

Umweltnoxen auf dem Prüfstand: Wie schädlich sind Acrylamid und Phthalate (Weichmacher)?

Am 19. März 2005 fand die dritte gemeinsame Fortbildungsveranstaltung der Sektionen Hygiene und Umweltmedizin sowie Öffentliches Gesundheitswesen in Bad Nauheim statt. Diesmal standen die Umweltnoxen Acrylamid und Phthalate auf dem Programm – nach „Elektromagnetische Felder“ 2003¹ und „Umwelt und Allergie“ 2004².

Sowohl Acrylamid als auch die Phthalate hatten in den letzten Jahren zu großer öffentlicher Aufmerksamkeit und Sorge geführt, betonte Professor Dr. Thomas Eikmann, Hygieneinstitut der Universität Gießen in seiner Einführung. Die Schlagzeilen lauteten beispielsweise: „Acrylamid in der Nahrung – Krebs aus Deutschen Landen“ oder „Phthalate: Unfruchtbar durch Weichmacher“. Phthalate werden in großem Maßstab synthetisiert (Weltjahresproduktion ca. 2 Millionen Tonnen) und in vielen Bereichen als Weichmacher eingesetzt. Demgegenüber entsteht Acrylamid bei der Erhitzung von stärkereichen Lebensmitteln in Anwesenheit von bestimmten Aminosäuren (z.B. Asparaginsäure) – auch zu Hause. Höchste Belastungen wurden beispielsweise in Kartoffelchips, Pommes frites aber auch in Bratkartoffeln und Keksen, Frühstückscerealien etc. gefunden. Nachdem inzwischen neue Daten zur Toxikologie aber auch einige Daten zur Exposition vorliegen, soll jetzt der aktuelle Wissensstand referiert und eine Bewertung der Gefährdung abgeleitet werden.

Hohe innere Belastung an Acrylamid und Weichmachern in der Bevölkerung

PD Dr. Ursel Heudorf, Stadtgesundheitsamt Frankfurt am Main referierte zu „Aktuelle innere Belastung mit Acrylamid und Phthalaten in der Allgemeinbevölkerung“ Sie konnte dabei zahlreiche Ergeb-

nisse aus der Arbeitsgruppe von Professor Jürgen Angerer, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg referieren. Das im wesentlichen mit der Nahrung aufgenommene Acrylamid bildet Addukte an Hämoglobin oder auch an DNA, es kann aber auch als Acrylamid-Merkaptursäure im Urin ausgeschieden werden. Als der toxikologisch bedeutsamere Metabolismus wird der oxidative Abbau zu Glycidamid und die entsprechenden Addukte bzw. Mercaptursäuren bewertet. Der durchschnittliche Acrylamid-Hämoglobinaddukt-Spiegel (AAV) liegt bei ca. 20 pmol/g Globin. Hieraus kann eine tägliche Aufnahme von etwa 60 µg für Erwachsene abgeschätzt werden. Bei Zugrundelegung einer krebsauslösenden Wirkung (siehe auch Beitrag Professor Schrenk) und einem Unit Risk von 1-6/100.000 (d.h. Zufuhr von 1 µg/Tag bedeutet ein Krebsrisiko von 1-6 pro 100.000) würde dies ein erhebliches Krebsrisiko für die Bevölkerung bedeuten. Der entsprechende Glycidamid-Adduktspiegel (GAV) liegt im gleichen Bereich. Mit neuen Analysemethoden wurde kürzlich erstmals die Ausscheidung von Acrylamid-Merkaptursäure (AAMA) im Urin untersucht: lagen die Konzentrationen zunächst bei 3-338 µg/l, konnten sie durch eine einmalige acrylamidreiche Mahlzeit (z.B. Pommes und Bratkartoffeln) auf das zehnfache des „Normalen“ erhöht und durch eine mehrtägige acrylamidarmer Ernährung auf 3-17 µg/l reduziert werden. In allen Untersuchungen hatten Raucher vierfach höhere Belastungen (Addukte oder Mercaptursäureausscheidung) als Nichtraucher, ein Befund, der in der Diskussion zu Acrylamid in aller Regel nicht erwähnt wird.

Auch zur Phthalatbelastung der Allgemeinbevölkerung konnte sie über Daten aus der Erlangener Arbeitsgruppe

berichten, aus Studien mit Erwachsenen, aus einer Kindergartenstudie sowie aus dem Umweltsurvey mit Kindern im Alter von 6-14 Jahren. Auf dieser Datenbasis hat die Kommission Human-Biomonitoring Referenzwerte für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet, die in Kürze publiziert werden. Demnach liegt die derzeitige Belastung mit DEHP (Diethylhexylphthalat) in einem nicht geringen Teil der Allgemeinbevölkerung (ca. 10 %) über den publizierten Werten für die tolerierbare Zufuhr. Die Hauptzufuhr erfolgt offenbar über die Nahrung, die Studien erbrachten keinen Hinweis auf eine relevante Aufnahme an DEHP durch Hausstaub (z.B. PVC-haltiger Boden) oder durch die Luft. Biomonitoring-Untersuchungen an Frühgeborenen oder an Dialysepatienten konnten aber zeigen, daß phthalathaltige Weich-PVC-Infusionsschläuche zu einer erheblichen Phthalatbelastung führen können. Dieses Problem ist erkannt und kann durch Umstellung auf andere Materialien gelöst werden.

Neubewertung der Phthalate nötig – Kanzerogenität aus dem Tierversuch offenbar nicht auf den Mensch übertragbar

Professor Dr. Volker Mersch-Sundermann, Institut für Umwelt- und Innenraumtoxikologie, Universität Gießen, referierte über aktuelle Erkenntnisse zur „Toxikologie der Phthalate“. Er konnte sich auf eine Fülle von Publikationen stützen. Die Wirkungen der Phthalate treten nach Bindung an PPAR α -Rezeptoren und eine anschließende Peroxisomen-Proliferation mit einer Veränderung des peroxisomalen Fettstoffwechsels auf. Beobachtet werden dann Erhöhung der DNA- und Cytochromsynthese, Steigerung der Mitoserate, Supprimierung des gesteuerten Zelltods, Störung der

¹ *Elektromagnetische Felder – Frage möglicher Auswirkungen auf die Gesundheit. Hessisches Ärzteblatt (2003) 64: 237-238.*

² *Umwelt und Allergie. Hessisches Ärzteblatt (2004) 65: 342-343.*

Zellkommunikation, Lebervergrößerung und Tumorinduktion. Dabei schädigen die Phthalate die DNA selbst nicht, sind also keine Krebs-Initiatoren. Da dieser spezifische Rezeptor jedoch bei Primaten und beim Menschen nur in erheblich geringerer Konzentration als bei Nagern nachgewiesen werden kann, wird inzwischen die Übertragbarkeit der Effekte aus den Tierversuchen an Nagern auf den Menschen nicht mehr gesehen. In der internationalen aktuellen Bewertung werden Phthalate als krebs-erzeugend beim Tier eingestuft, aber nicht beim Menschen.

Der Mechanismus der Reproduktionstoxizität scheint demgegenüber von dem peroxisomenproliferierenden Rezeptor unabhängig, aber sehr stark abhängig zu sein von der Entwicklung – mit einer besonders vulnerablen pränatalen Phase. In einer Dreigenerationen-Studie bei Ratten lag der NOAEL (no observed adverse effect level) bei 4,8 mg DEHP/kg KG und Tag. Das heißt, es besteht ein mehrhundertfacher Sicherheitsabstand zwischen dieser Belastung und der Exposition beim Menschen. Professor Mersch-Sundermann forderte eine Neubewertung der TDI-Werte (tolerable daily intake) auf der Grundlage dieser neuen Erkenntnisse, stellte aber gleichzeitig die Frage nach den Risiken der Fibrate. Diese wirken in gleicher Weise als Peroxisomen-Proliferatoren und sie werden in viel höheren Dosierungen therapeutisch breit eingesetzt. Aus den vorliegenden experimentellen Daten kann die Forderung nach Total-Verbot der Phthalate nicht abgeleitet werden, so Professor Eikmann, der auch unter Hinweis auf die PCBs vor schnellen politischen Maßnahmen warnte. Es müsse verhindert werden, daß „wieder das vermeintlich Schlechte durch den Belzebub ausgetrieben“ werde.

Studie aus Gießen untersucht Phthalatbelastung und männliche Infertilität

PD Dr. Caroline Herr, Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Universität Gießen, stellte vorläufige Ergebnisse aus einer größeren Studie zur „Phthalat-Exposition und männliche Fertilitätsparameter“ vor. Diese wird derzeit in ihrem Institut, in Zusammenarbeit mit dem

Zentrum für Dermatologie und Andrologie, Gießen, und der Universität Erlangen durchgeführt. Dabei wird folgenden Fragen nachgegangen:

- Zusammenhang zwischen innerer Phthalatexposition und Ernährungs- und Lebensgewohnheiten
- Inter/intraindividuelle Schwankungen der inneren Phthalatexposition
- Zusammenhang zwischen innerer Phthalatexposition und Fertilitätsparametern.

Erste Ergebnisse bei 115 umfassend untersuchten Männern zeigen, daß die innere Phthalatbelastung der Teilnehmer nicht über der Belastung der Allgemeinbevölkerung liegt. In Wiederholungsuntersuchungen war bei zwei Drittel der Untersuchten die innere Phthalatbelastung relativ konstant, ein Drittel wies jedoch weiter auseinanderliegende Werte auf. Es stellte sich bisher eine Tendenz zur Abnahme normalgeformter Spermien bei höherer Phthalatbelastung heraus. PD Dr. Caroline Herr betonte jedoch, daß dieses Ergebnis vorläufig ist und durch weitere Untersuchungen abgesichert werden müsse.

Auch Acrylamid offenbar weniger toxisch als früher beschrieben – Forschungen zu möglichen Wirkmechanismen gefordert

Zum Abschluß berichtete Professor Dr. Dieter Schrenk, Institut für Lebensmittelchemie und Umwelttoxikologie der Universität Kaiserslautern über Aktuelles zur „Toxikologie von Acrylamid“. Er griff das bereits im ersten Referat genannte Unit Risk auf – allerdings ist die Kanzerogenität und Genotoxizität bisher ausschließlich im Tierversuch bzw. in Zellkulturen bestätigt. Im Tierversuch waren verschiedene Tumore durch Acrylamid hervorgerufen worden, aber zumeist solche, die beim Menschen nicht auftreten (z.B. Mesotheliom des Scrotums bei der Maus). Auffälligerweise kam es nicht zur Tumorbildung in den Organen, in denen die höchsten Acrylamidkonzentrationen gemessen werden wie z.B. der Leber. Die IARC und die US-EPA stuften deswegen Acrylamid als krebs-erzeugend beim Tier ein und „wahrscheinlich humankarzinogen“. Allerdings konnten in arbeitsmedizinischen Untersuchungen bei hochbelasteten Ar-

beitern bislang keine Hinweise auf eine krebsauslösende Wirkung gefunden werden. Professor Schrenk kritisierte vor diesem Hintergrund das Unit Risk-Konzept als weder realistisch noch verifizierbar. Angesichts der großen Unsicherheiten bei der Extrapolation von Tierversuchsdaten mit sehr hoher Belastung auf die Exposition des Menschen warnte er vor Berechnungen zu möglichen Krebsstoten anhand der derzeitigen Exposition und forderte Untersuchungen zum Mechanismus der Wirkung – wie z.B. bei den Phthalaten. Die neurotoxische Wirkung von Acrylamid beim Menschen in hohen Dosen ist bewiesen, eine kanzerogene Wirkung aber nicht. Auch bei Acrylamid ist also – wie bei den Phthalaten – eine Neubewertung des Risikos für die Bevölkerung anhand der toxikologischen Daten und der inzwischen recht gut bekannten Exposition notwendig.

Dr. Markus Schimmelpfennig, Gesundheitsamt Kassel, dankte den Referenten für ihre Vorträge, die der häufig geübten politischen Panikmache ein ausgewogenes Abwägen entgegengesetzten. Aus verschiedenen Gründen werden Probleme in der Öffentlichkeit häufig vergrößert, u.a. auch um Mittel für Untersuchungen zu erhalten. Auch wenn die Wissenschaft in manchen Fragen noch keine klaren Antworten zu den exakten Risiken geben kann, kann festgestellt werden, daß das Risiko nicht groß sein kann. Aus pragmatischen Gründen ist gleichwohl eine vernünftige Expositions-minderung nach dem ALARA-Prinzip angesagt: as low as reasonable achievable.

Die Vorträge sind auf der Homepage des Instituts für Innenraumtoxikologie der Universität Gießen eingestellt: www.uniklinikum-giessen.de/toxi

*Ursel Heudorf, Rolf Tefßmann
Ausschuß Umwelt und Medizin
Landesärztekammer Hessen*

Schlüsselwörter

Phthalate – Weichmacher – Acrylamid
– Exposition – Toxikologie – Human-
Biomonitoring