

# ***Toxikologie von Arbeitsstoffen\****

**Hermann M. Bolt, Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund (IfaDo)**

## **1 Einleitung**

Die Anwesenheit chemischer Stoffe am Arbeitsplatz wirft Fragen auf, die durch die *arbeitsmedizinische Toxikologie* bearbeitet werden. Das folgende Kapitel soll Zugangsmöglichkeiten zu diesen Problemen eröffnen. Allgemeine Grundlagen der Toxikologie werden hier nicht ausführlich dargestellt, da hierzu auf die Lehrbücher der Toxikologie verwiesen werden kann.

Gegenüber akuten Giftwirkungen stehen heute die chronischen gesundheitlichen Effekte von Arbeitsstoffen im Vordergrund. Akute Vergiftungsbilder sollen daher an dieser Stelle nur dort abgehandelt werden, wo sie noch von arbeitsmedizinischem Interesse sind.

Der Umgang mit Arbeitsstoffen wird durch eine Anzahl von Regelwerken (Gesetze, Verordnungen, Richtlinien, berufsgenossenschaftliche Grundsätze etc.) erfasst. Da sich aus Gesetzen und Verordnungen ableitende Regelungen ständigen Veränderungen unterworfen sind, sind die jeweils gültigen Regelwerke aktuell zu Rate zu ziehen (siehe *homepage* der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: <http://www.baua.de>).

## **2 Aufgaben und Ziele der arbeitsmedizinischen Toxikologie**

Im Rahmen der gesundheitlichen Bewertung chemischer Stoffe am Arbeitsplatz gilt es einerseits festzulegen, welche Konzentrationen der einzelnen in Frage kommenden Arbeitsstoffe gesundheitlich unbedenklich sind; die Frage der Grenzwertfestsetzungen nimmt derzeit einen weiten Raum in der wissenschaftlichen Diskussion ein. Andererseits sind die Krankheitsbilder zu beschreiben, die durch überhöhte, meist längerfristige, Einwirkungen chemischer Stoffe am Arbeitsplatz hervorgerufen werden können. Beide Aspekte sind heute in ausgedehnten Verordnungswerken geregelt. Diese wurden in den letzten Jahren erheblich ausgebaut. Hand in Hand damit gingen Fortschritte in der arbeitsmedizinisch-toxikologischen Spurenanalytik von Stoffen sowohl in der Luft des Arbeitsplatzes als auch im biologischen Material.

In der Bundesrepublik Deutschland wird der Umgang mit gefährlichen Arbeitsstoffen zunächst in der *Gefahrstoffverordnung* geregelt (einschließlich ihrer Anhänge und Technischen Regeln). Die Anerkennung von Berufskrankheiten ist in der Berufskrankheitenverordnung (BeKV) geregelt (siehe: <http://www.dgaum.de>). Auf spezielle Regelungen wird bei der Besprechung der einzelnen Stoffe im nachfolgenden Bezug genommen.

---

\* *Basierend auf:* H.M.Bolt, Z. Myslak (1985) Toxikologie von Arbeitsstoffen. In: Grundlagen der Arbeitsmedizin (Herausg.: G. Reichel, H.M. Bolt, T. Hettlinger, F. Selenka, H.V. Ulmer, W.T. Ulmer, pp. 279-361. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart

## 2.1 Festlegung von Grenzwerten für Arbeitsstoffe

Bei der Bearbeitung von Fragen der Grenzwertfestsetzung für Arbeitsstoffe wurde das Konzept von »Belastung« und »Beanspruchung« aus den physiologischen Teilgebieten der Arbeitsmedizin auch auf die arbeitsmedizinische Toxikologie übertragen. Als »äußere Belastung« ist die Konzentration des zu betrachtenden Stoffes in der Luft des Arbeitsplatzes definiert. Grenzwertmäßig erfolgt die Regulierung durch die Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Werte). Als »innere Belastung« sieht man die unter Arbeitsplatzbedingungen auftretende Konzentration des Arbeitsstoffes bzw. eines biologisch wirksamen Metaboliten in dem für die jeweilige Wirkung in Frage kommenden kritischen Organ an. Messparameter für die innere Belastung sind Konzentrationen des Arbeitsstoffes bzw. seiner Metaboliten in biologischen Medien, z. B. Blut, Urin, Ausatemluft. Für eine Reihe wichtiger Arbeitsstoffe erfolgte eine Regulierung des Ausmaßes der inneren Belastung durch die biologischen Arbeitsstofftoleranzwerte (BAT-Werte).

Physiologische oder klinische Parameter, die im Gefolge einer Arbeitsstoffbelastung verändert werden, werden Beanspruchungsparameter genannt. Beanspruchungsparameter müssen im Hinblick auf den toxikologischen Prozess, der durch den Arbeitsstoff bzw. einen seiner Metaboliten ausgelöst wird, von biologischer Relevanz sein und unmittelbar mit diesem Prozess zusammenhängen. Im Rahmen der Festsetzung von BAT-Werten wurden für wenige Arbeitsstoffe auch Grenzwerte für Beanspruchungsparameter festgelegt (z. B. Ausscheidung von Delta-Aminolaevulinsäure bei beruflich Bleiexponierten).

## 2.2 Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte)

Die Festsetzung und Begründung von MAK- und BAT-Werten in der Bundesrepublik Deutschland erfolgt durch die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Eine revidierte Liste der MAK- und BAT-Werte erscheint in jährlichem Abstand.

Definiert ist der MAK-Wert als »die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes als Gas, Dampf oder Schwebstoff in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich achtstündiger Exposition... im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten und deren Nachkommen nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt«. Andere westliche Länder benutzen im Sinn ähnliche Definitionen; auf internationaler Ebene sind die amerikanischen TLV-Werte (Threshold Limit Values) wichtig, die von der *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* jährlich neu herausgegeben werden. Für die meisten Arbeitsstoffe liegen MAK- und TLV-Werte in sehr ähnlichen Größenordnungsbereichen. Hiervon abzugrenzen ist die Art der Grenzwertfestsetzung in osteuropäischen Ländern, die im gedanklichen Ansatz viel weitergehend ist und generell Belästigungen und Störungen der Befindlichkeit durch Stoffexposition am Arbeitsplatz ausschließen möchte. Daher liegen die Arbeitsstoffgrenzwerte in östlichen Ländern häufig um Größenordnungen niedriger als dies in westlichen Ländern der Fall ist. Die Festsetzung der MAK-Werte in der Bundesrepublik Deutschland erfolgt unter dem Verständnis, dass jeder Grenzwert individuell begründet und begründbar sein muss, und zwar ausschließlich unter wissenschaftlichen arbeitsmedizinischen und toxikologischen Gesichtspunkten. Grenzwerte sollen ferner auch praktisch durchführbar sein und nicht etwa nur deklamatorischen Charakter haben.

Die Festsetzung von Grenzwerten für eindeutig als krebserzeugend ausgewiesene Arbeitsstoffe ist in der Bundesrepublik Deutschland in besonderer Weise geregelt, worauf getrennt eingegangen werden wird. Solchen Stoffen werden keine MAK-Werte, sondern »technische Richtkonzentrationen« (TRK-Werte) zugewiesen. Technische Richtkonzentrationen orientieren sich an den technischen Gegebenheiten und den

Möglichkeiten der technischen Prophylaxe unter Heranziehung arbeitsmedizinischer Erfahrungen im Umgang mit dem gefährlichen Arbeitsstoff.

### **2.3 Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte (BAT-Werte)**

Zur Handhabung der biologischen Überwachung (*Biological Monitoring*) Arbeitsstoff-exponierter wurden für eine Reihe von Stoffen BAT-Werte aufgestellt und begründet. Definiert ist der BAT-Wert als »die beim Menschen höchstzulässige Quantität eines Arbeitsstoffes bzw. Arbeitsstoff-Metaboliten oder die dadurch ausgelöste Abweichung eines biologischen Indikators von der Norm, die nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten auch dann nicht beeinträchtigt, wenn sie durch Einflüsse des Arbeitsplatzes regelhaft erzielt wird.« Wie bei den MAK-Werten wird in der Regel eine Arbeitsstoffbelastung von maximal 8 Std täglich und 40 Std wöchentlich zugrundegelegt. Die BAT-Werte wurden dazu geschaffen, im Rahmen spezieller ärztlicher Vorsorgeuntersuchungen eine Grundlage für die Beurteilung der Bedenklichkeit oder Unbedenklichkeit vom Organismus aufgenommener Arbeitsstoffmengen abzugeben. Die Beachtung der Toxikokinetik von Arbeitsstoffen ist bei der Aufstellung und Anwendung von BAT-Werten von besonderer Bedeutung. Hierauf wird im folgenden Kapitel eingegangen.

## **3 Allgemeine Toxikologie**

Substanzwirkungen auf den Menschen können in verschiedener Weise erfolgen. Zunächst sind Stoffe mit lokaler Reizwirkung zu unterscheiden von systemisch wirksamen Stoffen. Die letzteren wirken nach erfolgter Resorption, die unter Bedingungen des Arbeitsplatzes transkutan oder über den Atemtrakt erfolgen kann. Staubbörmige Arbeitsstoffe werden hier nicht dargestellt.

### **3.1 Toxikokinetik**

Für die toxikologische Beurteilung resorptiv wirksamer Stoffe hat sich die Anwendung pharmakokinetischer Methoden und Betrachtungsweisen als sehr fruchtbar erwiesen; dies hat zur Entwicklung eines neuen Wissenszweiges, der Toxikokinetik, geführt. Dies ist die Lehre von den quantitativen Stoffbewegungen im Organismus, die in Resorption, Verteilung und Elimination, einschließlich metabolischer Umsetzungen untergliedert werden.

Erhebliche praktische Bedeutung gewinnt die Toxikokinetik als Grundlage biologischer Überwachungsmaßnahmen (sog. »Biological Monitoring«).

#### **3.1.1 Resorption von Arbeitsstoffen**

Die *perorale Aufnahme* von Arbeitsstoffen hat relativ selten toxikologische Bedeutung; es handelt sich dabei in der Regel um akute akzidentelle Vergiftungsereignisse. Die *Hautresorption* hat bei vielen Arbeitsstoffen erhebliche praktische Bedeutung. Bei gut hautgängigen Stoffen mit niedrigem Dampfdruck ist die Vergiftungsgefahr durch diesen Eintrittsweg in den Organismus weitaus größer einzuschätzen als die Gefahr durch Einatmung. Klassische Beispiele sind Pflanzenschutzmittel wie Parathion (E 605) und Salpetersäureester wie Ethylenglycoldinitrat bzw. Nitroglycerin. Bei der Überwachung des Umgangs mit solchen Stoffen sind daher biologische Parameter (soweit verfügbar) ungleich wertvoller als die alleinige Messung der Luftkonzentration am Arbeitsplatz.

Stoffe, bei denen die Gefahr der Hautresorption besteht, sind in der MAK-Werte-Liste mit »H« gekennzeichnet. Auf diese Zusammenstellung sei hier verwiesen.

### Beispiel

*Salpetersäureester*, insbesondere *Ethylenglycoldinitrat* und *Glyceryltrinitrat* (Nitroglycerin) werden bei der Herstellung von Sprengstoffen verwendet. Sie bewirken eine Gefäßerweiterung und dadurch ein Absinken des Blutdrucks. Die Senkung des venösen »Preloads« durch Glyceryltrinitrat wird bekanntlich in der Therapie koronarer Erkrankungen mit Erfolg ausgenutzt.

Die Aufnahme dieser Stoffe in den Organismus erfolgt durch Inhalation, in einem ganz besonderen Ausmaß aber auch durch Hautresorption. Im Organismus werden die Ester teilweise gespalten. Aus Ethylenglycoldinitrat entsteht so Ethylenglycolmononitrat, das teilweise im Urin ausgeschieden wird.

Nach kurzer Exposition können allgemeine Krankheitserscheinungen wie Kopfschmerzen (»Nitrat-Kopfschmerzen«), Schwindel, Brechreiz auftreten. Folgen der Gefäßerweiterung sind Gesichtsrötung, Hitzegefühl, Blutdruckerniedrigung. Durch gegenregulatorische Mechanismen wird später eine Erhöhung des diastolischen Druckes beobachtet.

Charakteristisch ist bei kontinuierlicher Exposition (wobei Hautkontakt die Hauptrolle spielen kann) ein Gewöhnungsphänomen, das die erwähnten Beschwerden geringer werden lässt. Dem Arzt sind diese Phänomene bei der Therapie koronarer Durchblutungsstörungen mit organischem Nitrat bekannt.

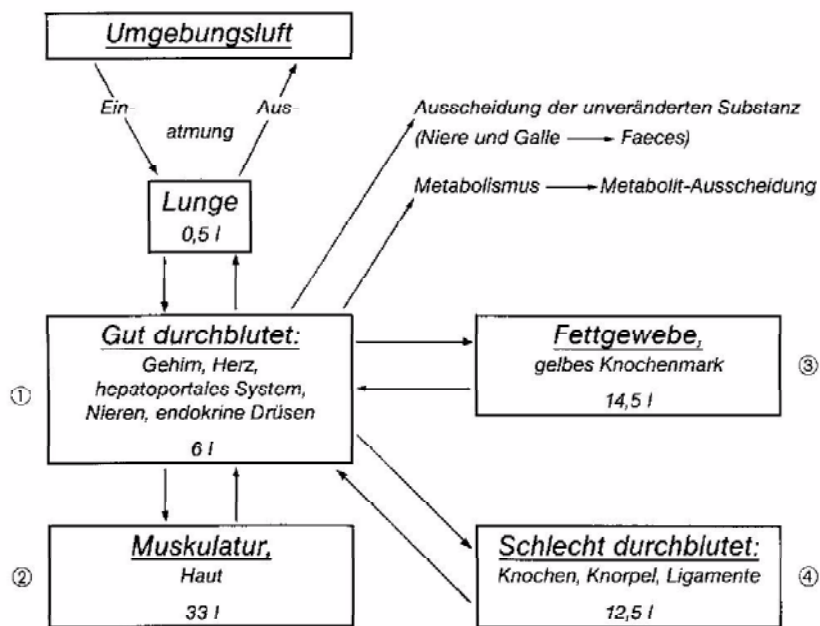
Plötzliche Todesfälle nach erfolgter »Gewöhnung« an kontinuierliche organische Nitratexposition wurden früher nach Arbeitsunterbrechungen (Urlaub, Wochenende) beobachtet. Dies führte zum Phänomen des sog. »Montagstodes«.

Die *inhalatorische Aufnahme* steht bei der Mehrzahl der Arbeitsstoffe im Vordergrund. Für einfache Berechnungen der Stoffaufnahme kann die pulmonale Retentionsrate herangezogen werden, die die Konzentrationsdifferenz zwischen Ausatemluft und Einatemluft in % der eingeatmeten Konzentration angibt:

$$\text{Retentionsrate}(\%) = \frac{C_{\text{ein}} - C_{\text{aus}}}{C_{\text{ein}}} \cdot 100.$$

Aus dem Atemminutenvolumen (das von der körperlichen Belastung abhängt) kann dann auf die aufgenommene Stoffmenge geschlossen werden. Für viele praktische Belange ist diese Art des Vorgehens ausreichend.

Für wissenschaftliche Fragestellungen, z.B. im Rahmen der Begründung von Grenzwerten im biologischen Material, muss jedoch beachtet werden, dass die Retentionsrate konzentrationsabhängig und, da die Konzentration des Arbeitsstoffes im Organismus zeitabhängig ist, auch zeitabhängig sein kann. Dies wird durch eine kinetische Betrachtungsweise berücksichtigt, die auch die Verteilungs- und Eliminationsvorgänge im Organismus beschreibt.



**Abb. 1:** Pharmakokinetisches Blockmodell für die Verteilung von Fremdstoffen (z. B. Lösungsmittel) im menschlichen Organismus. 1-4: Verschieden große »Kompartimente«, in die der Organismus gedanklich aufgeteilt wird. Neben Verteilungsvorgängen sind Metabolismus und Ausscheidung berücksichtigt. Berechnungen für ein Körpergewicht von 70 kg. (Nach Guberan u. Fernandez 1974)

### 3.1.2 Verteilung von Arbeitsstoffen im Organismus

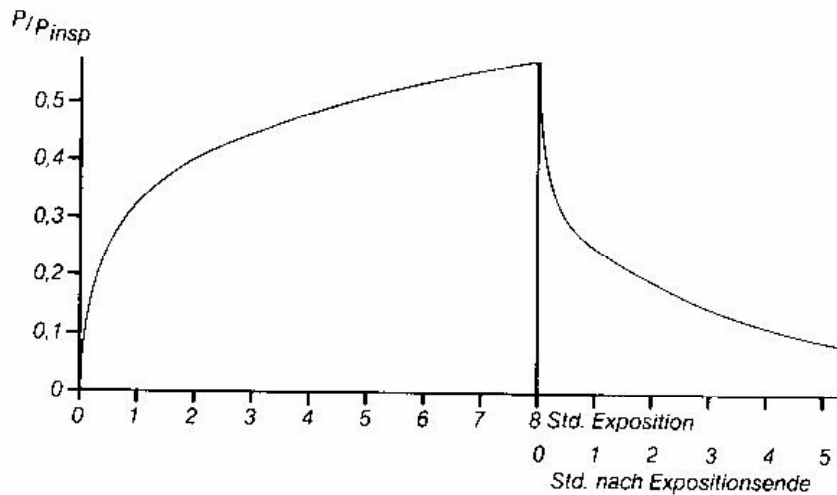
Insbesondere bei Lösungsmitteln sind die Verteilungsverhältnisse im Organismus gut untersucht worden. **Abb. 1** gibt ein entsprechendes Modell wieder, das aus Betrachtungen des Verhaltens anästhetischer Gase abgeleitet wurde.

In pharmakokinetischen Modellvorstellungen wird die Gesamtheit des Organismus rechnerisch in einzelne »Kompartimente« zerlegt, die über unterschiedlich schnelle Prozesse miteinander in Verbindung stehen. Die Stoffaufnahme erfolgt über ein zentrales »Lungenkompartiment« zunächst in das Blut und einige sehr gut durchblutete Organe. Aus diesem Kompartiment erfolgt dann die Metabolisierung und evtl. eine direkte Ausscheidung über Niere, ggf. auch die Galle. Über verschieden schnelle Prozesse erfolgt eine Verteilung in »tiefere« Kompartimente.

Nach Abschluss der Exposition wird der Arbeitsstoff aus den verschiedenen Kompartimenten unterschiedlich schnell wieder abgegeben. Dies führt oft zu sehr komplexen Konzentrationsverläufen im biologischen Material.

#### Beispiel

Der nach Guberan u. Fernandez (1974) sowie Fernandez et al. (1976) berechnete Konzentrationsverlauf von *Perchloroethylen* im Blut während und nach einer gleichförmigen 8 stündigen Exposition ist in **Abb. 2** wiedergegeben.



**Abb. 2:** Verlauf der Perchlorethylen-Konzentration im Blut während und nach einer 8 stündigen gleichförmigen Exposition.  $P/P_{insp}$  = Verhältnis der Partialdrucke des Fremdstoffes im Blut und in der Umgebungsluft. (Nach den Daten von Guberan u. Fernandez 1974 berechneter Verlauf)

Unter der Exposition erfolgt zunächst ein sehr rascher, nach ca. 1 Std ein deutlich langsamerer Konzentrationsanstieg. Nach Abschluss der Exposition fällt die Blutkonzentration erst schnell, dann zunehmend langsamer ab, wobei sich die resultierende Blutspiegelkurve formell in drei bis vier Exponentialfunktionen mit unterschiedlicher Abklinggeschwindigkeit zerlegen lässt. Diese sind in verschiedenen Zeitabschnitten für den Blutspiegelverlauf bestimmend. Diese Gegebenheiten müssen bei der Festsetzung eines BAT-Wertes für Perchlorethylen sorgfältig berücksichtigt werden (s. BAT-Begründung »Tetrachlorethen«).

### 3.1.3 Metabolismus und Ausscheidung von Arbeitsstoffen

Arbeitsstoffe können nur in Ausnahmefällen im Rahmen des allgemeinen Intermediärstoffwechsels der Zelle chemisch umgewandelt und ausgeschieden bzw. verwertet werden. So werden Ethylacetat und Vinylacetat z.T. durch (ubiquitäre und unspezifische) Esterasen in Ethanol bzw. Acetaldehyd und Essigsäure gespalten, die dann über Acetyl-Koenzym A im Zitronensäurezyklus energetisch verwertet werden können.

In der Regel werden lipophile Fremdstoffe zunächst in einer »Phase I«-Reaktion am mikrosomalen Enzymsystem der Leber (Cytochrom P-450) hydroxyliert, wodurch die Möglichkeit einer Konjugation (z. B. Glucuronidierung) als »Phase II«-Reaktion geschaffen wird. Bezüglich der Grundlagen des Fremdstoffmetabolismus sei auf die Lehrbücher der Toxikologie verwiesen. Metabolite, die als toxische Wirkungsprinzipien oder messtechnisch zugängliche Ausscheidungsprodukte wichtig sind, müssen in eine toxikokinetische Beschreibung mit einbezogen werden.

Bei zahlreichen inhalatorisch aufgenommenen Fremdstoffen wird im Tierexperiment eine dosisabhängige sättigbare Metabolisierung gefunden (sog. »nicht-lineare« Pharmakokinetik). Dies hat große Bedeutung für die Übertragbarkeit tierexperimenteller Befunde, die bei hohen Konzentrationen erhoben wurden, auf die Verhältnisse beim Menschen. Für die Bedingungen der Exposition am Arbeitsplatz (d.h. bei Ausschluss wesentlicher Überschreitungen des MAK-Wertes) kann jedoch meistens von »klassischen« exponentiellen kinetischen Verläufen ausgegangen werden (sog. »lineare« Pharmakokinetik).

### **3.1.4 Interferierende Variablen: Körperliche Arbeit, wechselnde Expositionsprofile, Exposition gegenüber Gemischen**

Verschiedene interferierende Variablen erschweren die Übertragung toxikokinetischer Laboratoriumsdaten auf die Verhältnisse am arbeitenden Menschen. Neben genetisch festgelegten quantitativen Unterschieden im Metabolismus von Fremdstoffen (s. Lehrbücher der Toxikologie) müssen hier arbeitsplatzspezifische Faktoren diskutiert werden.

Gut untersucht ist der Einfluss körperlicher Arbeit auf die Kinetik einer Reihe von Arbeitsstoffen (s. Droz u. Fernandez 1977). Bei Stoffen, die im Blut gut löslich sind und relativ schnell metabolisiert werden (z.B. Trichlorethylen, Toluol, Dichlormethan, Styrol, Ethylacetat) steigt die metabolisierte Menge deutlich an, wenn bei stärkerer körperlicher Arbeit eine größere Menge des Arbeitsstoffes ventiliert wird. Wichtig ist dies besonders bei Substanzen, die erst durch gebildete Metabolite toxische Wirkungen verursachen können. Bei der Festsetzung von Grenzwerten muss dies adäquat berücksichtigt werden.

Häufig finden sich in der arbeitsmedizinischen Praxis nicht gleichbleibende Dauerkonzentrationen von Arbeitsstoffen, sondern wechselnde Expositionsprofile mit Konzentrationsspitzen. Vom klassischen Überwachungskonzept der MAK-Werte, das von einem 8-Std-Mittelwert ausgeht, wurden solche Konzentrationsspitzen nicht erfasst. Die pharmakokinetische Betrachtungsweise hat jedoch hier erlaubt, ein Konzept zu entwickeln, das (bei zusätzlicher Begutachtung der Begrenzung durch den Mittelwert) bestimmte Häufigkeiten und Zeitdauern für eine kurzfristige Überschreitung des 8-Std-Mittelwertes (MAK) zulässt. Dieses Konzept wird in der MAK-Liste durch die Einführung sog. »Überschreitungskategorien« (Spitzenbegrenzung von Expositionen am Arbeitsplatz) berücksichtigt.

Ein wichtiges Problem der wissenschaftlichen Bearbeitung in der Zukunft ist die toxikologische Beurteilung von Substanzgemischen, wie sie am Arbeitsplatz sehr häufig vorkommen. Einfache »Patentlösungen«, wie sie beispielsweise in den USA vorgeschlagen wurden (TLV-Werte von Gemischen), entbehren einer wissenschaftlichen Grundlage. MAK-Werte sind in der Regel nur für die Exposition mit reinen Stoffen abgeleitet. Ein künftig gangbarer Weg könnte die Evaluierung definierter und in der Praxis wichtiger Stoffgemische sein. Bis dahin bleibt der gegenwärtige Stand unbefriedigend.

## **3.2 Wirkung chemischer Stoffe auf Organsysteme**

Eine Reihe spezieller Wirkungen auf einzelne Organe bzw. Organsysteme wird bei Stoffen unterschiedlicher chemischer Substanzklassen immer wieder gefunden. Hierzu zählen die lokale Reizwirkung, die Sensibilisierung, prä-narkotische und narkotische Wirkungen sowie die Schädigung des Nervensystems, des blutbildenden Systems, der parenchymatösen Organe und des Endokriniums. Solche Wirkungen sollen im folgenden behandelt werden.

### **3.2.1 Lokal reizende und ätzende Wirkung**

Schleimhäute sind gegenüber lokal wirksamen Reizstoffen erheblich empfindlicher als die äußere Haut. Aus diesem Grunde stehen hier konjunktivale Reizerscheinungen und insbesondere die lokale Wirkung auf den Atemtrakt im Vordergrund.

Der Angriffspunkt eines Reizstoffes wird maßgeblich von seiner Wasser- bzw. Lipid-löslichkeit bestimmt. Wasserlösliche Substanzen wirken in erster Linie an den Konjunktiven und an den Schleimhäuten der oberen Luftwege. Als Beispiele können Ammoniak, Säuredämpfe, Halogene (Fluor, Chlor, Brom), Formaldehyd, Acrolein genannt werden.

Die unteren Abschnitte des Atemtraktes (Bronchiolen, Alveolen) werden durch lipophilerere Reizstoffe betroffen. Hier sind Ozon, nitrose Gase (NO/NO<sub>2</sub>), Phosgen (COCl<sub>2</sub>), Dimethylsulfat, Ethylenimin, Nickelcarbonyl zu nennen. Hinzu kommen Aerosole von Feststoffen wie Cadmiumoxid-Rauch oder Kobaltchlorid. Alveolengängige Reizstoffe sind

besonders gefährlich, weil sie die Kapillarwand als besonders empfindliche Struktur schädigen. Nach einer Latenz von mehreren Stunden besteht die Gefahr eines toxischen Lungenödems, das zum Tode führen kann.

Im Prinzip sind akute Alveolarschädigungen reversibel. Nach Abklingen des Alveolarödems kann jedoch durch proliferative Veränderungen an den Bronchiolen (»Bronchiolitis obliterans«) eine weitere Gefährdung des Patienten auftreten. Besondere Aufmerksamkeit erfordern die in der Polyurethan-Chemie verwendeten Diisocyanate (Formel: OCN-R-NOC), z. B. das als technisches Isomerengemisch eingesetzte Toluylendiisocyanat (»TDI«). Dies sind sehr starke Reizstoffe; sie können, durch die Reaktivität ihrer Isocyanatgruppen bedingt, mit freien Hydroxyl- und Aminogruppen im Gewebe leicht reagieren. Ähnlich wirken Chinone (z. B. Naphthochinon) und Säureanhydride. Typisch ist Tracheitis, Bronchitis, Bronchospasmus, Bronchopneumonie und Bronchiolitis obliterans. Wichtig ist, dass bei Asthmatikern bereits geringste Konzentrationen an Diisocyanaten Asthmaanfälle auslösen können. Ferner sind Sensibilisierungen möglich, da bei sensibilisierten Personen zirkulierende Antikörper gegen Toluylendiisocyanat nachgewiesen wurden. Lokale Ätzwirkungen durch Arbeitsstoffe sind für den Arzt meist unschwer zu erkennen. Säuren, Laugen, Schwermetallsalze und chemisch reaktive Verbindungen sind hier zu nennen. Von arbeitsmedizinischer Relevanz ist eine Reihe organischer Peroxide, die in der Chemie zum Starten von Radikalreaktionen Verwendung finden und die z. T. eine erhebliche entzündliche und ätzende Wirkung zeigen. Als Stoffe mit sehr starker Hautwirkung werden in der MAK-Liste genannt: Dimethylbenzylhydroperoxid, Cyclohexanonperoxidgemische, Dicyclohexylperoxid, Diacetylperoxid, Peroxyessigsäure.

Ein arbeitsmedizinisch relevanter Sonderfall einer lokalen Ätzwirkung ist die Erkrankung der Zähne durch Säuren. Die chronische Einwirkung insbesondere anorganischer, aber auch organischer Säuren führt zu einer Zerstörung des Schmelzes. Das Dentin wird freigelegt; es kommt zur Bildung von Reizdentin in der Pulpahöhle. Seines Schutzes beraubt, wird der Zahn fortschreitend zerstört. Diese Berufskrankheit wird heute jedoch nur noch selten beobachtet.

### **3.2.2 Narkotische und prä-narkotische Wirkungen**

Narkotische bzw. prä-narkotische Wirkungen werden bei Inhalation vieler flüchtiger lipophiler Verbindungen beobachtet. Die Wirkung ist unspezifisch und nicht an eine definierte chemische Struktur gebunden. Alkane, Alkene, Cycloalkane, aromatische Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Äther, Ester, Ketone und viele niedermolekulare halogenierte Verbindungen können narkotisch wirken. Solche Stoffe finden u. a. Anwendung als Lösemittel, Treibstoffe, Treibmittel in Sprühdosen, als Grundchemikalien in Labor und Industrie. Unterschiedliche Verteilungsverhältnisse im Organismus und in den Lipidstrukturen des ZNS bedingen, dass große Wirkungsunterschiede gefunden werden.

Generell wird die narkotische Wirkung eines Kohlenwasserstoffes durch Halogenierung verstärkt. So liegt der MAK-Wert des Halothans (CF<sub>3</sub>-CHClBr) bei 5 ppm, der von Propan, Butan und n-Pentan bei 1000 ppm, der von Heptan, Octan und Methylcyclohexan bei 500 ppm, der von Cyclohexan bei 300 ppm.

Ein Sonderfall in der Reihe der Alkane ist n-Hexan wegen seiner speziellen neurotoxischen Wirkung.

Bei einigen Arbeitsstoffen gibt es das Phänomen des »Symptomenwandels«: Im Falle des Trichlorethylen wird die sedative Wirkung, die für die Grenzwertfindung führend ist, durch den Metaboliten Trichlorethanol hervorgerufen. Höhere Konzentrationen an Trichlorethylen bewirken eine prä-narkotische und narkotische Wirkung durch den Arbeitsstoff selbst. Im Falle des Dichlormethan (Methylenchlorid) sind für die Grenzwertfindung die Wirkungen des

metabolisch entstehenden Kohlenoxids (CO) ausschlaggebend; höhere Konzentrationen an Dichlormethan besitzen auch narkotische Wirkung.

Da prä-narkotische und sedative Wirkungen von Arbeitsstoffen mit z. T. erheblichen Einschränkungen der Vigilanz verbunden sind, sind die einschlägigen Grenzwerte so ausgelegt, dass solche Wirkungen vermieden werden.

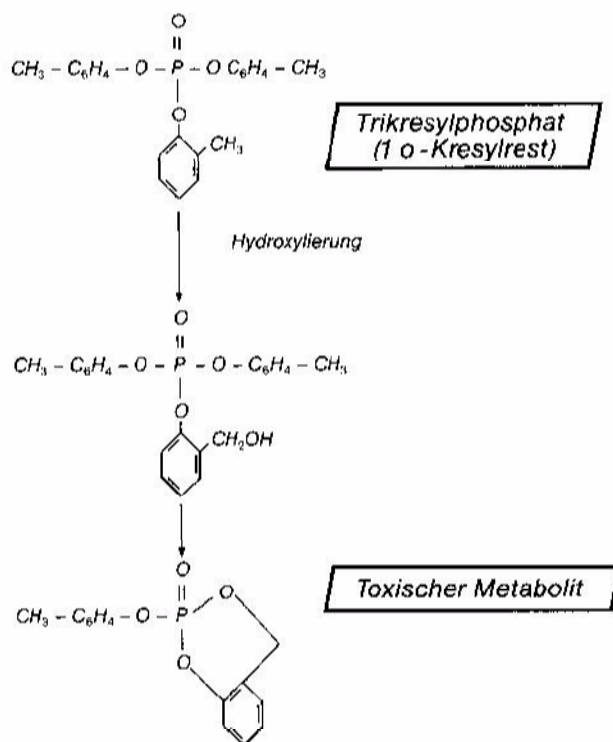
### 3.2.3 Neurotoxische Wirkungen

Neurotoxische Wirkungen werden durch sehr unterschiedliche Arbeitsstoffe hervorgerufen.

Die Toxikologie organischer Phosphorsäureester, die als Insektizide verwendet werden (z.B. Parathion, Bromophos, Demeton, Dichlorvos, Dimethoat), wird ausführlich in Lehrbüchern der Pharmakologie und Toxikologie behandelt. Auf den Wirkungsmechanismus, die Hemmung der Acetylcholinesterase, sind auch die arbeitsmedizinischen Grenzwerte ausgelegt.

Eine Sonderstellung im Rahmen der organischen Phosphorsäureester nimmt die Vergiftung mit Trikresylphosphat ein. Isomere des Trikresylphosphats finden in zahlreichen technischen Ölen Verwendung. Bei Inkorporation solcher Motoröle, Hydraulikflüssigkeiten etc. kommt es nach einer Latenzzeit von 1-3 Wochen zu einer an den Extremitäten aufsteigenden motorischen Lähmung. Diese wird auf eine noch unbekannte Art und Weise durch einen toxischen Metaboliten des mono-ortho-Isomeren von Trikresylphosphat erzeugt (s. **Abb. 3**). Über neurotoxische Schwermetallwirkungen wird in Abschn. 4.1 berichtet. Besondere neurotoxische Wirkung besitzen Alkylverbindungen von Schwermetallen, z. B. Bleialkyle, Quecksilberalkyle, die wegen ihrer hohen Lipidlöslichkeit gut resorbiert werden und die Blut-Hirn-Schranke schnell passieren.

Im arbeitsmedizinischen Bereich sind von spezieller Bedeutung die Neurotoxine Dichloroacetylen, 2,5-Hexandion und Acrylamid.



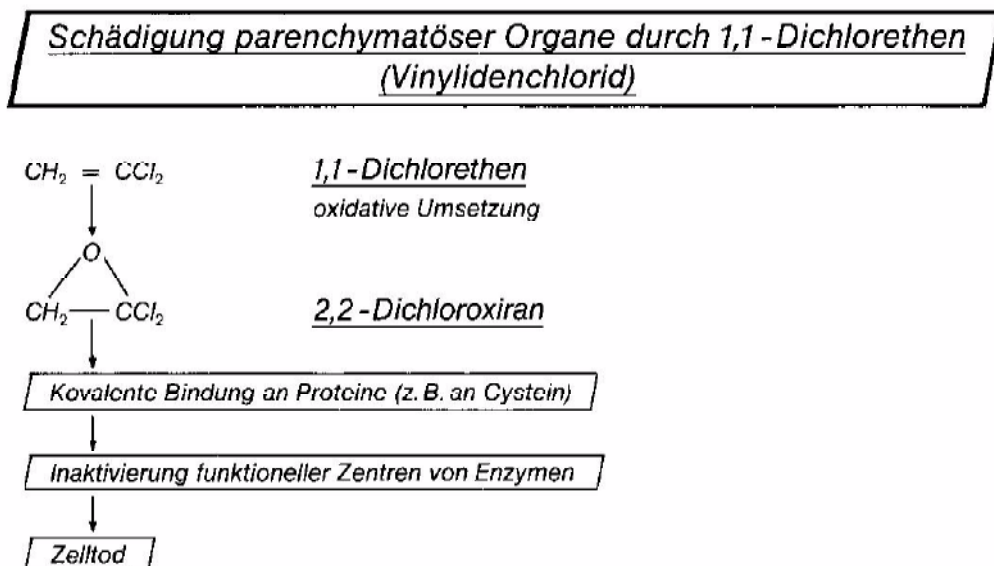
**Abb. 3:** Umwandlung von Trikresylphosphat in seinen neurotoxischen Metaboliten

Dichloracetylen entsteht bei Kontakt der Lösungsmittel Trichlorethylen und Tetrachlorethan mit Alkali (HCl-Abspaltung). Neben einer ausgesprochenen Neurotoxizität besitzt es auch nephrotoxische und karzinogene Eigenschaften. Die letzteren stehen für die Risikoabschätzung im Vordergrund. 2,5-Hexandion ist der neurotoxische Metabolit, der im Organismus aus n-Hexan und aus Methylbutylketon (»MBK«) entsteht. Wegen der Entstehung dieses Metaboliten ist n-Hexan grundsätzlich anders zu beurteilen als andere aliphatische Kohlenwasserstoffe, bei denen erst die bei hohen Konzentrationen auftretenden präanarkotischen und sedativen Wirkungen arbeitsmedizinisch relevant sind.

Acrylamid verursacht Neuropathien, die den durch 2,5-Hexandion ausgelösten recht ähnlich sind.

### 3.2.4 Schädigung parenchymatöser Organe

Schädigungen von Leber und Niere sind durch eine Vielzahl von Arbeitsstoffen möglich. Im systematischen Teil dieses Kapitels soll darauf ausführlich eingegangen werden. Die Berufskrankheitenverordnung (BKV) hebt hier besonders auf Erkrankungen durch Phosphor und durch halogenierte Kohlenwasserstoffe ab. Während gewerbliche Phosphorvergiftungen heute sehr selten sind, werden Leber-, seltener auch Nierenschädigungen durch Halogenkohlenwasserstoffe noch häufiger beobachtet. Differentialdiagnostisch sind diese Ereignisse jedoch oft schwierig abzugrenzen von der leberschädigenden Wirkung durch Arzneimittel und/oder Alkohol. In der Regel wird die hepato- und nephrotoxische Wirkung halogener Kohlenwasserstoffe nicht durch die Stoffe selbst, sondern durch Metabolite hervorgerufen, die durch ihre chemische Reaktivität wirksam werden. Hierauf wird im systematischen Teil bei der Besprechung der einzelnen Stoffe hingewiesen. An dieser Stelle sollen allgemeine Mechanismen erwähnt werden, die der eigentlichen Gewebeschädigung zugrundeliegen.



**Abb. 4:** Modell für eine Schädigung parenchymatöser Organe durch Gewebsbindung reaktiver Metabolite (Vinylidenchlorid)

Beispiel: Kovalente Bindung an Gewebsproteine

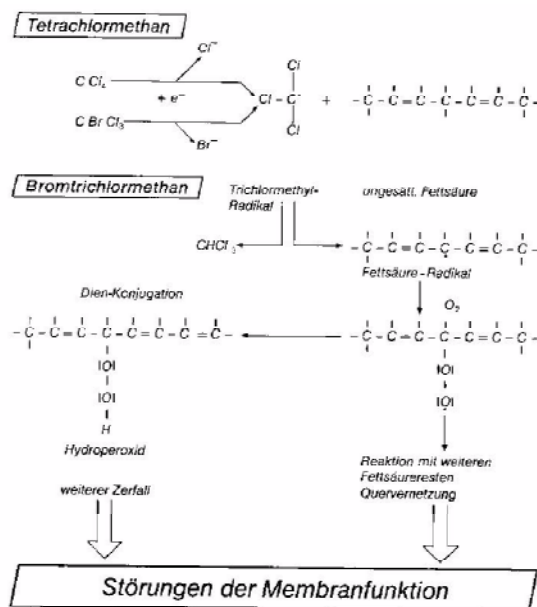
1,1-Dichlorethen (Vinylidenchlorid) besitzt - bei einzelnen Spezies quantitativ unterschiedlich - hepatotoxische und nephrotoxische Eigenschaften. Diese werden biochemischen Arbeiten zufolge durch einen reaktiven Metaboliten (s. **Abb. 4**) verursacht. Dabei geht man davon aus, dass das aus 1, 1-Dichlorethen entstehende Epoxid (2,2-Dichloroxiran) eine kovalente Bindung mit Proteinen eingeht und dadurch lebenswichtige Enzyme in ihrer Funktion beeinträchtigt. Der Zelltod ist dann die Folge.

Beispiel: Lipidperoxidation

Tetrachlormethan (Tetrachlorkohlenstoff) besitzt ein hohes hepatotoxisches Potenzial. Als analoge »Modellsubstanz« wird in der biochemischen Forschung häufig auch Bromtrichlormethan verwendet. Beide Substanzen werden in der Leber durch das mikrosomale Cytochrom P-450 zu dem reaktiven Trichlormethyl-Radikal »gegiftet«. Wegen der unterschiedlichen Verteilung von Cytochrom P-450 innerhalb der Leberläppchen und wegen des zur Zentralvene hin fallenden Sauerstoffdruckes kommt es zu typischen zentrilobulären Nekrosen um die Zentralvene herum. Der Toxizität des intermediär entstehenden Trichlormethyl-Radikals liegt das Phänomen der »Lipidoxidation« zugrunde.

*Durch Übernahme eines Wasserstoffatoms aus einer ungesättigten membranständigen Fettsäure entsteht Chloroform und ein Fettsäure-Radikal, das verschiedene biochemische Sekundärveränderungen eingeht (s. **Abb.5**). Möglich sind Quervernetzungen zwischen einzelnen ungesättigten Fettsäuren und Zerfall von Fettsäuren unter Entstehung weiterer hochtoxischer Produkte. Die Folge ist eine Störung von Membranfunktionen, die ab einer gewissen Stärke zum Zelltod führt.*

In Tierexperimenten wurde gezeigt, dass chronische fremdstoffbedingte Schädigungen der Leber bzw. der Niere zu einer Häufung von Tumorbildungen an diesen Organen führen können. Klassische Untersuchungen dieser Art wurden mit Tetrachlormethan durchgeführt. Kleine Dosen an Tetrachlormethan, die keine Leberschädigung mehr bewirken, führen demnach nicht zur Tumorbildung. Diese Erkenntnisse lassen einen sog. »nicht-genotoxischen« Entstehungsmechanismus der experimentellen Tetrachlormethan-Tumoren vermuten und sind von großer Bedeutung für die Abschätzung des Risikos durch kleine Dosen von Stoffen, die parenchymatöse Organe zu schädigen vermögen.



**Abb. 5:** Modell für eine Schädigung parenchymatöser Organe durch Lipidperoxidation (Tetrachlormethan = Tetrachlorkohlenstoff)

### 3.2.5 Allergisierung

Berufsbedingte Allergien manifestieren sich besonders im dermatologischen und pneumologischen Bereich (Ekzeme, Bronchialasthma).

Hautsensibilisierungen werden häufig durch Schwermetalle bzw. deren Salze (Nickel, Kobalt, Chrom!) und durch solche organischen Stoffe hervorgerufen, die chemisch reaktiv sind. Besonders zu nennen sind Stoffe mit chinoidem Charakter (Chinone, Semichinone, Chinonimine) und Stoffe, die metabolisch in solche chinoide Formen umgewandelt werden können. Hierunter finden sich nicht nur Stoffe, die von vornherein als Arbeitsstoffe imponieren, sondern besonders auch Pflanzeninhaltsstoffe, wie sie beispielsweise bei Blumenzüchtern zu langwierigen Hautallergien führen können!

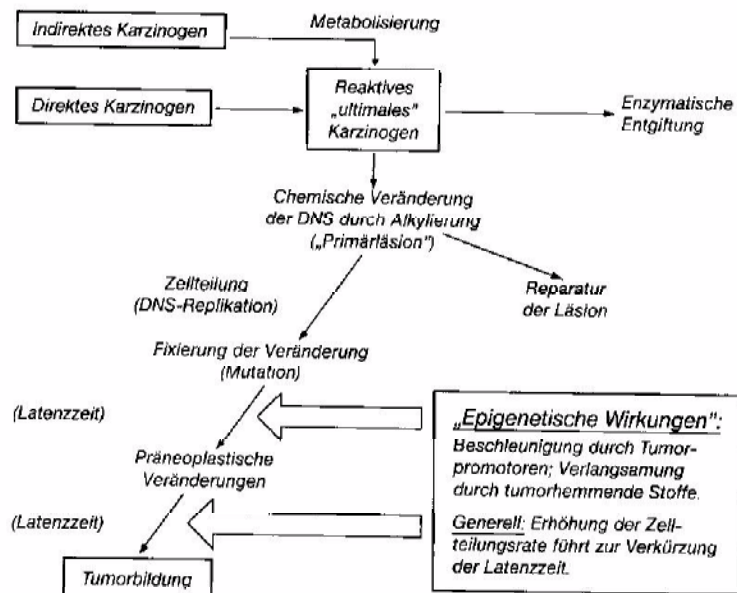
In der Liste der MAK-Werte sind sensibilisierende Stoffe durch den Zusatz »S« gekennzeichnet.

### 3.2.6 Karzinogene und mutagene Wirkungen

Unter den gesundheitlichen Wirkungen von Arbeitsstoffen erfordern karzinogene Wirkungen eine ganz besondere Aufmerksamkeit. Es besteht heute kein Zweifel mehr daran, dass Krebs durch chemische Einflüsse hervorgerufen werden kann, wobei umstritten ist, wie hoch der Anteil der im weiteren Sinne umweltbedingten Krebserkrankungen an der allgemein beobachteten Krebshäufigkeit ist. Meist wird davon ausgegangen, dass der Berufskrebs einen relativ geringen Anteil an der allgemeinen Tumorrage hat. Dies wird jedoch teilweise bestritten. Nach Extrapolationen von Doll u. Peto (1981) sollen zwischen 2 und 10% der Krebs-Todesfälle in den USA auf berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen zurückzuführen sein. In den letzten Jahren wurden eine Reihe von Arbeitsstoffen identifiziert, die bei exponierten Personen ganz eindeutig krebserregend wirken. Herausragende Beispiele sind die Entstehung von Bronchialkarzinomen und von Mesotheliomen durch Asbest und die Entstehung von Hämangioendotheliomen (Hämangiosarkomen) der Leber nach Vinylchlorid-Exposition, sowie die klassischen »Anilintumoren« der ableitenden Harnwege nach der Einwirkung aromatischer Amine.

Eine Grundschwierigkeit der Identifizierung karzinogener Arbeitsstoffe durch epidemiologische Untersuchungen am Menschen besteht darin, dass es zwar relativ einfach möglich ist, das Auftreten eines beim Menschen sonst sehr seltenen Tumors in einer exponierten Bevölkerungsgruppe nachzuweisen, dass es aber aus statistischen Gründen extrem schwer, wenn nicht unmöglich ist, Substanzwirkungen zu belegen, die etwa eine nur geringfügige Steigerung der Häufigkeit eines beim Menschen oft vorkommenden Tumors mit sich bringen. Dies führt dazu, dass man heute in der Lage ist, beispielsweise recht spezielle und genaue Aussagen zum Auftreten von Hämangioendotheliomen der Leber nach Vinylchlorid, Arsen oder Thoriumdioxid zu machen, dass wir aber bezüglich der Möglichkeit der Entstehung von Mammatumoren, Magen- oder Kolon-Karzinomen durch krebserzeugende Chemikalien am Arbeitsplatz meist nur auf Vermutungen angewiesen sind. Diese Wissenslücke wird heute allgemein durch eine sehr gezielte Durchführung und Auswertung von Tierversuchen geschlossen: Die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen haben in der Beurteilung krebserzeugender Arbeitsstoffe eine ganz besondere Bedeutung erlangt. Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen der karzinogenen Wirkung einer Substanz und anderen toxischen Stoffwirkungen besteht darin, dass nach dem Dosis-Zeit-Wirkungs-Gesetz von Druckrey der »Induktionszeit« bei der Entstehung eines Tumors eine erheblich größere Bedeutung zukommt, als der einwirkenden Dosis der karzinogenen Substanz; auch geringe Dosen eines Karzinogens können nach einer langen Latenzzeit, in der keine Substanzeinwirkung erfolgen muss, zur Tumorbildung führen. Dieser Tatbestand ist für die Beurteilung des Berufskrebsgeschehens von allergrößter Bedeutung. In der arbeitsmedizinischen Toxikologie wird allgemein mit Latenzzeiten vom Beginn der

Tätigkeit mit einem karzinogenen Stoff bis zur klinischen Tumorbildung von 10-20 Jahren und mehr gerechnet. Tritt ein Tumor in einem kürzeren Abstand zu der Einwirkung einer fraglichen karzinogenen Substanz auf, so ist die Vermutung eines Kausalzusammenhanges häufig nicht gerechtfertigt. Im Rahmen der Untersuchungen krebserzeugender Arbeitsstoffe hat die Feststellung mutagener Wirkungen in verschiedenen biologischen Systemen in der letzten Zeit große Bedeutung erlangt. Grundlage hierfür waren biochemische und molekular - biologische Ergebnisse der neueren Krebsforschung. Etablierte heutige Vorstellungen sind in **Abb.6** dargestellt.



**Abb. 6:** »Genotoxischer« Mechanismus bei der Krebsentstehung durch chemische Substanzen und »epigenetische« Wirkungen

Es wird heute davon ausgegangen, dass eine weit überwiegende Anzahl etablierter karzinogener Stoffe auch mutagene Wirkungen ausübt. Andererseits wurden bei vielen bereits lange bekannten Mutagenen auch karzinogene Wirkungen nachgewiesen. In Theorie und Praxis ist zu unterscheiden zwischen »direkten Karzinogenen«, die selbst chemisch reaktiv sind und daher Veränderungen an der DNS bewirken können, und »indirekten Karzinogenen«, die selbst keine DNS-Veränderungen hervorrufen, aber im Organismus reaktive Metabolite sog. »ultimale« Karzinogene bilden. Beispiele aus der Reihe der eindeutig als krebserzeugend ausgewiesenen Arbeitsstoffe für »direkte Karzinogene« sind Epichlorhydrin (1-Chlor-2,3-epoxypropen), Diazomethan, Diethylsulfat, Dimethylsulfat. Die Mehrzahl der eindeutig als krebserzeugend ausgewiesenen Arbeitsstoffe sind in die Reihe der »indirekten Karzinogene« einzuordnen. Beispiele hierfür finden sich im systematischen Teil dieses Kapitels.

Mit der chemischen Veränderung der DNS durch die Alkylierung mit dem ultimal wirksamen Karzinogen ist ein Zustand erreicht, der durch spezielle Reparaturenzyme noch behoben werden kann. Geschieht dies nicht, so ergibt sich die Möglichkeit, dass bei einer folgenden Zellteilung an der Stelle der chemischen Veränderung eine falsche Basensequenz eingebaut wird, dass also eine Mutation entsteht. In der Gemeinsamkeit dieser Abläufe berühren sich mutagene und karzinogene Fremdstoffwirkungen. Über die nun folgenden Teilprozesse, die letztlich zu einem Verlust von Mechanismen führen, die normalerweise das ungehinderte Wachstum der Zellen verhindern, ist noch sehr wenig bekannt. Klar ist jedoch, dass während dieser Latenzzeit sequentiell verschiedene präneoplastische Veränderungen durchlaufen werden, die jedoch je nach Zell- und Gewebetyp sehr verschieden sein können. Hier wirken

ebenfalls »epigenetische Faktoren«; so kann durch Tumor-Promotoren eine Beschleunigung, durch tumorhemmende Stoffe eine Verlangsamung des Prozesses der Kanzerogenese herbeigeführt werden. Generell führen Faktoren, die zu einer Erhöhung der Zellteilungsrate Anlass geben, zu einer Verkürzung der Latenzzeit.

Die Wirkungsweise tumorpromovierender Stoffe ist heute Gegenstand intensiver Forschungsarbeit. Als Beispiele dieser Stoffklasse werden heute etwa Phenobarbital, bestimmte Insektizide wie DDT, Aldrin, Dieldrin und »Peroxisomen-Proliferatoren« wie Clofibrat, Nafenopin und das arbeitsmedizinisch wichtige Di-sec.-octyl-phthalat, sowie eine Reihe hormonwirksamer Substanzen angesehen. Im Tierexperiment können durch solche Stoffe unter geeigneten Bedingungen Tumorbildungen hervorgerufen werden. Dies ist meist bei Applikation sehr hoher Dosen der Fall. Niedrige Dosen solcher Stoffe dürften jedoch nicht zur Ausbildung von Tumoren führen. Daher ist die Identifizierung eines epigenetischen Mechanismus einer experimentell beobachteten Tumorbildung bei einem Arbeitsstoff von sehr großer Bedeutung. Biochemische Untersuchungen, etwa Hinweise auf das Fehlen einer chemischen Veränderung der DNS durch einen Arbeitsstoff oder das Fehlen einer mutagenen Wirkung, sind bei einer solchen Einordnung hilfreich.

### **3.2.7 Reproduktionstoxikologische Wirkungen**

In der Diskussion reproduktionstoxikologischer Wirkungen von Arbeitsstoffen steht die Frage teratogener Wirkungen und damit verbunden die Frage, ob Arbeitsstoffgrenzwerte auch für schwangere Frauen gelten, ganz im Vordergrund. Obwohl die Bedeutung dieses Problems in letzter Zeit zunehmend erkannt wurde, bestehen noch erhebliche Schwierigkeiten, auf Grund der derzeitigen Datenbasis für eine ausreichende Anzahl von Arbeitsstoffen valide Schlüsse zu ziehen. Schwierigkeiten bestehen darin, dass ein Großteil der in der Literatur dokumentierten tierexperimentellen Untersuchungen inadäquat durchgeführt wurde und dass epidemiologische Studien Exponierter zu diesem Thema meist fehlen. Bei solchen Stoffen, bei denen ein teratogener Effekt auf den Menschen klar dokumentiert ist, handelt es sich meist um Ereignisse mit Unfallcharakter, die mit erheblichen Überexpositionen einhergegangen sind. So kommt es, dass eine Gefährdung der Reproduktion in einem niedrigen und für Arbeitsplätze heute realistischen Expositionsbereich auch bei Chemikalien mit ausgesprochener Reproduktionstoxizität, wie z. B. Blei, organische Quecksilberverbindungen, Chlordecone, 1,2-Dibrom-3-chlor-propan und zahlreiche Organochlorverbindungen nur vermutet werden kann.

Angesichts dieser Tatsache wurde ein Abschnitt »MAK-Werte und Schwangerschaft« in die MAK-Liste aufgenommen, in dem betont wird, dass zahlreiche Arbeitsstoffe entweder nicht oder nicht ausreichend auf teratogene Wirkungen untersucht wurden. Es wird davon ausgegangen, dass es für nicht genetisch bedingte teratogene Effekte Schwellendosen gibt, unter denen ein bei höherer Konzentration auftretender teratogener Effekt nicht mehr nachweisbar ist. Als »teratogen« wird dabei eine Stoffwirkung definiert, die eine gegenüber der physiologischen Norm veränderte Entwicklung des Organismus hervorruft, die prä- oder postnatal zum Tod oder zu einer permanenten anatomischen oder funktionellen Schädigung der Leibesfrucht führt. Wegen des weitgehenden Fehlens relevanter epidemiologischer Untersuchungen zur Frage der Teratogenität von Arbeitsstoffen spielt die sachkundige Interpretation von Tierversuchen bei der Entscheidungsfindung eine besonders große Rolle. Hierbei erhebt sich die Schwierigkeit, dass die Speziesunterschiede bezüglich der teratogenen Wirkung individueller Stoffe wegen Unterschieden in der Embryonalentwicklung zwischen Mensch und den einzelnen Versuchstierarten sowie in der Metabolisierung von Arbeitsstoffen besonders schwerwiegend sind. Die Unterschiede im Bau der Plazenta bei verschiedenen Spezies sind dem Mediziner geläufig. Daher ist es notwendig, Teratogenitätsprüfungen bei mehreren Spezies durchzuführen, wobei zunächst unterstellt wird, dass menschliche

Embryonen bzw. Feten etwa so empfindlich oder empfindlicher reagieren wie die jeweils empfindlichste Tierart. Da die Inhalation als Aufnahmeweg beim Arbeitsplatz von größter Bedeutung ist, wird inhalatorisch durchgeführten Teratogenitätsuntersuchungen generell ein höherer Aussagewert beigemessen als Untersuchungen unter anderen Applikationsarten. Es wurde vorgeschlagen (Hofmann et al. 1983), die Arbeitsstoffe der MAK-Liste bezüglich ihrer möglichen teratogenen Wirkungen unter Arbeitsplatzbedingungen in Gruppen einzuordnen. Gruppe A beinhaltet Stoffe, bei denen ein teratogenes Risiko sicher nachgewiesen ist, so dass bei Exposition Schwangerer auch bei Einhaltung der MAK-Werte eine Schädigung der Leibesfrucht auftreten kann. Als einziger Stoff wurde Methylquecksilber in diese Gruppe eingeordnet; die arbeitsmedizinische Bedeutung dieses Stoffes ist jedoch relativ gering. Gruppe B beinhaltet Stoffe, bei denen ein teratogenes Risiko als wahrscheinlich unterstellt werden muss und bei denen daher bei Exposition Schwangerer eine Schädigung der Leibesfrucht auch bei Einhaltung der MAK-Werte nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. In diese Gruppe wurden die Arbeitsstoffe Blei, Chlorierte Biphenyle, Chloroform, 2-Ethoxyethanol, Kohlenmonoxid, 2-Methoxyethanol und Schwefelkohlenstoff eingeordnet. Insbesondere die Glykoläther 2-Methoxyethanol und 2-Ethoxyethanol haben zu ausgedehnten internationalen Diskussionen geführt, da gezeigt werden konnte, dass die Stoffe in praxisorientierten Raumluftkonzentrationen sowohl bei Kaninchen als auch bei Ratten teratogen wirkten (Hardin et al. 1981). Gruppe C der Einordnung beinhaltet Stoffe, bei denen auf Grund vorliegender Untersuchungen ein teratogenes Risiko bei Einhaltung der MAK-Werte nicht befürchtet werden muss.

Zu den reproduktionstoxikologischen Phänomenen, die durch Arbeitsstoffe hervorgerufen werden können, gehört auch die Erzeugung einer Sterilität beim Manne. Obwohl es nicht möglich ist, hier etwa Listen von Substanzen aufzuführen, die als Arbeitsstoffe Fertilitätsstörungen hervorgerufen haben, liegt in dem gut untersuchten 1,2-Dibrom-3-chlorpropan ein Modell vor, das zu weitergehenden Überlegungen Anlass geben sollte. Im systematischen Teil dieses Kapitels wird darauf Bezug genommen. Es handelt sich hier um ein Nematocid, bei dessen Herstellung Expositionen vorgekommen sind, die zu schweren Störungen der Spermio-genese geführt haben. Dies konnte in der Folgezeit durch eine Reihe tierexperimenteller Untersuchungen bestätigt werden. Die Substanz führt zu einer dosisabhängigen Schädigung des Samene-pithels, die bis zum völligen Verschwinden der Stammzellen gehen kann. Unabhängig hiervon wurden karzinogene Effekte von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan im Tierexperiment nachgewiesen.

## **4 Systematik anorganischer Arbeitsstoffe**

### **4.1 Schwermetalle: Allgemeine Grundlagen**

Chronische Schwermetallvergiftungen spielen immer noch eine wesentliche Rolle unter den Berufskrankheiten. Die Verwendung von Schwermetallen in der modernen Industrie zieht weiterhin eine Zunahme der beruflich Exponierten nach sich. Infolge arbeitsmedizinischer Verbesserungen ist jedoch kein Anstieg manifester Metallvergiftungen zu beobachten; vielmehr ist bei den durch Schwermetalle bedingten Berufskrankheiten eine rückläufige Tendenz zu verzeichnen.

Nur selten werden noch die klassischen Vollbilder einer chronischen Metallvergiftung beobachtet. Die Frage der Exposition gegen niedrige Konzentrationen über lange Zeiträume ist jedoch zu einem Schlüsselproblem geworden, um so mehr, als diese Frage auch Probleme der modernen Umwelttoxikologie berührt.

Die Diagnostik der Schwermetallvergiftung hat sich auf die Ebene einer klinischen »Mikrosymptomatologie« verlagert: Biochemische Parameter sollen den Nachweis toxischer

Einwirkung von Schwermetallen auf den Körper ermöglichen, in einem Stadium, in dem klinisch erfassbare Intoxikationssymptome noch nicht auftreten.

Ein Problem, das darüber hinaus wachsendes Interesse findet, ist das der Karzinogenese durch Metalle bzw. Metallverbindungen.

#### **4.1.1 Kinetik, Wirkung, Antidote**

Eine Anzahl von Schwermetallen besitzt ein hohes toxisches Potenzial. Auch Metalle, die zu den lebenswichtigen Spurenelementen zählen (z. B. Fe, Zn, Cu) können einen toxischen Effekt ausüben, wenn die homöostatischen Mechanismen, die ihre Konzentration im »physiologischen« Rahmen halten, gestört werden. Ein wichtiger Faktor für eine mögliche toxische Wirkung ist die Neigung vieler Schwermetalle, als mehrwertige Ionen Komplexe zu bilden, die wiederum Funktionen in den katalytischen Zentren vieler Enzyme stören können. Die meisten dieser Enzyme sind intrazellulär lokalisiert. Um toxisch zu wirken, müssen also die Metallionen in der Lage sein, eine Reihe biologischer Membranen zu durchdringen, bevor sie in ihrem Zielorgan die für einen toxischen Effekt ausreichende Konzentration erreichen. Damit sind aber noch nicht alle Bedingungen für eine toxische Wirkung erfüllt. Schwermetalle treten relativ selten in ihrem elementaren Zustand in Wechselwirkung mit biologischen Systemen, sondern in Form chemischer Verbindungen mit verschiedenen Oxidationsstufen, die durch unterschiedliche physiko-chemische Eigenschaften charakterisiert sind. Unter diesen Eigenschaften spielt der Grad der Wasser- oder Lipidlöslichkeit von Schwermetallverbindungen bereits beim Absorptionsvorgang, insbesondere über die Atemwege und durch die Haut, eine außerordentlich große Rolle. Nach dem Eindringen in den Blutkreislauf müssen die Metallionen weitere biologische Barrieren überwinden (z.B. Zellmembranen, Blut-Hirn-Schranke). Lipophile Metallverbindungen passieren Membranstrukturen mittels einfacher Diffusion; hydrophile Stoffe meist durch (aktive) Transportprozesse. Ein anderer wichtiger Faktor für die Toxizität von Schwermetallen ist die Fähigkeit intra- und extrazellulärer Proteine, mit diesen Metallen Komplexe zu bilden. Solche Metall-Protein-Moleküle können durch biologische Membranen in der Regel nicht diffundieren. Die Kinetik von Resorption, Verteilung und Elimination im Organismus kann den toxischen Effekt von Schwermetallen ebenfalls wesentlich bestimmen.

Wird ein toxischer Stoff vom Organismus sehr schnell wieder ausgeschieden, so ist die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit kritischen Zielmolekülen gering. Die meisten Schwermetalle werden jedoch nur langsam ausgeschieden, da sie sich häufig in verschiedenen Organen ablagern. So lagert sich z. B. Blei im Knochengewebe ab, Quecksilber dagegen bevorzugt in den Nieren. Erfolgt die Ablagerung an einer Stelle, wo kein toxischer Effekt möglich ist, könnte eine solche (uncharakteristische) Kumulation als Art »Schutzmechanismus« betrachtet werden. Solche eigentlich biologisch inaktiven Metalldepots können aber das Auftreten von Vergiftungssymptomen bewirken, wenn das Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Verteilungsräumen gestört wird, und Metallionen in den Blutkreislauf gelangen (z. B. bei einer Azidose). Toxische Wirkungen von Schwermetallen können sich an sehr verschiedenen Geweben und Systemen manifestieren, wobei die Symptomatik bei den einzelnen Metallen jeweils unterschiedlich ist: Bei chronischen Vergiftungen ergeben sich charakteristische Krankheitsbilder. Die Ursachen dieser »Organotropie« einzelner Metalle sind bis heute teilweise ungeklärt.

Im Hinblick auf die bevorzugte Anreicherung bestimmter Schwermetalle in einem Organ mit dem Auftreten protahierter Funktionsstörungen hat sich der Begriff des »kritischen Organs« entwickelt. »Kritisch« bedeutet hier, dass in diesem Organ schon unter Einwirkung geringer Dosen erste toxische Effekte auftreten.

Bei einzelnen Schwermetallen (z.B. Blei, Cadmium) kann man das Phänomen einer »erworbenen Toleranz« beobachten. Dies kann als eine Adaptation an eine längerfristige Exposition gegenüber dem Schwermetall verstanden werden. Als Grundlage dieses Phänomens wurde einerseits eine durch das Metall hervorgerufene Induktion möglicher »Schutzenzyme« diskutiert, andererseits wird auch eine »de novo«-Bildung spezifischer Metalloproteine (z.B. Metallothionein) gesehen. Anhäufungen solcher Metalloproteine mit einer außergewöhnlichen Konzentration an Schwermetallen wurden in Zellen der proximalen Harnkanälchen, aber auch in anderen Organen gefunden. Diese Proteinmoleküle gehen mit den Metallionen eine stabile Bindung ein und können daher eine Art Schutzwirkung ausüben.



**Tab. 2:** Komplex-Stabilitätskonstanten (log K) einiger Schwermetalle mit CaNa<sub>2</sub>EDTA, D-Penicillamin und Desferrioxiamin. (In Anlehnung an Forth, Henschler, Rummel 1983)

Metall	CaNa <sub>2</sub> EDTA	D-Penicillamin	Desferrioxiamin
Mn <sup>2+</sup>	13,6	5,6	–
Fe <sup>2+</sup>	14,2	7,6	-
Fe <sup>3+</sup>	25,0	-	31
Zn <sup>2+</sup>	16	10,0	11
Co <sup>2+</sup>	16,1	—	10
Cd <sup>2+</sup>	16,5	10,9	8
Pb <sup>2+</sup>	18,2	13,0	—
Cd <sup>2+</sup>	18,3	16,5	14
Ni <sup>2+</sup>	18	11,1	11

Chelatbildner fördern in unterschiedlichem Ausmaß die Ausscheidung der Metalle, einschließlich lebenswichtiger Biometalle wie Ca oder Zn. Die Komplexbildungskonstante für Komplexe mit dem toxischen Metall sollte daher möglichst hoch sein, die für Biometalle möglichst niedrig (vgl. Tab. 2). Für die klinische Anwendung sollte ein Chelatbildner noch folgende Eigenschaften aufweisen:

- Der Chelatbildner und das Chelat dürfen selbst nicht toxisch sein;
- Der Komplex sollte im Organismus stabil sein, so dass eine Freisetzung des Metallions nicht stattfinden kann;
- Das Chelat soll wasserlöslich und durch die Niere leicht ausscheidbar sein.

Obwohl die Chelatbildner im Grunde unspezifisch wirken, ist ihre therapeutische Anwendung als Antidot bei Schwermetallvergiftungen indikationsabhängig, d. h. abhängig von der Metallspezies.

#### 4.1.2 Metall-Karzinogenese

Tumorauslösende Stoffe lassen sich in zwei Kategorien einteilen:

- (a) »genotoxische« Karzinogene
- (b) »epigenetisch« wirksame Stoffe.

Genotoxische sind solche Karzinogene, die mit DNA in Wechselwirkung treten und dabei DNA-Veränderungen hervorrufen. Diese Klassifikation ist von praktischer Bedeutung, wenn man die Ergebnisse aus Tierversuchen für den Menschen interpretieren möchte.

Der Mechanismus der karzinogenen Wirkung anorganischer Stoffe ist bislang wenig geklärt. Möglicherweise führen karzinogene Metalle durch selektive Alteration zu einer Veränderung der Primärstruktur der DNA; teilweise wird auch eine Funktionsbeeinträchtigung von DNA-»Reparaturenzymen« angenommen.

#### 4.2 Blei und seine anorganischen Verbindungen

Metallisches Blei sowie seine Oxide und Salze werden in verschiedenen Industriezweigen und bei unterschiedlichen Produktionsprozessen verwendet. Damit bestehen weite Möglichkeiten einer berufsbedingten Exposition. Ein besonders hohes Intoxikationsrisiko besteht bei der Bleierzgewinnung, beim Schmelzen und bei der elektrolytischen Raffination von Blei und Zink sowie bei der Batterieherstellung. Darüber hinaus spielt die Bleiexposition

beim Schweißen und Schneiden von mit einem bleihaltigen Rostschutzanstrich (Bleimennige) versehenen Stahlkonstruktionen eine Rolle.

Die Produktion von hochgereinigtem Blei in der Bundesrepublik betrug im Jahre 1978 305000 Tonnen, wovon 33% als metallisches Blei, 36% für Batterien, 25% für chemische Produkte und 6% für Bleimischungen verarbeitet wurden (IARC-Monographie, Lyon 1980).

#### **4.2.1 Resorption - Verteilung - Elimination**

Im industriellen Bereich spielt die inhalatorische Bleiaufnahme die größte Rolle. Die perorale Aufnahme hat demgegenüber eine geringe Bedeutung und kommt eigentlich nur bei Vernachlässigung hygienischer Vorschriften zustande. Resorption durch die Haut spielt bei anorganischen Bleiverbindungen praktisch keine Rolle. Als hydrophile Stoffe werden die meisten Bleiverbindungen (Bleioxide, Bleicarbonate, Bleiphosphate, Bleisulfate, Bleihalogene) durch die Atemwege rasch absorbiert. Die Resorptionsrate von Blei durch den Gastrointestinaltrakt beträgt bei Erwachsenen 8-10%, bei Kindern jedoch ca. 40%. Das toxikologische Profil der verschiedenen anorganischen Bleiverbindungen erscheint einander sehr ähnlich. Während Aufnahme, Verteilung und Elimination reagieren diese Verbindungen im wesentlichen nach einem gleichen Muster. Im Kreislauf werden bis zu 95% des aufgenommenen Bleis rasch an Erythrozyten gebunden. Ein Teil wird dann über die Erythrozyten zu anderen Geweben, vor allem Leber, Niere, Muskeln, transportiert. Blei-Ionen können die Blut-Hirn-Schranke passieren, kumulieren jedoch nicht im Hirngewebe (Ausnahme: Bleialkyle). Ebenso kann Blei in die Plazenta diffundieren (s.: Begründung des BAT-Wertes für Blei).

Eine Exposition über einen längeren Zeitraum führt zur Kumulation des Metalls und Bildung von Bleidepots. Im Blut wird - im Unterschied zu anderen Organen bzw. Organsystemen - relativ rasch ein Gleichgewichtszustand zwischen Aufnahme und Mobilisierung erreicht. Die Zeitspanne bis zur Rückkehr zu einem »normalen« Blutbleispiegel nach Beendigung der Exposition beträgt etwa 100 Tage. Bei längerfristiger Exposition befinden sich etwa 95% des Gesamtleis im Knochengewebe. Kein anderes Gewebe hat eine solche spezifische Affinität zu Blei, obwohl sich überdurchschnittlich hohe Bleikonzentrationen auch in der Leber und in den Nieren finden lassen. Die bevorzugte Ablagerung von Blei im Knochen beruht auf dem Austausch von Bleiionen gegen Calciumionen in der Hydroxylapatit-Matrix des Knochens. Im Knochen deponiertes Blei ist biologisch praktisch inaktiv; jedoch unter veränderten Stoffwechselbedingungen (z.B. Fieber, Azidose) kann dieses Blei aus dem Knochen remobilisiert werden und so in den Blutkreislauf gelangen. Blei wird über Galle und Harn ausgeschieden, wobei die Nierenausscheidung ungefähr 75% ausmacht.

Die toxische Wirkung von Blei führt auf molekularer Ebene zu charakteristischen Stoffwechselstörungen:

- Inhibition von Oxidations- und Phosphorylierungsvorgängen in den Nierenzellmitochondrien
- Absinken der Konzentration von Cytochrom P-450 in der Leber und damit verbundene Abnahme der oxidativen Demethylierungs- und Hydroxylierungs-Aktivität der mikrosomalen Enzyme
- Absinken der Glutathionkonzentration in der Leber.

Vom klinischen Standpunkt aus gesehen prägt sich das toxikologische Profil von Blei hauptsächlich in der Störung von drei Systemen aus: des hämopoetischen Systems, des zentralen und peripheren Nervensystems und der Nierenfunktion. Am bekanntesten ist dabei die Schädigung der Hämatopoese, die in einer Störung der Hämoglobinsynthese und einer Abkürzung der Erythrozyten-Lebensdauer besteht und zu einer sidero-achrestischen Anämie führt. Die Hämoglobinsynthese wird durch Blei auf mehreren enzymatischen Stufen

gehemmt. Intermediär entstehen pathologische Konzentrationen verschiedener Zwischenmetabolite der Hämsynthese, die im Blut oder als Ausscheidungsprodukte im Urin erscheinen und daher als biologische Indikatoren einer Bleivergiftung dienen können. Es wird beobachtet:

- Inhibition der Aktivität der Erythrozyten-ALA-Dehydratase (ALAD)
- Anstieg des Protoporphyrinspiegels der Erythrozyten
- Anstieg der  $\delta$ -Aminolävulinsäure (ALA) und des Koproporphyrin im Urin.

Ebenso steigt die Eisenkonzentration im Plasma an und es finden sich vermehrt basophil getüpfelte Erythrozyten im Blutbild. Hypothesen zufolge soll die Na-K-ATPase-Hemmung, die zu Störungen von Membranfunktionen und zum Zelltod führt, die Ursache für die Abkürzung der Erythrozyten-Lebensdauer sein.

Im zentralen Nervensystem fand man degenerative Veränderungen der Kleinhirnrinde, der subkortikalen Ganglien, der autonomen Zentren des Hypothalamus sowie Schwellungen der Kapillar-Endothelzellen. Diese Veränderungen können als Folge einer Stoßaufnahme hoher Dosen betrachtet werden und wurden früher bei Kindern nach peroraler Aufnahme von Blei beschrieben. Eine längerfristige Exposition gegen niedrige Bleikonzentrationen kann zu einer fragmentarischen Demyelinisierung peripherer Nerven und einer Degeneration der Axone führen. Eine Herabsetzung der Leitungsgeschwindigkeit in den motorischen und sensorischen Fasern peripherer Nerven kann den klinischen Symptomen einer Polyneuropathie vorausgehen.

Der toxische Mechanismus, der zu einer Schädigung der Nieren führt, ist bislang nicht geklärt. Eine kurzzeitige Exposition gegen hohe Bleikonzentrationen kann reversible Schäden an den proximalen Tubuli hervorrufen. Eine langfristige berufliche Exposition gegen hohe Konzentrationen (mit einem Blutbleispiegel oberhalb 70  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) führt zuweilen zu einer interstitiellen Fibröse, Gefäßsklerose und zu glomerulärer Atrophie mit nachfolgender Niereninsuffizienz. Das klinische Krankheitsbild kann sich noch mehrere Jahre nach Beendigung der Exposition ausbilden. Im Gastrointestinaltrakt können hohe Bleikonzentrationen durch Einwirkung auf das autonome System Krämpfe der glatten Muskulatur hervorrufen und zusammen mit der gleichzeitig durch eine Arteriolenkontraktion bedingten Ischämie eine akute »Bleikolik« provozieren. Bei Bleiexposition über längere Zeiträume wird auch die Möglichkeit von Reproduktionsstörungen beim Mann (Asthen-, Hypo- und Teratospermie) diskutiert.

#### 4.2.2 Krankheitsbild

Die Initialphase der Bleivergiftung ist symptomfrei. Nur in Laboruntersuchungen lassen sich biochemische Veränderungen nachweisen, die auf die toxische Wirkung von Blei hinweisen. Die Ausscheidung von  $\delta$ -Aminolävulinsäure im Urin steigt auf über 15  $\text{mg}/1$ , die von Koproporphyrin auf über 300  $\mu\text{g}/1$  und der Erythrozyten-Protoporphyrinspiegel auf über 100  $\text{Hg}/100\text{ ml}$ . Die Aktivität der Erythrozyten-ALA-Dehydratase (ALAD) wird erniedrigt; die Anzahl basophil getüpfelter Erythrozyten steigt auf über 0,3/1000. Blutblei und Urinblei zeigen in dieser Phase noch fast »normale Werte«. Diese Initialphase (»prodromata intoxicationis plumbo«) kann bereits nach einigen Wochen ständiger Exposition eintreten. Im weiteren Verlauf entwickeln sich zunächst unspezifische Krankheitssymptome wie zunehmende Müdigkeit und Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Obstipation, Kopf- und Muskelschmerzen. Im äußeren Erscheinungsbild der Betroffenen lässt sich das sog. »Bleikolorit« (graue Tönung der Gesichtshaut) als Folge einer Kontraktion kleiner Hautgefäße beobachten. Das Zahnfleisch zeigt -insbesondere bei vernachlässigter Zahnpflege - eine charakteristische Verfärbung, den sog. »Bleisaum«. Später entwickelt sich eine geringgradige Anämie (»anaemia saturnina«); die Anzahl basophil getüpfelter Erythrozyten steigt auf Werte über 10-20/1000. Der ALA-Spiegel im Urin kann das Zehnfache seines Normalwertes erreichen, die Koproporphyrin-III-Ausscheidung im Urin nimmt auf das Mehrfache zu. Darüber hinaus kann der Blutbleispiegel 100  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , der Urinbleispiegel 200  $\mu\text{g}/1$  übersteigen. Bei weiterer Progression des Krankheitsbildes kann es zu einer Polyneuropathie kommen, die häufig mit Störungen des vegetativen Nervensystems verbunden ist. Eine Stoßaufnahme von ionisiertem Blei in den Blutkreislauf kann ein akutes Hirnsyndrom hervorrufen (»encephalopathia saturnina«), dessen Initialphase durch das Auftreten starker

Kopfschmerzen, Reizbarkeit und Muskelzittern von Gesicht und Händen gekennzeichnet ist. Danach folgen Anfälle von klonisch-tonischen Krämpfen, begleitet von psychopathologischen Syndromen. Zuweilen endet dieser Zustand mit Koma und Tod. Bei beruflicher Exposition gegen Blei tritt eine akute Enzephalopathie nur sehr selten auf. Früher wurde dieses Krankheitsbild häufig bei Kindern beobachtet, die bleihaltige Farben (Spielzeug) oder Kosmetika peroral aufgenommen hatten. So starben z. B. noch in den fünfziger Jahren in den USA mehr als fünfzig Kinder jährlich an akuter Bleiencephalopathie. Eine plötzliche Erhöhung des Blutbleispiegels im Verlauf einer chronischen Bleivergiftung (als Folge einer zusätzlichen Aufnahme oder Mobilisierung von Depots) kann ebenfalls eine Bleikolik hervorrufen. Die Krankheitssymptome können plötzlich oder im Verlauf weniger Stunden oder Tage eintreten. Die Anfälle krampfartiger Leibscherzen sind von Übelkeit, Erbrechen und tagelanger Obstipation begleitet. Ohne Behandlung können sich diese Schmerzanfälle innerhalb von mehreren Tagen wiederholen. Diagnostisch steht im Vordergrund ein ausgesprochen hoher Blutbleispiegel, der Werte bis zu 400 µg/100 ml Blut erreichen kann. Andere biochemische Indikatoren für eine Bleivergiftung zeigen dagegen keine gute Korrelation mit der Intensität der klinischen Symptome. Im Verlauf einer Bleikolik lassen sich eine Hyperbilirubinämie, eine Steigerung der Aktivität der Leberenzyme sowie eine Proteinurie nachweisen.

Für Indikatoren der toxischen Bleiwirkung wurden BAT-Werte aufgestellt.

In der Initialphase der chronischen Bleivergiftung ist keine Behandlung erforderlich. Die Bleiexposition sollte unterbrochen werden, was innerhalb von zwei bis drei Monaten zu einer Normalisierung der biologischen Parameter führt. Wird eine chronische Bleivergiftung diagnostiziert, dann ist CaNa<sub>2</sub>-EDTA das Therapeutikum erster Wahl. Während drei bis fünf Tagen wird 1,0 g CaNa<sub>2</sub> EDTA (20 mg/kg Körpergewicht) in Tropfinfusion appliziert. Danach sollte eine Pause von drei Tagen eingelegt werden, um eine unerwünschte Ausscheidung von essentiellen Biometallen zu verhindern. Unter Einhaltung dieser Pausen kann dann die Therapie fortgesetzt werden, bis die Vergiftungssymptome abklingen. Gute Erfolge werden auch mit D-Penicylamin in oralen Dosen von 1,0-1,5g/d erreicht. Zusätzlich sind u.U. noch symptomatische Maßnahmen notwendig (z.B. Gaben von Atropin, Papaverin etc. bei Bleikoliken).

#### **4.2.3 Prognose, Begutachtung**

Wird die Diagnose frühzeitig gestellt und eine Therapie rechtzeitig und konsequent durchgeführt, so ist die Prognose günstig und die Vergiftungssymptome sind reversibel. Dauert die Exposition länger an oder sind bereits mehrfach Krankheitsschübe aufgetreten, kann es zu einer therapieresistenten Anämie und zu dauernden Nervenschäden kommen. Als Folge einer hohen Exposition über längere Zeiträume können auch Nierenschäden nicht ausgeschlossen werden.

Für Arbeiten bei Bleigefährdung gilt für Jugendliche unter 18 Jahren und Frauen unter 45 Jahren ein Beschäftigungsverbot. Nach den »Berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen für Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen« sind für alle Arbeitnehmer eine Erstuntersuchung vor Aufnahme der Tätigkeit sowie regelmäßige ärztliche Nachuntersuchungen vorgeschrieben. BAT-Werte wurden aufgestellt, auf die oben bereits hingewiesen wurde. Als MAK-Wert für Blei und seine anorganischen Verbindungen gilt in der Bundesrepublik 0,1 mg/m<sup>3</sup>. Gesundheitliche Bedenken bestehen vor allen Dingen wegen der möglichen Schädigung des hämopoetischen Systems, der Leber, der Nieren und des zentralen und peripheren Nervensystems. Eine Invalidität in Fällen von therapieresistenter Anämie oder dauernder Nervenschädigung als Folge chronischer Bleivergiftung wird heutzutage nur selten beobachtet.

#### **4.3 Bleialkyle**

Tetraethylblei und Tetramethylblei wurden als »Antiklopffmittel« Kraftstoffen zugesetzt. Möglichkeiten einer beruflichen Exposition bestanden bei der Synthese, dem Transport und der Beimischung von Bleialkylen zu Kraftstoffen. In Ländern, in denen noch bleihaltige Motorkraftstoffe verwendet werden, ist dies heute noch wichtig.

### **4.3.1 Resorption-Elimination**

Das toxikologische Profil der Bleialkyle ist von dem der anorganischen Bleiverbindungen sehr verschieden. Entscheidend für die toxikologische Beurteilung sind die besonderen lipophilen Eigenschaften der Bleialkyle. Im industriellen Bereich dürfte der Hautresorption von Bleialkylen etwa die gleiche Rolle wie der inhalatorischen Aufnahme zukommen.

Durch den Blutkreislauf gelangen die Bleialkyle zu Leber, Nieren und Muskeln. In der Leber werden Tetramethylblei und Tetraethylblei rasch zu den Trialkylmetaboliten dealkyliert. Diese Metabolite sind für die Toxizität der Bleialkyle entscheidend. Die Trialkyle passieren leicht die Blut-Hirn-Schranke, werden an Hirngewebe gebunden und nur sehr langsam über Di- und Monoalkyle zu anorganischem Blei metabolisiert. Bei akuter Tetraethylbleivergiftung hat man drei Wochen nach Exposition von der Gesamtbleimenge im Urin 2% als Triethyl-, 50% als Diethyl- und 48% als anorganisches Blei nachweisen können.

### **4.3.2 Krankheitsbild**

Das Krankheitsbild der Bleialkylvergiftung wird durch Reiz- und Degenerationserscheinungen des zentralen Nervensystems charakterisiert. Bei akuter Vergiftung treten nach einer Latenzperiode von einigen Stunden oder Tagen Kopfschmerzen, Depressionen, Schlafstörungen und eine allgemeine Reizbarkeit auf. In schwereren Fällen stehen psychische Symptome wie Halluzinationen, psychomotorische Erregungszustände und delirante Zustände im Vordergrund. Diese psychischen Symptome können von unkontrollierten Bewegungen begleitet sein. Bei weiterer Progression des Krankheitsbildes kann es zu Hirnödemen und schließlich tödlichem Ausgang infolge eines Kreislaufzusammenbruchs kommen. Geringe oder mittelgradige Vergiftungen sind reversibel, doch können die psychischen Störungen (von manischem oder schizophreinem Charakter) über mehrere Wochen anhalten. Die Rekonvaleszenz dauert lange; in leichten Fällen gehen die Krankheitssymptome restlos zurück.

Für die Diagnose der Bleialkylvergiftung sind die Berufsanamnese und das klinische Krankheitsbild entscheidend. Die Bestimmung von Trialkylmetaboliten im Blut kann die Diagnose erleichtern. Andere Laborbefunde haben hier keine praktische Bedeutung, da der Blutbleispiegel sowie der Blei-, ALA- und Koproporphyrinspiegel im Urin meistens in den Grenzen der »Normalwerte« bleiben. Die Therapie ist symptomatisch. Möglichkeiten chronischer Bleialkylvergiftungen werden diskutiert. Eine Exposition über längere Zeiträume soll in manchen Fällen zu »pseudoneurotischen« oder »hypothalamischen« Syndromen und zur Encephalopathie führen. In Laborbefunden lässt sich in diesen Fällen ein Komplex typischer Veränderungen (»Saturnismus«) nachweisen. Daher steht bei der Diskussion über mögliche chronische Bleialkylvergiftungen die Frage im Vordergrund, ob diese nicht durch das als Endprodukt des Bleialkylmetabolismus entstehende anorganische Blei verursacht werden.

Gesundheitliche Bedenken bestehen bei bleialkylgefährdeten Arbeiten vor allem bei Kreislauferkrankungen, Schädigung von Lunge, Leber und Nieren sowie Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

### **4.4 Bleistearat**

Bleistearat wird als thermischer Stabilisator bei der Produktion von Kunststoffen und als reibungsvermindernde Beimischung für Lagerschmiermittel benutzt. Möglichkeiten einer berufsmäßigen Exposition bestehen besonders beim Abtrochnungsprozess und beim Mahlen des Stoffes. Bleistearat ist ein organisches Bleisalz; sein toxikologisches Potenzial ist unterschiedlich von dem der Bleialkyle. Das Krankheitsbild einer Bleistearatvergiftung ist dem einer Vergiftung mit anorganischen Bleiverbindungen eher verwandt. Die hämatologischen Symptome, sowie Leber- und Nierenschädigung erscheinen besonders ausgeprägt. Diagnose und Therapie sind gleich wie bei einer Vergiftung mit anorganischen Bleiverbindungen.

### **4.5 Chrom und seine Verbindungen**

In der Natur kommt Chrom in mehreren Oxidationszuständen vor, von denen Cr(III) und Cr(VI) eine besondere biologische Bedeutung haben. Das sechswertige Chrom ist durch eine starke oxidierende Wirkung charakterisiert. Toxikologische Beachtung haben vor allem zwei

Chrom-(VI)-Ionen, Chromate ( $\text{CrO}_4^{2-}$ ) und Dichromate ( $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ) gefunden, die bei Kontakt mit organischen oxidierbaren Substanzen leicht zu dreiwertigem Chrom reduziert werden. Die dreiwertige Form des Chrom stellt den stabilsten Oxidationszustand dar. Chrom und seine Verbindungen finden sehr weite industrielle Verwendung, vor allem in der Metallindustrie (Verchromen, Herstellung von Legierungen), der Glas- und Lederindustrie, der Herstellung von Farbstoffen, der Holzimprägnierung und im fotografischen und lithografischen Gewerbe. Spuren von Chrom finden sich im Zement. Man schätzt, dass eine Mehrzahl der Arbeitnehmer in Industrie und Gewerbe gegen Chrom exponiert sind. Wichtig ist ferner die Chromexposition bei Schweißern.

#### **4.5.1 Biologische Wirkung**

Die Gesamtmenge an Chrom im Organismus beträgt normalerweise weniger als 6 mg. Die Chromkonzentration in biologischem Material nimmt mit dem Alter ab, mit Ausnahme des Lungengewebes, wo die Chromkonzentration (als Folge inhalatorischer Aufnahme) mit dem Alter ansteigt. Im industriellen Bereich spielen die Cr(VI)-Verbindungen eine herausragende Rolle; sie rufen akute und chronische Vergiftungen hervor. Demgegenüber erscheint das toxische Potenzial von Cr(III) gering, weshalb die gesundheitliche Wirkung von Cr(III) grundsätzlich anders zu beurteilen ist. Cr(III) gilt als wichtiges Bioelement. Chrom(III)-Mangel in der Nahrung kann im Organismus zu einem Chromdefizit führen, was mit einem als »low chromium state« bezeichneten Symptomenkomplex beschrieben wurde. Dazu gehören u. a.: Glukose-Intoleranz, Absinken der Glykogenreserven und Störungen der Proteinsynthese. Chrom wird in der klinischen Physiologie als »glucose tolerance factor« diskutiert. Auf Grund von Beobachtungen wie: hohe Cr(III)-Konzentrationen im jungen Organismus, Neigung von Cr(III), sich vorzugsweise in proliferierenden Geweben anzureichern (Testes und Knochenmark), Vorkommen sehr hoher Konzentrationen von Cr(III) in gewissen Hirnarealen, kann man annehmen, dass Cr(III) biologisch eine wichtigere Rolle spielt als bisher vermutet. Die diesen Beobachtungen zugrundeliegenden biochemischen Mechanismen sind bislang allerdings noch wenig geklärt.

#### **4.5.2 Resorption - Verteilung- Elimination**

Exakte quantitative Angaben über die inhalatorische Aufnahme von Chrom sind bislang nicht vorhanden. Gut wasserlösliche Chromate [Cr(VI)] werden offenbar über die Atemwege rasch absorbiert. Bei weniger wasserlöslichen Verbindungen hängt die Resorptionsrate hauptsächlich von der Partikelgröße des inhalierten Aerosols ab, weniger von der absoluten Chromkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz. Chrom(III)-Verbindungen passieren das Lungengewebe relativ langsam. Die Absorption durch den Gastrointestinaltrakt gilt als sehr gering. Sie beträgt bei Cr(III)-Verbindungen ungefähr 1%, bei Cr(VI)-Verbindungen 2-6% der peroral verabfolgten Dosis. In den Kreislauf gelangte Cr(VI)-Anionen passieren rasch die Erythrozytenmembranen, werden intrazellulär zu Cr(III) reduziert und an Hämoglobinkomplex gebunden. Cr(III)-Ionen (in kationischer Form) besitzen nur eine sehr geringe Fähigkeit, Zellmembranen zu durchdringen, und werden sehr stark an Plasmaproteine gebunden. Plasma- und Erythrozytenchromspiegel liegen, unter physiologischen Bedingungen, in der Regel in ähnlicher Größenordnung. Bei chromatexponierten Arbeitnehmern steigt die Konzentration von Chrom in den Erythrozyten erheblich an. Über den Blutkreislauf gelangt Chrom in andere Gewebe, wobei es eine besonders hohe Affinität zum retikuloendothelialen System in Testes und Knochenmark, aber auch in Leber und Milz, zeigt. Ein Gleichgewicht zwischen Plasma- und Gewebekonzentration ist nicht festzustellen. Der Plasmachromspiegel kann daher nicht als valider Indikator für die Gewebekonzentration dienen. Die biologische Wirkung von Chrom ist als eine Folge der Reduktion von Cr(VI) zu Cr(III) und der Bindung von Cr(III)-Ionen an organische Moleküle zu betrachten. Chrom wird

schließlich in dreiwertiger Form im Urin und in den Faeces ausgeschieden. Als Folge inhalatorischer Aufnahme steigt die Ausscheidung von Chrom im Urin; die anfänglich stark erhöhten Konzentrationen gehen nach Beendigung der Exposition jedoch schnell wieder zurück.

### 4.5.3 Krankheitsbild

Berufliche Exposition gegen Cr(VI) (Chromate und Dichromate) kann sowohl durch Hautkontakt als auch durch Inhalation erfolgen. Bei Hautkontakt können sich akute Reizdermatosen oder allergische ekzematöse Dermatosen entwickeln. Darüber hinaus werden auch (meist an den Händen lokalisierte) schmerzlose Hautveränderungen beobachtet, die als rund oder oval begrenzte Geschwüre mit wallartigem Rand und nekrotischem Grund erscheinen. Hautallergien gegen Chrom sind sehr häufig, besonders durch Spuren von Chromat im Zement. Es wird diskutiert, ob die Cr(III)-Verbindungen, ähnlich wie die Cr(VI)-Verbindungen, eine primäre Hautsensibilisierung hervorrufen. Es ist jedenfalls bekannt, dass, wenn bereits eine durch Cr(VI) hervorgerufene Sensibilisierung besteht, Cr(III) ebenfalls allergische Effekte hervorrufen kann.

Krankhafte Veränderungen der Atemwege werden vor allem durch die schwerlöslichen Chromate verursacht, deren lokal reizende Wirkung bei hohen Luftkonzentrationen stark ausgeprägt ist. Rhinitis, Sinusitis und Laryngitis können die Folge einer Exposition sein. Bei weiterer Progression des Krankheitsbildes kann es zu Schleimhautulzerationen und zu Perforation der Nasenseidewand kommen. Darüber hinaus kann sich in manchen Fällen ein Bronchialasthma oder auch eine akute toxische Pneumonitis entwickeln. Bei chromexponierten Arbeitnehmern wird eine höhere Inzidenz von entzündlichen und ulzerösen Erkrankungen des Verdauungstraktes beobachtet.

Es gibt einen hohen Korrelationskoeffizienten zwischen inhalatorischer Chromaufnahme und Urinausscheidung von Cr(III), aber nur unmittelbar nach der Exposition. Nach Ende der Exposition nimmt die initial erhöhte Chromausscheidung im Urin schnell wieder ab. Der Urinchromspiegel ist somit ein sicherer biologischer Indikator bei aktueller Chromexposition. Der Vollblut- oder Erythrozytenspiegel kann noch einige Wochen nach Beendigung der Exposition relativ gute Hinweise auf die Expositionsgröße geben, während der Plasma- und der Urinspiegel dann nicht mehr aussagefähig sind. Es soll jedoch betont werden, dass bei Exposition gegen schwach lösliche Chromverbindungen Chrom lokal in den Atemwegen gelagert werden kann ohne weiter in den Organismus zu gelangen, und im Laufe der Zeit von dort aus seine toxische Wirkung ausübt. In solchen Fällen finden sich u.U. keine deutlich erhöhten Konzentrationen von Chrom in Blut und Urin, was dann zu der Annahme führt, es habe keine Exposition stattgefunden.

Tabelle 4 zeigt Chromkonzentrationen in biologischem Material von chromexponierten Arbeitern.

**Tab. 4:** Chromspiegel in blut und Urin

<b>Chrom- exposition</b>	<b>Blut- chrom- spiegel µg/l</b>	<b>Urin- chrom- spiegel µg/l</b>
Keine Exposition	0- 200	0- 160
Geringe Exposition	-	0- 180
Arbeiten mit Chromaten	0-5800	0- 780
Chromplattierer	—	0-2800
Arbeiten mit Chromiten	0- 20	0

[Nach: „IARC Monographs: On the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some metals and metal compounds." (Lyon 1980)]

#### 4.5.4 Karzinogene Wirkung

In epidemiologischen Studien hat man nachweisen können, dass längerfristige Exposition gegen bestimmte Chromverbindungen eine erhöhte Krebshäufigkeit zur Folge haben kann (siehe MAK-Liste). Im industriellen Bereich ist mit einem Krebsrisiko insbesondere bei Verarbeitungsprozessen von Chromaten und Dichromaten oder Chrompigmenten, der Herstellung von Chromlegierungen und bei Verchromungsprozessen zu rechnen. Lungentumoren werden bei Chromexponierten am häufigsten im Alter von 50-52 Jahren diagnostiziert, also 5 Jahre früher als bei starken Rauchern. Die Latenzperiode zwischen der ersten Exposition und dem Auftreten von ersten Krankheitserscheinungen beträgt durchschnittlich 15-17 Jahre.

Als tumorerzeugende Stoffe sind nur Cr(VI)-Verbindungen anerkannt, möglicherweise weil Cr(III)-Ionen Zellmembranen nicht passieren können. Die Cr(VI)-Ionen werden intrazellulär zu Cr(III) reduziert; in diesem Oxidationszustand kann Chrom mit Nukleinsäuren zu Komplexen reagieren. Vom theoretischen Standpunkt aus wird das Cr(III) daher als das in der Zelle eigentlich wirksame Karzinogen betrachtet. Da dieses Gebiet z. Zt. sehr im Fluss ist, ist bezüglich der Beurteilung individueller Chromverbindungen die gültige MAK-Liste zu Rate zu ziehen.

#### 4.6 Nickel und seine Verbindungen

Nickel und seine Verbindungen finden bei zahlreichen industriellen Arbeitsprozessen Verwendung. Möglichkeiten für eine berufliche Exposition gegenüber Nickel bestehen vor allem bei der Aufbereitung und Verarbeitung von Nickelerzen, in Nickelraffinerien, bei der galvanischen Vernickelung und bei der Herstellung von Nickellegierungen, aber auch bei der Herstellung von Farbe, Emaille, Mineralölen, Kunststoffen etc. Bezüglich der Toxikologie von Nickel sind vor allem seine Wirkungen auf die Haut bestimmend. Durch Nickel verursachte Dermatosen (allergisches Kontaktekzem) werden nicht nur bei beruflich exponierten Arbeitnehmern beobachtet; 5% der Dermatosen in der Gesamtbevölkerung sind ebenfalls durch Nickel verursacht. Die Zahl der Nickeldermatosen liegt somit vergleichsweise hoch. Des weiteren können Nickelstaub und Nickeldämpfe Reizungen der oberen Atemwege und Augenbindehautentzündungen hervorrufen. Als Folge einer längerfristigen Exposition werden (ähnlich wie bei Chrom) Ulzerationen des Nasenseptums und ein allergisches Bronchialasthma beobachtet. Chronische systemische Nickelvergiftungen sind nicht bekannt.

##### 4.6.1 Nickelcarbonyl

Große toxikologische Beachtung hat Nickelcarbonyl  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  gefunden, das ein starkes Inhalationsgift ist. Nickelcarbonyl, das bereits bei Zimmertemperatur gasförmig ist, wird in der Industrie bei der Herstellung von reinem Nickel verwendet. Das toxische Gas kann aber auch als Nebenprodukt bei chemischen Synthesen entstehen, wo Nickel als Katalysator benutzt wird und mit CO in Kontakt kommt. Bei Exposition gegen Nickelcarbonyl steht vor allem die Möglichkeit einer inhalatorischen Aufnahme im Vordergrund, wobei eine Resorption durch die Haut eine zusätzliche Rolle spielen kann.

Die Biotransformation von Nickelcarbonyl ist relativ gut erforscht; doch sind die der toxischen Wirkung zugrundeliegenden biochemischen Mechanismen bislang noch wenig bekannt.

Nach inhalatorischer Aufnahme von Nickelcarbonyl konnten 50% des absorbierten Stoffes in den Erythrozyten nachgewiesen werden, wo dieser in Nickel und CO gespalten und das CO an Hämoglobin gebunden wird. Diese Spaltung findet teilweise auch in der Leber statt, eine CO-Bindung an Cytochrom P-450 spielt jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Vierundzwanzig Stunden nach Exposition hat man an Nukleinsäuren und Proteine gebundene

Ni-Ionen in Leber und Lungengewebe nachweisen können, wobei der Bindung von Nickel an Lungengewebe eine toxikologische Bedeutung beigemessen wurde.

Bei nicht beruflich exponierten Personen wird das im Körper vorhandene Nickel zu 90% mit den Faeces und zu 10% im Urin ausgeschieden. Nach inhalatorischer Aufnahme von Nickelcarbonyl werden ca. 30% unverändert wieder abgeatmet und 60% werden nach Metabolisierung im Urin ausgeschieden. Eine weitgehend vollständige Elimination des Metalls aus dem Organismus erfolgt in ungefähr 6 Tagen. Nickel zeigt keine ausgeprägte Neigung, sich im Organismus anzureichern.

## **Krankheitsbild**

Der Verlauf einer Nickelcarbonylvergiftung ist durch ein sofortiges Auftreten akuter Krankheitssymptome charakterisiert wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Absinken der Körpertemperatur, starkes Schwitzen, Husten, Atemnot, Erbrechen und Durchfall. In einigen Fällen wird über substernale Schmerzen geklagt. Nach kurzer Zeit, d.h. nach wenigen Stunden, treten diese Symptome fast vollständig wieder zurück. Nach einer Latenzperiode von mehr als 10 Std (oder auch einigen Tagen) stellen sich schwere Atemnot, verbunden mit Brustschmerzen, Husten, Zyanose und extremer körperlicher Schwächung ein. Das Krankheitsbild entspricht dem einer akuten interstitiellen Pneumonie mit Nebenniereninsuffizienz und kann in 4-10 Tagen zum Tode führen. Geringgradige Anfälle können nach langer Rekonvaleszenz reversibel sein.

Als Antidot ist der Chelatbildner Dithiocarb angezeigt.

Bei Exposition gegen Nickelcarbonyl sind die Nickenkonzentrationen in Blut und Urin von diagnostischem Aussagewert.

Bei Nichtexponierten gelten als »Normal-Werte« bis zu 3 µg/100 ml im Blut und bis zu 7,5 µg/l im Urin. Ein Urinnickel Spiegel von über 50 µg/l wird bei Nickelcarbonyl-Exponierten als Signal einer Exposition gegen gefährliche Konzentrationen betrachtet. Bei Patienten mit einer Nickelcarbonylvergiftung hat man einen Blutnickel Spiegel von 7-50 µg/100 ml und einen Urinnickel Spiegel von bis zu 1000 µg/l gefunden.

## **Karzinogene Wirkung**

Nickel und seine Verbindungen - ausgenommen Nickelcarbonyl - besitzen ein relativ niedriges akut toxisches Potenzial. Anders ist dagegen die kanzerogene Wirkung von Nickel zu beurteilen: Nickel wird als eines der stärksten tumor erzeugenden Metalle angesehen. Im Tierversuch hat man nachgewiesen, dass Nickel und seine Verbindungen nach intravenöser Gabe Fibrosarkome in verschiedenen Organen verursachen können; nach inhalatorischer Aufnahme treten Lungentumoren auf. Die Diskussion, welchen Nickelverbindungen im einzelnen beim Menschen eine kanzerogene Wirkung zukommt, ist bis jetzt noch nicht abgeschlossen. Es wird jedoch vermutet, dass die Kanzerogenität von Nickelsulfiden und Nickeloxiden größer ist als die von elementarem Nickel. In epidemiologischen Studien wurde nachgewiesen, dass Arbeitnehmer in Nickelraffinerien einem signifikant erhöhten Risiko für Nasenhöhlen- und Bronchialkarzinome ausgesetzt sind.

In der Bundesrepublik Deutschland wurde Nickel als krebserzeugender Arbeitsstoff in den die MAK-Liste aufgenommen.

## **4.7 Kadmium**

Kadmium wird industriell vor allem wegen seiner antikorrosiven Eigenschaften verwendet. Die Weltproduktion von Kadmium steigt bisher jedes Jahr um ca. 10%. Etwa die Hälfte dieser Produktion wird bei der elektrolgalvanischen Oberflächenverkadierung von Metallen eingesetzt. Ferner wird Kadmium benutzt bei der Herstellung von Legierungen (die sich durch eine sehr hohe Temperaturbeständigkeit auszeichnen), von Nickelkadmiumbatterien, Farbpigmenten, Fotoelementen, bei der Produktion von Kunststoffen, Pestiziden u. a. Die Wasserlöslichkeit und damit die Resorptionsfähigkeit einzelner Kadmiumsalze ist sehr unterschiedlich. Kadmiumhalogene, -sulfate und -nitrate sind ausgesprochen hydrophil,

hingegen weisen Kadmiumoxide, -hydroxide, -carbonate und Kadmiumsulfid eine niedrige bis sehr niedrige Wasserlöslichkeit auf.

Entscheidend für die toxikologische Beurteilung ist die Möglichkeit der Entstehung von Kadmiumdämpfen, da bei einigen industriellen Verarbeitungsprozessen sehr schnell gefährlich hohe Konzentrationen entstehen können. So ist das Vergiftungsrisiko in Kadmiumraffinerien, bei der elektrogalvanischen Verkadmierung und bei der Herstellung von Kadmiumlegierungen besonders hoch.

Ein Risiko besteht auch - ähnlich wie bei Blei - beim Reinigen, Schweißen und Schneiden von Metallkonstruktionen, die mit kadmiumhaltiger Rostschutzfarbe überzogen sind.

#### **4.7.1 Resorption - Verteilung- Elimination**

Unter Arbeitsplatzbedingungen wird Kadmium vor allem durch die Atemwege aufgenommen. Die Lungenresorptionsrate richtet sich nach der Wasserlöslichkeit und Partikelgröße der jeweiligen Kadmiumverbindungen. Die Resorptionsrate bei Aufnahme durch den Verdauungstrakt ist sehr niedrig und liegt beim Menschen nicht über 5-7%. Hautresorption scheint nur eine sehr geringe Rolle zu spielen. Bei ständiger Exposition gegen Kadmium lassen sich mehr als 90% des Blutkadmiums in den Erythrozyten nachweisen. Das Kadmium ist dabei z. T. an Metallothionein, z.T. an Hämoglobin gebunden; im Plasma findet man Kadmium an hochmolekulare Proteine gebunden. Vom Blutkreislauf wird Kadmium rasch in alle Gewebe transportiert, wobei Kadmium eine besonders starke Affinität zum Leber- und Nierengewebe zeigt. In diesen beiden Organen konnten über 50% der Gesamtmenge an aufgenommenem Kadmium im Organismus nachgewiesen werden.

In der Leber wird Kadmium an Metallothionein gebunden. Metallothionein ist ein niedermolekulares Protein, das in seiner Struktur sehr viel Cystein enthält und somit zahlreiche Sulfhydrylgruppen besitzt: daher seine sehr hohe Affinität zu Metallionen, insbesondere zu Kadmium. Kadmium induziert die Neusynthese von Metallothionein; dessen Konzentration steigt somit bei Exposition gegen Kadmium deutlich an, was als eine Art »Schutzmechanismus« gegenüber der Metalleinwirkung betrachtet werden kann. Das an Metallothionein gebundene Kadmium wird nur sehr langsam von der Leber abgegeben und in die Nieren verlagert. Dort wird es vor allem in der Nierenrinde gespeichert (wo die Kadmiumkonzentrationen 1,5mal höher als im Nierenmark sind) und kann Werte von bis zu 200 mg/kg Nierengewebe erreichen.

Das Verhältnis der Kadmiumkonzentrationen in Leber und Nieren hängt von der Gesamtmenge Kadmium im Organismus ab. Bei einer niedrigen Gesamtmenge lässt sich eine im Vergleich zur Leber 10mal höhere Konzentration in den Nieren nachweisen. Bei langdauernder Exposition kann die Kadmiumkonzentration in der Leber den gleichen Wert wie in den Nieren erreichen oder sogar höher sein. Dies ist durch die erwähnte Induzierbarkeit des Metallothionein erklärbar.

Kadmium reichert sich sehr stark im Organismus an: Seine Halbwertszeit berechnet man auf ungefähr 30 Jahre. Ausgeschieden wird Kadmium hauptsächlich im Urin. Bei Exposition gegen niedrige Konzentrationen besteht keine klar erkennbare Abhängigkeit der Ausscheidungsrate von der Dosis des resorbierten Stoffes, da sich Kadmium in Leber und Nieren ablagert. Steigt die Expositionshöhe wesentlich an und erreicht somit die Speicherkapazität von Leber und Nieren eine Grenze, kann die Ausscheidung von Kadmium im Urin proportional zur Aufnahme gefunden werden.

Eine erhebliche Zunahme der Kadmiumausscheidung im Urin sollte daher als deutliches Alarmsignal betrachtet werden. Kadmium wird als Metallothioneinkomplex aus der Leber in die Nieren verlagert. Metallothionein wird als niedermolekulares Protein durch die Nierenglomeruli filtriert und von den proximalen Tubuli resorbiert. Während dieser Passage wird das Metallothionein teilweise abgebaut; freigesetztes Kadmium kann dann an hochmolekulare Nierenproteine gebunden werden, was mit der Zeit zu einer Schädigung der

Nieren führt. Als Frühsymptome können Reabsorptionsstörungen beobachtet werden verbunden mit einer Proteinurie, die durch Ausscheidung niedermolekularer Proteine (alpha-2-, beta- und gamma-Globuline), vor allem aber von beta-2-Mikroglobulinen charakterisiert ist. Im weiteren Verlauf wird auch die glomeruläre Filtration geschädigt. Als Folge dieser Schädigung werden hochmolekulare Proteine, meistens Albumin, ausgeschieden. Bei weiterer Progression der Nierenschädigung lässt sich eine Ausscheidung von Glukose, Aminosäuren, Phosphor und Kalzium im Urin nachweisen.

Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass Kadmium die Bildung von alpha-1-Antitrypsin behindert, womit möglicherweise das Auftreten von Lungenemphysemen bei gegen Kadmium exponierten Arbeitnehmern in Zusammenhang stehen könnte.

#### **4.7.2 Krankheitsbild**

Das toxikologische Profil von Kadmium wird durch seine lungentoxische und nierentoxische Wirkung bestimmt. Im industriellen Bereich können sowohl akute als auch chronische Vergiftungen beobachtet werden.

Eine Exposition gegen hohe Luftkonzentrationen von Kadmium kann nach einer Latenzperiode von einigen Stunden bereits ein akutes Krankheitsbild verursachen, das durch Husten, Brustschmerzen, Atemnot, Frösteln und Schwitzen charakterisiert ist und innerhalb von 24-48 Std zu einem schweren Lungenödem führen kann. 15-20% der Krankheitsfälle können schon in dieser Phase einen letalen Ausgang haben. Gering- oder mittelgradige Fälle können reversibel sein; nach langer Krankheitsdauer jedoch können sich bei den Patienten eine chronische Bronchitis, ein Lungenemphysem und ein chronisches »cor pulmonale« entwickeln. Es ist nur eine symptomatische Therapie möglich. Mit Hilfe einer BAL- oder EDTA-Therapie könnte theoretisch die Kadmiumausscheidung forciert werden, doch sind Chelatbinder kontraindiziert, weil durch sie die nephrotoxische Wirkung von Kadmium wesentlich gesteigert wird.

Chronische Kadmiumvergiftungen können nach einer längerfristigen Exposition (mindestens einige Jahre) beobachtet werden. In der ersten Phase zeigen sich degenerative Veränderungen der Nasenschleimhaut bis hin zur Anosmie. Im weiteren Verlauf entwickelt sich ohne vorhergehende Bronchitis ein Lungenemphysem, in dessen Folge ausgeprägte Ventilationsstörungen auftreten. Im Verlauf einer chronischen Vergiftung mit Kadmium kann auch eine geringgradige Anämie beobachtet werden.

Zu erwähnen wäre, dass typische durch Kadmium verursachte Lungenerkrankungen in den letzten Jahren immer seltener beobachtet werden. Demgegenüber spielt die nephrotoxische Wirkung von Kadmium unverändert eine große Rolle. Eine erhöhte Nierenausscheidung von Kalzium und Phosphor kann zur Bildung von Nierensteinen führen; andererseits kann die vermehrte Ausscheidung dieser beiden Bioelemente zu Knochenveränderungen im Sinne einer Osteoporose und Osteomalazie führen. Solche Krankheitsbilder werden selten bei gegen Kadmium exponierten Arbeitnehmern beobachtet, haben aber an Beachtung in der Umwelttoxikologie gewonnen. Ein Krankheitsbild infolge ausgeprägter Störungen des Kalzium- und Phosphatmetabolismus mit Knochendestruktion und pathologischen Frakturen wurde bei japanischen Frauen beschrieben (»Itai-Itai-Krankheit«); Ursache war eine Verseuchung von Grundwasser und Lebensmitteln durch kadmiumhaltige industrielle Abfälle. Bei gegen Kadmium exponierten Arbeitnehmern können Symptome einer Nierenschädigung auch erst mehrere Jahre nach Beendigung der Exposition auftreten. Dieses Phänomen lässt sich auf die sehr langsame Verlagerung des Kadmium-Metallothioneinkomplexes von der Leber in die Nieren zurückführen.

Auf Grund epidemiologischer Studien neigt man zu der Ansicht, dass eine Exposition gegen Kadmium das Risiko einer Hypertonie erhöht. Die Diskussion zu diesem Punkt ist jedoch noch nicht abgeschlossen.

#### **4.7.3 Kanzerogene Wirkung**

Die aus Tierexperimenten bekannte kanzerogene Wirkung von Kadmium konnte in epidemiologischen Studien für den Menschen bestätigt werden. Nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Kenntnis nimmt man an, dass eine berufliche Kadmiumbelastung (meist durch Kadmiumoxide) eine vermehrte Krebsmortalität zur Folge hat und insbesondere das Risiko von Bronchialkarzinomen und Prostatakarzinomen erhöht, möglicherweise auch Nierentumoren hervorruft.

## 4.8 Quecksilber

Das toxikologische Profil von Quecksilber wird vor allem durch die Tatsache bestimmt, dass Quecksilber als einziges Metall im »normalen« Temperaturbereich in flüssigem Zustand existieren kann. Quecksilberdampf wird bereits bei Zimmertemperaturen gebildet. Quecksilber amalgamiert mit anderen Metallen; elementares Quecksilber und eine Reihe anorganischer und organischer Verbindungen finden industrielle Verwendung. Quecksilber hat seit langem starke toxikologische Beachtung erfahren, da das Risiko einer Vergiftung mit Quecksilber auf Grund des hohen Dampfdruckes sehr hoch ist.

### 4.8.1 Resorption - Verteilung - Elimination

Die Toxizität der verschiedenen Quecksilberverbindungen hängt von ihrer chemischen Form ab. Das toxische Potenzial des elementaren Quecksilbers ( $\text{Hg}^{\circ}$ ) erscheint am stärksten ausgeprägt. Inhalatorische Aufnahme des elementaren Quecksilbers steht im Vordergrund. Anorganische Hg-Verbindungen treten in zwei Oxidationszuständen auf [als  $\text{Hg(I)}$  und  $\text{Hg(II)}$ ], wobei die zweiwertigen Verbindungen ausgeprägt toxische Wirkungen besitzen.

Unter den organischen Quecksilberverbindungen haben Hg-Alkyle (z.B. Methyl- und Ethylquecksilber) besonders starke Beachtung gefunden. Ihr toxikologisches Profil wird durch lipophile Eigenschaften bestimmt, die die leichte Penetration durch Membranstrukturen (z. B. Blut-Hirn-Schranke) ermöglichen.

Elementares Quecksilber wird aus dem Alveolarraum sehr schnell mit einer Resorptionsrate von ungefähr 80% in den Blutkreislauf aufgenommen. Die Lungenresorptionsrate von Quecksilberalkylen soll in einem ähnlichen Bereich liegen. Demgegenüber erscheint die Resorptionsquote durch den Gastrointestinaltrakt bei verschiedenen Quecksilberverbindungen sehr unterschiedlich: Sie liegt für Hg-Alkyle bei 95%, für anorganische Hg-Verbindungen bei ungefähr 7% und für elementares Quecksilber bei nur 0,01%. Quecksilberalkyle können auch durch die Haut resorbiert werden.

Das elementare, stark lipophile  $\text{Hg}^{\circ}$  passiert leicht die Blut-Hirn-Schranke. Es wird im Hirngewebe zu  $\text{Hg(II)}$ -Ionen oxidiert, an Sulfhydrylgruppen von (z. B. mitochondrialen) Proteinen gebunden und danach nur sehr langsam weiter metabolisiert bzw. ausgeschieden. Es wurde nachgewiesen, dass die Quecksilberkonzentrationen im Gehirn vergleichsweise höher sind als in anderen Organen. Entsprechend diesem Verteilungsmuster wird ein Teil des elementaren Quecksilbers auch in den Erythrozyten zu  $\text{Hg(II)}$ -Ionen oxidiert. Dieser oxidierte Quecksilberanteil im Blut kann die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr passieren und wird in der Nierenrinde abgelagert, die ein Zielorgan für zweiwertige Hg-Ionen darstellt. Das toxikologische Profil der lipophilen Quecksilberalkyle ist dem des elementaren Quecksilbers sehr ähnlich und wird daher ebenfalls durch neurotoxische Eigenschaften bestimmt. Elementares Quecksilber und Quecksilberalkyle können ebenfalls leicht in die Plazenta diffundieren und sich im Fetusgewebe ablagern.

Grundsätzlich anders ist die toxische Wirkung von  $\text{Hg(II)}$  zu beurteilen.  $\text{Hg(II)}$  zeigt ein hohes nephrotoxisches Potenzial. Vom klinischen Standpunkt aus konzentriert sich die Pathologie des elementaren und des organischen Quecksilbers auf das Zentralnervensystem, die Pathologie des anorganischen ionisierten Quecksilbers auf die Niere.

Die Verteilung des im Blut vorhandenen Quecksilbers auf Plasma und Erythrozyten hängt von der Art der jeweiligen Hg-Verbindung ab. Das Konzentrationsverhältnis Vollblut/Plasma beträgt für elementares Quecksilber ungefähr 1, für Methylquecksilber 20. Die biologische Halbwertszeit für Methylquecksilber wird mit ungefähr 40 Tagen, für elementares Quecksilber und anorganische Verbindungen mit 70 Tagen angegeben. Demzufolge ist die Bestimmung der Blutquecksilberkonzentration bei Exposition gegen Quecksilberalkyle von größter Bedeutung. Im Verlauf einer Exposition gegen Dämpfe des elementaren Quecksilbers oder gegen anorganische Quecksilberverbindungen steigt die Ausscheidung von Quecksilber

im Urin deutlich an. Bei Exposition gegen Quecksilberalkyle geschieht die Ausscheidung vor allem über den Verdauungstrakt mit der Gallenflüssigkeit oder zusammen mit Zelltrümmern von Intestinalepithelzellen. Diesem Ausscheidungsmuster wirken eine Reabsorption aus dem Darm in das Blut und ein teilweiser enterohepatischer Kreislauf entgegen.

Die Ausscheidung von Quecksilber im Urin zeigt deutliche tägliche Schwankungen, auch wenn die Expositionshöhe konstant bleibt. Bedingt durch die Länge der Halbwertszeit von Quecksilber kann der Urin:Quecksilberspiegel nicht als Indikator der aktuellen Exposition, sondern nur der durchschnittlichen Expositionshöhe in den letzten etwa 2-4 Monaten betrachtet werden. Die Passierung der Blut-Hirn-Schranke durch elementares Quecksilber hat biochemische Störungen in Zellen des Hirngewebes zur Folge. Die Anreicherung von Quecksilber in Hirngewebe erfolgt nicht gleichmäßig. In der Peripherie sind sensorische Neurone stärker als motorische betroffen. Morphologisch findet man eine Degeneration von Nervenfasern und Axonschwellungen, begleitet von einer Demyelinisierung und einer Proliferation der Neuroglia. Der diesen Schädigungen zugrundeliegende biochemische Mechanismus soll in einer Enzymhemmung im Bereiche des aeroben und anaeroben Energiestoffwechsels und in einer Störung der Proteinsynthese bestehen. Die nephrotoxische Wirkung besteht in einer Schädigung der Glomeruli und der Nierenkanälchen, was sich durch eine Ausscheidung von Albumin und niedermolekularen Eiweißkörper (Mikroglobuline) im Urin ausdrückt.

#### **4.8.2 Krankheitsbild**

Im industriellen Bereich spielen vor allem Vergiftungen durch Dämpfe des elementaren Quecksilbers eine wichtige Rolle. Akute Vergiftungen infolge von Quecksilberinhalation werden heute nur selten beobachtet und treten praktisch nur als Folge von Unfällen (technische Defekte) auf. Hohe Konzentrationen von Quecksilberdämpfen üben auf die Atemwege eine reizende Wirkung aus und können eine akute Bronchitis oder Bronchiolitis, in ernsten Fällen sogar Krankheitsbilder einer Pneumonie verursachen. Bei weiterer Progredienz des Krankheitsbildes kann es zu einer hämorrhagischen Diarrhöe mit Dehydratation, akutem Kreislauf- und Nierenversagen kommen (ähnliche Krankheitssymptome treten bei der akuten peroralen Vergiftung mit anorganischen Quecksilbersalzen auf).

Als Folge einer Exposition über längere Zeiträume entwickelt sich das Krankheitsbild einer chronischen Quecksilbervergiftung, welches vor allem durch Symptome des Zentralnervensystems charakterisiert wird. In der Initialphase treten unspezifische Krankheitssymptome auf wie Kopfschmerzen, Schwindel und Schlaflosigkeit (Mikromercurialismus). Der weitere Verlauf ist charakterisiert durch eine langsame Zunahme psychischer Symptome wie Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen zwischen aggressiven und depressiven Zuständen, Angstgefühl, Niedergeschlagenheit, Konzentrations- und Erinnerungsschwäche. Im äußeren Erscheinungsbild des Betroffenen lassen sich starkes Schwitzen, Tachykardie und Dermographismus beobachten. Den in dieser Phase auftretenden Symptomenkomplex bezeichnet man als »Erethismus mercurialis«. Des Weiteren entwickelt sich ein sog. »Tremor mercurialis«, gekennzeichnet durch ein feinschlägiges Zittern der Finger, der Zunge und der Augenlider. In dieser Phase werden die typische Zitterschrift und Sprachstörungen beobachtet. Im weiteren Verlauf breitet sich dieser Tremor auf die Hände, Kopf und Beine und schließlich auf den ganzen Körper aus. Bei weiterer Progression des Krankheitsbildes kann sich eine toxische Enzephalopathie ausbilden, wobei Symptome einer Stammhirnschädigung oder ein dienzephalisches Syndrom dominieren können. Schädigungen der peripheren Nerven (Polyneuropathia mercurialis) können diese Symptome des zentralen Nervensystems begleiten. Das Krankheitsbild einer chronischen Methylquecksilbervergiftung wird ebenfalls durch eine neurotoxische Wirkung charakterisiert. Ein Unterschied besteht darin, dass bei einer Vergiftung mit elementarem Quecksilber die psychischen Symptome im Vordergrund stehen, bei einer Vergiftung mit Methylquecksilber hingegen die sensomotorischen Symptome viel stärker ausgeprägt sind. Schon in der Initialphase können Sehstörungen infolge einer Verengung des Gesichtsfeldes sowie eine Beeinträchtigung des Hörvermögens und Gleichgewichtsstörungen auftreten. Bei weiterer Progression kommt es zu Anästhesien, Parästhesien und Muskellähmungen in den Extremitäten, die von einem ausgeprägten Tremor begleitet sind. In ernsten Fällen lässt auch das intellektuelle Leistungsvermögen deutlich nach.

Vergiftungen mit Quecksilberalkylen als Folge einer beruflichen Exposition werden nur selten beobachtet. In der Umwelttoxikologie haben die Quecksilberalkyle jedoch starke Beachtung gefunden. Es handelt sich dabei um Methylquecksilber, das in weiten Bereichen

der Industrie angewendet wird, und zu einer starken ökologischen Belastung verbunden mit einer Vergiftungsgefahr für die Bevölkerung führen kann (z.B. die sog. »Minamata-Krankheit« in Japan, die durch den Verzehr von mit Methylquecksilber kontaminierten Fischen verursacht wurde).

Obwohl im Verlauf einer chronischen Vergiftung mit elementarem Quecksilber und Quecksilberalkylen die neurotoxische Wirkung dieses Metalls im Vordergrund steht, lassen sich auch Krankheitssymptome an anderen Organen beobachten. Als erste Symptome können erhöhter Speichelfluss, Entzündungen der Mundschleimhaut und Zahnfleischblutungen auftreten. Es wurden auch Störungen der Nieren- (s. o.) und Leberfunktion nachgewiesen.

Grundsätzlich anders sind die gesundheitlichen Auswirkungen der anorganischen Quecksilberverbindungen zu beurteilen. Die anorganischen Quecksilberverbindungen sind durch ein starkes nephrotoxisches Potenzial charakterisiert. Das klinische Krankheitsbild wird beherrscht durch die Symptome eines nephrotischen Syndroms mit Proteinurie.

Entscheidend für die Diagnose einer chronischen Quecksilbervergiftung sind die Berufsanamnese und das Krankheitsbild. Der Blutquecksilberspiegel stellt besonders bei einer Exposition gegen Quecksilberalkyle einen wichtigen Indikator dar. Die Ausscheidung von Quecksilber im Urin schwankt jedoch deutlich von einem Tag zum anderen und eine Korrelation zwischen aktueller Expositionshöhe und Urinausscheidung kann aus den bereits beschriebenen Gründen nur schwer gefunden werden. Ebenso kann auch keine klare Korrelation zwischen dem Schweregrad der Vergiftungserscheinungen und dem Urinquecksilberspiegel nachgewiesen werden. Für die Frühdiagnose können neurophysiologische Tests hilfreich sein. Diagnostischen Wert besitzen dabei die Prüfung der psychomotorischen Koordination, des Lang- und des Kurzzeitgedächtnisses sowie EEG-Untersuchungen. Bei Urinuntersuchungen von gegen Quecksilber exponierten Arbeitnehmern sollten sowohl der Albumingehalt als auch der Anteil der Mikroglobuline bestimmt werden.

Bei akuten Quecksilbervergiftungen sind BAL oder D-Penicillamin Antidote der ersten Wahl. Bei chronischen Vergiftungen ist die therapeutische Wirkung von Chelatbildnern recht gering; man kann nur in der Initialphase mit Therapieerfolgen rechnen. Im wesentlichen sind dort nur symptomatische Maßnahmen möglich. Eine Unterbrechung der Exposition ist unbedingt angezeigt. Geringgradige Anfälle können in der Initialphase reversibel sein. Bei schweren Vergiftungen können die Krankheitssymptome über längere Zeiträume anhalten. Es kann sogar nach Beendigung der Exposition eine Progression des Krankheitsgeschehens beobachtet werden. In sehr schweren Fällen kam es zu einer physischen Auszehrung und psychischer Degradation.

Dauernde gesundheitliche Bedenken gegen Arbeiten mit Quecksilberexposition bestehen für Personen mit Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems und bei Nierenleiden. Für Jugendliche unter 18 Jahren und Frauen bis zu 45 Jahren besteht ein Beschäftigungsverbot.

#### **4.9 Arsen und seine Verbindungen**

Arsen tritt in zwei Oxidationsstufen auf: als As(III) und As(V), wobei das toxische Potenzial des dreiwertigen Arsen viel stärker ist als das des fünfwertigen. Toxikologische Beachtung haben alle Arsenverbindungen gefunden, einschließlich der Salze der arsenigen Säure [Arsenit: As(III)] und der Salze der Arsensäure [Arsenal: As(V)]. Im Vordergrund steht die ausgesprochen starke Toxizität des Arsenik ( $As_2O_3$ ). Von den übrigen Arsenverbindungen wird Arsenwasserstoff ( $AsH_3$ ) durch ein außerordentlich hohes toxisches Potenzial charakterisiert. Dieses sehr giftige Gas entsteht, wenn Wasserstoff in statu nascendi mit arsenhaltigem Material in Berührung kommt.

Im industriellen Bereich wird Arsen bei verschiedenen Produktionsprozessen eingesetzt: in der metallverarbeitenden Industrie, Elektroindustrie, in der chemischen, keramischen und pharmazeutischen Industrie, bei der Herstellung von Glaswaren, in Gerbereien, zur Herstellung von Pestiziden und Herbiziden. Das größte Vergiftungsrisiko besteht bei der Ausschmelzung von arsenhaltigen Erzen (z. B. Zinkerzen) und bei der Herstellung und

Verwendung arsenhaltiger Pestizide. Früher war die Arsenvergiftung eine häufigere Berufskrankheit der Winzer, als arsenhaltige Pestizide im Weinbau (»Arsen-Spritzbrühe«) verwendet wurden.

#### **4.9.1 Resorption - Verteilung - Elimination**

Arsen und seine Verbindungen können durch die Atemwege, den Gastrointestinaltrakt und durch die Haut resorbiert werden, im industriellen Bereich spielt jedoch die inhalatorische Aufnahme die wichtigste Rolle. Nach der Resorption lassen sich 95-99% des Arsen in den Erythrozyten nachweisen, wo es an den Globinanteil des Hämoglobin gebunden wird. Innerhalb von 24 Std reichert sich Arsen über den Blutkreislauf in Leber, Lunge, Darmwand und Milz an. Nach einmaliger Aufnahme werden 25% des Arsen innerhalb von 24 Std mit dem Urin ausgeschieden. Eine weitere Ausscheidung von ungefähr 45% der aufgenommenen Dosis erfolgt mit Urin, Galle, Ausatemluft und mit dem Schweiß innerhalb von 10 Tagen. Der Rest des Arsen wird in Haut, Knochen und in Haaren und Nägeln abgelagert, wo Arsen über mehrere Jahre nachweisbar bleibt.

Das As(V) wird im Organismus rasch zu As(III) reduziert. As(III) wird an Sulfhydrylgruppen von Proteinen gebunden und kann zahlreiche enzymatische Prozesse stören. So wurde eine Herabsetzung der mitochondrialen Atmung und der oxidativen Phosphorylierung nachgewiesen. Kennzeichnend für die toxische Wirkung von Arsenwasserstoff ist eine Hämolyse mit gleichzeitiger Methämoglobinbildung, die mit einer Hemmung der Erythrozyten-Katalase einhergeht.

#### **4.9.2 Krankheitsbild**

*Akute* Vergiftungen durch anorganische Arsenverbindungen (außer AsH<sub>3</sub>) spielen im industriellen Bereich eine sehr geringe Rolle und werden daher hier nicht weiter beschrieben. Demgegenüber bestehen vielfältige Möglichkeiten einer beruflichen speziellen Exposition gegen *Arsenwasserstoff*, was zu akuten schweren Vergiftungen führen kann.

Arsenwasserstoff verströmt in niedrigen Konzentrationen einen charakteristischen Knoblauchgeruch. Bei hohen Luftkonzentrationen jedoch kann das Gas nicht mehr wahrgenommen werden, da die toxische Wirkung des AsH<sub>3</sub> die Geruchsrezeptoren vertäubt.

Die Vergifteten klagen über Kopf- und Unterleibsschmerzen sowie Schmerzen in der Nierengegend, Übelkeit und Atemnot. Des weiteren lassen sich eine Cyanose mit rötlichbrauner Verfärbung von Haut und Schleimhäuten und eine Rotfärbung des Urins (Hämoglobinurie) beobachten. Infolge einer Verstopfung der Nierenkanälchen mit Hämoglobinzyclindern entwickelt sich eine Oligurie, später eine Anurie, und eine progrediente Anämie mit Leukocytose. Ausgesprochen schwere Vergiftungen können als Folge der massiven Hämolyse und des geweblichen Sauerstoffmangels schnell zum Tode führen. In anderen Fällen kann der Tod unter Symptomen wie Nierenversagen und Urämie innerhalb weniger Tage eintreten. Bei Vergifteten, die in der ersten Phase gerettet werden konnten, entwickelt sich später ein hämolytischer Ikterus mit Hepato- und Splenomegalie; auch kann u. U. eine Polyneuropathie beobachtet werden.

Als Therapie werden eine Sauerstoffzufuhr und intravenöse Infusion von Natriumhydrogencarbonat (8,4%) zur Alkalisierung des Urins empfohlen. Natriumhydrogencarbonat soll einer Verstopfung der Nierenkanälchen mit Hämoglobinzyclindern vorbeugen. In der initialen Phase der Vergiftung kann eine BAL-Therapie erfolgreich sein. Als therapeutische Maßnahmen werden auch Blutaustausch-Transfusionen und bei Nierenversagen eine extrakorporale Hämodialyse angewandt.

Chronische Vergiftungen mit anorganischen Arsen-Verbindungen manifestieren sich zunächst in einer Reizung der oberen Atemwege und einer Bindehautentzündung. Es werden auch Perforationen des Nasenseptums beobachtet werden. An den Fußsohlen und auf den Handflächen lässt sich eine Hyperkeratose mit dunkler Hautpigmentierung feststellen, woraus sich später Hautentzündungen und Hautgeschwüre entwickeln können.

Ebenfalls charakteristisch für eine Arsenvergiftung sind verstärkter Haarausfall und Wachstumsstörungen der Nägel. Bei weiterer Progression des Krankheitsbildes entwickelt sich eine Polyneuropathie verbunden mit einer Schädigung motorischer und sensorischer peripherer Nerven. Im Spätstadium einer chronischen Arsenvergiftung lassen sich eine Schädigung von Leber, Nieren und Herzmuskel nachweisen. Als Folge einer Kapillarschädigung kann eine Akrocyanose eintreten. Letztlich kann der Krankheitsverlauf zu einer Auszehrung führen. Bei chronischer Arsenvergiftung bleibt die BAL-Therapie erfolglos, und es stehen allein symptomatische Maßnahmen zur Verfügung.

## **Überwachung**

Eine Korrelation zwischen Blut- und Urin-Arsen-Spiegel einerseits und dem Grad der Krankheitssymptome andererseits lässt sich kaum herstellen, weshalb diesen Parametern nur ein geringer klinisch-diagnostischer Wert beigemessen werden kann. Andererseits ist der Urin-Arsen-Spiegel nachweislich ein guter Index für die Expositionshöhe und kann daher bei der biologischen Überwachung von gegen Arsen exponierten Arbeitnehmern benutzt werden. Erfahrungen der letzten Zeit haben jedoch gezeigt, dass die Bestimmung der Gesamtmenge von Arsen im Urin für die Überwachung beruflicher Exposition nicht ausreicht und dass einer Bestimmung der verschiedenen metabolischen Zustände des Metalls [Anorganisches Arsen (IA), Monomethylarsenige Säure (MMA) und Dimethylarsenige Säure (DMA)] ein weit größeres Gewicht zukommt. Bei Personen, die nicht beruflich gegen Arsen exponiert sind, bilden IA, MMA und DMA zusammen nur eine kleine Fraktion der gesamten Ausscheidung von Arsen im Urin; bei beruflich Exponierten jedoch stellen diese Metabolite 80-90% der Gesamtmenge Arsen im Urin dar. Einen diagnostischen Aussagewert, besonders in forensischer Hinsicht, hat auch die Bestimmung des Arsengehaltes in den Haaren, wo Arsen noch mehrere Jahre nach Beendigung der Exposition nachweisbar ist.

Der obere Grenzwert der Arsen-Urinausscheidung bei nichtexponierten Personen liegt bei bis zu 0,1 mg/1 Urin. Ein Wert von 0,2 mg/1 Urin wird verschiedentlich als höchster tolerierbarer Wert bei arsengefährdeten Arbeiten diskutiert. In den Haaren von nichtexponierten Personen wurden als obere Grenzwerte 0,06-1,0 ppm ausgewiesen.

### **4.9.3 Kanzerogene Wirkung**

Nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Kenntnis kann als abelegt angenommen werden, dass eine berufliche Exposition gegen As(III)-Verbindungen das Risiko für Haut- und Lungentumoren erhöht. Angaben, die Möglichkeiten eines erhöhten Tumor-Risikos in anderen Organen nahelegen, reichten für eine Auswertung nach epidemiologischen Kriterien bislang noch nicht aus. Von historischer Bedeutung in arbeitsmedizinischer Hinsicht sind Lebertumoren, die früher bei arsenexponierten Winzern dokumentiert worden sind. Es handelt sich um Tumoren, die von Nichtparenchymzellen der Leber ausgingen und als Hämangiosarkome (Hämangioendotheliome) imponierten. Histologisch sind sie den durch Vinylchlorid verursachten Lebertumoren ähnlich. Da neuere relevante Untersuchungen zum Schädigungsmechanismus nicht vorhanden sind, sind bisher nur Spekulationen über den Entstehungsmechanismus möglich.

### **4.10 Fluoride, Fluorwasserstoff**

Fluor, eines der in der Natur weit verbreiteten Elemente, tritt in verschiedenen Verbindungen auf, wobei dem Fluorwasserstoff das größte toxikologische Interesse zukommt. Fluor ist ein wichtiges Bioelement: Ein Defizit an Fluor in Trinkwasser und Nahrung sowie andererseits ein Überschuss in der Zufuhr können zu Krankheitserscheinungen führen.

Eine berufliche Exposition gegen Fluorwasserstoff und andere Fluorverbindungen besteht vor allem in Aluminiumhütten, bei der Ätzgravur von Glas und dem Polieren von Kristallglas, bei der Herstellung von Kunstdünger und der Produktion von Herbiziden. Fluorverbindungen werden weltweit in der Vorbeugung gegen Karies als Trinkwasserzusatz verwendet.

#### **4.10.1 Resorption - Verteilung - Elimination**

Am Arbeitsplatz werden Fluorverbindungen vor allem durch die Atemwege aufgenommen; geringe Mengen können auch mit dem Speichel verschluckt werden. Bei inhalatorischer Aufnahme sowie bei Aufnahme durch den Gastrointestinaltrakt werden Fluoride rasch resorbiert mit einer Resorptionsrate von 95%.

Bei Aufnahme »physiologischer« Mengen mit Trinkwasser und Nahrung werden 90% der Fluoride im Blut an Proteine gebunden, 10% verbleiben als freie Fluor-Ionen. Bei vermehrter Aufnahme als Folge einer beruflichen Exposition steigt diese freie, ionisierte Blutfraktion wesentlich an. Die Halbwertszeit von Fluor im Blut beträgt nur wenige Stunden. In dieser Zeit wird Fluor teilweise im Knochengewebe abgelagert, teilweise eliminiert. Die Ausscheidung geschieht zu 90% mit dem Urin, teilweise auch mit Faeces, Schweiß, Tränenflüssigkeit und der Muttermilch. Bei starker Schweißabsonderung können bis zu 30% der Gesamtmenge über den Schweiß ausgeschieden werden. Ungefähr 99% der gesamten Menge an Fluor im Organismus wird in den Knochen abgelagert, wo es 0,1% der veraschten Knochensubstanz darstellt. Bei einer Tagesdosis von 3-4 mg (Aufnahme mit Trinkwasser und Nahrung) stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Ausscheidung her und die Fluorkonzentration in den Knochen bleibt konstant in einem »physiologischen« Bereich. Bei Exposition gegen höhere Konzentrationen beginnt die verstärkte Ablagerung in den Knochen; wird die Exposition unterbrochen, kann dieser Überschuss an in den Knochen deponiertem Fluor wieder eliminiert werden. Bei längerfristiger beruflicher Exposition werden größere Fluordepots gebildet und die Konzentration in den Knochen kann das 10-fache des »physiologischen« Wertes erreichen (1% der veraschten Knochensubstanz). Diese großen Fluordepots führen zu einer chronischen Fluorvergiftung, der Fluorose. In den Knochen wird Fluor auf dem Wege eines Austausches mit Hydroxylionen an die Hydroxylapatit-Matrix gebunden. Dabei werden die Calciumionen nicht verdrängt. Fluor wird auch in den Zähnen abgelagert, besonders im Stadium der Gebissentwicklung. Ein Mangel an Fluor führt bei Kindern zu Karies; bei einem Überangebot an Fluor zeigt sich eine weiße oder braune Fleckung des Zahnschmelzes (Dentalfluorose).

#### **4.10.2 Krankheitsbild**

Akute Vergiftungen im industriellen Bereich werden vor allem durch Fluorwasserstoff verursacht und sind mit reizenden und entzündlichen Erscheinungen an den Schleimhäuten und der Bindehaut sowie oberflächlichen Schädigungen der Hornhaut verbunden.

Bei hohen Konzentrationen können sich schlechtheilende Geschwüre der Bindehaut und der Hornhaut bilden. Bei Hautverätzungen werden auch tiefe Nekrosen beobachtet. Die inhalatorische Aufnahme von Fluor führt zu einer Reizung der oberen Atemwege verbunden mit Husten, starken substernalen Schmerzen und evtl. Bluthusten. Bei hohen Konzentrationen kann ein toxisches Lungenödem auftreten.

Eine chronische Fluorvergiftung (Fluorose) tritt nach langfristiger beruflicher Exposition auf und ist vor allem durch Knochenveränderungen charakterisiert.

In der Initialphase hat man radiologisch Verdichtungen der Knochenstruktur an der Lendenwirbelsäule und am Becken nachgewiesen. Im Verlauf der Krankheit treten osteosklerotische Veränderungen im Bereich der langen Knochen, periostale Wucherungen und eine Verkalkung der Bänder an Wirbelsäule und Becken auf. Bei weiterer Progression sind die gesamte Wirbelsäule, das Becken, die Rippen und die großen Gelenke beteiligt; an

den Zähnen zeigen sich eine Schmelzfleckung und Destruktionserscheinungen der Zahnschmelz. Darüber hinaus können Krankheitssymptome auch an anderen Organen beobachtet werden, z.B. Magen- und Darmstörungen, Hyperacidität, toxische Schädigungen der Leber, der Nieren, der Schilddrüse, Anämie und Polyneuropathie. Die Diagnose wird vor allem röntgenologisch gestellt.

## **4.11 Schwefelkohlenstoff (CS<sub>2</sub>)**

Großes toxikologisches Interesse hat Schwefelkohlenstoff (CS<sub>2</sub>) vor allem wegen seiner Verwendung bei der Herstellung von Viskose-Kunstfasern gefunden. Schwefelkohlenstoff wird auch zur Herstellung von Farbstoffen und Pestiziden, in der Gummiindustrie und als Lösungsmittel gebraucht.

### **4.11.1 Resorption - Verteilung - Elimination**

CS<sub>2</sub> wird rasch über die Atemwege und durch den Gastrointestinaltrakt resorbiert; im industriellen Bereich ist praktisch jedoch nur die inhalatorische Aufnahme von Bedeutung. Hautresorption spielt nur eine geringe Rolle. Wegen seiner lipophilen Eigenschaften wird CS<sub>2</sub> vom Blut rasch in parenchymatöses Gewebe (Leber, Nieren und Hirngewebe) transportiert. Ein geringer Teil wird unverändert wieder abgeatmet (ca. 8%) bzw. mit dem Urin ausgeschieden (ca. 0,5%). Über 90% des aufgenommenen CS<sub>2</sub> werden metabolisiert und als anorganisches Sulfat und andere Schwefelverbindungen mit dem Urin ausgeschieden. Als Ergebnis der Reaktion von CS<sub>2</sub> mit anderen Molekülen, z. B. Aminosäuren, werden Dithiokarboxylsäure und Thiazolidinstoffe gebildet, die wahrscheinlich Biometalle zu komplexieren vermögen und evtl. mit SH-Gruppen von Proteinen, z.B. Albumin, gemischte Disulfide bilden. Auf diese Weise kann die Aktivität verschiedener Enzyme gehemmt werden. So hat man eine Inhibition der Serotonin-Monoaminoxidase, der Cytochromoxidase, der Cholinesterase und eine Abnahme von Phosphatasen nachgewiesen sowie Störungen beim Abbau des Tryptophans zu Nikotinsäure. Starkes toxikologisches Interesse galt in den letzten Jahren den Störungen des Lipidmetabolismus, was zu Veränderungen in der Arterienwand führen kann, ähnlich wie bei einer Arteriosklerose. Experimentell wurden eine Hemmung der Proteinlipase (»Clearing factor«) und eine Erhöhung der Cholesterinkonzentration in der Arterienwand nachgewiesen. Auch wurde bei gegen Schwefelkohlenstoff exponierten Arbeitnehmern ein erhöhter Cholesterin- und Phospholipidspiegel im Blut gefunden.

### **4.11.2 Krankheitsbild**

Akute CS<sub>2</sub>- Vergiftungen, die als Folge einer sehr hohen Exposition (200-500 ppm) auftreten, sind durch einen narkotischen Effekt charakterisiert und können in schweren Fällen zum Tode führen. Bei Exposition gegen Konzentrationen unter 100 ppm manifestiert sich eine Intoxikation durch Reizung der oberen Atemwege und der Bindehaut, ferner durch Kopfschmerzen und Erbrechen.

Bei einer chronischen CS<sub>2</sub>-Vergiftung, als Folge einer langfristigen Exposition gegen niedrige Konzentrationen, stehen Symptome von Seiten des zentralen und peripheren Nervensystems im Vordergrund.

Die erste Phase kennzeichnet ein pseudoneurotischer Symptomkomplex: Kopfschmerzen, Erregbarkeit, Apathie, Gedächtnisstörungen, Schlaflosigkeit, Alpträume und psychische Labilität (Zwangsweinen). Bei weiterer Progression des Krankheitsbildes prägen sich die Symptome des Zentralnervensystems immer stärker aus. Dabei ähnelt das Krankheitsbild dem einer Arteriosklerose der zerebralen Gefäßabschnitte im Senium, wobei diese Symptome bei langfristiger Exposition gegen CS<sub>2</sub> bereits im Alter von 40-50 Jahren auftreten. Dazu gehören auch sensorische Polyneuropathien mit Parästhesie und Schmerzen in den Extremitäten, die während der Nachtruhe am stärksten sind. Oft fehlen die Sehnenreflexe. Pseudoparkinsonsche Symptome mit typischer

Hypomimie finden sich ebenfalls häufig. Auch können eine Schädigung der Sehnerven mit Störungen des Dämmerungssehens und des Farbensinns sowie Akustikusschäden beobachtet werden. Von manchen Autoren beschriebene Schädigungen anderer Systeme wie chronischer Magenkatarrh, Leberschaden und hypochrome Anämie, werden nur selten beobachtet und sind nicht typisch für das Krankheitsbild.

Bei exponierten weiblichen Arbeitnehmern lassen sich Menstruationsstörungen und eine erhöhte Fehlgeburtenrate nachweisen. CS<sub>2</sub> diffundiert in die Plazenta; es wird unter anderem auch mit der Muttermilch ausgeschieden. Man hat Störungen in der psychischen Entwicklung und eine Verminderung der Intelligenz bei Kindern festgestellt, deren Mütter während Schwangerschaft und Stillzeit gegen CS<sub>2</sub> exponiert waren.

In den letzten Jahren hat die Einwirkung von CS<sub>2</sub> auf das kardiovaskuläre System stärkere toxikologische Beachtung gefunden. Auf der Grundlage weltweiter epidemiologischer Studien neigt man zu der Ansicht, dass eine langfristige Exposition gegen CS<sub>2</sub> einen Risikofaktor für Erkrankungen der Herzkranzgefäße darstellt. Die Diskussion zu diesem Punkt ist jedoch noch nicht abgeschlossen.

## **Überwachung**

Da die Krankheitssymptome einer chronischen CS<sub>2</sub>-Vergiftung völlig unspezifisch sind, muss der Berufsanamnese ein desto größeres Gewicht beigemessen werden. In Laborbefunden sind die Indizes einer Störung des Lipidmetabolismus, vor allem ein erhöhter Cholesterinspiegel, von größter Bedeutung. Als Nachweis einer stattgefundenen Exposition kann die Bestimmung von Schwefelverbindungen im Urin (sog. Jod-Azid-Test) eingesetzt werden, doch ist dieser Test erst bei Luftkonzentrationen von über 50 mg/m<sup>3</sup> positiv. Man kann auch die CS<sub>2</sub>-Konzentration in der Ausatemluft, im Blut und im Urin messen.

### **4.12 Schwefelwasserstoff**

Schwefelwasserstoff entsteht bei Fäulnis organischen Materials aus den schwefelhaltigen Aminosäuren, bei der Einwirkung von Mineralsäuren auf Schwermetallsulfide, in Laboratorien und bei technischen Prozessen in zahlreichen Produktionsbereichen. Der intensive Geruch nach faulen Eiern (Geruchsschwelle ca. 0,025 ppm) hat eine Warnwirkung vor gesundheitlich schädigenden H<sub>2</sub>S-Konzentrationen. Jedoch wird eine Gewöhnung beobachtet und höhere Konzentrationen werden u.U. wegen einer Lähmung der Geruchsnerve nicht mehr wahrgenommen. Schwefelwasserstoff ist außerordentlich toxisch und wegen seiner akuten Toxizität mit einem MAK-Wert von 10 ppm versehen. Schwefelwasserstoff blockiert Metallenzyme und dürfte deswegen an mehreren Stellen des Zellstoffwechsels eingreifen. Weitere Einzelheiten des Wirkungsmechanismus sind bislang nicht geklärt. Die Zellstoffwechselstörungen zeigen ähnliche Folgen wie bei einer Hypoxie. Charakteristisch sind Bewusstseinsverlust und zentrale Atemlähmung.

Die Substanz hat eine geringe lokal reizende Wirkung, und an der Cornea werden bei chronischen Expositionen gegenüber geringen Konzentrationen schmerzhaft Erosionen (»Spinner-Keratitis« bei der Kunstfaserherstellung) beobachtet. Reizerscheinungen treten auch an den Atemwegen auf. Berichte über Pneumonie, Lungenödem und Herzmuskeldegeneration liegen vor. Nach schweren H<sub>2</sub>S-Vergiftungen werden neurologische Ausfälle und psychische Veränderungen beobachtet.

Eine kausale Therapie ist nicht möglich; die Therapie erfolgt symptomatisch.

### **4.13 Kohlenmonoxid**

Kohlenmonoxid entsteht bei der unvollständigen Verbrennung kohlenstoffhaltiger Verbindungen und ist daher von großem toxikologischem Interesse. Kleine Mengen an Kohlenmonoxid entstehen jedoch auch im Organismus selbst, nämlich beim Hämabbau aus den Methylengruppen des Harns. Unter Bedingungen einer erhöhten Hämumsatzrate

(hämolytische Anämien; Induktion von Hämenzymen in der Leber) wird eine Erhöhung des endogenen CO-Hb-Spiegels beobachtet, der normalerweise um 1 % liegt. Ferner ist zu beachten, dass bei der Metabolisierung von Dichlormethan quantifizierbare Mengen an Kohlenmonoxid gebildet werden. Die Toxizität von Dichlormethan beruht wesentlich auf der metabolischen Umwandlung in Kohlenmonoxid. Bekannterweise erfolgt die Bindung von CO an Hämoglobin etwa 10mal langsamer als die von O<sub>2</sub>, die Abdissoziation jedoch 2400mal langsamer; die resultierende Affinitätskonstante von CO gegenüber Hb ist demnach 240mal größer als diejenige von O<sub>2</sub> gegenüber Hb. Die biologische Halbwertszeit des CO-Hb-Komplexes beim Menschen wird mit etwa 5 Std angesetzt. Die Beschleunigung der Elimination von CO aus dem Organismus durch Abatmung kann erreicht werden durch Einatmen von reinem Sauerstoff, stärker jedoch durch die Beatmung mit O<sub>2</sub> + 5-7% C<sub>02</sub> (Karbogen). Die pathophysiologischen Wirkungen verschieden hoher CO-Expositionen und der daraus resultierenden CO-Hb-Spiegel werden in der vorliegenden Begründung des MAK-Wertes für CO ausführlich diskutiert, auf die hier hinzuweisen ist. Eine Neufestsetzung des MAK-Wertes im Jahre 1981 erfolgte unter teilweiser Berücksichtigung einer besonderen Anfälligkeit spezieller Risikogruppen (Personen mit latenten arteriellen oder koronaren Vorschädigungen) gegenüber einer Beeinträchtigung der Sauerstofftransportkapazität. Auf Grund dieser Überlegungen wurde der Schluss gezogen, dass die Beladung des Hämoglobin mit CO auf unter 5% gehalten werden sollte. Ein solcher Wert wird bei mittlerer körperlicher Arbeit während einer Exposition von 8 Std gegenüber 30 ppm CO erreicht, was dem MAK-Wert entspricht.

Bei der Beurteilung des Wertes von 5% CO-Hb muss insbesondere beachtet werden, dass bei Rauchern häufig bereits ohne weitere berufsmäßige Exposition gegenüber CO (bzw. Dichlormethan) höhere Werte als der BAT-Wert (5% CO-Hb) gefunden werden können. Die Begründung des BAT-Wertes weist daher darauf hin, dass eine Anamnese der Rauchgewohnheiten zu erheben ist, und dass eventuelle Umweltbelastungen außerhalb des Arbeitsplatzes mit in Betracht zu ziehen sind. Bei längerfristiger CO-Exposition wird das Phänomen einer Adaptation des Organismus gegenüber der Giftigkeit von CO beobachtet, ein Prozess, der in Analogie zur bekannten Höhenanpassung des sauerstofftransportierenden Systems zu sehen ist.

Folge einer Vergiftung mit CO ist die Hypoxie der Gewebe, wobei bei niedrigeren Konzentrationen davon ausgegangen wird, dass Individuen mit koronaren und arteriellen Durchblutungsstörungen besonders gefährdet sind. Hohe CO-Konzentrationen führen zu einem hypoxischen Vergiftungsbild, ähnlich dem wie es für den Schwefelwasserstoff beschrieben wurde.

## **4.14 Cyanide**

Von den Cyanverbindungen hat vor allem der Cyanwasserstoff einen hohen toxikologischen Bekanntheitsgrad. Cyanwasserstoff (Blausäure, HCN) ist ein hoch toxisches Gas mit typischem Bittermandelgeruch. Cyanwasserstoff bzw. Cyanide werden bei vielen chemischen Synthesen und in der Schädlingsbekämpfung eingesetzt. Natrium- und Kaliumcyanide werden in der Galvanotechnik, in Fotolaboratorien und in der Metallindustrie verwendet.

### **4.14.1 Resorption - Verteilung -Elimination**

Cyanwasserstoff wird rasch über die Atemwege und durch die Haut resorbiert. Nach peroraler Aufnahme von Cyaniden wird in der Magensäure HCN freigesetzt, weshalb das Krankheitsbild einer oralen Vergiftung mit Cyaniden mit dem einer Vergiftung mit HCN identisch ist.

Im industriellen Bereich spielt die inhalatorische Aufnahme von Cyanwasserstoff die wichtigste Rolle; da sich aber HCN in großen Mengen in der Kleidung festsetzen kann, ist auch die Resorption durch die Haut von möglicher praktischer Bedeutung.

Cyanidionen werden vom Blutkreislauf rasch in die Gewebe transportiert, wo sie in den Mitochondrien mit dreiwertigem Eisen der Cytochromoxidase eine relativ stabile Bindung eingehen. Die Blockierung der Atmungskette führt zu einer histotoxischen Hypoxie, obgleich der periphere  $pO_2$  im Gewebe normal oder sogar erhöht erscheint. Die Bindung an Fe(III) ist reversibel; freigesetzte  $CN^-$ -Ionen werden zu Thiocyanat (Rhodanid) metabolisiert. Diese Reaktion wird durch das Enzym Rhodanase katalysiert. Rhodanid, dessen Toxizität wesentlich geringer ist als die der Cyanide, wird im Urin ausgeschieden.

Diese physiologische Entgiftungsreaktion ist jedoch nur bei Exposition gegen niedrige Konzentrationen von HCN (bis zu  $40 \text{ mg/m}^3$ ) ausreichend wirksam. Bei höheren Konzentrationen tritt immer das Risiko einer lebensgefährlichen Vergiftung auf.

#### 4.14.2 Krankheitsbild

Bei hohen Luftkonzentrationen (um  $300 \text{ mg/m}^3$ ) tritt der Tod in wenigen Sekunden unter Symptomen wie Atem- und Herzstillstand ein, bei Konzentrationen um  $200 \text{ mg/m}^3$  nach einigen Minuten und bei Konzentrationen um  $100 \text{ mg/m}^3$  nach einigen Stunden. Die perorale letale Dosis von Natrium- oder Kaliumcyanid liegt bei  $200\text{-}250 \text{ mg}$  (ca.  $1\text{-}2 \text{ mg CN}^-/\text{kg}$  Körpergewicht). Bei Vergiftungen, die nicht sofort zum Tode führen, treten Reizungen der Atemwege und der Bindehaut, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Atemnot und Störungen des Seh- und Hörvermögens auf. Bei weiterer Progression des Krankheitsbildes kommt es zu Bewusstlosigkeit, Tachykardie, Krämpfen und zu einer maximalen Erweiterung der Pupillen ohne Reaktion auf Lichteinfall. Wird nicht sofort eine Therapie eingeleitet oder bleibt eine Therapie erfolglos, kommt es unter den beschriebenen Symptomen nach wenigen Minuten oder auch noch nach Stunden zum Tode. Der Vergiftete sollte sofort an die frische Luft getragen werden, die Kleidung muss entfernt und der ganze Körper abgewaschen werden. Künstliche Beatmung (keine Mund-zu-Mundbeatmung!) und eine Sauerstofftherapie sind erforderlich. Die Entgiftungsmaßnahmen sind sofort einzuleiten, da nur schnelles Handeln lebensrettend sein kann. Bei der Therapie wird der Umstand ausgenutzt, dass  $CN^-$ -Ionen eine größere Affinität zu Methämoglobin als zur Cytochromoxidase haben. Die Methämoglobinbildung führt zu einer Bindung der  $CN^-$ -Ionen an das dreiwertige Eisen des Methämoglobin. Durch diesen Mechanismus wird die Blockierung des mitochondrialen Redoxsystems und die histotoxische Hypoxie aufgehoben. Von Cyanmethämoglobin können  $CN^-$ -Ionen wieder freigesetzt werden. Um diese Ionen zu entgiften, sollte ein Schwefeldonator appliziert werden, der als Substrat für die Rhodanase wirkt und mit  $CN^-$  Thiocyanat (Rhodanid) bildet, das, wie bereits erwähnt, viel weniger toxisch ist als Cyanid.

Um diesen Effekt zu erreichen, werden zuerst Methämoglobinbildner appliziert: Früher wurden Amylnitrit zur Inhalation und Natriumnitrit intravenös verwendet. Heute bevorzugt man das besser dosierbare 4-Dimethylaminophenol (DMAP) in einer Dosis von  $325 \text{ mg/kg}$  Körpergewicht i.v. Mit diesen Dosen kann ein Methämoglobingehalt von 30% erreicht werden, was für den Organismus unter klinischen Ruhebedingungen eine noch tolerierbare Konzentration darstellt.

In der zweiten Phase werden  $25 \text{ ml } 50\%$  Natriumthiosulfat intravenös appliziert. Gute Resultate wurden auch mit anderen Cyanidantidoten erzielt wie Hydroxocobalamin oder Kelocyanor (Co-EDTA). Bei Anwendung dieser Präparate können jedoch unerwünschte Nebenwirkungen auftreten.

Chronische Vergiftungen mit Cyaniden können nach längerfristiger Exposition gegen niedrige HCN-Konzentrationen beobachtet werden und sind durch Kopfschmerzen, Schwindelzustände, Erbrechen und neuro-vegetative sowie funktionelle kardiovaskuläre Störungen charakterisiert. Der Nachweis von Rhodaniden im Urin kann die Diagnose bestätigen.

#### 4.15 Asbest

»Asbest« ist eine Sammelbezeichnung für sechs verschiedene mineralische Silikate, die in fasriger Form auftreten:

- Chrysotil (weißer Asbest; Anteil an der Weltproduktion: 90%),
- Krokydolith (blauer Asbest),
- Amosit (brauner Asbest),

- Anthophyllit,
- Tremolit,
- Aktinolith.

Diese Stoffe, die sich in der Faserlänge und ihrer chemischen Zusammensetzung unterscheiden, haben ein jeweils unterschiedliches toxisches Potenzial. Eine erhöhte Inzidenz von Mesotheliomen der Pleura und des Peritoneums hat man vor allem nach Exposition gegen Krokydolith nachweisen können; weniger häufig nach Exposition gegen Amosit und Chrysotil. Eine vermehrte Häufigkeit von Mesotheliomen ließ sich nicht nur bei Arbeitnehmern in Asbest verarbeitenden Betrieben beobachten, sondern auch bei deren Familienangehörigen und bei Personen, die in der Umgebung von Asbest verarbeitenden Betrieben wohnten oder gewohnt haben. Die Tumoren treten meist nach einer Latenzperiode von 20-25 Jahren oder mehr auf, wobei das Tumorrisiko unabhängig von der Dauer der Exposition zu sein scheint. So wurden Pleuratumoren bei Arbeitnehmern beobachtet, die in der Vergangenheit nur kurzfristig (etwa 6 Monate) gegen Asbest exponiert waren.

Ein erhöhtes Risiko für Lungentumoren (Bronchialkarzinome) besteht nach Exposition gegen Chrysotil, Amosit und Anthophyllit, in begrenztem Maße auch bei Krokydolith. Tumoren des Larynx und des Gastrointestinaltraktes traten nach Exposition gegen Chrysotil, Amosit und Krokydolith auf.

Der Mechanismus der karzinogenen Wirkung von Asbest ist noch weitgehend unbekannt. Er unterscheidet sich jedoch grundsätzlich von der Karzinogenität organischer Moleküle: Asbest wird nicht weiter metabolisiert und ausgeschieden, sondern verbleibt nach einmaliger Aufnahme im Organismus. Asbest gehört damit zu den »solid state« Karzinogenen. Es wurde nachgewiesen, dass auch andere mineralische Fasern, wie z.B. feine Glasfasern, unter den gleichen Bedingungen wie Asbest die gleichen Tumoren erzeugen. Dafür spricht auch, dass durch Asbest oder andere mineralische Fasern verursachte Pleuratumoren nicht von Epithelzellen, sondern von Mesenchymzellen stammen.

Der Mechanismus der Bildung der Lungentumoren ist noch ungeklärt. In der Struktur von Asbest hat man Spuren von makromolekularen Eisenkomplexen, ferner von Nickel, Chrom und Mineralölen nachgewiesen, also von Stoffen, die tierexperimentell und beim Menschen als tumorerzeugend erwiesen sind.

Darüber hinaus kann Asbest, analog zu anderen »solid surfaces« (z. B. Hämatit-Staub), die permanent in der Lunge verbleiben, als Co-Karzinogen wirken und die kanzerogene Wirkung anderer Stoffe verstärken. Aus epidemiologischen Studien konnte belegt werden, dass die Inzidenz von Lungentumoren bei gegen Asbest exponierten Arbeitnehmern, die Raucher sind, bedeutend höher ist als bei Nichtrauchern. *Das Risiko für Raucher erscheint derart erhöht, dass man das Zusammenwirken beider Faktoren - Exposition gegen Asbest und Zigarettenrauchen - nicht als bloß additiv, sondern als synergistisch bzw. multiplikatorisch betrachten muss.*

Von 1940-1979 waren weltweit insgesamt ca. 27.500.000 Arbeitnehmer gegen Asbest exponiert.

## **5 Systematik organischer Arbeitsstoffe**

Dem Fachkundigen erscheint das Gebiet der Toxikologie organischer Verbindungen zunächst als ausgesprochen komplex und schwer überschaubar. Der Grund hierfür liegt darin, dass jeder Stoff individuell für sich betrachtet werden muss; häufig haben chemisch recht ähnlich strukturierte Verbindungen ein sehr unterschiedliches toxisches Potenzial. Eine umfassende Toxikologie organischer Verbindungen führt daher schnell zu lexikalischen Ausmaßen. In den letzten Jahren hat es sich jedoch gezeigt, dass viele auch für die Arbeitsmedizin wichtige toxische Wirkungen chemischer Stoffe nicht durch diese Stoffe selbst, sondern durch im Organismus entstehende Metabolite hervorgerufen werden. Hierauf

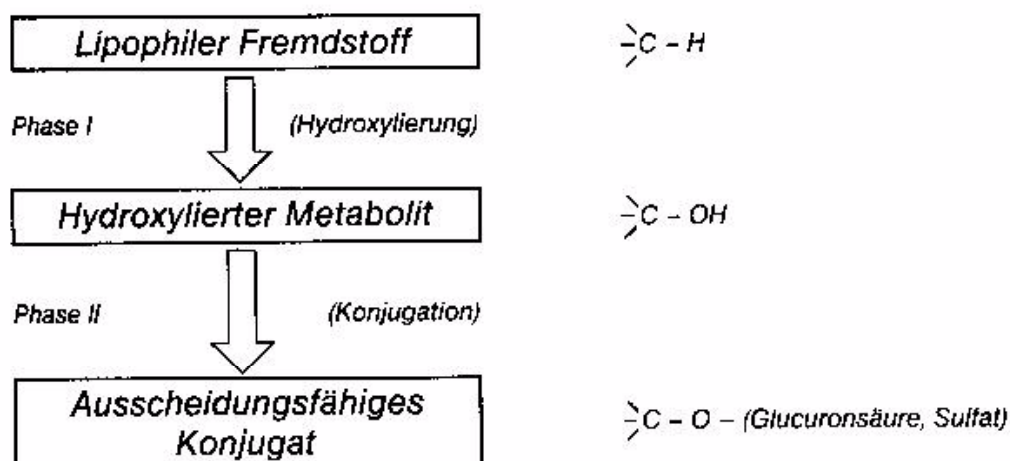
wurde im allgemeinen Teil dieses Kapitels bereits eingegangen. Unterschiede im toxikologischen Profil einander sehr ähnlicher Substanzen beruhen meistens darauf, dass unterschiedliche Metabolite gebildet werden, die ihrerseits dann charakteristische Wirkungen ausüben. Aus diesem Grunde sollen zunächst die Prinzipien der Metabolisierung organischer Fremdstoffe beim Menschen und verwandten Spezies besprochen werden.

## 5.1 Grundlagen der Metabolisierung

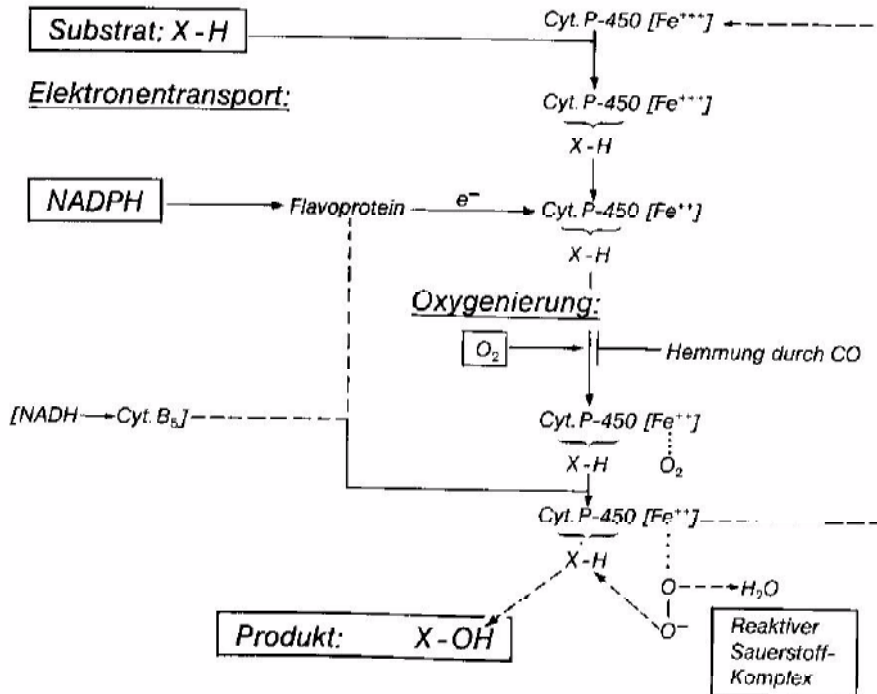
Fremdstoffe, die in den Organismus gelangt sind, können nur dann über die Nieren bzw. über die Galle ausgeschieden werden, wenn sie eine ausreichende Wasserlöslichkeit besitzen. Die Ausatmung über die Lunge setzt einen hohen Dampfdruck voraus. Ein fettlöslicher Fremdstoff mit niedrigem Dampfdruck kann unmetabolisiert den Organismus nicht verlassen. Aus diesem Grunde gibt es Enzymsysteme, die vorwiegend in der Leber, aber auch in anderen Organen lokalisiert sind, welche die Aufgabe haben, die prinzipiell unendliche Vielzahl organischer lipophiler Verbindungen in wasserlösliche Metabolite zu überführen. Die hierbei ablaufenden Reaktionen sind sehr vielfältig und werden normalerweise in zwei Phasen (Phase I, Phase II) eingeteilt.

Die **Abb. 8** zeigt dieses Grundprinzip. Ein lipophiler Fremdstoff, z. B. ein aliphatischer Kohlenwasserstoff, wird durch Enzyme der Phase I zunächst hydroxyliert. Es entsteht als Intermediärprodukt der entsprechende Alkohol. Häufig besitzen die Produkte der Phase I jedoch noch nicht eine ausreichende Wasserlöslichkeit, um aus dem Organismus eliminiert zu werden. Deshalb greifen nun Enzyme der Phase II an, die als konjugierende Enzyme ein ausscheidungsfähiges Konjugat (z. B. mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure) bilden.

Aus **Abb. 8** geht hervor, dass für die primäre Umsetzung eines in den Organismus gelangten Fremdstoffes die Hydroxylierung von zentraler Bedeutung ist. Hydroxylierungsreaktionen werden durch ein komplexes Enzymsystem katalysiert, das membrangebunden am endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle, aber auch in Zellen anderer Organe vorhanden ist. Das Kernstück dieses Enzymsystems wird durch das Cytochrom P-450 gebildet. Cytochrom P-450 ist ein Hämprotein, das - ähnlich wie Hämoglobin - Eisen enthält, welches einen Valenzwechsel von Eisen(II) in Eisen(III) eingehen kann und in der Lage ist, in seiner zweiwertigen Form an der sechsten Koordinationsstelle molekularen Sauerstoff zu binden. Am Proteinanteil des Cytochrom P-450 befindet sich eine Substratbindungsstelle, an der das umzusetzende Substratmolekül gebunden wird. Man weiß heute, dass eine Vielzahl von Isoenzymespezies des Cytochrom P-450 vorkommt, die jeweils unterschiedliche Substrataffinitäten haben. Der biochemische Zyklus, mit Hilfe dessen am Cytochrom P-450 die Hydroxylierung von Fremdstoffen bewerkstelligt wird, ist in **Abb. 9** dargestellt.

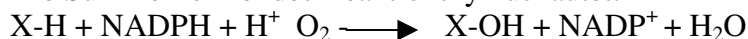


**Abb. 8** Metabolisierung eines lipophilen Fremdstoffes in zwei Phasen (Beispiel der Hydroxylierung und Konjugation mit Glucuron- bzw. Schwefelsäure)



**Abb. 9.** Hydroxylierungsreaktion im »Cytochrom-P-450-Cyclus«. Die Hydroxylierung erfolgt in einer Mehrstufenreaktion in komplizierter Weise unter Verbrauch von NADPH und Sauerstoff (O<sub>2</sub>). Aus dem Substrat X-H entsteht das Produkt X-OH

Die Summenformel des Reaktionszyklus lautet:



X-H stellt das zu hydroxylierende Substrat, X-OH das hydroxylierte Produkt dar. Für die Hydroxylierungsreaktion ist also molekularer Sauerstoff notwendig; außerdem werden Reduktionsäquivalente in Form von NADPH benötigt. Im Verlauf des Reaktionszyklus erfolgt der Valenzwechsel zwischen Eisen(III) und Eisen(II), die Bindung von Sauerstoff, die Substratbindung und die Reaktion des am Enzym gebundenen Substrates mit dem aktivierten Sauerstoff. Einzelheiten dieser Reaktionen sind aus Spezialwerken (z.B. Schenkman u. Kupfer 1982) zu entnehmen.

Das Cytochrom P-450-System ist auch in der Lage, weitere oxidative Umsetzungen von Fremdstoffen durchzuführen. Einige Beispiele gibt **Abb. 10**.

Die O-Dealkylierung (EtherSpaltung) ist ein Spezialfall der Kohlenstoffhydroxylierung. So wird der Arbeitsstoff 2,2'-Dichlordiethylether oxidativ gespalten in Chloretanol und Chloracetaldehyd.

Stoffe mit Doppelbindungen oder aromatische Stoffe können häufig epoxidiert werden; so wird Ethylen (in geringem Umfang) in das mutagene und auch karzinogen wirkende Ethylenoxid umgesetzt.

Aminoxidationen spielen eine große Rolle bei der Methämoglobinbildung durch aromatische Amine. In **Abb. 10** ist die Oxidation von Anilin über Phenylhydroxylamin in Nitrosobenzol dargestellt.

Die Oxidation von Alkoholen in Aldehyde und Carbonsäuren ist allgemein bekannt. Das Gleichgewicht zwischen Alkohol und Aldehyd wird durch die Alkoholdehydrogenase im Cytoplasma der Zelle eingestellt. Die Oxidation des Aldehyds zur Carbonsäure erfolgt durch die Aldehyddehydrogenase; teilweise kann die Alkoholorxidation auch über Cytochrom P-450 ablaufen. Die umfangreiche Diskussion über den letzten Punkt hat jedoch häufig sehr theoretischen Charakter.

In einer Reihe von Fällen sind auch Reduktionsreaktionen von toxikologischer Bedeutung. **Abb. 10** zeigt als Beispiel die Nitroreduktion von 1-Nitropyren, das in Tonern von Fotokopiergeräten vorhanden war und mutagene Wirkungen auslöst. Wirksam ist das nach Reduktion in 1-Aminopyren entstehende N-Acetyl-1-aminopyren.

Die Azoreduktion ist im Säugetierstoffwechsel möglich, kann jedoch auch in Bakterien der Darmflora stattfinden. Für eine Reihe von Farbstoffen, die aus Benzidin bzw. Benzidinderivaten abgeleitet sind, konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion im Organismus die ursprüngliche Kupplungskomponente, das karzinogene aromatische Amin, wieder freisetzt. So entsteht aus »direct red two« das karzinogene 3,3'-Dimethylbenzidin.

Wichtige Konjugationsreaktionen, die in der Phase II des Fremdstoffstoffwechsels stattfinden, sind in **Abb. 11** dargestellt.

Schon seit langem bekannt sind die Konjugationsreaktionen mit Glucuronsäure, Schwefelsäure, Essigsäure und Glycin. Darüber hinaus hat in der Toxikologie besonders die Konjugation mit dem intrazellulären Tripeptid Glutathion (GSH) eine große Bedeutung erlangt. Glutathion als physiologisches »Nukleophil« reagiert mit zahlreichen reaktiven Zwischenprodukten, die im Metabolismus von Fremdstoffen entstehen und die potenziell toxische Wirkung haben können. In der Konjugation mit Glutathion wird demgemäß häufig ein besonderer Schutzmechanismus der Zelle gegen toxische Einwirkungen gesehen. Bei einer massiven Fremdstoffeinwirkung kann u. U. ein Absinken des Glutathionspiegels, besonders in der Leber, beobachtet werden, worauf dann die toxische Wirkung der reaktiven Zwischenprodukte zunimmt. Ein solcher Mechanismus wurde beispielhaft bei dem Schmerzmittel Paracetamol demonstriert (s. Lehrbücher der Pharmakologie und Toxikologie). Bevor sie zur Ausscheidung kommen, unterliegen Glutathionkonjugate noch einer modifizierenden Biotransformation (s. **Abb. 11**). Nach Bildung des Konjugates werden die endständigen Aminosäuren Glutaminsäure und Glycin abgespalten; das entstehende Cysteinkonjugat wird acetyliert. Diese Acetylierung kann besonders in Leber und Niere erfolgen. Die N-Acetyl-Cysteinkonjugate der Fremdstoffe, die schließlich in der Niere ausgeschieden werden, werden nach einer alten Nomenklatur »Mercaptursäuren« genannt.



## PHASE - II - REAKTIONEN (Auswahl)

*Konjugation:*

mit aktivierter

Glucuronsäure → Glucuronide (von Alkoholen, Phenolen, Aminen etc.)

mit aktiviertem

Sulfat → Sulfate (von Phenolen, aromatischen Aminen etc.)

mit aktivierter

Essigsäure → Acetylderivate (von aromatischen Aminen)

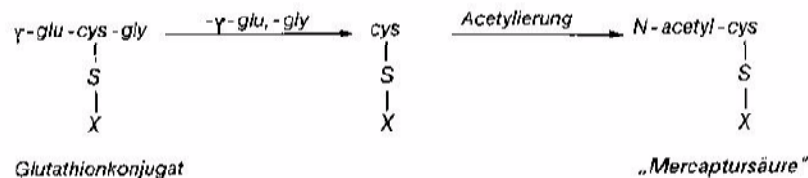
mit Glycin

→ Hippursäurebildung aus Benzoesäure

mit Glutathion

→ GSH-Konjugate aus Epoxiden und halogenierten Verbindungen (GSH)

### Biotransformation der Glutathionkonjugate:



**Abb. 11:** Schematische Zusammenfassung möglicher Konjugationsreaktionen. Primär entstehende Konjugate mit Glutathion werden im Urin als »Mercaptursäuren« ausgeschieden

Kommt es unter massiver Fremdstoffeinwirkung zu einer Senkung des intrazellulären Glutathionspiegels, so ist es nicht möglich, diesem Prozess durch Gabe von Glutathion selbst entgegenzuwirken, denn Glutathion kann von außen kaum die Zellmembran passieren. Als wirkungsvoll hat sich bei Vergiftungen mit Paracetamol die Gabe von N-Acetyl-Cystein erwiesen. Diese Substanz ist in der Lage, als biologischer Vorläufer von Glutathion zu dienen. Später wurde gefunden, dass ähnliche Mechanismen auch bei der

Vergiftung mit Acrylnitril wirksam sind, und dass N-Acetyl-Cystein ein potentes Antidot bei akzidentellen industriellen Vergiftungen mit Acrylnitril und Methacrylnitril darstellt. Im Laufe der Evolution hat der Organismus die Möglichkeit entwickelt, sich an massive Fremdstoffbelastungen anpassen zu können. Dies führt zu dem Phänomen der Induktion fremdstoffmetabolisierender Enzyme. Erstmals beschrieb Remmer (1958), dass unter Gabe von Barbituraten deren Abbaugeschwindigkeit erhöht ist. Dies kommt durch eine Vermehrung der abbauenden Enzyme zustande. Die Bedeutung der Enzyminduktion liegt einerseits auf dem Gebiet der Klinischen Pharmakologie, andererseits auf toxikologischem Gebiet. Bei der wissenschaftlichen Bearbeitung der Probleme, die mit der simultanen Einwirkung mehrerer Arbeitsstoffe verknüpft sind, spielt der Gedanke eine wesentliche Rolle, dass durch eine Stoffwirkung fremdstoffmetabolisierende Enzymsysteme induziert werden, wodurch auch andere Arbeitsstoffe verstärkt abgebaut werden. Andererseits ist es auch möglich, dass bei simultaner Anwesenheit verschiedener Stoffe eine gegenseitige Hemmung des Abbaus eintritt. Da Induktion und Hemmung auch bei den gleichen Stoffen zeitlich versetzt ablaufen können, sind quantitative Aussagen einer solchen gegenseitigen Beeinflussung des Abbaus häufig sehr schwer möglich und bedürfen noch weiterer Forschung.

Der vorliegende Abschnitt sollte zunächst lediglich einen sehr groben Umriss der wichtigsten Probleme des Metabolismus von Fremdstoffen im Organismus aufzeigen. Auf solche Fragen,

die in erster Linie spezielle Arbeitsstoffe betreffen, wird im systematischen Teil des Kapitels noch weiter eingegangen.

## 5.2 Alkane und Halogenalkane

Die toxikologischen Eigenschaften von Kohlenwasserstoffen werden durch Einführung von Halogenatomen (Fluor, Chlor, Brom, Jod) stark verändert. Im industriellen Bereich spielen insbesondere Chlorkohlenwasserstoffe, seltener auch Fluorkohlenwasserstoffe, eine herausragende Rolle. Zunächst sollen jedoch die gesundheitlichen Wirkungen der gesättigten Kohlenwasserstoffe (Alkane) besprochen werden.

### 5.2.1 Alkane

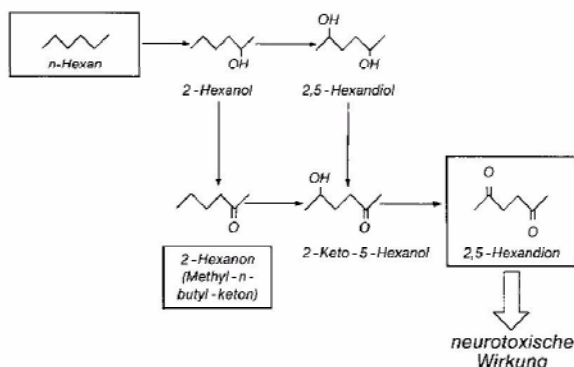
Mit Ausnahme des n-Hexan erscheint das toxikologische Profil der aliphatischen gesättigten Kohlenwasserstoffe als relativ einheitlich (s. **Abb. 12**).

Entscheidend für die Grenzwertfestsetzung ist die narkotische bzw. prä-narkotische sedative Wirkung, die Kohlenwasserstoffe in verhältnismäßig hohen Konzentrationen ausüben. Die höherkettigen Kohlenwasserstoffe n-Heptan und n-Oktan reichern sich aus toxikokinetischen Gründen stärker im Organismus an als die kleineren Moleküle (bis n-Pentan), die eine höhere Flüchtigkeit besitzen. Insgesamt erscheint das toxische Potenzial dieser Stoffe als recht gering; entsprechend liegen die MAK-Werte bei 500 bzw. 1000 ppm. Grundsätzlich anders ist die gesundheitliche Wirkung von n-Hexan zu beurteilen. Dies liegt daran, dass n-Hexan über eine Reihe von Zwischenprodukten zu 2,5-Hexandion metabolisiert wird. Dies ist in **Abb. 12** dargestellt. Eins der metabolischen Zwischenprodukte auf dem Wege der Entstehung von 2,5-Hexandion ist 2-Hexanon (Methyl-n-butylketon), das ähnliche Wirkungen hervorruft wie n-Hexan, jedoch in quantitativ stärkerem Ausmaß. Durch die Entstehung von 2,5-Hexandion besitzen n-Hexan und 2-Hexanon eine ausgesprochene neurotoxische Wirkung. Diese ist durch einen mit »n-Hexan-Polyneuropathie« bezeichneten Symptomenkomplex umschrieben. Nach unspezifischen initialen Symptomen tritt als erstes Zeichen einer Nervenschädigung meist ein Taubheitsgefühl in den Zehen und Fingern auf, das in leichten Fällen das einzige Symptom bleiben kann (distale sensorische Polyneuropathie; Spencer et al. 1979). Bei weiterer Progression des Krankheitsbildes kommt es zu symmetrischen Sensibilitätsstörungen in den distalen Extremitätenanteilen (Nachlassen des Berührungs-, Temperatur- und Vibrationsempfindens) und zum Verlust von Muskeldehnungsreflexen. Ernste Fälle zeigen Muskelatrophien, die sich (wie auch die Lähmungserscheinungen) in proximaler Richtung ausbreiten können, z.T. unter Einbeziehung der Stamm-Muskulatur. Darüber hinaus wird in einigen Fällen eine Mitbeteiligung der Hirnnerven (I, II, V, VII, XII) beobachtet. Der Verlauf ist charakterisiert durch plötzlichen Eintritt und langsame Zunahme des Krankheitsgeschehens als Folge einer intermittierenden Exposition über längere Zeiträume. Gering bis mittelgradige Ausfälle sind einige Monate nach Beendigung der Exposition reversibel.

### MAK-Werte von n-Alkanen (1983)

1000 ppm : Propan, n-Butan, n-Pentan  
500 ppm : n-Heptan, n-Octan  
50 ppm : n-Hexan

### Metabolismus von n-Hexan



**Abb. 12:** Unter den Alkanen ist n-Hexan durch seine besondere Neurotoxizität gekennzeichnet. Diese wird hervorgerufen durch den Metaboliten 2,5-Hexandion

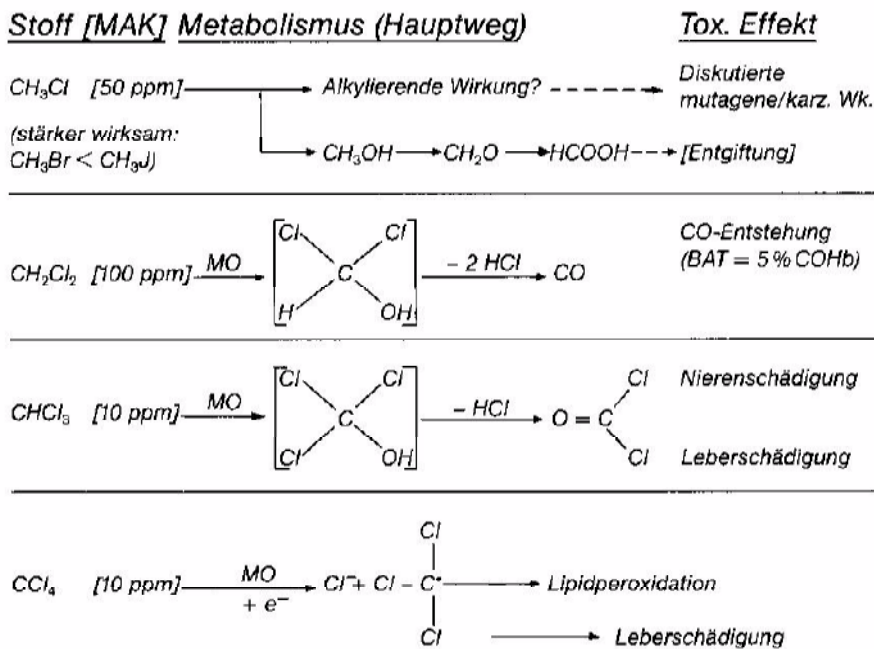
Ausgesprochen starke Vergiftungsbilder wurden bei solchen Personen gefunden, die n-Hexan-haltige Lösungsmittel inhalierten («glue sniffers«).

Morphologisch fand man nach n-Hexan-Exposition hochgradige paranodale Axonschwellungen mit begleitender Demyelinisierung, deren Auftreten auch in Tierversuchen bestätigt wurde. Der zugrundeliegende biochemische Mechanismus ist bislang unbekannt; Hypothesen zufolge soll ein Defekt im Energiemetabolismus des Axons vorliegen, der zu der Axondegeneration führt. Die Toxizität von n-Hexan wird sehr stark beeinflusst durch gleichzeitige Gegenwart anderer Kohlenwasserstoffe, da andere Kohlenwasserstoffe die Metabolisierung von n-Hexan zu hemmen vermögen. So wurde gefunden, dass ein Gemisch von Toluol und n-Hexan (1 000 ppm n-Hexan + 1000 ppm Toluol) im Tierexperiment nur relativ geringe Schädigungen verursachte, wogegen reines n-Hexan (1 000 ppm) schwere Störungen der Nervenleitgeschwindigkeit nach sich zog (Tokeuchi et al. 1981).

## 5.2.2 Halogenalkane

Die meisten arbeitsmedizinisch wichtigen halogenierten Kohlenwasserstoffe leiten sich vom Methan und Ethan ab. Es handelt sich dabei häufig um Verbindungen, die als Fettlösemittel sehr weite industrielle Verwendung finden. Das toxikologische Profil der chemisch einander ähnlichen Stoffe ist sehr unterschiedlich und wird vom jeweiligen Metabolismus der Substanz bestimmt. In den **Abb. 13** und **14** ist daher übersichtsartig jeweils der Hauptweg des Metabolismus und der hauptsächliche toxikologische Effekt zusammengestellt. Entsprechend dem sehr unterschiedlichen toxischen Potenzial sind auch die MAK-Werte sehr differierend.

## Chlorierte Methane



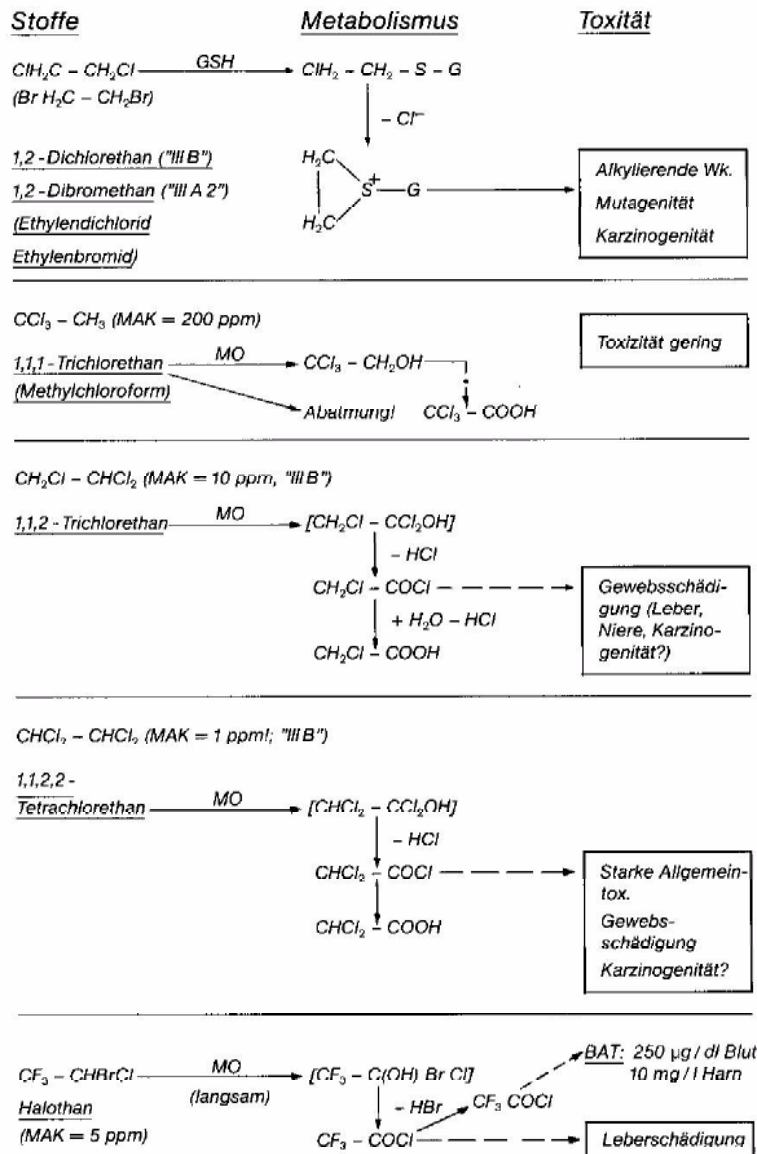
**Abb. 13:** Metabolismus und Toxizität von Chlormethan (Methylchlorid), Dichlormethan (Methylenchlorid), Trichlormethan (Chloroform) und Tetrachlormethan (Tetrachlorkohlenstoff). MO = Monooxygenase

Monochlormethan (Methylchlorid) ist als Grundstoff für chemische Synthesen in der chemischen Industrie von großer Bedeutung. Es wird relativ rasch über Formaldehyd in Ameisensäure umgewandelt, die z. T. ausgeschieden wird, zum anderen Teil in den Intermediärstoffwechsel eingeht. Eine alkylierende Wirkung ist jedoch bei den übrigen Monohalogenmethanen (Methylbromid, Methyljodid) sehr viel stärker ausgeprägt. Experimentell hat man nachweisen können, dass Monochlormethan bei Mäusen Nierentumoren verursachen kann. Somit steht im Vordergrund der Diskussion über die Toxizität von Monochlormethan die Frage der möglicherweise mutagenen und karzinogenen Wirkung. Dichlormethan (Methylenchlorid) wird in der Leber durch mikrosomale Monooxygenasen unter HCl-Abspaltung in Kohlenmonoxid überführt. Die Toxizität des in den Organismus gelangten Dichlormethans hängt von der Menge des entstandenen Kohlenmonoxids ab.

Bezüglich der Toxikologie von Kohlenmonoxid sei auf die Lehrbücher der Pharmakologie und Toxikologie verwiesen. Ebenso kann auf die MAK- und BAT-Begründungen für Kohlenmonoxid und Dichlormethan verwiesen werden. Entscheidend für die toxikologische Beurteilung ist die Bindung von CO an Hämoglobin und somit die Beeinträchtigung der Sauerstofftransportkapazität des Blutes. Die Findung eines Grenzwertes für den CO-Gehalt des Blutes ist schwierig, da bereits ohne jede arbeitsplatzbedingte CO-Exposition CO-Spiegel im Blut gefunden werden. CO ist ein natürliches Stoffwechselprodukt, das beim Hämabbau entsteht; so kommt es, dass ohne jede CO-Exposition etwa 1% CO-Hb beim Gesunden gefunden wird. Bei hämolytischen Anämien und unter Bedingungen eines erhöhten Hämumsatzes (z. B. Induktion mikrosomaler Cytochrome durch Phenobarbital) werden höhere Werte gefunden. Bei Rauchern werden CO-Hb-Spiegel gefunden, die häufig oberhalb des BAT-Wertes von 5% CO-Hb liegen. Der BAT-Wert für Dichlormethan und Kohlenmonoxid von 5% CO-Hb ist daher nur bei Nichtrauchern anwendbar. Bei längerfristiger CO-Exposition (z. B. bei Rauchern) wird ein physiologisches Adaptationsphänomen beobachtet, ähnlich wie dies bei der Höhenanpassung des sauerstofftransportierenden Systems bekannt ist. Mit der Festlegung des BAT-Wertes auf 5% CO-Hb wurde versucht, den Bedürfnissen gewisser Risikogruppen Rechnung zu tragen, denn es ist bekannt, dass Personen mit einer Einschränkung der arteriellen, insbesondere der koronaren, Durchblutung sehr viel empfindlicher auf eine Beeinträchtigung des Sauerstofftransportes reagieren, als dies bei Normalpersonen der Fall ist. Die Einhaltung des BAT-Wertes soll daher auch beispielsweise solchen Arbeitnehmern einen gewissen Schutz gewährleisten,

die an einer latenten Koronarinsuffizienz leiden. Bei der Feststellung eines erhöhten CO-Hb-Wertes ist es Aufgabe des untersuchenden Arztes, durch Erhebung einer gezielten Anamnese zwischen arbeitsplatzbedingter CO- oder Dichlormethanexposition einerseits, umweltbedingter Exposition (Rauchen, Kraftfahrzeuge, etc.) andererseits oder einer Steigerung des Hämstoffwechsels zu differenzieren.

### Halogenierte Ethane (Auswahl)



**Abb 14** Metabolismus und Toxizität von 1,2-Dichlorethan (Ethylendichlorid), 1,2-Dibromethan (Ethylenbromid), 1,1,1-Trichlorethan (Methylchloroform), 1,1,2-Trichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan und Halothan als Beispiel eines fluorierten Inhalationsanästhetikums. MO = Monooxygenase

Trichlormethan (Chloroform) wird metabolisch in das hochreaktive Phosgen überführt. Nach höheren Chloroformexpositionen finden sich im Tierexperiment und auch beim Menschen Nierenschädigungen und Leberschädigungen; diese werden auf die Wirkung des reaktiven Metaboliten zurückgeführt. Chloroform wurde früher über lange Zeit als Narkosemittel verwendet, diese Verwendung wurde wegen der erwähnten Organtoxizität aufgegeben. Im Tierexperiment lassen sich auf dem Boden einer chronischen Schädigung der Leber und der

Niere an diesen Organen Tumorbildungen hervorrufen. Dosierungen, die keine Parenchymschädigungen verursachen, führten bisher experimentell nicht zur nachweisbaren Tumorbildung. Aus diesem Grunde neigt man zu der Ansicht, dass die Tumorerzeugung durch Chloroform auf einem »epigenetischen« (nicht genotoxischen) Mechanismus beruht. Schulbeispiel einer lebertoxischen Substanz ist Tetrachlormethan (Tetrachlorkohlenstoff). Der MAK-Wert liegt wie der des Chloroform bei 10 ppm. Es wurde bereits erwähnt, dass die Tetrachlorkohlenstoffschädigung der Leber auch für andere Stoffe eine Art Modellcharakter hat. Bezüglich des Schädigungsmechanismus wird der Lipidperoxydation ein sehr großes Gewicht beigemessen. Diese beruht auf der Entstehung eines reaktiven Trichlormethylradikals in der Leber, das mit ungesättigten Fettsäuren als Membranbestandteilen unter vielfältigen Reaktionen Wechselwirkungen eingehen kann. Die hohe Organtoxizität von Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff hat dazu geführt, dass diese beiden Chlorkohlenwasserstoffe im industriellen Bereich als Fettlösungsmittel kaum noch Verwendung finden. Bevorzugt werden heute Methylchloroform und Perchlorethylen, die im folgenden behandelt werden sollen.

### 5.2.3 Halogenierte Ethane

Starke toxikologische Beachtung haben in letzter Zeit die beiden Stoffe 1,2-Dichlorethan (Ethylendichlorid) und 1,2-Dibromethan (Ethylendibromid) gefunden. Beide Stoffe werden als Bleifänger in bleihaltigen Motorkraftstoffen und als Saatbeizmittel verwendet. Es bestehen daher weite Möglichkeiten berufsmäßiger Exposition. Biochemisches Interesse haben die Stoffe hervorgerufen, weil sie unter Mitwirkung des Kofaktors Glutathion (GSH) in einen reaktiven Metaboliten überführt werden, der als Sulfoniumion identifiziert wurde (s. **Abb. 14**).

Im Vordergrund der arbeitsmedizinisch-toxikologischen Beurteilung steht daher die alkylierende Wirkung, die Mutagenität und die Karzinogenität von 1,2-Dichlorethan und 1,2-Dibromethan. 1,2-Dichlorethan wurde in die Gruppe B, 1,2-Dibromethan in die Gruppe A2 der krebserzeugenden Arbeitstoffe der MAK-Liste eingeordnet. Ein schönes Beispiel für sehr unterschiedliche biologische Wirkung isomerer Chlorkohlenwasserstoffe bieten die Fettlösemittel 1,1,2-Trichlorethan und 1,1,1-Trichlorethan (Methylchloroform). Von der insgesamt in den Organismus gelangten Menge an 1,1,1-Trichlorethan werden ca. 95% unverändert nach Expositionsende wieder abgeatmet. Nur wenige Prozent werden über Trichlorethanol in Trichloressigsäure metabolisiert; letztere erscheint als Ausscheidungsprodukt im Urin. Der MAK-Wert von 1,1,1-Trichlorethan orientiert sich an den bei höheren Expositionskonzentrationen auftretenden präanarkotischen Wirkungen der Substanz. 1,1,2-Trichlorethan hat demgegenüber eine erhebliche Organtoxizität, die in der Größenordnung etwa mit der von Tetrachlorkohlenstoff bzw. Chloroform vergleichbar ist. Es wurde in die Gruppe B der möglicherweise krebserzeugenden Arbeitsstoffe aufgenommen. Die Metabolisierung erfolgt relativ schnell nach dem Schema, wie es in **Abb. 14** angegeben ist. Intermediär entsteht ein Säurechlorid (Chloracetylchlorid), dem möglicherweise die unter 1,1,2-Trichlorethan beobachteten Gewebsschädigungen an Leber und Niere zuzuschreiben sind. Wegen seiner Toxizität wird 1,1,2-Trichlorethan industriell nur sehr selten verwendet. Gleiches gilt für 1,1,2,2-Tetrachlorethan, das unter den halogenierten Ethanen die weitaus größte akute Toxizität besitzt. Im Vordergrund steht eine ausgesprochen starke Allgemeintoxizität mit Gewebsschädigungen an unterschiedlichen Zielorganen. Ferner führte die Diskussion über eine mögliche Kanzerogenität zu einer Eingruppierung in die Gruppe B der möglicherweise krebserzeugenden Arbeitsstoffe. Intermediär entsteht auch hier ein reaktives Säurechlorid, das Dichloracetylchlorid, das für die toxischen Effekte verantwortlich sein könnte. Eine Reihe halogener Kohlenwasserstoffe wird als Narkosemittel verwendet und hat daher bei der Herstellung und für das Operationspersonal arbeitsmedizinische Bedeutung. Stellvertretend auch für andere Stoffe dieser Gruppe wird in **Abb. 14** der

Metabolismus von Halothan (2-Brom-2-chlor-1,1,1-trifluorethan) dargestellt. Durch die Fluorsubstitution wird die Substanz nur relativ langsam metabolisiert, wobei von den Halogenen des Moleküls zunächst Bromid eliminiert wird. Intermediär entsteht das Säurechlorid der Trifluoressigsäure, das dann in Trifluoressigsäure übergeht. Trifluoressigsäure kann im Urin nachgewiesen werden.

In der toxikologischen Forschung lange vernachlässigt wurde die Gruppe der Chlorfluormethane. Diese Substanzen werden industriell als Kältemittel verwendet und galten lange Zeit über generell als untoxisch. Manche dieser Stoffe scheinen nur sehr langsam metabolisiert zu werden und sich außerdem im Organismus nur wenig anzureichen, wodurch eine niedrige Toxizität erklärbar wird. Die akute Toxizität von Monochlordifluormethan (R 22) ist sehr gering, was durch Langzeittierversuche bei 1000, 10000 und 50000 ppm (=5%!) dokumentiert wurde. Bei 50000 ppm Langzeitinhalation wurden jedoch bei der Ratte Tumorbildungen beobachtet. Die Bedeutung dieser Tumoren für die Risikoabschätzung unter Expositionsbedingungen des Arbeitsplatzes beim Menschen ist bislang noch unklar, so dass dieser Stoff (Monochlordifluormethan) zunächst in die Gruppe B der möglicherweise karzinogenen Arbeitsstoffe eingeordnet wurde. Dichlorfluormethan (R 21) ist demgegenüber unterschiedlich zu beurteilen. Es zeigt in vieler Beziehung eine Organtoxizität, die sich an die des Chloroform anlehnt.

Eine weite toxikologische Beachtung haben ungewöhnliche Effekte hervorgerufen, die durch 1,2-Dibrom-3-chlorpropan erzeugt werden. Der Stoff wurde seit 1955 als Nematizid benutzt, besitzt einen niedrigen Dampfdruck und eine hohe Persistenz im Boden. Tierexperimentelle Ergebnisse, bei denen verschiedene Gewebsschädigungen an Lunge, Darmmukosa, Niere und Testes beobachtet wurden, führten 1961 zu einer Empfehlung, die Exposition am Arbeitsplatz unterhalb von 1 ppm zu halten. Im Jahre 1977 wurde dann in den USA, später auch in Israel, gefunden, dass bei männlichen Arbeitern, die berufsmäßigen Umgang mit 1,2-Dibrom-3-chlorpropan hatten, Sterilität auftrat. 1979 wurde daraufhin die Produktion eingestellt. Weiterhin wurden tierexperimentelle Langzeitversuche bekannt, die bei Ratten und Mäusen in hoher Inzidenz nach oraler Applikation von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan Magenkarzinome und nach Inhalation Nasentumoren gezeigt haben. Diese ausgesprochen starke karzinogene Wirkung führte zur Klassifizierung in die Gruppe A2 der karzinogenen Substanzen der MAK-Liste. Nachuntersuchungen an exponierten Arbeitern zeigten verschiedene Grade von Oligospermie, die bis zur Azoospermie gingen. Dabei fand sich eine positive Korrelation zwischen Expositionsdauer und Effekt auf die Spermatogenese. Nach Beendigung der Exposition zeigte sich eine Besserung der Befunde, bei denen lediglich eine Oligospermie vorgelegen hatte. Auch tierexperimentelle Befunde bestätigen dies insofern, als durch 1,2-Dibrom-3-chlorpropan eine dosisabhängige Schädigung des Samenepithels bis zum völligen Verschwinden der Stammzellen hervorgerufen werden konnte. Ferner wurden an Niere, Leber und Riechorgan Schädigungen festgestellt. Untersuchungen über den Metabolismus von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan zeigten die Möglichkeit, dass nach Bromidabspaltung intermediär das Epoxid Epichlorhydrin (1-Chlor-2,3-epoxipropan) entsteht. 1-Chlor-2,3-epoxipropan ist ein starkes direktes Alkylans mit erwiesener karzinogener Wirkung.

#### **5.2.4 Chlorierte Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel**

Die Toxikologie von Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln kann an dieser Stelle nicht ausführlich abgehandelt werden. Es sei auf spezielle Monographien verwiesen. Im Vordergrund der Beurteilung stehen häufig unspezifische neurotoxische Erscheinungen, die besonders nach akuten Vergiftungsereignissen gefunden werden. Eine gemeinsame Eigenschaft von Stoffen wie Aldrin, Dieldrin, DDT und den Isomeren des Hexachlorcyclohexans bei Einwirkung höherer Dosen, insbesondere über längere Zeit, ist eine (reversible) Proliferation der Leberzellen, verbunden mit einer Vermehrung des endoplasmatischen Retikulums und des Cytochroms P-450. Gleichzeitig wird experimentell

die Promotion von Lebertumoren beobachtet. Beim Menschen wird innerhalb gewisser Grenzen auch eine chronische Exposition gegenüber solchen Stoffen ohne klinisch fassbare Symptomatik toleriert. Zu beachten hinsichtlich des Kumulationsverhaltens der Stoffe sind Unterschiede in der Pharmakokinetik, da viele hochhalogenierte Kohlenwasserstoffe eine hohe Fettlöslichkeit aufweisen, im Fettgewebe gespeichert werden und nur sehr langsam aus dem Organismus metabolisch eliminiert werden können. Deutliche Unterschiede wurden hierbei zwischen den Isomeren des Hexachlorcyclohexans (HCH) festgestellt. Während die Elimination des  $\alpha$ - und  $\gamma$ -HCH mit Halbwertszeiten im Bereich von Tagen erfolgt, erfolgt die des  $\beta$ -HCH in der Größenordnung von Monaten. Dieses Isomere zeigt daher eine besonders starke Kumulation im Organismus. Hiermit nicht in Übereinstimmung steht die Reihenfolge der akuten Toxizität der HCH-Isomeren, die beim Warmblüter in der Reihenfolge gamma, alpha, beta abnimmt.

## **5.3 Alkene und Halogenalkene**

### **5.3.1 Alkene**

Ungesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffe von großer technischer Wichtigkeit sind Ethen (Ethylen) und 1,3-Butadien. Ethen spielt in der petrochemischen Industrie und bei der Herstellung von Polyethylen, 1,3-Butadien bei der Herstellung von Kunstkautschuk und anderen Kunststoffen eine große Rolle. Auf diese beiden Stoffe soll daher hier besonders eingegangen werden.

Die Toxizität von Ethen (Ethylen) ist vergleichsweise gering. Es wird nur langsam metabolisiert, zum größten Teil nach Exposition unverändert wieder abgeatmet. Ethen und Propen wurde daher wie Methan, Ethan, Propan, Acetylen und die Edelgase als »Inertgas« behandelt. Kleine Mengen Ethen können jedoch im Organismus in das alkylierende Ethylenoxyd (Oxiran) umgewandelt werden. Dieses hat mutagene und eine schwache karzinogene Wirkung. Die quantitative biologische Bedeutung dieses Stoffwechselweges unter Arbeitsplatzbedingungen ist bislang noch unklar.

1,3-Butadien unterscheidet sich von Ethylen sehr wesentlich dadurch, dass es erheblich schneller metabolisiert wird. Intermediär entsteht das reaktive Monoepoxid, möglicherweise auch das Diepoxid von Butadien. Experimentell traten bei Nagetieren Tumoren bei experimenteller Exposition auf.

### **5.3.2 Halogenalkene**

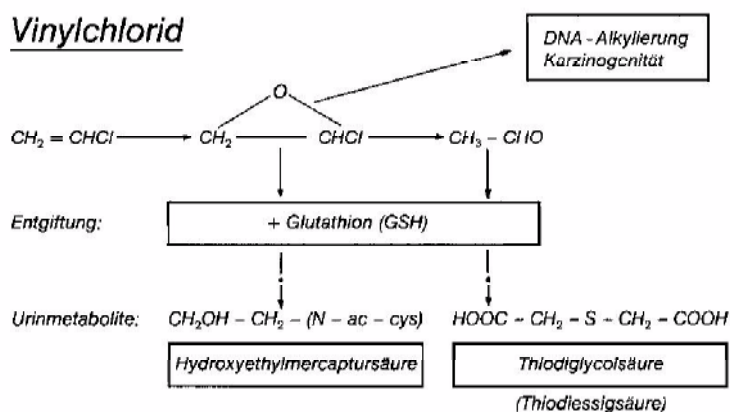
Die wichtigsten Halogenalkene sind die chlorierten Ethylene Vinylchlorid, Vinylidenchlorid, Trichlorethylen und Perchlorethylen. Von toxikologischer Bedeutung ist außerdem Hexachlorbutadien. Die Wichtigkeit dieser Arbeitsstoffe erfordert eine ausführliche Beschreibung.

#### **Vinylchlorid (Chlorethen)**

Vinylchlorid wird seit den dreißiger Jahren in großindustriellem Maßstab für die Herstellung von Polyvinylchlorid (PVC) verwendet. Zwar wurde 1949 aus der UdSSR erstmals über Leberveränderungen unter der Einwirkung von Vinylchlorid berichtet, jedoch hielt man damals insgesamt die Substanz für so harmlos, dass ihre Anwendung als Narkosemittel ernsthaft erwogen wurde; sie scheiterte an der Beobachtung späterer Herzrhythmusstörungen bei Hunderversuchen. Im Jahre 1963 wurde über ein umfassendes systemisches Krankheitsbild (Häufung gastrointestinaler Symptome, zentralnervöse Störungen, Raynaud-Syndrom, sklerodermieartige Hautveränderungen und Hepatosplenomegalie) berichtet. Ferner wurden Akroosteolysen der Fingerendphalangen bekannt und zusammen mit sklerodermieartigen

Hautindurationen als durch Vinylchlorid beruflich bedingt in Verbindung gebracht (s. Gutacker u. Lelbach 1977).

Erst sehr viel später wurde offenkundig, dass Vinylchlorid sowohl im Tierversuch (Maltoni u. Lefemine 1974) als auch beim Menschen (Creech u. Johnson 1974) krebsauslösend wirkt. Charakteristischerweise werden durch Vinylchlorid Hämangiosarkome (Hämangioendotheliome) der Leber hervorgerufen. Ähnliche Tumoren waren früher nur durch Arsenverbindungen und Thorotrast (Thoriumdioxid) bekannt. Da Hämangiosarkome der Leber spontan nur äußerst selten auftreten, konnte der epidemiologische Beweis geführt werden, dass Vinylchlorid solche Tumoren hervorruft. Für die toxikologische Bewertung spielt die Karzinogenität von Vinylchlorid die allein entscheidende Rolle. Als Arbeitsstoff der Gruppe AI nach Abschn. III der MAK-Liste ist der früher bestehende MAK-Wert aufgehoben. Derzeitig (1983) besteht für Neuanlagen ein TRK-Wert von 2 ppm. Nach der Entdeckung der karzinogenen Wirkung von Vinylchlorid wurden Metabolismus und biochemische Untersuchungen von verschiedenen Arbeitsgruppen sehr intensiv untersucht. Abbildung 15 zeigt eine vereinfachte Darstellung des Metabolismus. Vinylchlorid wird durch die Monooxygenasen der Leber in das reaktive und ultimale karzinogen wirkende Epoxid (Chloroxiran) überführt, das sich spontan in Chloracetaldehyd umlagert. Diese Intermediärprodukte können durch Glutathion gekoppelt und entgiftet werden; als Ausscheidungsprodukte werden im Urin die Stoffe Hydroxyethyl-mercaptursäure und Thiodiglycolsäure gefunden. Das Auftreten dieser Metabolite hat für die biologische Überwachung vinylchloridexponierter Personen praktische arbeitsmedizinische Bedeutung erlangt.



### Wirkungen von Vinylchlorid

Karzinogenität, bes. Hämangiosarkome (Hämangioendotheliome)

- Akroosteolyse der Endphalangen
- Raynaud - Syndrom
- Leberschädigung, Milzvergrößerung
- Sklerodermieartige Hautveränderungen
- Thrombozytopenie

**Abb. 15:** Metabolismus und Toxizität von Vinylchlorid

Im Laufe biochemischer Untersuchungen wurde gefunden, dass Vinylchlorid am endoplasmatischen Retikulum der Leberparenchymzellen (Hepatozyten) in sein reaktives Epoxid umgewandelt wird. Dieses wirkt sowohl auf die DNA des Hepatozyten ein als auch nach Verlassen des Hepatozyten auf die DNA benachbarter Sinusoidalzellen, die als Endothelzellen die Lebersinusoiden auskleiden. Da sich im erwachsenen Organismus die Leberparenchymzellen deutlich langsamer teilen als die Sinusoidalzellen, kommt es bevorzugt zur Bildung von Sinusoidalzelltumoren (Hämangiosarkome der Leber). In selteneren Fällen wurden aber auch beim Menschen hepatozelluläre Karzinome nach Einwirkung von Vinylchlorid beschrieben. Experimentell kann beim Vorliegen einer hohen Teilungsrate der Hepatozyten (bei sehr jungen Tieren oder nach partieller Hepatektomie) eine hohe Ausbeute hepatozellulärer Karzinome gefunden werden. Das aus dem Epoxid entstehende Umlagerungsprodukt

Chloracetaldehyd ist zwar in der Lage an Proteine, nicht aber an Nukleinsäuren zu binden. Innerhalb der Leberzelle wird es rasch weiter metabolisiert.

### **Vinylidenchlorid (1,1-Dichlorethen)**

Vinylidenchlorid zeigt einige biochemische Gemeinsamkeiten mit Vinylchlorid. Es wird zu intermediär über sein Epoxid (2,2-Dichloroxiran) metabolisiert; jedoch ist dieses Epoxid sehr viel labiler als das des Vinylchlorid und daher viel weniger in der Lage, an der DNA »genotoxisch« zu wirken. Karzinogenitätsversuche, die mit der Substanz angestellt wurden, brachten sowohl negative als auch schwach positive Resultate (Bolt et al. 1982). Auf Grund dieser Sachlage und einer mutagenen Wirkung in bakteriellen Testsystemen ist Vinylidenchlorid derzeit in die Gruppe der möglicherweise krebserzeugenden Substanzen der MAK-Liste eingeordnet.

Das herausragende Kennzeichen der biologischen Wirkung von Vinylidenchlorid ist seine starke Hepatotoxizität, die sich von der des Vinylchlorid sehr deutlich unterscheidet.

### **Trichlorethen (Trichlorethylen)**

Trichlorethylen ist ein in toxikologischer Hinsicht ausgesprochen gut untersuchtes Lösungsmittel. Diskussionen über eine mögliche karzinogene Wirkung (siehe unten) führten jedoch dazu, dass es in seiner Benutzung in der Vergangenheit zugunsten von Perchlorethylen und 1,1,1-Trichlorethan (Methylchloroform) eingeschränkt wurde. Über Grundlagen der Pharmakokinetik und der Wirkung wurde bereits berichtet. Der Metabolismus von Trichlorethen läuft über Trichloracetaldehyd (Chloral), das sich am Cytochrom P-450 der Leberzelle als Umlagerungsprodukt des Epoxids bildet. Chloral wird reduziert zu Trichlorethanol, das eine starke pharmakologische sedative Wirkung hat. Karzinogenitätsuntersuchungen über Trichlorethylen erbrachten ein karzinogenes Potenzial von Trichlorethylen, das durch die Beobachtung von Nierentumoren bei hoher und langjähriger Exposition von Arbeitern erhärtet wurde.

### **Tetrachlorethen (Perchlorethylen)**

Perchlorethylen unterscheidet sich von Trichlorethylen in erster Linie dadurch, dass sein Metabolismus in der Leber nur sehr langsam erfolgt. Infolgedessen wird der größte Teil inkorporierten Perchlorethylens nach Expositionsende unverändert wieder abgeatmet. Da nur sehr geringe Mengen an Metaboliten entstehen, ist das hepatotoxische Potential niedriger als das verwandter Stoffe, z.B. Trichlorethylen. Als Ausscheidungsprodukt wird im Urin Trichloressigsäure gefunden. Die Unterschiede in der Pharmakokinetik von Trichlorethylen und Perchlorethylen führen dazu, dass nach Perchlorethylen-Exposition sehr viel geringere Mengen an Trichloressigsäure ausgeschieden werden als nach Trichlorethylen-Exposition.

### **Chloropren (2-Chlor-1,3-butadien)**

Chloropren wird industriell als Monomer für Neopren verwendet. Es ist eine chemisch extrem reaktive Substanz, polymerisiert außerordentlich leicht und reagiert mit Sauerstoff zu polymeren Peroxiden. Infolge dieser chemischen Reaktivität ist die akute Allgemeintoxizität von Chloropren hoch. Eine Reihe von Karzinogenitätsstudien zeigten keine eindeutigen Effekte. In Mutagenitätsstudien an Bakterien wurden sowohl zytotoxische als auch mutagene Effekte gefunden. Chromosomen-Aberrationen wurden in experimentellen Testsystemen und in kultivierten Lymphozyten, die von exponierten Arbeitern stammten, gefunden. Diese Befunde mahnen zur Vorsicht im Umgang mit Chloropren, und die Diskussion um die Toxizität dieser Substanz kann bislang noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden.

### **Hexachlorbutadien (1,1,2,3,4,4,-Hexachlor-1,3-butadien)**

Hexachlorbutadien ist eine auch unter Umweltbedingungen stabile chemische Substanz. Ihre akute Toxizität betrifft in erster Linie die Niere.

In letzter Zeit haben jedoch Berichte über eine direkte und indirekte Mutagenität in bakteriellen Testsystemen eine Diskussion über mögliche karzinogene Wirkungen in Gang gebracht. Tierexperimentelle Untersuchungen bei oraler Gabe von Hexachlorbutadien zeigten in niedrigen Dosisbereichen keine Tumorbefunde, in höheren Dosisbereichen jedoch traten Adenome und Adenokarzinome der Niere auf, von denen einige in die Lungen metastasierten (täglich 20 mg/kg Hexachlorbutadien bei Ratten). Diesen Befunden gingen jedoch regelhaft Parenchymschädigungen der Niere voraus.

### **Allylchlorid (3-Chlor-1-propen)**

Von den kommerziell verwendeten Allylverbindungen ist Allylchlorid die wichtigste. Es besitzt hohe chemische Reaktivität, die es deutlich in Gegensatz zu den Vinylhalogeniden stellen. Die Literatur zur Toxikologie der Substanz ist relativ spärlich, obwohl die chemische Reaktivität eine sehr starke Allgemeintoxizität bedingt. Mutagenitätsversuche mit Allylchlorid waren positiv, wenn die experimentellen Bedingungen der Flüchtigkeit der Substanz Rechnung trugen. Infolge seiner alkylierenden Eigenschaften wirkt Allylchlorid als direktes Mutagen. Tierexperimentelle Karzinogenitätsversuche brachten bislang keine eindeutigen Ergebnisse.

## **5.4 Alkohole, Aldehyde, Epoxide, Ether, Nitrile**

Die in diesem Kapitel zu besprechenden Stoffe zeichnen sich generell dadurch aus, dass sie im Organismus leicht biotransformiert werden. Alkohole werden über die Alkohol-Dehydrogenase im Cytosol der Leber in Aldehyde bzw. Ketone umgewandelt, Aldehyde über die Aldehyd-Dehydrogenase in Carbonsäuren. Zur Biotransformation von Epoxiden stehen verschiedene Reaktionsmöglichkeiten offen. Ether sind entgegen landläufiger Ansicht chemisch recht reaktionsträge, so dass ihre spontane Hydrolyse in die jeweiligen Alkohole im Organismus normalerweise vernachlässigt werden kann. Sie werden oxidativ angegriffen (durch die Cytochrom P-450-Monooxygenase) und in ihre Bestandteile gespalten, die als Alkohol bzw. Aldehyd freiwerden.

Substanzen mit Nitrilgruppen können unter Cyanidfreisetzung metabolisiert werden, wobei Ausmaß und Bedeutung dieser Reaktionsmöglichkeit bei verschiedenen Vertretern dieser Stoffklasse sehr unterschiedlich ist. Generell scheint es so, dass Nitrile nach oraler Gabe in größerem Ausmaß in Cyanid metabolisiert werden als nach parenteraler Gabe (z.B. Inhalation). Aliphatische, gesättigte Nitrile mit einer Kettenlänge von C<sub>3</sub> und C<sub>4</sub> werden am leichtesten unter Cyanidabspaltung metabolisiert. Anders sind die Verhältnisse bei ungesättigten Nitrilen, z. B. Acrylnitril. Statt der intermediären Hydroxylierung in Alpha-Stellung werden dort andere Wege der Biotransformation beschritten. Solche Nitrile, die in einem hohen Ausmaß unter Cyanidabspaltung metabolisiert werden, zeigen die bekannte Toxizität des Cyanidions.

### **5.4.1 Methanol**

Methanol wird über Formaldehyd in Ameisensäure metabolisiert. Größtenteils wird die aufgenommene Substanz als Ameisensäure im Urin ausgeschieden. Größere Anteile jedoch können über das Koenzym Tetrahydrofolsäure in den Intermediär-Stoffwechsel des Organismus gelangen. Die allgemeine Toxikologie der Methanolvergiftung (Acidose und ihre Folgeerscheinungen; Erblindung bei Einwirkung hoher Dosen) ist in den Lehrbüchern der Pharmakologie und Toxikologie beschrieben. Es ist bislang unklar, ob die nach Methanol

beobachtete Erblindung auf die Wirkung von Formaldehyd oder Ameisensäure zurückzuführen ist. Die Anwendung von Ethanol als Antidot bei Methanolvergiftungen geht davon aus, dass die Oxidation von Methanol durch Ethanol kompetitiv gehemmt werden kann.

Methanol findet im industriellen Bereich Verwendung als Lösungsmittel, beispielsweise für Klebstoffe, Harze, Farben und Lacke. Es findet Anwendung als Grundstoff der chemischen Industrie und im chemischen Laboratorium.

Obwohl im Metabolismus von Methanol intermediär Formaldehyd gebildet wird, unterscheidet sich das Vergiftungsbild von Methanol und Formaldehyd recht deutlich. Der Grund liegt darin, dass Formaldehyd bei Inhalation deutliche lokale Wirkungen zeigt, aber aus Methanol erst in der Leberzelle freigesetzt wird, in der ein großer Teil sofort weiter oxidiert wird zu Ameisensäure. Als biologischer Indikator einer Methanolexposition ist die Ameisensäureausscheidung nicht sehr geeignet, da Ameisensäure ein physiologisches Stoffwechselprodukt ist und daher auch ohne Methanoleinwirkung ausgeschieden wird. Zudem variiert die physiologische Ameisensäureausscheidung erheblich.

#### **5.4.2 Formaldehyd**

Formaldehyd wird im Organismus in Ameisensäure umgewandelt. Seine Wirkung ist zum großen Teil lokaler Art, da es stark reizend wirkt. Mit der chemischen Reaktivität des Formaldehyd in Beziehung steht sein Verwendungsgebiet als wirksames Desinfektionsmittel. Karzinogene Wirkungen von Formaldehyd sind im Tierexperiment belegt (lokale Wirkungen an der Nasenschleimhaut). Die Substanz hat mutagene Wirkungen in bakteriellen Testsystemen, die auf die direkte chemische Reaktivität zurückzuführen ist. Langzeitkarzinogenitätsstudien unter Inhalation von Formaldehyd bei Ratten erbrachten eine Ausbeute an Karzinomen der Nasenschleimhaut. Da das »Nasenfilter« bei Ratten erheblich wirksamer ist als beim Menschen, führen inhalatorisch einwirkende Karzinogene bei Ratten häufig zum Entstehen von Nasentumoren. Auf Grund solcher Ergebnisse wären beim Menschen am ehesten Bronchialtumoren zu erwarten.

#### **5.4.3 Acetaldehyd**

Acetaldehyd hat deutlich schwächere alkylierende Wirkungen als Formaldehyd. Toxikologische Untersuchungen über diese Substanz liegen nur vereinzelt vor. Eine Studie nach intratrachealer Applikation von Acetaldehyd bei Versuchstieren zeigte das Entstehen maligner Tumoren. Auf die Verhältnisse am Arbeitsplatz beim Menschen sind diese Befunde jedoch nicht ohne weiteres zu übertragen. Eine festgestellte mutagene Wirkung von Acetaldehyd mahnt jedoch zur Vorsicht. Ausscheidungsprodukte werden nach Gabe von Acetaldehyd nicht beobachtet, da nach Oxidation in Essigsäure diese in den Intermediärstoffwechsel eingeht und unter Energiegewinnung in CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O oxidiert wird.

#### **5.4.4 Ethylenoxid (Oxiran), Propylenoxid (1,2-Epoxypropan)**

Die weite Anwendung von Ethylenoxid zu Sterilisationszwecken führte zu einer intensiven Beschäftigung mit der Frage toxischer Wirkungen dieser Substanz. Lokale Reizwirkungen sind schon seit langem bekannt. Hieran haben sich bislang gültige Grenzwerte ausgerichtet. Da Ethylenoxid eine alkylierende Substanz ist und mutagene Wirkungen ausübt, stand die Diskussion karzinogener Wirkungen von Ethylenoxid in letzter Zeit im Vordergrund der Diskussion. Langzeittierversuche mit Ethylenoxid und Propylenoxid führten bei intragastraler Verabreichung an Ratten zu lokaler Tumorbildung. Bei Inhalationsversuchen mit Ethylenoxid wurden systemische Tumoren gefunden (z. B. Peritonealmesotheliome).

Ethylenoxid führt zu Alkylierungsprodukten an der SH-Gruppe von Cystein und den Ring-Stickstoffatomen von Histidin. Diese Alkylierungsprodukte können aus Hämoglobin-Hydrolysaten nach Ethylenoxid-Exposition isoliert und identifiziert werden. An der DNA führt Ethylenoxid zur Bildung von 7(2-Hydroxyethyl)-guanin als charakteristischem Alkylierungsprodukt.

Ähnliches gilt auch für Propylenoxid (1,2-Epoxypropan).

Aus der Diskussion über die Karzinogenität vieler Epoxidverbindungen darf nicht gefolgert werden, dass etwa sämtliche Substanzen mit einer Epoxidstruktur mutagen oder kanzerogen seien. Eine Reihe von Epoxiden sind auf Grund ihrer chemischen Struktur so stabil, dass sie kaum oder nicht alkylierend wirken. Aus dem Bereich der Arzneimittelmetabolite wären hier die Epoxide des antikonvulsivums Carbamazepin und des Gestagens Norethisteron zu nennen. Aus dem Bereich der Arbeitsstoffe ist bekannt, dass das Insektizid Dieldrin (Epoxid des Aldrins) nicht alkylierend wirkt und daher keine genotoxische Wirkung hat.

#### **5.4.5 Bis(chlormethyl)ether (Dichlordimethylether)**

Wie bereits erwähnt, sind Ether normalerweise recht reaktionsträge Verbindungen. Ihr Gefährdungspotenzial liegt eher in leichter Entzündbarkeit und narkotischen Wirkung (bei niedrig siedenden Verbindungen) und in der Peroxidbildung mit atmosphärischer Luft begründet. Eine Ausnahme hiervon macht der Bis(chlormethyl)ether, der eine der stärksten karzinogenen Substanzen im arbeitsmedizinischen Bereich ist. Als alpha-Halogenether hat Bis(chlormethyl)ether eine starke direkt alkylierende Wirkung. Zwei epidemiologische Studien an Arbeitern, die berufsmäßigen Kontakt mit Bis-(chlormethyl)ether und technischem Chlormethylmethylether hatten, haben eine erhöhte Inzidenz an (meist kleinzelligem) Bronchialkarzinom aufgezeigt. Die Evaluierung der Karzinogenität von Chlormethylmethylether wird erschwert durch die Präsenz von ca. 1-8% Bis(chlormethyl)ether in den technischen Chargen dieser Substanz.

Tierversuche und zahlreiche Mutagenitätstests haben die Ergebnisse der epidemiologischen Studien bekräftigt. Bis(chlormethyl)-ether ist somit als extrem gefährliches Karzinogen anzusehen.

#### **5.4.6 Glycolether (Methoxyethanol, Ethoxyethanol, Butoxyethanol)**

Die Glycolether Methoxyethanol, Ethoxyethanol und Butoxyethanol wirken schädigend auf parenchymatöse Organe (Leber, Niere). Darüber hinaus besitzt Methoxyethanol eine spezifische Toxizität gegenüber dem zentralen Nervensystem, die durch Erfahrungen am Menschen und tierexperimentelle verhaltenstoxikologische Studien gut belegt ist. Eine Neubewertung der Glycolether wurde notwendig, nachdem im Tierversuch frucht- und hodenschädigende Wirkungen gefunden wurden.

Methoxyethanol wurde in einem 90-Tage-Inhalationsversuch an Ratten und Kaninchen untersucht. Konzentrationen zwischen 30 und 300 ppm führten dosisabhängig (besonders bei Kaninchen) zu Hodenveränderungen mit Sterilität.

Ethoxyethanol führte bei Exposition trächtiger Ratten und Kaninchen gegenüber mehreren 100 ppm des Stoffes zu Missbildungen (Ratte und Kaninchen) sowie einer erhöhten Absterberate der Embryonen (Kaninchen).

Das hodenschädigende Potenzial von Butoxyethanol scheint gegenüber den beiden ersteren Substanzen geringer zu sein. Diese Befunde mahnen zur Vorsicht beim Umgang mit

Glycolethern sowohl bei Expositionsmöglichkeit in der Atemluft als auch bei der Möglichkeit von Hautkontakt (Resorption durch die Haut!).

### 5.4.7 Nitrile

Es wurde bereits erwähnt, dass aliphatische gesättigte Nitrile unter Cyanidfreisetzung metabolisiert werden. Dieser Cyanidabspaltung scheint eine Hydroxylierung am  $\alpha$ -C-Atom vorauszu gehen. Grundsätzlich unterschiedlich hiervon ist die Situation beim industriell wichtigsten ungesättigten Nitril, dem Acrylnitril, zu beurteilen.

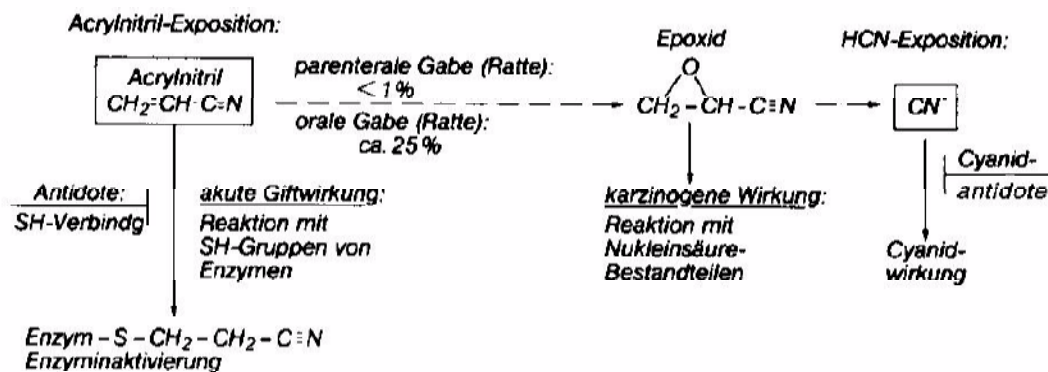
#### Acrylnitril

Acrylnitril dient in erster Linie als Monomer bei der Herstellung von Polyacrylnitril, ferner als Kopolymer für verschiedene Kunststoffe und als Ausgangsprodukt für organische Synthesen. Es ist zu unterscheiden zwischen akuten und chronischen gesundheitlichen Wirkungen von Acrylnitrilexpositionen. Acrylnitril ist akut toxisch bei erhöhter Exposition (Störfall, Unfallereignis), bei Inhalation des Dampfes, dermalen Absorption der Flüssigkeit und bei oraler Aufnahme. Die Symptome beim Menschen sind unspezifisch. Im Vordergrund stehen die Wirkungen auf das Zentralnervensystem, auf die Schleimhäute, Atemwege, die Haut, den Gastrointestinaltrakt. Schwere Acrylnitrilvergiftungen führen zu Bewusstlosigkeit, Krämpfen, Atemstillstand und Tod. Im Tierversuch sind reproduzierbare Symptome bei akuter subletaler und letaler Acrylnitrilintoxikation eine erhöhte Sekretion von Tränenflüssigkeit und Speichel; vereinzelte Mitteilungen eines erhöhten Acetylcholin gehaltes in biologischen Systemen unter Einwirkung von Acrylnitril stehen hiermit in Übereinstimmung. Der Metabolismus von Acrylnitril ist in **Abb. 16** dargestellt.

Acrylnitril kann ohne Metabolisierung an Sulfhydrylgruppen von Proteinen binden und vermag so Enzyme zu inaktivieren. Auf diese Weise dürfte die akute Giftwirkung von Acrylnitril zustande kommen. Eine sehr geringe Menge an Acrylnitril wird oxidativ metabolisiert, wobei intermediär das Epoxid (Glycidonitril, Oxirancarbonitril) entsteht. Die karzinogene Wirkung von Acrylnitril, die im Tierversuch erwiesen ist, wird auf die Reaktion dieses Epoxids mit Nucleinsäuren zurückgeführt. Das Epoxid kann zerfallen, wobei Cyanid freigesetzt wird. Bei inhalatorischer Aufnahme oder parenteraler Gabe im Tierversuch wird nur eine sehr geringe Menge in das Epoxid überführt und steht für die Cyanidabspaltung zur Verfügung. Anders ist dies bei oraler Aufnahme, da dann die Substanz aus dem Darm zunächst in der Leber gelangt, wo der oxidative Stoffwechsel stattfindet. Bei oraler Aufnahme von Acrylnitril wird eine merkliche Bildung von Cyanid beobachtet, so dass im Falle einer akuten oralen Vergiftung neben N-Acetylcystein auch Cyanidantidote (4-Dimethylaminophenol, Natriumthiosulfat) anzuwenden sind. Neue Richtlinien der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie für die Behandlung von Acrylnitrilvergiftungen tragen diesen Tatsachen Rechnung.

Die Mutagenität und Karzinogenität von Acrylnitril im Tierversuch ist klar belegt.

## Giftwirkungen von Acrylnitril und HCN



**Abb. 16:** Acrylnitril kann aufgrund direkter Reaktionsfähigkeit mit SH-Gruppen reagieren. Wichtiges Ausscheidungsprodukt ist die Cyanoethylmercaptursäure. Daneben werden geringere Mengen (abhängig vom Aufnahmehemodus) unter  $\text{CN}^-$ -Abspaltung oxidativ metabolisiert. Bei inhalatdrischer Vergiftung spielt dieser Weg eine untergeordnete Rolle

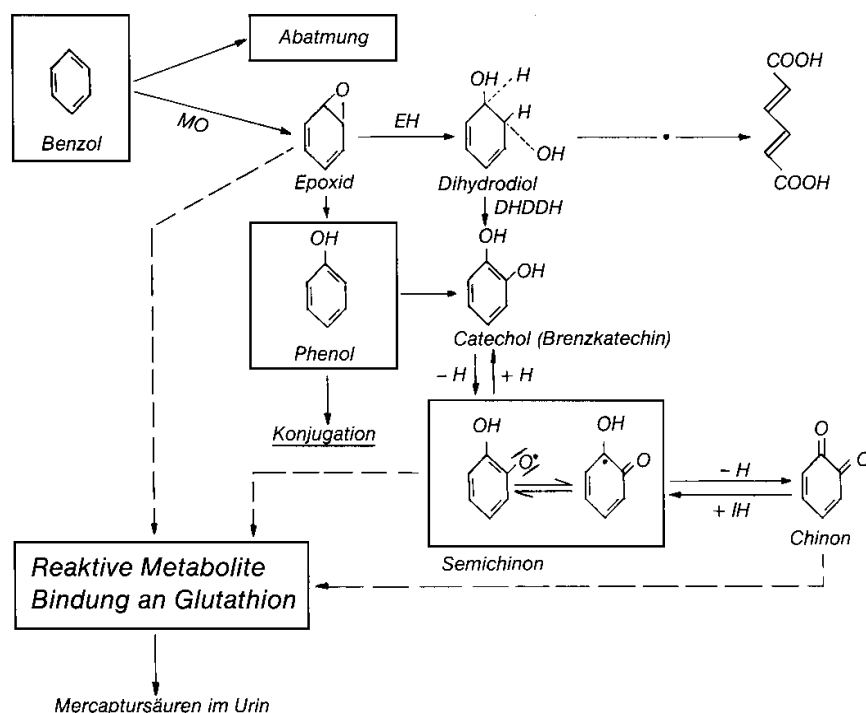
## 5.5 Aromatische Kohlenwasserstoffe

Aromatische Kohlenwasserstoffe bieten Angriffsmöglichkeiten für das metabolisierende Monooxygenasesystem am Benzolkern. Hierdurch ist eine Reihe von metabolischen Schritten möglich, die bei aliphatischen Stoffen in dieser Konstellation nicht vorkommen. Die Folge hiervon ist, dass sich viele aromatische Kohlenwasserstoffe gerade bezüglich ihrer Kanzerogenität von aliphatischen Kohlenwasserstoffen unterscheiden. Solche Verbindungen, die aliphatische Seitenketten enthalten, werden häufig bevorzugt an den Seitenketten metabolisch angegriffen. Dies bedeutet, dass bei verschiedenen Stoffen unterschiedliche Biotransformationswege und in der Folge sehr unterschiedliche toxische Wirkungen möglich sind. Aromatische Kohlenwasserstoffe finden weite industrielle Verwendung als Lösungsmittel (Benzol, Toluol, Xylol), z.T. in Motorkraftstoffen (Benzol), zur Herstellung polymerer Kunststoffe (Styrol, Divinylbenzol); polyzyklische Kohlenwasserstoffe sind ubiquitäre Produkte, die bei der unvollständigen Verbrennung organischen Materials anfallen. Die Diskussion kanzerogener Wirkungen durch polyzyklische Kohlenwasserstoffe geht weit über den arbeitsmedizinischen Bereich hinaus und kann daher hier nur gestreift werden.

### 5.5.1 Benzol

Die Literatur zur Toxikologie von Benzol ist sehr umfangreich. Bereits seit längerer Zeit ist bekannt, dass chronische Benzolexposition zu Schäden des blutbildenden Systems (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie) führt. In frühen Krankheitsstadien sind diese Effekte noch reversibel. Lange Exposition gegenüber sehr hohen Konzentrationen können zur Panzytopenie führen, die mit einer Aplasie des Knochenmarks einhergeht und tödlich verläuft. Eine Reihe epidemiologischer Studien verschiedener Art haben statistisch signifikante Assoziationen zwischen Leukämie (myeloische Leukämien) und beruflicher Exposition gegenüber Benzol bzw. benzolhaltigen Lösungsmitteln aufzeigen können. Die Ergebnisse wurden unabhängig in verschiedenen Ländern und sehr verschiedenen Industriezweigen erhoben. Nach den vorliegenden Daten ist jedoch klar, dass für den Menschen eine Beziehung zwischen dem Entstehen akuter myeloischer Leukämien und Benzolexposition besteht. Unklar ist bislang, ob Benzol auch zur Entstehung solider Organumoren führen kann.

Nach dem Stand der Diskussion ist unumstritten, dass Benzol ein eindeutig als krebserzeugend ausgewiesener Arbeitsstoff ist.



**Abb. 17:** Biotransformation von Benzol; MO = Monooxygenase (Cytochrom P-450)  
 EH=Epoxidhydratase  
 DHDDH=Dihydrodiol-Dehydrogenase

Benzol wird aus der Inhalationsluft leicht resorbiert und nach Erreichen eines Blut-Luft-Gleichgewichts zu etwa 40-50% retiniert. Dies impliziert, dass ein bedeutender Anteil inhalierten Benzols unverändert wieder abgeatmet wird. Der Metabolismus von Benzol ist oxidativ und wird durch Angriff der Monooxygenase eingeleitet (**Abb. 17**). Intermediär entsteht dabei das Epoxid, das sich zum Phenol umlagert oder, mittels der Epoxidhydratase, in das Dihydrodiol umgewandelt wird. Aus dem Dihydrodiol kann mit Hilfe eines weiteren Enzyms (Dihydrodioldehydrogenase) die aromatische Natur des Benzolrings wieder hergestellt werden, wobei das Katechol (Brenzkatechin) entsteht. Phenol als quantitativ wichtigstes Abbauprodukt von Benzol kann an Glucuronsäure oder Schwefelsäure konjugiert werden. Diese Konjugationsprodukte werden im Urin ausgeschieden. Ferner findet man im Urin verschiedene Mercaptursäuren als Ausscheidungsprodukte intermediär entstehender Glutathionaddukte. So kann das intermediär entstehende Epoxid an Glutathion gebunden werden. Während man früher von der Meinung ausging, dass das intermediär entstehende Epoxid genotoxische und karzinogene Wirkungen am Zielorgan, dem Knochenmark, ausübt, haben jüngere Arbeiten wahrscheinlich gemacht, dass Abbauprodukte des Katechols (Semichinon und Chinonverbindungen) eher für eine DNA-Schädigung in Frage kommen. Die Diskussion hierüber ist jedoch noch nicht abgeschlossen. Sicher ist, dass Benzol auch im Knochenmark, also dem Ort der Benzolschädigung, metabolisiert werden kann. So wurden nach Inkubation von Knochenmarkszellen mit Benzol eine Reihe oxidativer Metabolite identifiziert. Die Kenntnis der karzinogenen Wirkung von Benzol hat dazu geführt, dass man bemüht ist, die früher sehr weite Verwendung von Benzol nach Möglichkeit zu reduzieren. Dies trifft sowohl für seinen industriellen Gebrauch als für seine Verwendung als Lösungsmittel im chemischen Laboratorium zu. Für viele Zwecke einer früheren Verwendung

von Benzol als reines Lösungsmittel wird heute auf Toluol ausgewichen, denn ein entsprechendes Schädigungsmuster durch Toluol ist bislang nicht bekannt. Eine Möglichkeit biologischer Überwachung Benzol-exponierter ist gegeben durch die Analyse von Benzol in Blut oder Exhalationsluft, durch die Quantifizierung der Phenolmetabolite in Blut oder Urin oder durch die Fraktionierung organischer Sulfate aus dem Urin. Bei der Bestimmung der phenolischen Metabolite bzw. der Sulfate muss beachtet werden, dass diese auch ohne berufliche Benzolexposition bereits in bestimmter Menge vorkommen.

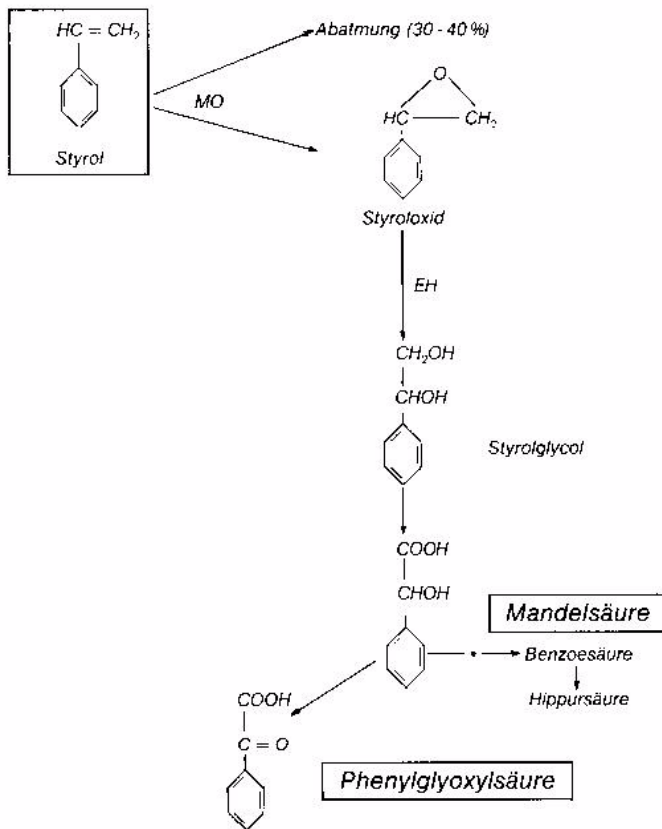
### 5.5.2 Toluol

Toluol ist ein aromatischer Kohlenwasserstoff, der in höheren Dosierungsbereichen uncharakteristische Vergiftungserscheinungen bewirkt. Höhere Expositionskonzentrationen verursachen prä-narkotische und narkotische Symptome.

Die von den Wirkungen des Benzols so unterschiedlich erscheinende geringe Toxizität des Toluols wird dadurch bedingt, dass das nach Resorption im Körper verbliebene Toluol nahezu vollständig zu Benzoesäure oxidiert wird. Circa 10-20% der Benzoesäure erscheinen in glucuronidierter Form im Harn, etwa 70% werden an Glycin gebunden und in Form von Hippursäure ausgeschieden. Eine Oxidation am aromatischen Kern von Toluol findet nur in einem sehr geringen Umfang (weit unter 1%) statt.

### 5.5.3 Styrol

Für die Bewertung der Toxikologie von Styrol sind in erster Linie die bei chronischer Belastung beschriebenen Auswirkungen von Bedeutung. Haut- und schleimhautreizende Wirkungen sind in verschiedenen Publikationen beschrieben worden, wobei Irritationen ab etwa 100 ppm möglich sind. Einige Autoren postulieren hepatotoxische Effekte von Styrol nach chronischer Exposition, was jedoch in den meisten neueren Untersuchungen bestritten wird. Wichtig sind Beeinträchtigungen zentralnervöser Funktionen (prä-narkotische Wirkung) im Zusammenhang mit chronischen Styrolexpositionen. Es liegen Erfahrungen sowohl bei experimentellen Laborexpositionen wie auch bei beruflich styrolexponierten Arbeitern vor. Der Metabolismus von Styrol (s. **Abb. 18**) führt über das in verschiedenen biologischen Systemen nachweisbare Styrolepoxid. Dieses wird über die Epoxidhydrolase und nachfolgende Oxidation der entstehenden alkoholischen Gruppen weiter abgebaut. Im Urin erscheinen in erster Linie Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure als quantifizierbare Metabolite.



**Abb. 18:** Biotransformation von Styrol MO = Monooxygenase EH = Epoxidhydrilase

Der Nachweis des Epoxids als metabolisches Zwischenprodukt von Styrol führte zu intensiven Untersuchungen über eine mögliche Karzinogenität der Substanz. In bakteriellen Mutagenitätstesten wurden sowohl Styrol als auch Styroloxid als positiv befundet. Andere Tests, z. T. unter Benutzung von Zellkulturen, führten zu unterschiedlichen Resultaten. Obwohl intensive tierexperimentelle Untersuchungen zum Nachweis einer möglichen Styrolkarzinogenität durchgeführt wurden, wurden auch hier keine eindeutigen Ergebnisse erhalten. Während bei Mäusen nach oraler Applikation hoher Dosen Lungentumoren gefunden wurden, war dies bei Ratten nicht der Fall. Aus diesen Daten können bislang noch keine validen Schlüsse gezogen werden. In epidemiologischen Studien konnte ebenfalls bisher kein karzinogenes Potenzial von Styrol (oder Styroloxid) nachgewiesen werden. Insgesamt lassen die vorliegenden Daten vermuten, dass Styrol für den Menschen nicht karzinogen ist.

Der Metabolismus von Styrol (s. **Abb. 18**) ist wichtig für biologische Überwachungsmaßnahmen. Nach dem heutigen Erkenntnisstand korreliert die Ausscheidung der Mandelsäure und Phenylglyoxyssäure am besten mit der externen Styrolbelastung. Der Metabolit Hippursäure ist für biologische Überwachungsmaßnahmen wegen seiner Unspezifität sehr viel schlechter verwertbar.

#### 5.5.4 Divinylbenzol

Technisches Divinylbenzol enthält sämtliche drei Isomerenformen, wobei das Metaisomer quantitativ überwiegt. Es wirkt reizend auf Haut und Schleimhäute. Die Substanz ist bislang noch wenig toxikologisch untersucht worden. In einigen biochemischen Arbeiten konnten metabolische Analogien zu Styrol aufgezeigt werden. Über mögliche karzinogene Wirkungen ist nichts bekannt.

### **5.5.5 Xylol**

Technisches Xylol ist ein Gemisch aus den Ortho-, Meta- und Para-Isomeren, wobei gewöhnlich das Meta-Isomer überwiegt. Ferner kann bis zu 15% Ethylbenzol hierin enthalten sein. Die überwiegende Verwendung von Xylol ist als Lösungsmittel. Xylol zeigt ähnliche Effekte auf den Organismus wie Toluol, jedoch wird generell die Toxizität des Xylol als etwas stärker gefunden. Dies dürfte dadurch zu erklären sein, dass Xylol sich bei gleicher Raumluftkonzentration im Organismus stärker anreichert als Toluol. Bei höheren Konzentrationen werden unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Nausea, Anorexie und Schleimhautreizungen berichtet. Noch Luftkonzentrationen von 200 ppm Xylol haben eine Reizwirkung auf Augen und die oberen Luftwege.

### **5.5.6 Ethylbenzol**

Ethylbenzol wird als Lösungsmittel und als Intermediat in der Styrolproduktion verwendet. Charakteristisch ist seine Reizwirkung auf die Haut, die unter den Benzolkohlenwasserstoffen bei Ethylbenzol am stärksten ist. Die akute Toxizität ist relativ gering.

In der Produktion von Ethylbenzol (je nach Verfahren) kann ein höher siedender Rückstand, der sog. Ethylbenzolerückstand, anfallen. Dieser besteht aus höher kondensierten Aromaten, die in Tierversuchen bei Mäusen nach Auftragen auf die Haut Tumoren hervorgerufen haben. Eine Exposition Beschäftigter gegenüber diesem karzinogenen Rückstand ist daher zu vermeiden. In jedem Falle ist die besondere Toxizität des Ethylbenzolerückstandes nicht durch Ethylbenzol bedingt. Reines Ethylbenzol steht nicht im Verdacht, karzinogen zu sein.

## **5.6 Polyzyklische Kohlenwasserstoffe**

Seitdem Pott im Jahre 1775 erkannte, dass der Skrotalkrebs der Schornsteinfeger auf die berufliche Einwirkung von Ruß zurückzuführen war, ist die Arbeitshygiene mit dem Problem der Krebserzeugung durch polyzyklische Kohlenwasserstoffe befasst. Die Problematik der Situation ergibt sich daraus, dass sowohl im umweltmedizinischen als auch im arbeitsmedizinischen Bereich polyzyklische Kohlenwasserstoffe so gut wie nie als einzelne chemische Individuen vorkommen, sondern in sehr komplexen, z.T. unübersehbaren Mischungen. Solche Mischungen entstehen, wenn organisches Material unter Sauerstoffmangel erhitzt oder verbrannt wird. Da hierbei Gemische von mehreren hundert bis zu über tausend verschiedener Stoffe entstehen, die sämtlich unterschiedliche biologische Wirkung haben, ist es derzeit noch nicht möglich, aus der Analyse weniger Einzelsubstanzen Aussagen über die insgesamt entstehende Größe des karzinogenen Potenzials zu machen. Experimentelle Arbeiten haben gezeigt, dass beim Einwirken mehrerer polyzyklischer Aromaten auf den Organismus sowohl reine Additivität als auch Synergismus (Potenzierung) und sogar Antagonismus der Wirkungen zu beobachten ist. Die Tumorentstehung beim Menschen auf Grund beruflichen Umgangs mit Aromatengemischen ist vor allem bei Teer und Kokereirohgasen statistisch erwiesen. Wichtige Beispiele für weitere Expositionsmöglichkeiten am Arbeitsplatz sind Ruße, Auspuffgase, gebrauchte Motoröle, Räucherrauch und Schneidöle. Die Exposition kann sowohl durch Hautkontakt (Entstehen von Hautkrebs) als auch durch Inhalation, ggf. auch durch perorale Aufnahme, erfolgen. Bei Inhalation von Gemischen polyzyklischer Aromaten ist in erster Linie das Entstehen von Lungen- und Bronchialkarzinomen zu erwarten; dies wird gestützt durch den Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und Bronchialkarzinom.

Neben reinen Kohlenwasserstoffen werden in Pyrolyseprodukten aus organischem Material auch Heterozyklen und Nitroaromaten gefunden. Die letzteren haben in der Vergangenheit eine verstärkte Beachtung gefunden. So wurde das stark mutagene 1-Nitropyren, das früher in Tonern von Fotokopiergeräten vorkam, nach der Erkennung des mutagenen Potenzials aus diesen entfernt. Sämtlichen karzinogenen aromatischen Kohlenwasserstoffen ist gemeinsam,

dass sie erst im Organismus durch Metabolisierung in die wirksamen ultimalen Karzinogene überführt werden.

## **5.7 Stickstoffhaltige Verbindungen: Amine, Amide, Nitroverbindungen**

Mit dem Aufkommen der chemischen Industrie, speziell der Farbenindustrie, hat die Produktion stickstoffhaltiger Verbindungen große Ausmaße erreicht. Die Entdeckung der beruflichen Karzinogenese durch beta-Naphthylamin und Benzidin hat der Krebsforschung insgesamt starke Impulse vermittelt. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Möglichkeit der Methämoglobinbildung, die sowohl durch anorganische Nitrite und Ester der salpetrigen Säure als auch durch Amino- und Nitroverbindungen provoziert wird.

### **5.7.1 Aliphatische Amine und Hydrazine**

Sekundäre Amine sind in der Lage, mit Nitrit unter geeigneten Reaktionsbedingungen n-Nitrosamine zu bilden. Nitrit ist in Spuren im Organismus (z.B. im Speichel) vorhanden und kann aus der Nahrung in den Körper gelangen. Zum Teil wurde die Nitrosaminbildung bei Bedingungen (saurer pH) gefunden, wie sie im Magen herrschen. N-Nitrosamine (Dialkylnitrosamine, Nitrosoalkylharnstoffe, Nitrosoalkylurethane) sind sehr stark karzinogen wirksame Verbindungen mit ausgeprägter Organotropie. Diese hängt von der Tierspezies sowie von Ort und Art der Applikation ab. Flüchtige aliphatische Amine (Methylamin, Ethylamin, Dimethylamin, Diethylamin) wirken durch ihren aufdringlichen fischartigen Geruch stark belästigend. n-Butylamin (1-Aminobutan) und Ethanolamin (Aminoethanol) wirken sehr stark reizend auf Haut und Schleimhäute.

Hydrazin findet im Laboratorium und Industrie für chemische Reaktionen Verwendung und dient ferner als hochenergetischer Raketentreibstoff. Es wirkt stark reizend auf Schleimhäute der Augen und der oberen Luftwege sowie auf die Haut. Es hat eine starke Hepatotoxizität, wirkt ferner hämolytisch und nephrotoxisch. Ausgedehnte Tierversuche mit inhalatorischer Exposition verschiedener Tierspezies sind durchgeführt worden, wobei insbesondere bei Exposition von Ratten gegenüber Hydrazin (1 und 5 ppm) eine dosisabhängige Häufung von Tumoren des Nasenraumes auffiel. Ferner traten Schilddrüsenkarzinome auf. Bei Mäusen (1 ppm) wurden Lungenadenome gefunden. Die Daten zeigen, dass Hydrazin bei inhalatorischer Applikation starke tumorauslösende Wirkungen hat. 1,1-Dimethylhydrazin und 1,2-Dimethylhydrazin zeigen in den vorliegenden toxikologischen Untersuchungen starke Analogien zu Hydrazin und werden in ihrem karzinogenen Potenzial ähnlich eingeschätzt.

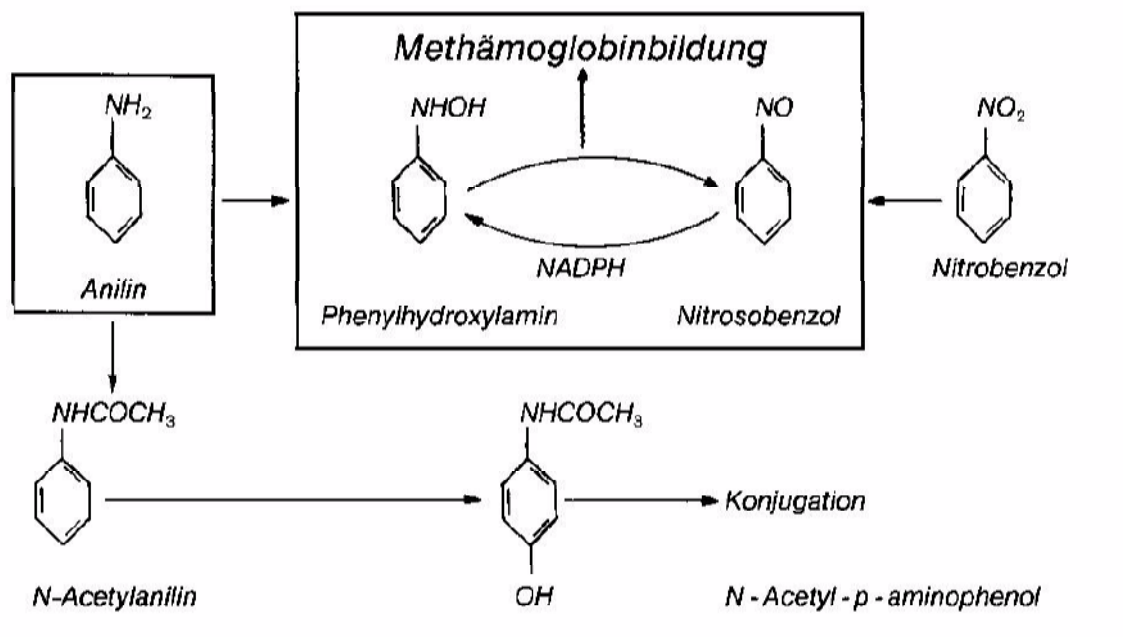
### **5.7.2 Aromatische Amine**

Langfristige Beobachtungen von beruflich gegenüber Benzidin und  $\beta$ -Naphthylamin Exponierten haben gezeigt, dass in diesem Personenkreis wesentlich häufiger als in der Gesamtbevölkerung Krebsneubildungen an den abführenden Harnwegen auftreten. Auch eine Reihe anderer aromatischer Amine ist krebserregend. Obwohl häufig vom »Anilin-Krebs« gesprochen wird, traten solche Tumoren bei chemisch reinem Anilin und alpha-Naphthylamin bisher nicht auf. Anilin muss also einer gesonderten Betrachtung unterzogen werden.

#### **Anilin**

Die toxische Wirkung von Anilin ist gekennzeichnet durch eine starke Methämoglobinbildung. Bei Industriearbeitern, die Kontakt mit Anilin hatten, ist dies schon lange bekannt. Wird Anilin mit Erythrozyten in vitro zusammengegeben, so tritt keine Methämoglobinbildung ein. Die Methämoglobinbildung wird hervorgerufen durch den in der

Leber gebildeten Metaboliten Phenylhydroxylamin, wobei in Gegenwart von Sauerstoff in einer »gekoppelten Oxidation« Ferro- in Ferrihämoglobin und Phenylhydroxylamin in Nitrobenzol transformiert wird (s. **Abb. 19**). Einzelheiten dieses Zyklus sind in den Lehrbüchern der Toxikologie beschrieben.



**Abb. 19:** Metabolismus von Anilin und Methämoglobinbildung

Die Grenzwertfestsetzung ist so angelegt, dass eine Erhöhung des Methämoglobinspiegels bei rein inhalatorischer Aufnahme vermieden wird. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass Anilin in deutlichem Ausmaß durch die Haut resorbiert werden kann. Beim Umgang mit Anilin ist Hautkontakt also unbedingt zu vermeiden. Fälle von überhöhter Exposition gegenüber Anilin, die in der Literatur beschrieben sind, zeigten Kopfschmerzen, Atemnot und Diarrhö sowie eine schwere Müdigkeit. Hinzu kamen die charakteristischen Zeichen der Methämoglobinzyanose.

Ausgedehnte Untersuchungen wurden zur Frage einer möglichen karzinogenen Wirkung von Anilin durchgeführt. Hierbei wurden unter hohen Anilindosen (bis zu 100 mg/kg täglich) bei männlichen Ratten Tumoren der Milz gefunden. Unter diesen Versuchsbedingungen kam es zu einem stark erhöhten Hämoglobinspiegel und einem vermehrten Erythrozytenumsatz. In der Milz tritt dabei eine vermehrte extramedulläre Hämatopoese auf. Dies führt zu morphologischen Milzveränderungen, die einer Tumorbildung im Tierexperiment vorausgehen. Die Pathogenese dieser Veränderungen ist derzeit nicht geklärt. In bakteriellen Testsystemen (im »Ames-Test«) zeigt Anilin unter normalen Versuchsansätzen keine mutagene Wirkung. Insgesamt sprechen die vorliegenden Befunde eher gegen ein nennenswertes Tumorrisiko durch Anilin am Arbeitsplatz.

### Einkernige aromatische Amine

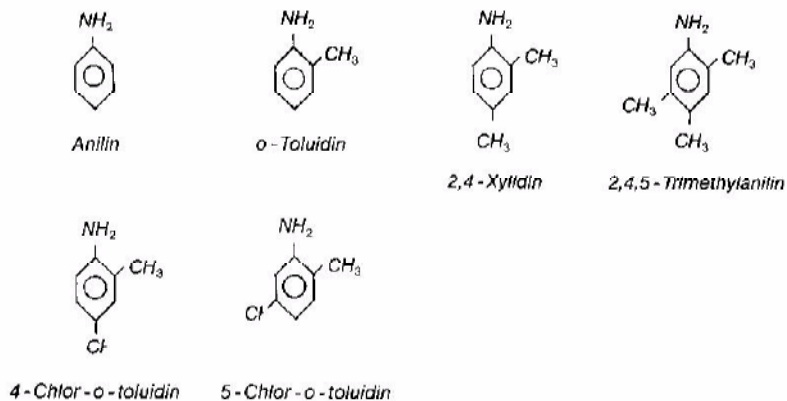
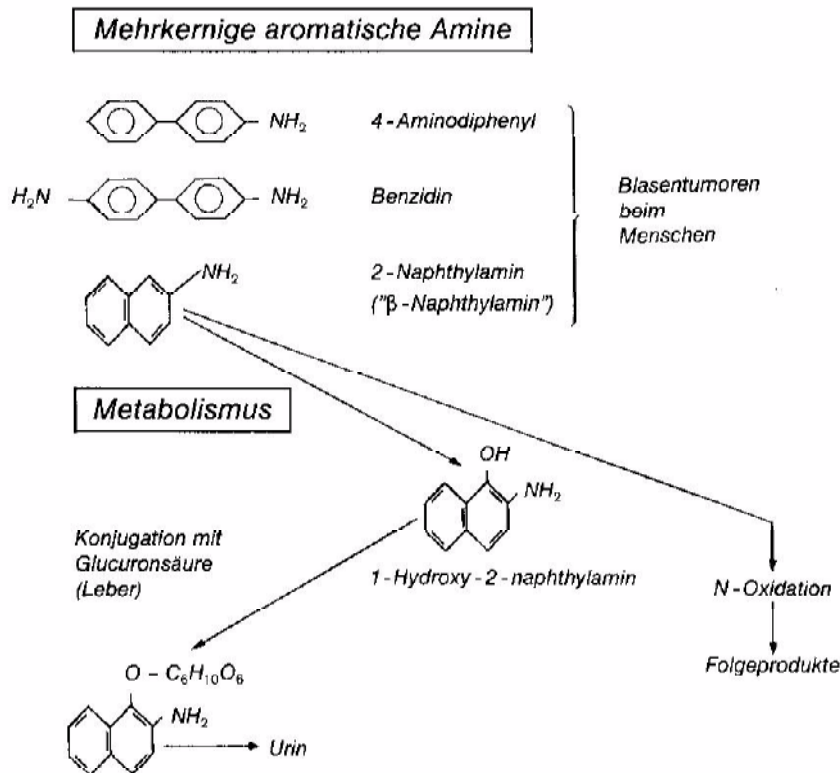


Abb. 20: Formeln wichtiger einkerniger aromatischer Amine

### 5.7.3 Mehrkernige aromatische Amine

Langjährige Beobachtungen an exponierten Arbeitnehmern haben gezeigt, dass die Stoffe 4-Aminodiphenyl, Benzidin und 2-Naphthylamin beim Menschen Blasen tumoren hervorrufen (s. **Abb. 21**). Die Karzinogenität dieser Stoffe wird gestützt durch Daten tierexperimenteller Untersuchungen, die interessante Speziesunterschiede zu Tage brachten: beim Hund rufen die genannten drei aromatischen Amine, ebenso wie beim Menschen, Harnblasen tumoren hervor; bei der Ratte jedoch werden nach Gabe von 4-Aminodiphenyl und Benzidin Tumoren der Leber beobachtet. Diese Unterschiede in der Organotropie aromatischer Amine werden auf Unterschiede im Konjugationsverhalten der Fremdstoffe bei verschiedenen Spezies zurückgeführt. Dies bekräftigt die Auffassung, dass das Auffinden experimenteller Lebertumoren bei Nagetieren (zumal bei der Ratte) ein mögliches Indiz für Tumorbildungen an extrahepatischen Organen anderer Spezies sein kann.

Beispielhaft ist in **Abb. 21** der Metabolismus von 2-Naphthylamin (beta-Naphthylamin) dargestellt. Die Substanz wird in der Leber hydroxyliert und anschließend mit Glucuronsäure konjugiert; dieses Konjugationsprodukt wird im Urin ausgeschieden. Auf die biologisch wichtigen N-Oxidationsprodukte wird weiter unten eingegangen.



**Abb.21:** Kanzerogene mehrkernige Amine und Metabolismus von 2-Naphthylamin

4-Aminodiphenyl wurde früher in großem Maßstab als Farbstoffintermediat und als Antioxidans in der Gummiindustrie benutzt. Für diese Zwecke wird es heute nicht mehr verwendet.

Benzidin wird auch heute noch in größerem Maßstab industriell verwendet. Ferner dient es als Laboratoriumsreagenz (»Benzidinprobe«). Die Assoziation mit dem Entstehen von Blasenkrebs beim Menschen steht außer Frage.

1- und 2-Naphthylamin: 1-Naphthylamin wird als Intermediat in der Farbstoffherstellung verwendet. Eindeutige tierexperimentelle Hinweise auf eine karzinogene Wirkung konnten bisher nicht erbracht werden. In der Literatur finden sich jedoch einige Fälle von Blasenkrebs dokumentiert nach Exposition gegenüber 1-Naphthylamin. Da kommerzielles 1-Naphthylamin mit 4-10% 2-Naphthylamin verunreinigt sein kann, konnte bisher nicht entschieden werden, ob chemisch reines 1-Naphthylamin tatsächlich ohne jede kanzerogene Potenz ist. 2-Naphthylamin (β-Naphthylamin) gilt als sehr starkes Kanzerogen sowohl im Tierversuch (s.o.) als auch beim Menschen. Nach Bekanntwerden seiner kanzerogenen Wirkung ist der industrielle Gebrauch von 2-Naphthylamin sehr stark eingeschränkt worden. Es wird jedoch auch heute noch verschiedentlich verwendet. Bezüglich weiterer Einzelheiten der Wirkungsweise karzinogener aromatischer Amine sei auf einschlägige Übersichten verwiesen.

N-Oxidationsprodukte aromatischer Amine: In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass der Metabolismus aromatischer Amine nicht nur über eine Oxidation des zugrundeliegenden Kohlenstoffringsystems erfolgt (s. **Abb. 22**). Vielmehr wurde eine Anzahl von Möglichkeiten gefunden, bei denen das Aminstickstoffatom am Metabolismus beteiligt ist. Abbildung 24 gibt eine Zusammenfassung wichtiger Reaktionsmöglichkeiten wieder. Die Bildung von Hydroxylamin und Nitroverbindungen wurde bereits im Rahmen des Mechanismus der Methämoglobinestehung bei Einwirkung aromatischer Amine erwähnt. Auf verschiedenen



Beim Umgang mit Dimethylformamid (DMF) erfolgt die Aufnahme in den Organismus durch Inhalation und durch Hautresorption. Es wurden gastrointestinale Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Magenschmerzen, Durchfall oder Obstipation) beschrieben. Darüber hinaus zeigen Erfahrungen mit diesem Arbeitsstoff, dass es zu Leberfunktionsstörungen kommen kann.

Mehrfach wurde eine Alkoholunverträglichkeit bei Exposition gegenüber Dimethylformamid beschrieben. Tierexperimentelle Untersuchungen weisen auf eine nicht kompetitive Hemmung des Ethanolabbaus durch die Alkoholdehydrogenase in Gegenwart von Dimethylformamid hin. Wichtig beim Umgang mit Dimethylformamid ist die Vermeidung eines direkten Hautkontaktes durch technische und persönliche Schutzmaßnahmen, da die Möglichkeit der Hautresorption als sehr hoch eingeschätzt werden muss.

### **5.7.5 Nitroverbindungen**

Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass Nitroreduktasen Nitrogruppen in organischen Molekülen über verschiedene Zwischenstufen zu reduzieren vermögen. In einer Reihe von Fällen haben eingehende Untersuchungen erwiesen, dass daher Nitroverbindungen ähnliche biologische Wirkungen hervorrufen können wie entsprechende AminoVerbindungen. Dies gilt insbesondere für die Entstehung von Methämoglobin.

Bei Verbrennungsprozessen kann eine Reihe kondensierter Nitroaromaten entstehen. Diesen wird z.T. ein erhebliches krebserzeugendes Potenzial zugeschrieben. Das Beispiel der Nitropyrene wurde bereits erwähnt.

Nitrobenzol findet Anwendung als Zwischenprodukt in der Synthese aromatischer Amine, in Politurenmischungen und als Lösungsmittel. Geringgradige Expositionen sollen relativ häufig vorkommen, wobei jedoch meist keine ernsthaften Vergiftungsfälle beobachtet werden. Die wohl wichtigste biologische Wirkung von Nitrobenzol liegt in der Umwandlung von Hämoglobin in Methämoglobin. Bei chronischen Formen der Nitrobenzolvergiftung können Anämien beobachtet werden, aber auch unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Übelsein und Erbrechen.

Nitrobenzol kann durch die Haut resorbiert werden.

Trinitrotoluol (TNT) findet zur Herstellung von Sprengstoffen Verwendung. Auch bei Exposition gegenüber Trinitrotoluol ist die Ausbildung des Methämoglobinämie-Syndroms bekannt. Die ältere Literatur berichtet ferner über Dermatiden, gastritische Symptome und Leberschädigungen sowie aplastische Anämien als mögliche Folgen erhöhter TNT-Exposition. Ferner wurde über vasomotorische Störungen berichtet. In Ländern, in denen der hereditäre Glukose-6-phosphatdehydrogenasemangel häufiger vorkommt (Mittelmeerländer), wurde vermehrt über das Auftreten hämolytischer Episoden bei TNT-Arbeitern berichtet.

Nitropropane: Bei der Nitrierung von Propan entsteht 2-Nitropropan und 1-Nitropropan neben geringeren Mengen an Nitroethan und Nitromethan. 2-Nitropropan wird in industriellen Lösungsmitteln verwendet. Technische Produkte von 1-Nitropropan sind in der Regel maßgeblich mit 2-Nitropropan verunreinigt. 1-Nitropropan besitzt bei höheren Konzentrationen Reizwirkungen, es ist leberschädigend und zwar stärker als Nitroethan und Nitromethan. 2-Nitropropan hat in Tierversuchen bei Inhalation von 100 und 200 ppm bei Ratten zur Entwicklung von Lebertumoren geführt. Ferner wurde in bakteriellen Testsystemen eine Mutagenität von 2-Nitropropan festgestellt. Reines 1-Nitropropan steht bislang nicht in dem Verdacht, karzinogen wirksam zu sein.

## **5.8 Phenole und Chinone**

Da phenolische Stoffe meist einen niedrigen Dampfdruck besitzen, ist die Gefahr einer inhalatorischen Vergiftung durch solche Stoffe relativ gering. Höher ist jedoch die Gefahr bei Hautkontakt einzuschätzen. Im Vordergrund stehen hierbei lokale Reiz- und Ätzerscheinungen durch die Grundsubstanz Phenol selbst. Bei Einwirkung höherer Dosen von Phenol fand sich im Tierexperiment eine Schädigung von Lungen, Herz, Leber und Nieren. Manifeste Vergiftungen beim Menschen wurden früher beim Gebrauch von Phenol als Antiseptikum in der Chirurgie beobachtet.

Von den Chinonen hat insbesondere das para-Benzochinon arbeitsmedizinische Bedeutung erlangt. Auch diese Substanz verursacht Haut- und Schleimhautreizungen. Besonders charakteristisch sind jedoch die durch Benzochinon hervorgerufenen Hornhautschädigungen des Auges. Benzochinon wird vom Epithel des Auges resorbiert und wirkt, dank seiner chemischen Reaktivität, schädigend auf die Hornhaut des Auges ein. Es führt neben unspezifischen Reizwirkungen an Bindehaut und Hornhaut zu Verfärbungen in bräunlichen Farbtönen. Neben Trübungen der Hornhaut können Verformungen zu einem Astigmatismus führen. Epitheldefekte führen zu Infektionen und Hornhautgeschwüren (Ulcus serpens). Ein Verlust des Sehvermögens kann die Folge sein.

Semester der letzten Bearbeitung:

**SS 2005**