

1

Metalle

Andrea Hartwig

1.1

Allgemeine Aspekte

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

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

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

1.1.1

Toxische Wirkungen von Metallverbindungen unter besonderer Berücksichtigung der Kanzerogenität

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

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

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

Tab. 1.1 Klassifikationen ausgewählter kanzerogener Metalle und ihrer Verbindungen.

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

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

1.1.2

Wirkungsmechanismen kanzerogener Metallverbindungen

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

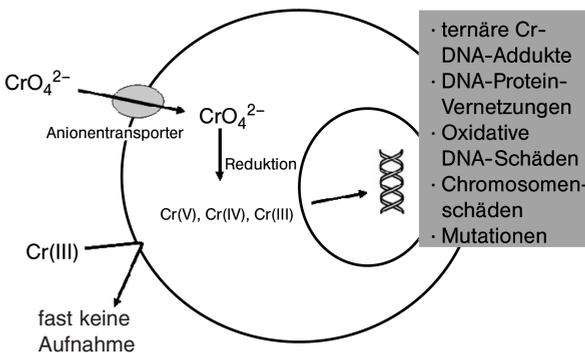


Abb. 1.1 Aufnahme und Genotoxizität von Chromverbindungen.

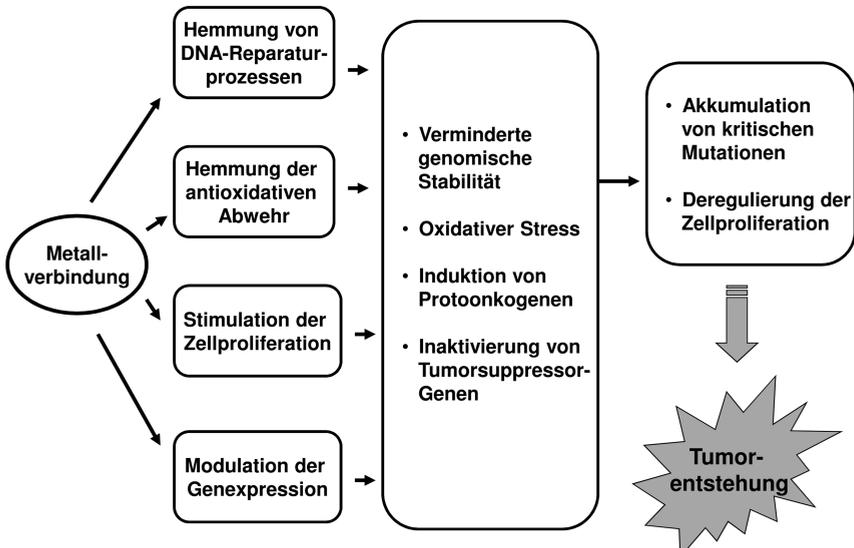


Abb. 1.2 Wesentliche Mechanismen der Metall-induzierten Kanzerogenese (modifiziert aus [1]).

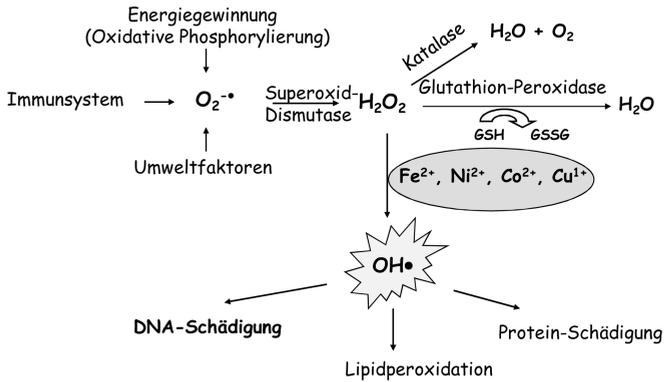


Abb. 1.3 Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies durch endogene und exogene Faktoren, zelluläre Schutzmechanismen und die Rolle von Übergangsmetallionen (aus [3]).

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

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

1.1.3

Bioverfügbarkeit als zentraler Aspekt der speziesabhängigen Wirkungen

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

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

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

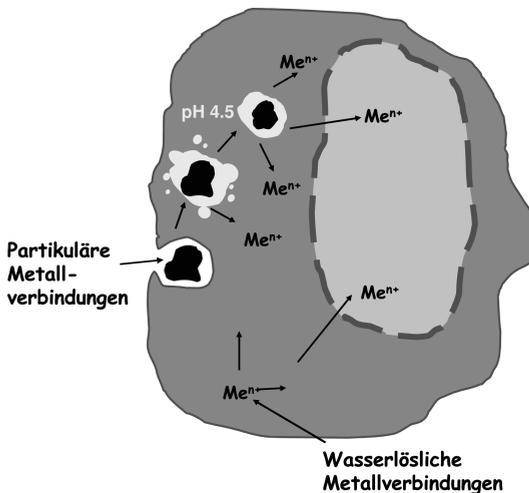


Abb. 1.4 Schematische Darstellung der Aufnahme und intrazellulären Verteilung partikulärer und wasserlöslicher Metallverbindungen; besonders gut ist dies für Nickelverbindungen untersucht (aus [3]).

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

1.2

Toxikologie ausgewählter Metallverbindungen

1.2.1

Aluminium

1.2.1.1 Vorkommen und relevante Expositionen

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

1.2.1.2 Toxische Wirkungen

Nach hoher inhalativer Exposition gegenüber Aluminium-haltigen Stäuben und Schweißrauchen wurden Lungenfibrosen und obstruktive Atemwegserkrankungen beobachtet. Toxische Wirkungen des Aluminiums umfassen darüber hinaus Interaktionen mit dem Phosphat- und Calciumstoffwechsel mit der Folge der Reduktion der Knochenfestigkeit, neurotoxischer Wirkungen sowie embryotoxischer Effekte im Tierversuch. Da die Bioverfügbarkeit von Aluminium nach oraler Aufnahme maximal 1% beträgt, manifestierten sich toxische Effekte bei beruflich nicht exponierten Personen hauptsächlich bei Dialysepatienten, die gegenüber hohen Konzentrationen von Aluminium im Dialysewasser, durch die therapeutische Gabe von Aluminiumhydroxid und/oder nach der Einnahme

von Antacida ($>1000 \text{ mg Al Tag}^{-1}$) exponiert waren. Hier traten Mineralisierungsstörungen der Knochen, Anämie und Hirnschädigungen auf (Dialyse-Enzephalopathie). Ein vielfach postulierter Zusammenhang zwischen Aluminiumexposition und dem Auftreten von Alzheimer-Erkrankungen konnte auch bei hochexponierten Personen nicht manifestiert werden, da sich die neuropathologischen Veränderungen deutlich unterscheiden. Dennoch gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass Aluminium die Blut-Hirnschranke passieren kann und in höheren Konzentrationen neurotoxisch wirkt; die genaue Ursache ist unklar, diskutierte Mechanismen sind oxidativer Stress, Entzündungsprozesse oder die Hemmung des Abbaus von Amyloidpeptiden.

1.2.1.3 Grenzwerte und Einstufungen

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

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

1.2.2

Antimon

1.2.2.1 Vorkommen und relevante Expositionen

Antimon gehört zu den seltenen Elementen, ist aber aufgrund anthropogener Aktivitäten ubiquitär vorhanden. Es zählt wie Arsen zu den Halbmetallen und kommt hauptsächlich in Form von Sulfiden und Oxiden in den Oxidationsstufen -3 , 0 , $+3$ und $+5$ vor, wobei $+3$ die dominierende Oxidationsstufe ist. Durch den vielfältigen Einsatz von Antimon z. B. als Asbestersatz in Bremsbelägen, als Flammschutzmittel in Textilien, Kunststoffen und Papier, als Katalysator in Kunststoffen und als Pigment ist Antimon in der Umwelt weit verbreitet, vorwiegend als Sb_2O_3 . Die Gehalte in Lebensmitteln sind gering; quantitativ bedeu-

tender kann die Migration von Antimon aus Verpackungsmaterialien wie z. B. PET sein.

1.2.2.2 Toxische Wirkungen

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

1.2.2.3 Grenzwerte und Einstufungen

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

1.2.3

Arsen

1.2.3.1 Vorkommen und relevante Expositionen

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

schreiten die Trinkwassergehalte nur selten $10 \mu\text{g l}^{-1}$; in einigen Mineralwässern wurden aber Werte von bis zu $45 \mu\text{g l}^{-1}$ nachgewiesen. Der Hauptteil des über die Nahrung aufgenommenen Arsens stammt in Deutschland aus Fisch und Fischprodukten, in denen Arsen vorwiegend in Form von Arsenobetain und Arsenocholin vorliegt. Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren auch Arsenolipide in Fischölen identifiziert. Weiterhin relevant sind Braun- und Rotalgen, in denen mehr als 100mg kg^{-1} Trockengewicht Arsenozucker nachgewiesen wurden. Die kommerzielle Verwendung von Arsen ist in der Bundesrepublik Deutschland inzwischen auf die Halbleiterfertigung beschränkt; international wird es bei der Laugenreinigung im Rahmen der Zinkgewinnung, in Holzschutzmitteln, in Pflanzenbehandlungsmitteln, in der Glas- und Keramikindustrie sowie als Bestandteil von Nicht-Eisenmetalllegierungen eingesetzt.

1.2.3.2 Toxische Wirkungen

Werden längerfristig erhöhte Mengen an Arsen oder seinen anorganischen Verbindungen entweder inhalativ oder oral (z. B. über das Trinkwasser) aufgenommen, ist dies mit einer Reihe von toxischen Wirkungen verbunden. So treten vermehrt Schädigungen des peripheren und zentralen Nervensystems, des Atemtraktes, der Haut, der Leber und der peripheren Blutgefäße auf; letzteres ist Ursache für die sogenannte „Blackfoot Disease“ in Taiwan. Im Gegensatz zu den meisten anderen Metallverbindungen ist die kanzerogene Wirkung von Arsenverbindungen wesentlich klarer beim Menschen als im Tierversuch belegt. So wurden nach inhalativer Arsenbelastung in mehreren epidemiologischen Studien vermehrt Tumoren des Respirationstraktes beobachtet; der erhöhte Gehalt von Arsen in Trinkwasser ist mit dem gehäuften Auftreten von Hautkrebs, aber auch von Lungen-, Blasen- und Leberkrebs verbunden. Arsen(V) wird zunächst zu dem toxischeren Arsen(III) reduziert, bevor es in der Leber biomethyliert wird. Hier werden aus Arsenit jeweils drei- und fünfwertige mono- und dimethylierte Arsenspezies in Form von monomethylarsoniger Säure (MMA(III)), dimethylarsiniger Säure (DMA(III)), Monomethylarsonsäure (MMA(V)) und Dimethylarsinsäure (DMA(V)) gebildet. Unklar ist die Bedeutung dieser Biomethylierung für die Krebsentstehung. Galt diese Methylierung bis vor einigen Jahren noch als Detoxifizierung, zeigen Forschungsergebnisse der letzten Jahre, dass insbesondere die dreiwertigen methylierten Metaboliten eine erhöhte Toxizität und auch Genotoxizität im Vergleich zu Arsenit aufweisen. Bezüglich der kanzerogenen Wirkungen sind neben der Induktion oxidativer DNA-Schäden eher indirekte Mechanismen von Bedeutung, insbesondere die Hemmung von DNA-Reparaturprozessen, sowie Beeinflussungen von DNA-Methylierungsmustern mit der Folge von veränderten Genexpressionsmustern von Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen und genomischer Instabilität. Bezüglich der organischen Arsenverbindungen gelten Arsenobetain und Arsenocholin als toxikologisch unbedenklich, wohingegen eine toxikologische Bewertung von Arsenozuckern und Arsenolipiden noch aussteht.

1.2.3.3 Grenzwerte und Einstufungen

Sowohl von der Weltgesundheitsorganisation, der amerikanischen EPA als auch durch die Trinkwasserverordnung wurde ein Trinkwassergrenzwert von $10 \mu\text{g Arsen l}^{-1}$ festgelegt. Seit 1.1. 2006 gilt dieser Wert auch für natürliche Mineral- und Tafelwässer; Wasser zur Zubereitung von Säuglingsnahrung darf $5 \mu\text{g l}^{-1}$ nicht überschreiten (MTVO). Der von der WHO/JECFA 1989 aufgestellte PTWI-Wert beträgt $7 \mu\text{g Arsen kg}^{-1} \text{ Körpergewicht Woche}^{-1}$, die „Oral reference dose“ (RfD) der EPA von 1999 $0,3 \mu\text{g anorganisches Arsen kg}^{-1} \text{ Körpergewicht Tag}^{-1}$. IARC und MAK-Kommission stuften Arsen und seine anorganischen Verbindungen in die Kanzerogenitätskategorie 1 ein. Der Biologische Leitwert der MAK-Kommission liegt bei $50 \mu\text{g l}^{-1}$ Urin.

1.2.4

Blei

1.2.4.1 Vorkommen und relevante Expositionen

Blei ist ubiquitär in der Umwelt verbreitet und kommt in den Oxidationsstufen 0, +2 und +4 sowie hauptsächlich als Bleisulfid vor. Verwendet wird Blei u.a. zur Herstellung von Batterien und Akkumulatoren, zur Herstellung von Rohren und Kabelummantelungen sowie als Farbpigment (Bleiweiß, Mennige). Insbesondere der Einsatz von Tetramethylblei und Tetraethylblei in Kraftstoffen führte auch in der beruflich nicht exponierten Allgemeinbevölkerung zu vergleichsweise hohen Konzentrationen an Blei im Blut (s.u.). Besonders in der Nähe stark befahrener Straßen waren auch die dort angebauten Lebensmittel wie Blattsalate bleibelastet. Weitere wesentliche Expositionen können über das Trinkwasser resultieren, wenn in Altbauten noch (inzwischen nicht mehr verwendete) Bleirohre vorhanden sind. Durch das Abblättern bleihaltiger Anstrichfarben, die dann oftmals von Kindern mit dem Staub oral aufgenommen werden, können sogar akute Bleivergiftungen auftreten; auch wenn Bleifarben im Wohnraum bereits seit 1971 nicht mehr verwendet werden dürfen, kann dies in unsanierten Häusern noch ein Problem darstellen. Typische Bleikonzentrationen in Lebensmitteln liegen zwischen 10 und $200 \mu\text{g kg}^{-1}$, wobei pflanzliche Lebensmittel in der Regel weniger Blei enthalten als tierische; höchste Gehalte finden sich in Muscheln sowie in Innereien. Von Bedeutung kann zudem die Aufnahme von Blei aus Keramikgefäßen, insbesondere bei der Befüllung mit sauren Lebensmitteln wie beispielsweise Fruchtsäften, sein. Diese dürfen je nach Gefäß bis zu 4 mg Blei l^{-1} abgeben; auch wenn dieser Wert eingehalten wird, kann dies zu erheblichen Überschreitungen des von der WHO festgelegten „Provisional Tolerable Weekly Intake“ (PTWI) führen.

1.2.4.2 Toxische Wirkungen

In den letzten Jahren haben sich die Blutbleispiegel der Allgemeinbevölkerung infolge des Einsatzes von unverbleitem Benzin deutlich von ca. $10\text{--}20 \mu\text{g l}^{-1}$ im Zeitraum von 1975–1980 auf heute $2\text{--}5 \mu\text{g l}^{-1}$ gesenkt. Akute Bleivergiftungen

kommen heute nur noch selten vor, sie äußern sich in Erbrechen, Darmkoliken bis hin zum Nierenversagen. Chronische Gesundheitsschäden betreffen hauptsächlich die Blutbildung und neurotoxische Effekte. Letztere können auch bei sehr geringer Bleibelastung auftreten; Kinder reagieren besonders empfindlich auf Blei. Diskutiert werden auch Nierentoxizität und kardiovaskuläre Störungen. Zudem wurde Blei sowohl von der IARC als auch von der MAK-Kommission als krebserzeugend eingestuft. Die epidemiologischen Studien lieferten hierfür Anhaltspunkte; ausschlaggebend waren aber vor allem Tierversuche, in denen Tumoren in Niere, Nebenniere, Hoden, Prostata, Lunge, Leber, Hypophyse, Schilddrüse und Brustdrüse sowie Leukämien, Sarkome des hämatopoetischen Systems und zerebrale Gliome aufgetreten waren. Die Mechanismen der kanzerogenen Wirkung sind noch nicht aufgeklärt; vermutet werden indirekte genotoxische Effekte wie eine Beeinflussung von DNA-Reparaturmechanismen. Organobleiverbindungen wie Tetramethyl- und Tetraethylblei sind flüchtige und lipophile Verbindungen, die im Körper oxidativ zum vergleichsweise stabilen Trialkylblei metabolisiert werden. Hier stehen insbesondere neurotoxische Wirkungen im Vordergrund.

1.2.4.3 Grenzwerte und Einstufungen

Der von der WHO 2001 festgelegte „*Provisional Tolerable Weekly Intake*“ (PTWI) beträgt $25 \mu\text{g kg}^{-1}$ Körpergewicht. Zudem wurden Höchstgehalte für Blei in einzelnen Lebensmitteln festgelegt, so beispielsweise $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ für Milch, $50 \mu\text{g kg}^{-1}$ für Fruchtsaft, $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ für Fleisch, Obst und Gemüse, $200 \mu\text{g kg}^{-1}$ für Fisch und Getreide, $300 \mu\text{g kg}^{-1}$ für Blattgemüse und $1500 \mu\text{g kg}^{-1}$ für Muscheln. Für Trinkwasser gilt derzeit ein Wert von $25 \mu\text{g l}^{-1}$, dieser soll bis 2013 auf $10 \mu\text{g l}^{-1}$ abgesenkt werden. Die IARC stufte Bleiverbindungen in Kanzerogenitäts-Gruppe 2A, die MAK-Kommission metallisches Blei und Bleiverbindungen in Kanzerogenitäts-Kategorie 2 ein. Der Biologische Leitwert der MAK-Kommission wurde für Frauen über 45 Jahren und Männer auf $400 \mu\text{g l}^{-1}$ Blut und für Frauen unter 45 Jahren auf $100 \mu\text{g l}^{-1}$ Blut festgelegt.

1.2.5

Cadmium

1.2.5.1 Vorkommen und relevante Expositionen

Cadmium ist ein natürliches Element der Erdkruste, in der es als Cadmiumoxid, Cadmiumchlorid, Cadmiumsulfat oder Cadmiumsulfid vorkommt. Cadmiumverbindungen sind sowohl in der Umwelt als auch am Arbeitsplatz weit verbreitet. Sie werden beispielsweise in Lötmetallen, in Pigmenten, als Stabilisatoren in PVC und in Batterien eingesetzt. Obwohl die industrielle Anwendung aufgrund der Toxizität in den letzten Jahren erheblich zurückgegangen ist, sind einige Anwendungsbereiche ansteigend. Hierzu zählt der Einsatz in Nickel-Cadmium-Akkumulatoren sowie in der Galvanik-Industrie.

Aufgrund des ubiquitären Vorkommens in Böden ist Cadmium in allen pflanzlichen Lebensmitteln sowie in tierischen Lebensmitteln vorhanden. Cadmiumreich sind insbesondere Nüsse, Kerne und Samen, darunter auch Kakaobohnen. Der Gehalt in tierischen Lebensmitteln ist abhängig vom Cadmiumgehalt in Futtermitteln; aufgrund der Anreicherung von Cadmium finden sich hohe Gehalte insbesondere in der Leber und der Niere. Bei Nichtrauchern ist die orale Aufnahme die überwiegende Expositionsquelle; bei Rauchern trägt die inhalative Aufnahme erheblich zur Cadmiumexposition bei. Nicht zu vernachlässigen ist darüber hinaus die Aufnahme von Cadmium aus Keramikgefäßen, die selbst bei Einhaltung der zulässigen Höchstmengen zu erheblichen Überschreitungen der tolerierbaren wöchentlichen Aufnahmemenge (PTWI, s. u.) führen kann.

1.2.5.2 Toxische Wirkungen

Akut toxische Wirkungen sind selten. Dennoch sind schwere Gesundheitsstörungen beim Menschen durch Cadmiumexpositionen bekannt. Ein besonders gravierender Fall von umweltbedingten Cadmiumvergiftungen stellte das Auftreten der sog. „Itai-Itai“-Krankheit in Japan dar. Die Krankheitssymptome waren starke Schmerzen im Rücken und in den Beinen, die durch Osteomalazie und Osteoporose ausgelöst wurden; Ursache waren massive Nierenschäden, die zu Störungen im Calcium-, Phosphor- und Vitamin D-Metabolismus in den Knochen führten. Für die Allgemeinbevölkerung potenziell relevante toxische Wirkungen umfassen insbesondere Nierenfunktionsstörungen (Nephropathie), Wirkungen auf das kardiovaskuläre System sowie Wirkungen auf das Knochen-system. Problematisch ist vor allem die starke Akkumulation von Cadmium in Leber und Niere. In diesen Organen induziert Cadmium Metallothionein, ein kleines, schwefelhaltiges Protein, und bindet daran. Einmal resorbiertes Cadmium wird aus diesem Grund nur sehr langsam wieder ausgeschieden mit Halbwertszeiten von mehreren Jahrzehnten; die höchsten Cadmiumgehalte finden sich in der Nierenrinde. Nierenfunktionsstörungen treten bereits bei vergleichsweise niedrigen Konzentrationen auf; betroffen sein können hiervon insbesondere Personen mit überdurchschnittlich hohem Verzehr von Cadmium haltigen Lebensmitteln, Personen mit Ca-, Fe- und Vitamin-D-Mangel, Raucher und beruflich exponierte Personen. Nach inhalativer Exposition gilt Cadmium als krebserzeugend für den Menschen (Lunge und Niere, in Tierversuchen Lunge und Prostata). Mehrere für die Expositionsbedingungen am Arbeitsplatz besonders relevante Inhalationsstudien an Ratten zeigen, dass sowohl wasserlösliches Cadmiumchlorid und Cadmiumsulfat als auch wasserunlösliche Verbindungen wie Cadmiumsulfid und Cadmiumoxid in niedrigen, den Arbeitsplatzbedingungen vergleichbaren Konzentrationen kanzerogen sind. Eine direkte DNA-schädigende Wirkung ist für die Kanzerogenität eher von untergeordneter Bedeutung; relevante Wirkungsmechanismen umfassen die Induktion von oxidativem Stress, die Hemmung von DNA-Reparatursystemen, die Inaktivierung von Tumorsuppressorproteinen sowie Veränderungen des DNA-Methylierungsmusters und damit der Genexpression.

1.2.5.3 Einstufungen und Grenzwerte

Cadmium und seine Verbindungen wurden sowohl von der IARC als auch von der MAK-Kommission als kanzerogen eingestuft (s.o. Tabelle 1.1). Von der EFSA (European Food Safety Authority) wurde 2009 ein TWI (Tolerable Weekly Intake) von 2,5 µg/kg Körpergewicht festgelegt; entscheidend waren hierbei nierentoxische Effekte bereits im niedrigen Konzentrationsbereich. Dieser Wert wird im Durchschnitt in der Allgemeinbevölkerung eingehalten, wird aber in einzelnen Bevölkerungsgruppen wie Rauchern, Kindern und Vegetariern sowie in Gebieten mit Cadmium-belasteten Böden häufig überschritten. Für einzelne Lebensmittel wurden Höchstmengen für Cadmiumgehalte abgeleitet.

1.2.6

Chrom

1.2.6.1 Vorkommen und relevante Expositionen

Chrom gehört zu den Übergangsmetallen und kommt in den Oxidationsstufen 0 bis +6 vor; in der Natur überwiegt allerdings Cr³⁺. In Lebensmitteln finden sich die höchsten Chromgehalte in Fleisch, Fisch, Fetten und Ölen sowie in Brot, Nüssen und Zerealien. Die Resorption von Chrom aus der Nahrung ist insgesamt gering, deckt aber den Bedarf. Kommerziell werden Chromverbindungen hauptsächlich als Pigmente in Rostschutzlacken, bei der Lederfärbung, als Holzschutzkonservierungsmittel sowie als Bestandteil von Edelstahl verwendet.

1.2.6.2 Essenzielle und toxische Wirkungen

Als essentielles Spurenelement beeinflusst Chrom den Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel über die Insulinaktivität. Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch unklar; postuliert wird ein „Glucose-Toleranzfaktor“, dessen Struktur noch nicht aufgeklärt wurde. Bezüglich toxischer Wirkungen muss klar zwischen Chrom(VI)-Verbindungen und Cr(III)-Verbindungen unterschieden werden. Während Chrom(VI)-Verbindungen krebserzeugend beim Menschen und im Tierversuch sind, ist die Toxizität von Chrom(III) wesentlich geringer. Grund hierfür ist die unterschiedliche Bioverfügbarkeit. Während Chrom(VI)-Verbindungen über den Anionentransporter in Zellen aufgenommen werden und nach intrazellulärer Reduktion zu Cr(III) zu Schäden an zellulären Makromolekülen einschließlich der DNA führen, werden Chrom(III)-Verbindungen kaum aufgenommen und eine Krebs erzeugende Wirkung wurde nicht beobachtet; auch andere toxische Effekte treten erst bei wesentlich höheren Konzentrationen auf. Da Chrom in Lebensmitteln als Chrom(III) vorkommt und eine Oxidation zu Chrom(VI) im Organismus nicht wahrscheinlich ist, sind toxische Wirkungen durch die normale Ernährung nicht anzunehmen. Bei beruflicher Exposition gegenüber Chrom(VI)-Verbindungen wurden jedoch erhöhte Tumorfrequenzen in der Lunge und den Nasennebenhöhlen beobachtet, so bei Beschäftigten in den Bereichen der Chromatherstellung, der Chromatpigmentproduktion sowie der Galvanisierung. Die Mechanismen der Chromat-induzierten

Kanzerogenese sind vergleichsweise gut aufgeklärt. So wird Chrom(VI) nach der Aufnahme über den Anionentransporter intrazellulär über unterschiedliche Zwischenschritte zu Chrom(III) reduziert. Im Laufe dieser Reduktion durch Ascorbat und/oder GSH entstehen in Abhängigkeit vom Reduktionsmittel reaktive Intermediate, die in der Folge zu unterschiedlichen Arten von DNA-Schäden wie DNA-Addukten, oxidativen DNA-Basenschäden, DNA-Strangbrüchen und DNA-Protein-Vernetzungen führen (Abb. 1.1). Unter physiologischen Bedingungen wurden hauptsächlich ternäre Chrom(III)-Ascorbat-DNA-Addukte mit einem hohen mutagenen Potenzial identifiziert, die darüber hinaus auch noch zu reparaturdefekten Zellpopulationen führen. Ein weiterer Wirkungsmechanismus besteht in der Induktion von Aneuploidie, die zu Zelltransformationen führen kann. Ferner haben Chromverbindungen, insbesondere Chrom(VI), kontaktsensibilisierende Eigenschaften, die insbesondere bei Zementarbeitern vermehrt zu Kontaktdermatitis führen. Weitere Quellen für eine Aufnahme von Chrom über die Haut sind beispielsweise chromathaltige Handschuhe.

1.2.6.3 Grenzwerte und Einstufungen

Chrom(VI)-Verbindungen sind sowohl von der IARC als auch von der MAK-Kommission als kanzerogen eingestuft (s.o. Tabelle 1.1). Zur Aufrechterhaltung der essentiellen Funktionen belaufen sich die Schätzwerte der D-A-CH für eine angemessene Zufuhr auf 30–100 $\mu\text{g Tag}^{-1}$, und es gibt keine Hinweise auf eine Mangelversorgung. Bezüglich einer potenziell toxischen Wirkung für die orale Aufnahme von Chrom(III) liegen keine belastbaren Daten vor, die die Ableitung eines „Upper Limits“ erlauben würden. Empfehlungen des BfR bezüglich einer Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln sind mit 250 $\mu\text{g Tag}^{-1}$ bzw. 60 $\mu\text{g Chrom Tagesration}^{-1}$ Nahrungsergänzungsmittel angegeben. Hiervon ausgenommen ist Chrompicolinat, für das Hinweise auf eine höhere Toxizität vorliegen. Aufgrund der insgesamt sehr begrenzten Datenlage wird eine Anreicherung von Lebensmitteln mit Chrom vom BfR nicht befürwortet.

1.2.7

Cobalt

1.2.7.1 Vorkommen und relevante Expositionen

Cobalt ist ein Übergangsmetall und zählt zu den essentiellen Spurenelementen. Die wichtigsten Oxidationsstufen sind +2 und +3, es kann aber auch in den Oxidationsstufen –3, –1, 0, +1, +4 und +5 vorliegen. Es kommt in vielen Mineralien vor, meist zusammen mit Nickel, Arsen und Kupfer. Cobaltverbindungen wurden bereits in ägyptischer Keramik der Zeit um 2600 v. Chr. nachgewiesen und werden seither als blaufärbende Pigmente bei der Herstellung von Keramik, Schmuck und Glas eingesetzt. Heutzutage findet Cobalt jedoch vorrangig als Bestandteil von Hartmetalllegierungen Verwendung, hier insbesondere aufgrund der hohen Korrosions- und Hitzebeständigkeit im Bereich des Flugzeug- und Werkzeugbaus.

1.2.7.2 **Essenzielle und toxische Wirkungen**

Cobalt ist ein essentieller Bestandteil von Vitamin B12 und als solcher an allen Vitamin B12-abhängigen Reaktionen beteiligt, so im Fett- und Folatstoffwechsel. Nach oraler Aufnahme ist Cobalt vergleichsweise wenig toxisch; bei 20–30 mg Tag⁻¹ treten toxische Wirkungen auf, die zu Haut-, Lungen-, Leber-, Herz- und Nierenschäden führen können. Bekanntes Beispiel war der Zusatz von Cobaltsulfat zur Schaumstabilisierung bei der Bierherstellung in einigen Ländern in den 1960er Jahren; hier kam es zu Todesfällen durch Herzmuskelschädigung bei starken Biertrinkern. Nach inhalativer Aufnahme können Cobalt und seine Verbindungen in Form von atembaren Stäuben und Aerosolen zu Fibrosen führen und sind aufgrund von Tierversuchen als krebserzeugend eingestuft. Ausschlaggebend waren durch Cobaltsulfat verursachte Lungentumoren bei Ratte und Maus sowie lokale Tumoren nach subkutaner, intramuskulärer oder intraperitonealer Applikation. Bei Cobalt- und Wolframcarbid-haltigen Hartmetallstäuben liegen auch deutliche epidemiologische Hinweise auf eine krebserzeugende Wirkung vor; dies spiegelt sich auch in unterschiedlichen Einstufungen wider (siehe 1.2.7.3). Relevante Mechanismen für die kanzerogene Wirkung umfassen die Induktion von oxidativem Stress und eine Beeinflussung von DNA-Reparaturmechanismen. Insbesondere die Kombination von metallischem Cobalt mit Wolframcarbid führte in subzellulären Testsystemen zu einer gegenüber den Einzelkomponenten verstärkten Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. Darüber hinaus können Cobalt-haltige Gegenstände zu allergischen Reaktionen führen.

1.2.7.3 **Grenzwerte und Einstufungen**

Obwohl Cobalt zu den essentiellen Spurenelementen gehört, existiert keine Empfehlung für eine notwendige Aufnahmemenge, da der Mensch es nicht für die Vitamin B12-Versorgung nutzen kann. Darüber hinaus wurden auch keine TDI- oder PTWI-Werte aufgestellt. Cobalt und seine Verbindungen sind von der IARC in die Kanzerogenitäts-Kategorie 2B und von der MAK-Kommission in die Kanzerogenitätskategorie 2 eingestuft. Cobalt- und Wolframcarbid-haltige Hartmetallstäube sind jedoch in die Kategorie 1 (MAK) und 2A (IARC) eingestuft worden.

1.2.8

Eisen

1.2.8.1 **Vorkommen und relevante Expositionen**

Eisen ist das vierthäufigste Element und das häufigste Übergangsmetall. In der Natur findet es sich hauptsächlich in Form von oxidischen und sulfidischen Erzen. Sowohl in Erzen als auch in biologischen Systemen liegt es in den Oxidationsstufen +2 und +3 vor. Besonders eisenreiche tierische Lebensmittel sind Schweineleber, Leberwurst und Rindfleisch sowie bei pflanzlichen Lebensmitteln Spinat, Vollkornbrot und Äpfel. Zu berücksichtigen ist allerdings die unter-

schiedliche Verbindungsform. So liegen im Fleisch ca. 40–60% des Eisens als Hämeisen vor, welches eine vergleichsweise hohe Bioverfügbarkeit aufweist (ca. 15–35%, abhängig vom Eisenstatus), wohingegen vom Nicht-Hämeisen nur ca. 1–15% resorbiert werden. Eine gemischte Kost enthält in den westlichen Ländern 5–15 mg Nicht-Hämeisen und 1–5 mg Hämeisen; der Anteil des hauptsächlich in Pflanzen und Milchprodukten vorkommenden Nicht-Hämeisens an der Eisenzufuhr wird auf >85% geschätzt. Darüber hinaus dürfen in Deutschland einige Eisenverbindungen als Zusatzstoffe zu ausgewählten Lebensmitteln für technologische Zwecke zugesetzt werden (als Farbstoffe, als Oxidationsmittel bei Oliven, zum Erhalt der Rieselfähigkeit von Kochsalz). Kommerziell werden Eisenoxide zur Herstellung von Werkstoffen wie Eisen und Stahl eingesetzt. Ferner finden synthetische Eisenoxide als Pigmente in Farben, Lacken, Tinten und Beschichtungen sowie in Papier-, Keramik- und Glasprodukten Verwendung.

1.2.8.2 Essenzielle und toxische Wirkungen

Eisen, das häufigste Spurenelement des menschlichen Organismus, ist essentiell für Mensch, Tier und Pflanze. Die biologisch wichtigsten Formen sind das Eisen(II) und das Eisen(III). Da das in wässrigen Lösungen vorliegende Eisen(III)hydroxid schwer löslich ist, benutzen Organismen eisenbindende Proteine und Chelatoren, um dieses verfügbar zu machen. Als Bestandteil von Enzymen ist Eisen zum Beispiel über Hämoglobin am Sauerstofftransport aus der Lunge in die Zielgewebe, über Myoglobin an der gesteigerten Diffusion von Sauerstoff aus den Erythrozyten in die Muskulatur, über Cytochrome an der Elektronentransportkette der oxidativen Phosphorylierung und über weitere eisenabhängige Enzyme an zahlreichen Oxidations- und Reduktionsreaktionen wie auch am Fremdstoffmetabolismus beteiligt. Toxische Wirkungen des Eisens hängen wie die essentiellen Funktionen mit der Redoxaktivität des Eisens zusammen. Nicht fest gebundenes Eisen kann über die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (Fenton-Reaktion, Haber-Weiß-Reaktion) zu Schäden an Proteinen, Nukleinsäuren, Lipiden und zellulären Membranen führen sowie als Promotor das Wachstum von Krebszellen fördern. Um toxische Reaktionen zu verhindern, verfügt der Körper über ein komplexes System der Eisenhomöostase, in dem Eisen proteingebunden im Blut transportiert, in die Zellen aufgenommen und gespeichert wird. Wird diese Speicherkapazität überlastet, können schwerwiegende Gesundheitsschäden auftreten; besonders deutlich wird dies beispielsweise bei der genetisch bedingten Hämochromatose, bei der die Regulation der intestinalen Eisenaufnahme gestört ist und es in der Folge zu einer vermehrten Aufnahme durch die Mucosazellen und zur Akkumulation von Eisen in wichtigen Organen kommt. Akute Eisenvergiftungen in nicht genetisch vorgeschädigten Personen treten überwiegend bei Einnahme einer Überdosis eisenhaltiger Medikamente auf, wovon meist Kinder betroffen sind. Akute toxische Wirkungen zeigen sich bei Dosen zwischen 20 und 60 mg Eisen kg^{-1} Körpergewicht, Dosen über 180 mg Eisen kg^{-1} Körpergewicht können tödlich sein. Folgen einer akuten

Eisenintoxikation sind blutiges Erbrechen, blutige Durchfälle, Herzinsuffizienz, Lebernekrosen mit Organversagen, Gerinnungsstörungen, Hypoglykämie, Lethargie, Koma und Krämpfe. Bei einer chronisch überhöhten Aufnahme von Eisenpräparaten ($150\text{--}1200\text{ mg Tag}^{-1}$) kann es zu Leberzirrhose, Diabetes mellitus und Herzversagen kommen; solche Fälle sind jedoch selten. Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko liegen für Patienten mit Hämochromatose vor; ferner wird ein Zusammenhang zwischen hohen Eisenspeichern und Krebserkrankungen diskutiert. Die epidemiologischen Daten bezüglich einer möglicherweise erhöhten Krebshäufigkeit bei eisenexponierten Arbeitern sind dagegen widersprüchlich. Zwar ergaben epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Personen, die gegenüber Eisenoxid exponiert waren; da Eisen aber als Hauptbestandteil von Stählen – je nach Verwendungszweck – auch zusammen mit Chrom, Cobalt und Nickel be- und verarbeitet wird, traten in allen Fällen gleichzeitige Expositionen gegenüber anderen potenziell krebserzeugenden Metallverbindungen oder polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen auf. Mechanistisch gesehen ist ein erhöhtes Tumorrisiko mit der Induktion von oxidativen DNA-Schäden zu erklären, die bei Überschreitung der Kapazität zur kontrollierten Aufnahme und Speicherung von Eisen vermehrt auftreten.

1.2.8.3 Grenzwerte und Einstufungen

Die Zufuhrempfehlung der D-A-CH [9] liegt für Frauen vor der Menopause bei 15 mg Tag^{-1} , ansonsten für Erwachsene bei 10 mg Tag^{-1} . In der Schwangerschaft wird eine tägliche Aufnahme von 30 mg Eisen empfohlen. Obwohl die erhöhten Zufuhrempfehlungen für Frauen nicht vollständig erreicht werden, liegt in den Industrienationen anders als in den sogenannten Entwicklungsländern keine Unterversorgung mit Eisen vor. Laut Trinkwasserverordnung beträgt der Grenzwert $0,2\text{ mg Eisen l}^{-1}$. Die von den verschiedenen Gremien auch im Hinblick auf Eisen als Nahrungsergänzungsmittel und mit Eisen angereicherten Lebensmitteln abgeleiteten „Upper Limits“ schwanken. So beträgt der von der FAO/WHO aufgestellte PMTDI-Wert (*Provisional Maximum Tolerable Daily Intake*) $0,8\text{ mg kg}^{-1}$ Körpergewicht. Vom FNB (US Food and Nutrition Board) wurde 2002, basierend auf Nebenwirkungen durch orale pharmazeutische Eisenzubereitungen, ein UL (Tolerable Upper Intake Level) von 45 mg für Erwachsene festgelegt; dieser bezieht aber nicht Hinweise auf chronische Effekte wie ein erhöhtes kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko und ein möglicherweise erhöhtes Tumorrisiko ein. Das BfR (Bundesamt für Risikobewertung) empfiehlt daher, aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes, sowohl auf die Verwendung von Eisen in Nahrungsergänzungsmitteln als auch auf einen Zusatz von Eisen zu herkömmlichen Lebensmitteln zu verzichten.

1.2.9

Kupfer

1.2.9.1 Vorkommen und relevante Expositionen

Kupfer ist ein essentielles Spurenelement. Vergleichsweise hohe Kupfergehalte finden sich in Getreideprodukten, Leguminosen, Nüssen, Kakao, Schokolade, Kaffee, Tee und einigen grünen Gemüsen. Darüber hinaus können Innereien (Leber und Nieren) von Wiederkäuern sowie Fisch und Schalentiere besonders hohe Kupfergehalte aufweisen. Die Bioverfügbarkeit des Kupfers schwankt zwischen 35% und 70%. Relevante Expositionen können darüber hinaus über das Trinkwasser erfolgen, insbesondere bei Vorliegen von Kupferleitungen und saurem pH-Wert. Insgesamt ist die Kupferaufnahme in Deutschland in den letzten Jahren gestiegen und liegt zwischen 1 und 1,5 mg Tag⁻¹. Bei Vegetariern liegt diese mit 2,1–3,9 mg Tag⁻¹ deutlich höher.

1.2.9.2 Essenzielle und toxische Wirkungen

Kupfer ist als Übergangsmetall Bestandteil vieler Metalloproteine, wo es aufgrund seiner Oxidationsstufen +1 und +2 insbesondere an Elektronenübertragungsreaktionen beteiligt ist. Kupferhaltige Enzyme sind von essentieller Bedeutung für den zellulären Energiestoffwechsel (Atmungskette), für die Synthese von Bindegewebe und von neuroaktiven Peptidhormonen wie z. B. Katecholaminen. Darüber hinaus sind die Kupfer-haltigen Enzyme Caeruloplasmin und Ferroxidase aufgrund ihrer Fähigkeit, Eisen zu oxidieren, direkt in den Eisenstoffwechsel involviert. Im Nervensystem ist Kupfer für die Myelinbildung von Bedeutung. Die Melaninsynthese ist ebenfalls kupferabhängig.

Neben essentiellen Funktionen hat Kupfer aber auch potenziell toxische Wirkungen. Wie bei den essentiellen Funktionen sind diese hauptsächlich mit der Redoxaktivität von Kupfer verbunden, sodass bei Kupferüberladung reaktive Sauerstoffspezies mit der Folge von Lipidperoxidation sowie DNA- und Proteinschädigungen auftreten. Um essentielle Funktionen zu ermöglichen und toxische Reaktionen weitgehend zu verhindern, verfügt der Körper über ein sehr gut reguliertes System der Kupferhomöostase, welches die Regulation der Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt, die Ausscheidung durch die Galle sowie die Proteinbindung sowohl im Blut als auch in den Zellen umfasst. Wird die Kapazität dieser Homöostase überschritten, kann dies zu schwerwiegenden Gesundheitsschäden führen. Besonders deutlich wird dies bei genetisch bedingten Stoffwechselstörungen wie dem Menkes-Syndrom, bei dem die gastrointestinale Kupferresorption gestört ist, sowie dem Wilson-Syndrom, bei dem die Kupferausscheidung über die Galle aufgrund einer mangelnden Synthese des Transportproteins Caeruloplasmin gestört ist. Im letzteren Fall treten aufgrund einer Kupferüberladung in der Leber, wahrscheinlich aufgrund von oxidativem Stress und Entzündungsreaktionen, schwerwiegende Leberschädigungen sowie Schädigungen des Zentralen Nervensystems, der Augen und des Blutes auf. Besonders empfindlich reagieren Säuglinge auf erhöhte Kupferzufuhr, da sich die Fähig-

keit der biliären Kupferausscheidung durch die Leber erst im Laufe der ersten Lebensjahre voll entwickelt. So kann es zu frühkindlicher Leberzirrhose kommen, wenn Säuglingsnahrung mit saurem und über längere Zeit in Kupferinstallationen abgestandenem Wasser („Stagnationswasser“) aus Hausbrunnen zubereitet wird.

1.2.9.3 Grenzwerte und Einstufungen

Die Bedarfsschätzung für das essentielle Spurenelement Kupfer liegt für Kinder ab 7 Lebensjahre, Jugendliche und Erwachsene bei 1,0–1,5 mg. Die für Deutschland vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass bei gesunden Personen der Bedarf gedeckt ist und somit die Gefahr einer Unterversorgung nicht besteht.

Bezüglich toxischer Effekte von Kupfer wurde von der SCF ein „*Tolerable Upper Intake Level*“ (UL) von 5 mg Tag⁻¹ und für Kinder je nach Lebensalter zwischen 1 und 4 mg Tag⁻¹ festgelegt. Da die 97,5-Perzentile der Gesamtkupferaufnahme dicht bei den ULs liegen, wird eine Kupferzufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel sowie eine Anreicherung von Lebensmitteln mit Kupfer nicht empfohlen. Bei natürlich vorkommenden Lebensmitteln kann insbesondere das Trinkwasser zu einer Überversorgung beitragen. So wurde in der Trinkwasserverordnung und den entsprechenden EU-Standards eine maximale Konzentration von 2 mg Kupfer l⁻¹ angegeben; dieser Wert wird auch von der WHO empfohlen. In den USA gilt dagegen ein zulässiger Höchstwert von 1 mg l⁻¹. Bezüglich der Arbeitsplatzexposition hat die MAK-Kommission für Kupfer und seine anorganischen Verbindungen einen MAK-Wert von 0,1 mg m⁻³ festgelegt.

1.2.10

Mangan

1.2.10.1 Vorkommen und relevante Expositionen

Mangan ist ein essentielles Spurenelement. Es gehört zu den Übergangsmetallen und kommt in mehr als hundert Mineralien in den Oxidationsstufen -3 bis +7 vor. In biologischen Systemen sind Mn²⁺ und Mn³⁺ die vorherrschenden Formen. Hauptquellen für die Manganaufnahme von nicht beruflich exponierten Personen sind Lebensmittel. Besonders hohe Werte finden sich in Getreide, Reis und Nüssen, die 10–≥30 mg Mn kg⁻¹ enthalten können. Noch höhere Mangangehalte lassen sich in Teeblättern nachweisen (bis ≥900 mg kg⁻¹; daraus zubereiteter Tee enthält zwischen 1 und 4 mg l⁻¹). Die Trinkwassergehalte in Deutschland sind üblicherweise gering (wenige µg l⁻¹); deutlich höhere Mangangehalte mit bis zu 2 mg l⁻¹ sind dagegen in Mineralwasser anzutreffen. Repräsentative Daten zur Manganaufnahme in Deutschland liegen nicht vor; Schätzwerte der EFSA und des US Food and Nutrition Board (FNB) gehen bei typischer westlicher Ernährungsweise von einer täglichen Aufnahme von 10–11 mg Tag⁻¹ bei Erwachsenen aus. Bei Vegetariern kann dieser Wert allerdings bis zu doppelt so hoch liegen. Die Resorptionsrate über den Gastrointesti-

naltrakt beträgt 3–8% bei Erwachsenen, kann aber bei Kindern deutlich höher liegen. Kommerziell wird Mangan zur Reduktion und Entschwefelung von Eisen und Stahl sowie als Legierungsbestandteil eingesetzt, darüber hinaus u.a. zur Herstellung von Pigmenten, im Korrosionsschutz, bei der Trinkwasseraufbereitung, in der Datenverarbeitungstechnik sowie als Zusatz zu Futter- und Düngemitteln.

1.2.10.2 Essenzielle und toxische Wirkungen

Als essentielles Spurenelement ist Mangan Bestandteil verschiedener Stoffwechsellenzyme sowie der Superoxid-Dismutase und dient anderen Enzymen als Kofaktor. Höchste Konzentrationen finden sich in Leber, Niere, Pankreas und Nebenniere; bei Kindern wird es allerdings bevorzugt in bestimmten Hirnregionen abgelagert. Auch wenn repräsentative Daten zur Aufnahme fehlen, liegen für Deutschland und andere westliche Länder keine Hinweise auf eine Mangelversorgung vor. Im Tierversuch führt Manganmangel zu einer Beeinträchtigung des Wachstums, zu Abnormalitäten des Skeletts, Reproduktionsstörungen, Koordinationsstörungen und einer Beeinflussung des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels. Bei zu hoher Manganzufuhr können deutlich toxische Wirkungen auftreten. Typische Symptome einer Manganvergiftung, wie sie nach beruflich bedingter inhalativer Belastung beobachtet wurden, aber auch nach zu hoher oraler Zufuhr auftreten können, sind u. a. Muskelschmerzen, allgemeine Schwäche, Appetitlosigkeit und Sprachstörungen aufgrund degenerativer Veränderungen im Zentralnervensystem. Eine Schwellendosis (NOAEL) für irreversible neurologische Veränderungen konnte bislang weder beim Menschen noch im Tierversuch abgeleitet werden.

1.2.10.3 Grenzwerte und Einstufungen

Für Mangan gibt es aufgrund mangelnder Daten weder gesicherte Kenntnisse über die essentielle Aufnahmemenge noch über Höchstmengen zur Vermeidung toxischer Wirkungen. So wurden weder in den USA noch in Europa empfohlene tägliche Aufnahmemengen festgelegt, sondern nur Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr. Diese belaufen sich in Deutschland, Österreich und der Schweiz auf 2,0–2,5 mg Tag⁻¹ für Jugendliche und Erwachsene ab 13 Jahren, für Säuglinge und Kinder entsprechend weniger. Da insbesondere für Veränderungen im Zentralnervensystem kein NOAEL als Grundlage für einen sicheren „Upper Limit“ abgeleitet werden kann, und aufgrund des geringen Abstandes zwischen der geschätzten Aufnahme und den Mengen, bei denen bereits toxische Effekte beobachtet wurden, empfiehlt das BfR aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes auf den Zusatz von Mangan zu Nahrungsergänzungsmitteln und zu angereicherten Lebensmitteln zu verzichten. Der MAK-Wert liegt bei 0,5 mg m⁻³, der BAT-Wert ist auf 20 µg l⁻¹ Blut festgesetzt.

1.2.11

Nickel**1.2.11.1 Vorkommen und relevante Expositionen**

Nickel zählt zu den essentiellen Spurenelementen. Als Übergangsmetall kommt es meist in der Oxidationsstufe +2, aber auch -1, 0, +1, +3 und +4 vor. In Mineralien ist es fast immer an Schwefel, Antimon, Arsen oder Kieselsäure gebunden. Der weltweite Verbrauch von Nickel und seinen Verbindungen liegt bei mehreren hunderttausend Tonnen jährlich. Verwendet wird es hauptsächlich als Bestandteil von Edelstahl und von Nicht-Eisenmetalllegierungen, bei der Galvanisierung, in Pigmenten sowie zur Herstellung von Nickel-Cadmium-Batterien und Münzen. Nach Schätzungen der IARC sind weltweit mehrere Millionen Personen beruflich gegenüber nickelhaltigen Stäuben, Nebeln und Dämpfen exponiert. Die Konzentrationen sind am höchsten bei der Nickelproduktion sowie in der metallbe- und verarbeitenden Industrie; Hauptaufnahmewege sind die Inhalation und der Hautkontakt. Über 95% der Nickelaufnahme der nicht beruflich exponierten Bevölkerung erfolgt über die Nahrung. Hier sind die mittleren Nickel-Gehalte – abhängig vom Nickel-Gehalt im Boden – in pflanzlichen Lebensmitteln deutlich höher. Besonders nickelreich sind Nüsse, Schokolade und Kakaopulver, Hülsenfrüchte und Getreidekörner. Relativ nickelarm sind Milch und Molkereierzeugnisse, Fleisch, Eier, Kartoffeln sowie Früchte und Gemüse. Die geschätzte Aufnahme in Deutschland liegt bei Mischkost im Mittel bei 90–100 $\mu\text{g Tag}^{-1}$; bei vegetarischer Ernährung können wesentlich höhere Werte erreicht werden. Die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt durch passive Diffusion wird auf 1–10% geschätzt, abhängig von der Zusammensetzung des Speisebreis.

1.2.11.2 Essenzielle und toxische Wirkungen

Obwohl Nickel als essentiell gilt, wurden beim Menschen bislang noch keine Nickel abhängigen Funktionen identifiziert. Im Tierversuch zeigten sich bei Nickel-Mangel allerdings Wachstumseinschränkungen, eine Beeinflussung des Glucose-Stoffwechsels und der Methionin-Synthese.

Nickel und seine anorganischen Verbindungen in Form von atembaren Stäuben und Aerosolen wurden als krebserzeugend für den Menschen eingestuft. So wurden erhöhte Lungen- und Nasenkrebsraten in mehreren epidemiologischen Studien beobachtet, wobei sich sowohl wasserunlösliche als auch wasserlösliche Nickelverbindungen als kanzerogen erwiesen. Auch im Tierversuch sind Nickelverbindungen kanzerogen, wobei das kanzerogene Potenzial erheblich von der jeweiligen Verbindungsform abhängt. So gehören Verbindungen mittlerer Löslichkeit und mittlerer Toxizität wie Nickelsulfid (NiS) und Nickelsub sulfid ($\alpha\text{Ni}_3\text{S}_2$) zu den stärksten bekannten Kanzerogenen überhaupt, während sowohl wasserlösliche als auch schwerlösliche Nickelverbindungen schwächere Effekte zeigen. Eine Erklärung hierfür sind Unterschiede in der Aufnahme in die Zellen: Während lösliche Nickelverbindungen nur langsam die Zell-

membran passieren können, werden weitgehend wasserunlösliche, kristalline Partikel phagozytiert, wodurch relativ große Mengen an Nickelverbindungen in die Zelle und hier in die Nähe des Zellkerns gelangen, wo sie sich allmählich auflösen. Das ultimal schädigende Agens ist bei allen Löslichkeitsstufen das Ni^{2+} -Ion; entscheidende Faktoren sind die Löslichkeit in extrazellulären Flüssigkeiten, die Aufnahme der Verbindungen in die Zellen der Zielorgane mit der anschließenden intrazellulären Freisetzung von Ni^{2+} -Ionen sowie die Halbwertszeit in den Zielgeweben. Für metallisches Nickel ist eine kanzerogene Wirkung im Tierversuch nur nach intratrachealer Instillation, nicht aber nach Inhalation belegt. Hinzu kommt eine hohe Lungentoxizität sowohl von metallischem Nickel als auch von Nickelverbindungen, die in Inhalationsstudien im Tierversuch schon bei vergleichsweise niedrigen Konzentrationen beobachtet wurde. Auch bei Nickelverbindungen ist die kanzerogene Wirkung vorwiegend auf indirekte Wirkungsmechanismen zurückzuführen. Sie sind nicht oder nur schwach mutagen, zeigen aber deutliche komutagene Eigenschaften in Kombination mit anderen DNA schädigenden Agenzien. Dies ist auf die Inaktivierung von DNA-Reparaturmechanismen zurückzuführen. Hinzu kommt die Induktion von oxidativen DNA-Schäden sowie veränderte Genexpression von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, zurückzuführen auf Veränderungen im DNA-Methylierungsmuster.

Nach oraler Aufnahme können Nierenschäden auftreten; Nickelvergiftungen durch den Verzehr von Lebensmitteln sind nicht bekannt. Nach Hautkontakt mit metallischem Nickel oder Nickelverbindungen (Modeschmuck, Uhrenarmbänder, Münzen, Jeansknöpfe u. a.) können Kontaktekzeme als Folge einer allergischen Reaktion vom Typ IV in der Epidermis auftreten, die sich durch den Verzehr nickelreicher Lebensmittel verschlimmern können. Aufgrund von Tierversuchen wurden Nickel bzw. Nickelverbindungen als sehr schwache Kontaktallergene klassifiziert (niedriges Potenzial). Diese Einteilung scheint in deutlichem Widerspruch zu dem häufigen Auftreten von Nickelallergien in der Klinik zu stehen. Dieses begründet sich allerdings nur in den vielfältigen und intensiven Hautkontakten (s. o.), die in der Bevölkerung stattfinden (sehr hohe Prävalenz und Inzidenz). Dieser Sachverhalt führt auch unter Experten oft zu heftigen Diskussionen bezüglich der Klassifizierung von Nickel als Kontaktallergen.

1.2.11.3 Grenzwerte und Einstufungen

Als Schätzwert für eine angemessene Zufuhr werden 25–30 μg Nickel Tag^{-1} angegeben, wobei die tatsächliche Zufuhr wesentlich höher liegt und nicht mit einer Unterversorgung zu rechnen ist. Die tolerierbare Obergrenze für die tägliche Nickelaufnahme bei Erwachsenen wurde vom US Food and Nutrition Board mit 1 mg Nickel Tag^{-1} angegeben; besonders empfindliche Personen sollten aufgrund der möglichen allergenen Wirkung nicht mehr als 600 μg Tag^{-1} aufnehmen. Höchstmengen in Mineral- und Tafelwasser betragen 0,05 mg l^{-1} Nickel, für Trinkwasser 0,02 mg l^{-1} . Aus nickelhaltigen Bedarfsgegenständen dürfen nicht mehr als 0,5 μg Nickel cm^{-2} Woche^{-1} freigesetzt werden. Die

MAK-Kommission stufte Nickel und Nickelverbindungen in die Kanzerogenitätskategorie 1 ein. Die IARC dagegen bewertete Nickelverbindungen als Humankanzerogen (Kategorie 1), wohingegen Nickelmetall als möglicherweise kanzerogen für den Menschen bewertet wurde (Kategorie 2B).

1.2.12

Quecksilber

1.2.12.1 Vorkommen und relevante Expositionen

Quecksilber gehört zu den seltenen Elementen der Erde. Es tritt in den Oxidationsstufen +1 und +2 auf. Das wichtigste Quecksilber-Mineral ist der Zinnober (HgS). Elementares Quecksilber ist das einzige Metall, das bei Raumtemperatur flüssig ist und hier schon einen relativ hohen Dampfdruck aufweist. Anorganisches Quecksilber wird durch aquatische Mikroorganismen in organische Quecksilberverbindungen transformiert und reichert sich deshalb in der Nahrungskette an. Für die beruflich nicht Quecksilber-exponierte Bevölkerung ist die Ernährung, insbesondere der Verzehr von Fisch und anderen Meeresorganismen, die wichtigste Expositionsquelle. Hinzu kommen Quecksilberfreisetzungen aus Amalgamfüllungen in Zähnen. Die quantitativ wichtigsten Verwendungsgebiete sind der Einsatz von Quecksilber in Batterien (abnehmende Tendenz), beim Goldwaschen, als Kathodenmaterial bei der Chloralkali-Elektrolyse und für Dentallegierungen, ferner zur Füllung von Barometern und Thermometern, in Neonröhren und in Quecksilberdampf-Lampen. Andere Anwendungen wurden eingestellt bzw. verboten, so die Verwendung als Farbpigmente und der Einsatz von Organoquecksilberverbindungen als Biozide und Saatbeizmittel. Der Einsatz von Quecksilber in der Medizin, z.B. früher bei der Syphilis-Behandlung, als Abführmittel oder als Mittel gegen Hauterkrankungen, wurde größtenteils eingestellt; bedeutsam ist aber nach wie vor der Einsatz in Dental-Amalgamfüllungen.

1.2.12.2 Toxische Wirkungen

Beispiele für akute Vergiftungen der Allgemeinbevölkerung durch organische Quecksilberverbindungen sind Massenerkrankungen in Minamata (Japan) um 1960 und im Irak (1971/72). Im ersten Fall war der Verzehr von verseuchtem Fisch ausschlaggebend, nachdem anorganisches Quecksilber als Produktionsabfall in die Meeresbucht eingeleitet worden war. Im zweiten Fall war die Verwendung von Methylquecksilber-behandeltem Saatgut als Brotgetreide im Irak (1971/72) die Ursache. Die Aufnahme, Verteilung und die toxischen Wirkungen von Quecksilber und seinen Verbindungen hängen stark von der Verbindungsform ab. Metallisches Quecksilber wird zu etwa 80% aus der Lunge resorbiert, ist jedoch nach oraler Aufnahme kaum systemisch verfügbar. Bei akuter inhalativer Exposition gegen hohe Quecksilberdampf-Konzentrationen stehen Lungenschädigungen im Vordergrund. Zielorgan bei chronischer Exposition des Menschen gegen Quecksilberdämpfe ist das zentrale Nervensystem mit charak-

teristischen Formen von Tremor sowie psychischen und neurologischen Veränderungen. Neurotoxische Wirkungen stehen auch bei organischen Quecksilberverbindungen im Vordergrund; besonders ist die neuronale Entwicklung des Fötus und der Neugeborenen betroffen. Grund für die besonders hohe Neurotoxizität von elementarem Quecksilber und organischen Quecksilberverbindungen ist die hohe Lipophilie. So gelangen vergleichsweise hohe Konzentrationen über die Lunge, die Haut oder, im Fall von organischen Quecksilberverbindungen, auch über den Magen-Darm-Trakt ins Blut und können auch die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Intrazellulär werden metallisches Quecksilber und Alkylquecksilberverbindungen zu Hg^{2+} oxidiert bzw. metabolisiert, welches insbesondere an SH-Gruppen bindet und so u. a. die Mikrotubuli neuronaler Zellen schädigt. Ionische Quecksilberverbindungen überwinden in geringerem Umfang biologische Membranen, was sich auf die Verteilung im Körper und auch die Schädigungsmuster auswirkt. Dennoch wird ionisches Quecksilber zu ca. 15% aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und findet sich in der Leber, im Nierencortex und auch im Gehirn. Bei oraler Aufnahme im Tierversuch ist das empfindlichste Zielorgan die Niere. Quecksilber(I)-Verbindungen disproportionieren im Plasma zu Hg^{2+} und metallischem Quecksilber und zeigen entsprechende toxische Wirkungen. Quecksilber(II)-Verbindungen wirken sensibilisierend an der Haut. Sowohl für organische wie auch für anorganische Quecksilberverbindungen besteht ein Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung. Grundlage hierfür sind induzierte Nierentumoren bei männlichen Mäusen sowie klastogene Wirkungen *in vitro* und *in vivo*. Diskutierte Mechanismen umfassen Wechselwirkungen mit Proteinen des Spindelapparates, eine Hemmung der DNA-Reparatur oder weiterer an der DNA-Replikation beteiligter Enzym- bzw. Proteinsysteme, die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies sowie eine direkte, nicht kovalente Interaktion mit der DNA. In Nagermodellen konnten durch längere Gabe (einige Wochen i.p.) von Quecksilbersalzen Autoimmunreaktionen induziert werden, die von den Ausprägungen u. a. dem Lupus erythematodes und der Sklerodermie beim Menschen entsprechen. Man vermutet, dass entweder die Phagozytose der Makrophagen inhibiert wird, wodurch es zu einer Anreicherung apoptotischer Zellen kommt, oder Zellen direkt durch die Quecksilberverbindungen geschädigt werden, sodass die Makrophagenaktivität nicht mehr ausreicht, um die Zellbestandteile effektiv zu entfernen. Dieses führt dann zu autoimmunem Aktivierungen gegen Zellbestandteile, die im Normalfall in solchen Mengen nicht im Blut vorhanden sind.

1.2.12.3 Grenzwerte und Einstufungen

Die EFSA hat 2003 eine tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge (TWI) von Quecksilber und Methylquecksilber von $1,6 \mu\text{g kg}^{-1}$ Körpergewicht festgesetzt. Die entsprechende „Reference Dose“ des US National Research Council liegt bei $0,7 \mu\text{g kg}^{-1}$ Körpergewicht.

Quecksilber und seine anorganischen und organischen Verbindungen sind von der MAK-Kommission in die Kanzerogenitäts-Verdachtskategorie 3B einge-

stuft. Der MAK-Wert für Quecksilber und anorganische Quecksilberverbindungen beträgt $0,1 \text{ mg m}^{-3}$, abgeleitet aus der Korrelation zu Quecksilberkonzentrationen im Urin, bei denen keine zentralnervösen Effekte auftreten. Der MAK-Wert für organische Quecksilberverbindungen wurde ausgesetzt. Der BAT-Wert für Quecksilber und anorganische Quecksilberverbindungen liegt bei $25 \text{ } \mu\text{g g}^{-1}$ Kreatinin.

1.2.13

Zink

1.2.13.1 Vorkommen und relevante Expositionen

Zink steht in der Häufigkeitsliste der Elemente an 24. Stelle. Als unedles Metall kommt es in der Natur meist mit Blei und Cadmium vergesellschaftet vor. Zink ist ein essentielles Spurenelement. Für die beruflich nicht exponierte Bevölkerung erfolgt die Aufnahme von Zink fast ausschließlich über die Nahrung, wobei – von Ausnahmen abgesehen – tierische Lebensmittel höhere Zinkgehalte aufweisen. Lebensmittel mit überdurchschnittlich hohem Zinkgehalt sind u. a. Kalbs- und Schweineleber, Austern, Sojabohnen, Haferflocken, Parantüsse sowie Kakaopulver. Zu berücksichtigen ist neben dem Zinkgehalt allerdings auch die chemische Verbindungsform sowie die Lebensmittelmatrix. Generell ist die Bioverfügbarkeit von Zink aus tierischen Lebensmitteln höher als die aus pflanzlichen. Komplexbildner wie die Aminosäuren Histidin und Cystein erhöhen die Bioverfügbarkeit, wohingegen Phytinsäure Zink bindet und die Resorption vermindert. Insgesamt wird die Bioverfügbarkeit von Zink bei einer gemischten Diät in westlichen Ländern auf 20–30% geschätzt. Kommerziell wird Zink hauptsächlich zum Verzinken von Stahl eingesetzt; weitere Anwendungsgebiete umfassen u. a. die Herstellung von Legierungen (z. B. Messing) und Pigmenten.

1.2.13.2 Essenzielle und toxische Wirkungen

Zink ist als essentielles Spurenelement an einer Vielzahl von Stoffwechselprozessen beteiligt. Die Versorgungslage ist in den westlichen Industrienationen bei normaler Ernährung ausreichend; Zinkmangel ist hier im Wesentlichen auf Malabsorptionssyndrome wie Akrodermatitis enteropathica, auf parenterale Ernährung sowie auf eine Behandlung mit Chelatbildnern beschränkt. Die Bioverfügbarkeit von Zink wird auf mehreren Ebenen reguliert; wichtige Faktoren sind die kontrollierte Aufnahme und Abgabe von Zink im Gastrointestinaltrakt sowie unterschiedliche Transportmechanismen, die die intrazelluläre Verteilung und die Abgabe von Zink an die Gewebe regulieren. Der zelluläre Zinkstatus wird über Metall-responsive Elemente gesteuert, wobei Metalllothionein als intrazellulärer Zinkspeicher dient. Mangelerscheinungen äußern sich in Störungen des Immunsystems, neuronalen Störungen sowie einer Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels und damit einer verstärkten Ausprägung von Dia-

betes. Toxische Wirkungen durch zinkhaltige Lebensmittel sind bei normaler Ernährung nicht zu erwarten. Allerdings ist der Bereich zwischen durchschnittlicher Zinkaufnahme durch Lebensmittel und beginnender toxischer Wirkung sehr gering, sodass schnell eine Überversorgung durch Nahrungsergänzungsmittel und/oder angereicherte Lebensmittel auftreten kann. Empfindlichster Parameter ist hierbei eine Interferenz mit dem Kupferstoffwechsel. Nach Inhalation von Zink-haltigen Rauchen kann ein sogenanntes „Metallrauchfieber“ auftreten, eine entzündliche Reaktion in der Lunge. Darüber hinaus verursachen gut wasserlösliche Zinksalze Reizwirkungen nach inhalativer und oraler Aufnahme sowie bei Augenkontakt.

1.2.13.3 Grenzwerte und Einstufungen

Die von der D-A-CH [9] empfohlenen Referenzwerte für die tägliche Zinkzufuhr betragen für erwachsene Frauen und Männer 7,0 bzw. 10 mg Tag⁻¹, für Säuglinge und Kinder entsprechend weniger. Aufgrund der geringen Toxizität existieren nur wenige Grenzwerte. Der Grenzwert der Trinkwasserverordnung wurde wegen fehlender Toxizität aufgehoben; der Richtwert beträgt 5 mg l⁻¹. Für landwirtschaftlich genutzten Klärschlamm liegt der Grenzwert nach Klärschlammverordnung bei 2500 mg kg⁻¹ (AbfklärV). Vor dem Hintergrund einer möglichen Überversorgung mit Vitaminen und Mineralstoffen durch Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel haben verschiedene europäische und außereuropäische Gremien Höchstwerte für die tägliche Zufuhr einiger Vitamine und Mineralstoffe abgeleitet. So empfiehlt das FNB ein „Upper Limit“ für die gesamte Zinkzufuhr für Erwachsene von 40 mg Tag⁻¹, die EFSA von 25 mg Tag⁻¹. Da die 97,5 Perzentil-Werte für die tägliche Zufuhr in Deutschland für Frauen und Männer durch Lebensmittel ohne Supplemente bereits bei 16,0 mg Tag⁻¹ bzw. 20,5 mg Tag⁻¹ liegen, hat das BfR einen Höchstwert für einzelne Nahrungsergänzungsmittel von 2,25 mg abgeleitet. Der MAK-Wert für Zink und seine anorganischen Verbindungen liegt bei 0,1 mg m⁻³ für die alveolengängige Fraktion und bei 2 mg m⁻³ für die einatembare Fraktion.

1.2.14

Zinn

1.2.14.1 Vorkommen und relevante Expositionen

Zinn gehört zu den Ultraspurenelementen, eine Funktion beim Menschen ist nicht bekannt. In der Häufigkeitsliste der Elemente steht es in der Nähe von Arsen. Anorganisches Zinn wird in der Atmosphäre praktisch nicht, in unbelasteten Böden nur in geringen Konzentrationen gefunden; höhere Konzentrationen treten in der Nähe von Emittenten auf. Zinn kommt hauptsächlich in den Oxidationsstufen +2 und +4 vor. In Lebensmitteln sind die Konzentrationen in der Regel gering (im Mittel 100 µg 100 g⁻¹). Von größerer Bedeutung ist dagegen der Zinngehalt von Konserven und Getränken (z. B. Fruchtsäften) in Weißblechdosen. Je nach Doseninhalt werden hier Werte von 5 mg 100 g⁻¹ und darüber gemessen; Werte von 25 mg 100 g⁻¹ sollten nicht überschritten werden

(s. u.). Einflussfaktoren sind der pH-Wert und Oxidationsmittel wie z. B. Nitrationen in den Konserven; vermindert wird die Zinnabgabe durch eine Lackierung der Dosen-Oberflächen. In Meerwasser, Süßwasser und Trinkwasser liegen die Konzentrationen meist unter $1 \mu\text{g l}^{-1}$. Durch Biomethylierung, z. B. durch Bakterien, kann anorganisches Zinn in organisches umgewandelt werden. Organisch gebundenes Zinn wird im Gegensatz zu anorganischem Zinn gut resorbiert; letzteres wird in der Regel zu weniger als 5% resorbiert. Industriell wird Zinn hauptsächlich für die Herstellung von Weißblech für Konserven, zur Herstellung von Weichloten (Lötzinn) sowie in Form von zinnhaltigen Chemikalien (z. B. als Flammschutzmittel) verwendet. Zinnorganische Verbindungen werden als Fungizide, als Desinfektionsmittel, als sogenannte „Antifoulinganstriche“ sowie als Stabilisatoren in der Kunststoffindustrie verwendet; allerdings ist der Einsatz in diesen Bereichen aufgrund der hohen Toxizität und Ökotoxizität rückläufig.

1.2.14.2 Essenzielle und toxische Wirkungen

Die Essenzialität für den Menschen ist bislang nicht belegt; diskutiert wird eine Beeinflussung der Salzsäuresekretion im Magen. Die Toxizität von anorganischem Zinn ist vergleichsweise gering. Beim Menschen wurde von Beeinträchtigungen des Gastrointestinaltrakts nach Konsum von Getränken aus unlackierten Zinndosen berichtet; hierfür werden lokale Reizerscheinungen verantwortlich gemacht. In Tierversuchen wurden ferner Störungen des Kupfer-, Eisen-, Zink- und Calciumstatus und Schädigungen der Leber, Nieren, Hoden sowie des Pankreas und des Gehirns beobachtet; der NOAEL bei der Ratte als der empfindlichsten Spezies lag bei 30 mg kg^{-1} Körpergewicht. Zinnorganische Verbindungen weisen demgegenüber eine wesentlich höhere Toxizität auf. Besonders kritisch sind hier Wirkungen auf das Immunsystem, die bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen auftreten können. Auch eine krebserzeugende Wirkung, nachgewiesen für Butylzinnverbindungen im Tierversuch, ist nicht auszuschließen.

1.2.14.3 Grenzwerte und Einstufungen

Da die Essenzialität von Zinnverbindungen für den Menschen nicht geklärt ist, gibt es auch keine Empfehlungen für eine angemessene Zinnzufuhr. Für Zinnchlorid wurde ein PTWI-Wert von 14 mg kg^{-1} Körpergewicht abgeleitet. Relevant ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Aufnahme von Zinn aus Konserven und Dosengetränken; hier wurden von verschiedenen Kommissionen Höchstmengen von 150 mg kg^{-1} Zinn für Getränke und 250 mg kg^{-1} Zinn für Konserven festgelegt. Für Tributylzinnoxid wurde von der US EPA eine „Oral reference dose“ (RfD) von $0,3 \mu\text{g kg}^{-1}$ Körpergewicht aufgestellt. Für Zinn oder anorganische Zinnverbindungen hat die MAK-Kommission aufgrund ungenügender Datenlage keinen Grenzwert am Arbeitsplatz festgelegt. Der MAK-Wert für Butyl- und für Octylzinnverbindungen beträgt $0,004 \text{ ml m}^{-3}$, berechnet als Zinn. Ferner wurden Butylzinnverbindungen in die Kanzerogenitätskategorie 4 der MAK-Kommission eingestuft.

1.3

Zusammenfassung

Metallverbindungen sind ubiquitär in der Umwelt verbreitet. Während für einige Metalle ausschließlich toxische Wirkungen bekannt sind, haben insbesondere Übergangsmetallionen vielfältige Funktionen in biologischen Systemen; hier ist eine genaue Metallhomöostase erforderlich, um essentielle Funktionen zu gewährleisten und toxische Reaktionen zu verhindern. Während akute Vergiftungen kaum noch eine Rolle spielen, sind insbesondere – je nach Metallverbindung und Aufnahmepfad – kanzerogene, lungentoxische, nierentoxische und neurotoxische Wirkungen von Bedeutung. Die Wirkungsmechanismen sind abhängig vom jeweiligen Metall und auch von der jeweiligen Metallspezies; wichtige Einflussfaktoren sind die Oxidationsstufe und die Löslichkeit, die wiederum die Bioverfügbarkeit bestimmen. Wichtige toxische Wirkungen umfassen die Induktion von oxidativem Stress und die Konkurrenz von toxischen mit essentiellen Metallionen. Dies führt zur zellulären Schädigung von Makromolekülen, darunter insbesondere auch von Proteinen, die für die Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität von Bedeutung sind.

1.4

Fragen zur Selbstkontrolle

1. *Welche generellen Wirkungsmechanismen liegen der Kanzerogenität vieler Metallverbindungen (Nickel, Cobalt, Cadmium, Arsen) zu Grunde?*
2. *Was versteht man unter der Speziation von Metallverbindungen?*
3. *Wie erklärt man die Unterschiede in der Kanzerogenität zwischen Chrom(VI)- und Chrom(III)-Verbindungen?*
4. *Wieso zeigen auch partikuläre Metallverbindungen toxische/kanzerogene Wirkungen?*
5. *Wie ist es zu erklären, dass auch essentielle Elemente (z. B. Übergangsmetalle) unter bestimmten Bedingungen toxisch sein können?*
6. *Was versteht man unter Metallhomöostase?*
7. *Wie ist die hohe Toxizität von Organometallverbindungen zu erklären?*
8. *Bei welchen Metallen stehen neurotoxische Wirkungen im Vordergrund?*
9. *Vergleichen Sie die Toxizität anorganischer Quecksilberverbindungen und von Quecksilberdampf. Wieso unterscheiden sich die Toxizitätsprofile?*
10. *Welche Faktoren liegen der Nierentoxizität von Cadmium zu Grunde?*

1.5

Literatur

- 1 Beyersmann D, Hartwig A (2008), Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Arch Toxicol* 82:493–512
- 2 Salnikow K and Zhitkovich A (2008), Genetic and epigenetic mechanisms in

metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem Res Toxicol* 21(1):28–44

- 3 Hartwig A (2007), Österreichisches Forum Arbeitsmedizin 1:5–10

1.6

Weiterführende Literatur

- 1 DFG MAK- und BAT-Werte Liste, Mitteilung 45, 2009
- 2 TrinkwV (2001) Trinkwasserverordnung – Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch, 21. Mai 2001 (BGBl. I S. 959)
- 3 U.S. EPA (1999a) United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS) on Antimony, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Washington, DC
- 4 WHO (2003) Antimony in drinking-water, Background Document for Preparation of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality (WHO/SPE/WSH/03.04/74), World Health Organization, Geneva
- 5 WHO (1993) Guidelines for drinking-water quality, second edition, Volume 1, Recommendations, World Health Organization, Geneva
- 6 U.S.EPA (2001) United States Environmental Protection Agency, National Primary Drinking Water Regulations; Arsenic and Clarifications to Compliance and New Source Contaminants Monitoring, Federal Register: January 22, 2001 (Volume 66, Number 14, Rules and Regulations, pp 6975–7066)
- 7 JECFA (1989) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Food Additives Series No. 24, World Health Organization, Geneva
- 8 VO 466/2001 EG – Verordnung (EG) Nr. 466/2001 der Kommission vom 8. März

2001 zur Festsetzung der Höchstgehalte für bestimmte Kontaminanten in Lebensmitteln

- 9 D-A-CH (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 1. Auflage, Umschau Braus, Frankfurt/Main
- 10 BfR (2004) Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln, Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte Teil II, BfR Wissenschaft
- 11 JECFA (1983) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Toxicological evaluation of certain food additives and food contaminants, WHO Food Additives Series No. 18, World Health Organization, Geneva
- 12 SCF (2003) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Copper, SCF/CS/NUT/UPPLEV/57 Final, 27 March 2003 (expressed on 5 March 2003)
- 13 RL 98/83/EG – Richtlinie 98/83/EG des Rates vom 3. November 1998 über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L330/32
- 14 FNB (2002) Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington

- DC, <http://books.nap.edu/books/0309072794/html/290.html>
- 15 BedGgstV – Bedarfsgegenständeverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 23. Dezember 1997 (BGBl. 1998 I S. 5), zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 16. Juni 2008 (BGBl. I S. 1107)
 - 16 EFSA risk assessment related to mercury and methylmercury in food, EFSA – Q-2003-030)
 - 17 AbfklärV – Klärschlammverordnung vom 15. April 1992 (BGBl. I S. 912), zuletzt geändert durch Artikel 4 der Verordnung vom 20. Oktober 2006 (BGBl. I S. 2298)
 - 18 JECFA (2001) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Food Additives Series No. 46. Prepared by the fifty-fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization, Geneva
 - 19 U.S.EPA (1997) Toxicological Review: Tributyltin Oxide, In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC
 - 20 <http://www.epa.gov/ncea/iris/toxreviews/0349-tr.pdf>

Keywords: Metallionen, essenzielle Funktionen, toxische Wirkungen, Kanzerogenität

