiterführende Literatur**

## 4.9 Substanzen

# 5: Alkohole, Phenole und Carbonyle

## 5.1 Alkohole

## 5.2 Methanol

## 5.3 Ethanol

## 5.4 Phenole

## 5.5 Phenol

## 5.6 Kresole

## 5.7 Carbonyle

## 5.8 Zusammenfassung

## 5.9 Fragen zur Selbstkontrolle

## 5.10 Literatur

## 5.11 Weiterführende Literatur

# 6: Aromatische Amine, Nitroverbindungen und Nitrosamine

## 6.1 Aromatische Amine

## 6.2 Aromatische Nitroverbindungen

## 6.3 Nitrosamine

## 6.4 Zusammenfassung

## 6.5 Fragen zur Selbstkontrolle

## 6.6 Literatur

# 7: Organische Halogenverbindungen I

## 7.1 Haloalkane (Halogenalkane)

## 7.2 Ungesättigte, halogenierte KWs (Haloalkene, Haloalkine)

## 7.3 Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKWs)

**7.4 Perfluorierte Kohlenwasserstoffe (PFC)**

**7.5 Zusammenfassung**

**7.6 Fragen zur Selbstkontrolle**

**7.7 Literatur**

**7.8 Weiterführende Literatur**

**7.9 Substanzen**

## **8: Organische Halogenverbindungen**

### **II**

**8.1 Polychlorierte Dibenzo-p-dioxine und Dibenzofurane (PCDD/Fs)**

**8.2 Zusammenfassung**

**8.3 Polychlorierte Biphenyle (PCBs)**

**8.4 Bromierte Flammschutzmittel**

**8.5 Zusammenfassung**

**8.6 Fragen zur Selbstkontrolle**

**8.7 Literatur**

**8.8 Weiterführende Literatur**

**8.9 Substanzen**

## **9: Chemische Kampfstoffe**

**9.1 Einleitung**

**9.2 Nervenkampfstoffe**

**9.3 Zusammenfassung**

**9.4 Hautkampfstoffe - Schwefellost**

**9.5 Zusammenfassung**

**9.6 Reizstoffe**

**9.7 Zusammenfassung**

**9.8 Verifikation von Kampfstoffexpositionen**

**9.9 Zusammenfassung**

**9.10 Fragen zur Selbstkontrolle**

**9.11 Literatur**

**9.12 Weiterführende Literatur**

## **Appendix: MAK- und BAT-Werte**

**I Bedeutung, Benutzung und Ableitung von MAK-Werten**

**II Krebserzeugende Arbeitsstoffe**

**III Sensibilisierende Arbeitsstoffe**

**IV Hautresorption**

**V MAK-Werte und Schwangerschaft**

**VI Keimzellmutagene**

**VII Bedeutung und Benutzung von BAT-Werten und Biologischen Leitwerten**

**VIII Krebserzeugende Arbeitsstoffe**

**IX Biologische Leitwerte**

**X Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte**

**Literatur**

**Sachregister**

# Toxikologie

Band 2: Toxikologie der Stoffe

*Herausgegeben von  
Hans-Werner Vohr*



WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

**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

# ***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.deabrufbar>.

© 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.

Print ISBN 978-3-527-32385-2

Epdf ISBN 978-3-527-63555-9

Epub ISBN 978-3-527-66005-6

Mobi ISBN 978-3-527-66004-9

*Für Florian, Hannah und Lucas*

## ***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 Metallverbindungen 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 Kanzergenität**

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.

<b>Substanzen</b>	<b>IARC-Kategorie</b>	<b>MAK-Kategorie</b>
Antimon und seine Verbindungen	Ø	2 (ausgenommen SbH <sub>3</sub> )
Antimontrioxide (Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	2B	2
Antimontrisulfid (Sb <sub>2</sub> S <sub>3</sub> )	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 <sub>4</sub> : 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 <sub>2</sub> O <sub>5</sub> )	2B	2

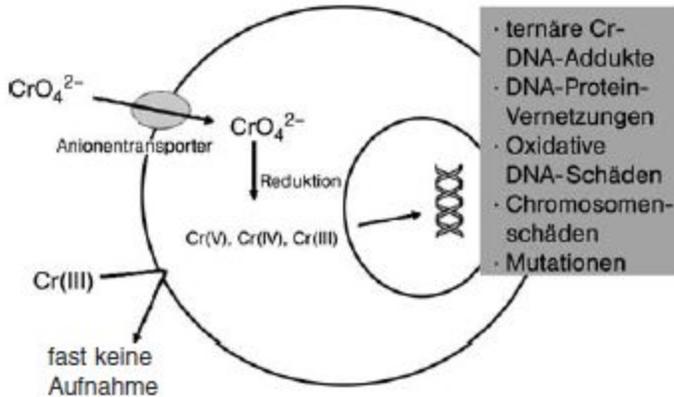
IARC (*International Agency for Research on Cancer*), MAK (DFG-Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Arbeitsstoffen); Ø: nicht eingestuft; Einstufungen IARC: Kat. 1: beim Menschen Krebs erzeugend; Kat. 2A: Wahrscheinlich beim Menschen Krebs erzeugend; Kat. 2B: Möglicherweise beim Menschen 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

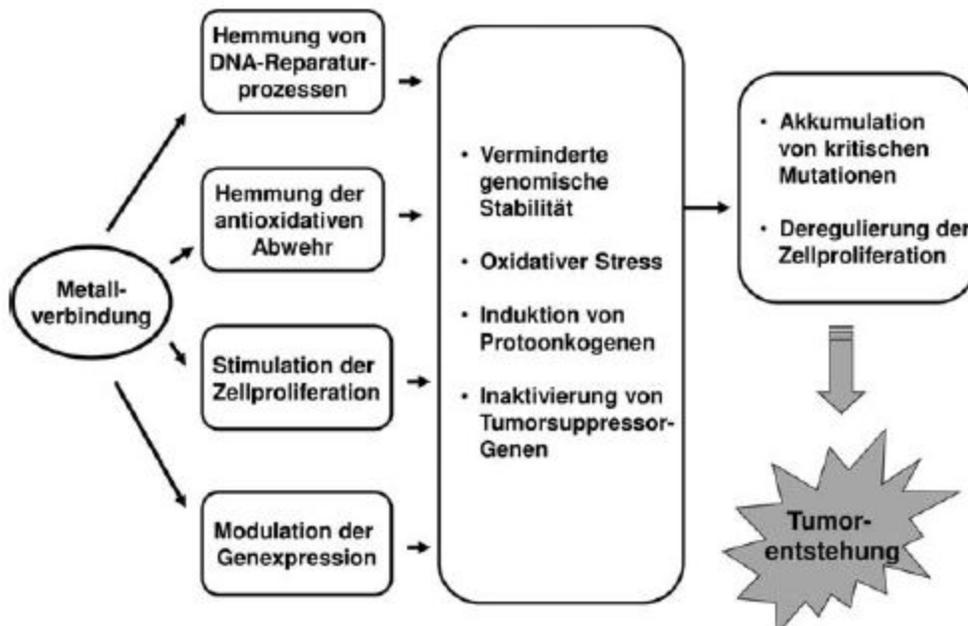
Bei der Kanzerogenese von Metallverbindungen ist in den meisten Fällen die direkte Wechselwirkung von Metallionen mit DNA-Bestandteilen von untergeordneter Bedeutung. Eine Ausnahme bilden Chromate, die intrazellulär zu Chrom(III) reduziert werden und potenziell mutagene ternäre Cr-DNA-Addukte bilden, 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 Genexpression sowie Wechselwirkungen mit Signalübertragungsprozessen (siehe [Abb. 1.2](#)).

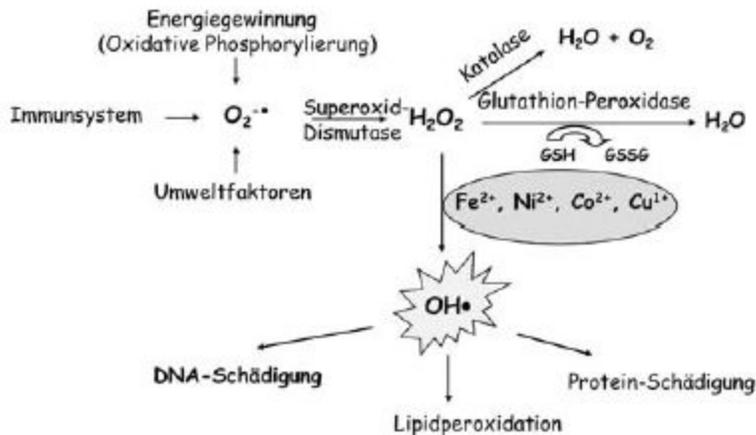
**Abb. 1.1** Aufnahme und Genotoxizität von Chromverbindungen.



**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]).



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).

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 ultimale 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 lösen sie sich aufgrund des sauren pH-Wertes in den Lysosomen allmählich auf und setzen Nickelionen frei (siehe [Abb. 1.4](#)). Insgesamt zeigen Versuche in Zellkulturen eine vergleichbare Verteilung von Nickelionen im Zytoplasma und im Zellkern für wasserlösliche und partikuläre Nickelverbindungen. Dies gilt auch für die biologischen Effekte. Sowohl Nickelchlorid als auch partikuläres Nickeloxid bewirken eine deutliche, in ihrem Ausmaß vergleichbare DNA-Schädigung und DNA-Reparatur-Hemmung in Zellkultursystemen. Das höhere kanzerogene Potenzial von partikulärem Nickeloxid und -subdisulfid im Tierversuch ist daher wahrscheinlich eher auf die wesentlich längere Retentionszeit *in vivo* zurückzuführen und nicht auf unterschiedliche Schädigungsmechanismen auf zellulärer Ebene. Somit sind die Wirkungen der unterschiedlichen Spezies qualitativ gleich und durch Nickelionen bedingt; entscheidende Faktoren für quantitative Unterschiede sind die Bioverfügbarkeit und die biologische Halbwertszeit.

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



## 1.2 Toxikologie ausgewählter Metallverbindungen

### 1.2.1 Aluminium

#### 1.2.1.1 Vorkommen und relevante Expositionen

Aluminium ist das dritthäufigste Element der Erdkruste und kommt als natürlicher Bestandteil insbesondere im Trinkwasser und in pflanzlichen Lebensmitteln vor. Zu nennen sind insbesondere Gemüse, Obst sowie Tee und Gewürze. Weitere relevante Expositionen resultieren aus Aluminium-haltigen Zusatzstoffen in z. B. Back- und Süßwaren sowie über Aluminium-haltige Lebensmittelverpackungen und Aluminium-haltiges Kochgeschirr. Während für die meisten Lebensmittel vergleichsweise niedrige Aluminiumeinträge über Bedarfsgegenstände resultieren, ist dies insbesondere für die Aufbewahrung von sauren Lebensmitteln von

Bedeutung: hier können durch die Verwendung von Aluminiumfolien und -gefäßen vergleichsweise hohe Aluminiumwerte auftreten.

### ***1.2.1.2 Toxische Wirkungen***

Nach hoher inhalativer Exposition gegenüber Aluminiumhaltigen Stäuben und Schweißrauchen wurden Lungenfibrosen und obstruktive Atemwegserkrankungen beobachtet. Toxische Wirkungen des Aluminiums umfassen darüber hinaus Interaktionen mit dem Phosphat- und Calciumstoffwechsel mit der Folge der Reduktion der Knochenfestigkeit, neurotoxischer Wirkungen sowie embryotoxischer Effekte im Tierversuch. Da die Bioverfügbarkeit von Aluminium nach oraler Aufnahme maximal 1% beträgt, manifestierten sich toxische Effekte bei beruflich nicht exponierten Personen hauptsächlich bei Dialysepatienten, die gegenüber hohen Konzentrationen von Aluminium im Dialysewasser, durch die therapeutische Gabe von Aluminiumhydroxid und/oder nach der Einnahme von Antacida ( $> 1000 \text{ mg Al Tag}^{-1}$ ) exponiert waren. Hier traten Mineralisierungsstörungen der Knochen, Anämie und Hirnschädigungen auf (Dialyse-Enzephalopathie). Ein vielfach postulierter Zusammenhang zwischen Aluminiumexposition und dem Auftreten von Alzheimer-Erkrankungen konnte auch bei hochexponierten Personen nicht manifestiert werden, da sich die neuropathologischen Veränderungen deutlich unterscheiden. Dennoch gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass Aluminium die Blut-Hirnschranke passieren kann und in höheren Konzentrationen neurotoxisch wirkt; die genaue Ursache ist unklar, diskutierte Mechanismen sind oxidativer Stress, Entzündungsprozesse oder die Hemmung des Abbaus von Amyloidpeptiden.

### ***1.2.1.3 Grenzwerte und Einstufungen***

Vom Gemeinsamen Expertengremium für Lebensmittelzusatzstoffe der Welternährungsorganisation (FAO) und der WHO (JECFA) und dem wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU-Kommission (SCF) wurde 1989 ein vorläufiger, tolerierbarer wöchentlicher Aufnahmewert (PTWI „*Provisional Tolerable Weekly Intake*“) in Höhe von  $7 \text{ mg kg}^{-1}$  Körpergewicht für die Gesamtaufnahme von Aluminium aus Lebensmitteln, einschließlich Aluminiumsalzen in Lebensmittelzusatzstoffen, abgeleitet. Dieser PTWI-Wert wurde 2006 von der JECFA auf  $1 \text{ mg kg}^{-1}$  Körpergewicht für die Gesamtaufnahme von Aluminium aus Lebensmitteln gesenkt. Das Komitee kam zu dem Schluss, dass Aluminium die Fortpflanzung und das sich entwickelnde Nervensystem bereits in niedrigeren Dosen beeinträchtigen kann, als es für die Ableitung des früheren PTWI-Wertes zugrunde gelegt wurde. Kritisch ist insbesondere das Passieren der Blut-Hirn-Schranke.

Die MAK-Kommission legte für die Exposition gegenüber Aluminium-, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltigen Stäuben am Arbeitsplatz einen MAK-Wert in Höhe des Allgemeinen Staubgrenzwertes von  $4 \text{ mg m}^{-3}$  für die einatembare Fraktion und von  $1,5 \text{ mg m}^{-3}$  für die alveolengängige Fraktion fest. Der BAT-Wert beträgt  $60 \mu\text{g l}^{-1}$  Urin.

## **1.2.2 Antimon**

### ***1.2.2.1 Vorkommen und relevante Expositionen***

Antimon gehört zu den seltenen Elementen, ist aber aufgrund anthropogener Aktivitäten ubiquitär vorhanden. Es zählt wie Arsen zu den Halbmetallen und kommt

hauptsächlich in Form von Sulfiden und Oxiden in den Oxidationsstufen  $-3$ ,  $0$ ,  $+3$  und  $+5$  vor, wobei  $+3$  die dominierende Oxidationsstufe ist. Durch den vielfältigen Einsatz von Antimon z. B. als Asbestersatz in Bremsbelägen, als Flammenschutzmittel in Textilien, Kunststoffen und Papier, als Katalysator in Kunststoffen und als Pigment ist Antimon in der Umwelt weit verbreitet, vorwiegend als  $Sb_2O_3$ . Die Gehalte in Lebensmitteln sind gering; quantitativ bedeutender kann die Migration von Antimon aus Verpackungsmaterialien wie z. B. PET sein.

### ***1.2.2.2 Toxische Wirkungen***

Antimon wirkt als Kapillargift; weiterhin stehen Kardiotoxizität sowie Leber- und Nierenschäden im Vordergrund. Damit ähneln akut toxische systemische Wirkungen denen des Arsens. Allerdings lösen hohe oral aufgenommene Konzentrationen an Antimon einen Brechreiz aus, sodass es schnell wieder ausgeschieden wird. Wie beim Arsen ist die Toxizität des Antimons stark abhängig von der Oxidationsstufe und der jeweiligen Verbindungsform; generell sind dreiwertige Verbindungen toxischer als fünfwertige und anorganische toxischer als organische. Das gasförmige Stibin besitzt die höchste akute Toxizität. Vermutungen, dass das als Flammenschutzmittel in Matratzen eingesetzte Antimontrioxid für den plötzlichen Kindstod verantwortlich ist, haben sich nicht bestätigt. Inhalationsstudien mit Antimontrioxid und Stäuben von antimonhaltigen Erzen zeigten eine Induktion von Lungentumoren in weiblichen Ratten. Die genauen Wirkungsmechanismen sind allerdings noch unklar. Wie beim Arsen stehen eher indirekte genotoxische Effekte im Vordergrund, so die Induktion von oxidativem Stress und die Beeinflussung von DNA-Reparaturprozessen.

### ***1.2.2.3 Grenzwerte und Einstufungen***

In der Trinkwasserverordnung wurde der Grenzwert für Antimon in Trinkwasser und Mineralwässern 2003 auf  $5 \mu\text{g l}^{-1}$  herabgesetzt. Basierend auf Versuchen an Ratten und hier anhand der Beeinflussung von Blutglucose- und Cholesterin-Werten veröffentlichte die amerikanische EPA eine „*Reference dose*“ (RfD-Wert) von  $0,04 \mu\text{g kg}^{-1} \text{KG Tag}^{-1}$ , allerdings auf schwacher Datenbasis. Von der WHO wurde ein TDI-Wert von  $6 \mu\text{g kg}^{-1} \text{KG}$  festgelegt. Die MAK-Kommission stufte Antimon und seine anorganischen Verbindungen in Kanzerogenitätskategorie 2 ein, die IARC bewertete nur Antimontrioxid als möglicherweise krebserzeugend für den Menschen (Kategorie 2B).

## **1.2.3 Arsen**

### ***1.2.3.1 Vorkommen und relevante Expositionen***

Arsen gehört zu den Halbmetallen und tritt in den Oxidationsstufen +5, +3, 0 und -3 auf; dabei sind sowohl natürliche als auch anthropogene Quellen relevant. Eine je nach geologischen Gegebenheiten bedeutende Expositionsquelle ist das Trinkwasser, in dem Arsen in Abhängigkeit von den Redoxbedingungen als Arsenat (+5) oder Arsenit (+3) vorliegt. Die gemessenen Arsenkonzentrationen im Grundwasser reichen von nicht nachweisbar bis  $800 \mu\text{g l}^{-1}$ . Im Trinkwasser können in einigen Gebieten der Erde wie z. B. West Bengalen und Bangladesch Arsengehalte von bis zu  $9 \text{ mg l}^{-1}$  erreicht werden. In Deutschland überschreiten die Trinkwassergehalte nur selten  $10 \mu\text{g l}^{-1}$ ; in einigen Mineralwässern wurden aber Werte von bis zu  $45 \mu\text{g l}^{-1}$  nachgewiesen. Der Hauptteil des über die Nahrung