

Toxikologische Auswirkungen

Jüngste Beobachtungen wie eine scheinbar vermehrte Krankheitsanfälligkeit der Bevölkerung, verminderte Fruchtbarkeit bei Männern, erhöhte Inzidenzen für Brust-, Prostata-, Leber- und Nierentumore weisen auf die Präsenz von «toxischen» Stoffen in der Umwelt hin.

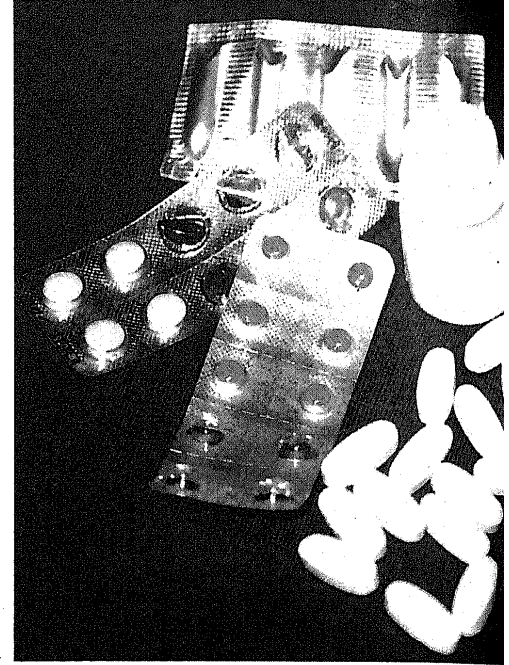
VON DANIEL DIETRICH

Vermutet wird, dass nicht Einzelstoffe, sondern vielmehr Stoffgemische zur vermehrten Krankheitsanfälligkeit führen. Jüngste Untersuchungen zeigen, dass es sich bei diesen Stoffen nicht nur um Industrie- und Agrarprodukte, sondern vielmehr auch um Veterinär- und Humanpharmaka und Stoffe des täglichen Gebrauchs sowie um Naturstoffe handelt. Im Gegensatz zur Exposition gegenüber Einzelstoffen, bei welchen die Mechanismen der akuten und chronischen Intoxikation mittels einer Batterie von Tests erfassbar und somit die Exposition anhand eines guten Risikomanagements zu minimieren oder zu verhindern sind, erweist sich die Problemstellung bei Stoffgemischen als wesentlich komplexer. Typisch scheint, dass die gesundheitlichen Effekte meist erst nach einer chronischen Exposition zu Tage treten. Die «potenziell verursachenden» Stoffe innerhalb dieser Stoffgemische sind jedoch aufgrund der hohen Anzahl und Vielfalt der Einzelstoffe und unauffälligen Konzentrationen nur schwer mit den bestehenden analytischen und experimentellen Möglichkeiten zu erfassen. Erschwerend wirkt sich der Umstand aus, dass die oben aufgeführten gesundheitlichen

Effekte aufgrund von epidemiologischen Studien erfasst wurden, d.h. die Effekte eher als Tendenzen zu werten sind, und in den seltensten Fällen mittels spezifisch angelegten Experimenten die Kausalität zwischen Exposition und Effekt nachweisbar waren. Zusätzlich muss in Betracht gezogen werden, dass bei der Entstehung von gesundheitlichen «Effekten» wie Immunsuppression, Krebs, Infertilität oder Missbildungen auch die Exposition gegenüber Naturstoffen und allgemeinen Faktoren des Lebens wie Stress, Ess-, Trink-, Arbeits- und Rauchgewohnheiten zur Genese des Krankheitsbildes eine nicht unwesentliche Rolle spielen können.

Stoffe verhalten sich additiv

Es stellt sich jedoch die Frage, wie die Situation der Stoffgemisch-induzierten Krankheitsbilder überhaupt entstehen konnte, insbesondere da angenommen wird, dass während der letzten Jahrzehnte jeder anthropogen produzierte Einzelstoff einer rigorosen umwelttoxikologischen Prüfung unterzogen wurde. Tatsache ist jedoch, dass das Hauptaugenmerk der umwelttoxikologischen Prüfung auf Pestiziden und industriellen Stoffen lag, welche a priori in die Umwelt gelangen würden. Zudem wurde nicht vermutet, dass viele dieser Stoffe sich additiv verhalten und somit zu toxischen Effekten führen könnten. Andere toxikologisch hochaktive Stoffe wie Pharmaka in der Human- und Veterinärmedizin wurden im Gegensatz kaum einer umwelttoxikologischen Prüfung unterzogen. Die Tatsache, dass Pharmaka vom Menschen oder den Tieren oft in teilweise oder völlig unveränderter Form wieder ausgeschieden werden, wurde nicht in Betracht gezogen.



Zur Situation kommt hinzu, dass der Gewässerschutz sich in den letzten Jahrzehnten darauf konzentrierte, das Abwasser zu reinigen und spezielle Stoffe wie zum Beispiel Metalle vom Abwasser fern zu halten. Dabei wurde darauf gebaut, dass in den technisch hoch ausgetüchteten Kläranlagen praktisch jeder andere Fremdstoff, inklusive den Pharmaka, innerhalb der üblichen Durchlaufzeit abgebaut werden kann oder an Partikel gebunden im Klärschlamm verbleibt und somit nicht die Oberflächengewässer belasten würde. Neuste Untersuchungen und Veröffentlichungen zeigen jedoch auf, dass wohl ein grosser Anteil der Pharmaka in den Kläranlagen zurückgehalten wird, jedoch ein nicht unerheblicher Anteil in die Oberflächengewässer und somit auch in das Trinkwasser gelangen können. Zusätzlich werden Oberflächengewässer durch Pharmaka-Einträge aus der Landwirtschaft indirekt über die Abschwemmung von Hofdünger oder direkt durch den beabsichtigten gezielten Einsatz von Antibiotika in der Aquakultur belastet.

Multi-Drug-Resistance

Besonders der breite und chronische Einsatz von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin und der Aquakultur (Erythromycin, Trimethoprim) wie auch die Verwendung von Antibiotika als Wachstumsförderungsmittel – beispielsweise Chloramphenicol, mit einer geschätzten Jahresverbrauchsmenge in der EG von 750 bis 2500 Tonnen – führten zu einer progredienten Resistenzbildung bei pathogenen Mikroben. Zirka 80 Prozent aller Krankenhäuser weisen aufgrund der intensiven Verwendung von Penizillinderivaten in den Intensiv-Stationen bereits antibiotika-resis-

Autor

Dr. Daniel Dietrich ist Professor für Umwelttoxikologie an der Universität Konstanz.

Medikamente werden via den menschlichen Körper ausgeschieden und gelangen in den Wasserkreislauf. Der Ruf nach einer umwelt-toxikologischen Risiko-Nutzen-Analyse von Arzneimitteln wird immer lauter.

tente Stämme von *Staphylococcus aureus* auf. Diese Resistenz beruht vorwiegend auf der Herausbildung des Enzyms β -lactamase in den pathogenen Keimen, welches β -lactam-Pharmaka wie zum Beispiel Penicillin rasch hydrolysieren und metabolisieren kann. Die Resistenz beschränkt sich jedoch nicht nur auf die Penizillinderivate, sondern hat sich rasch auch auf andere Antibiotika ausgedehnt. In diesem Zusammenhang spricht man von Multi-Drug-Resistance (MDR). Problematisch ist dabei, dass diese MDR an andere pathogene Keime mittels R-Faktoren (Plasmiden und Transposons) übertragen werden können. Erschwerend wirkt sich hier die Verwendung von Pharmaka wie Chloramphenicol, Oxytetracyclin, Sulfadimidin, Trimethoprim etc. in der Aquakultur aus. In diesem Zusammenhang ist auch die vermehrt vorzufindende MDR in potenziell pathogenen Keimen von Kläranlagen und Bakterien in Oberflächengewässern nicht überraschend. Beispielsweise wurde die weltweit auftretende Resistenz von *Haemophilus influenzae* und *Gonococcus*-Stämmen gegenüber β -lactam-Pharmaka zu einem massiven therapeutischen Problem. Die chronische Belastung mit Stoffgemischen per direkter Aufnahme und über das Trinkwasser könnte zu einer latenten Immunsuppression führen. Diese kann sowohl auf der zellulären und humoralen Ebene als auch der funktionellen Ebene stattfinden. Beispiele dafür gibt es derzeit nur sehr wenige und meist im Zusammenhang mit altbekanntesten Einzelstoffen wie Dioxin, PCB, B(a)P, DDT, Kepone usw., aber auch im Zusammenhang mit Pharmaka (synthetische Steroide und Lipidsenker), welche die Funktion des

endokrinen Systems beeinflussen können.

Die Kombination aus der Bildung antibiotika-resistenter pathogener Mikroben und der latent supprimierten Immunfunktion könnte eine Erklärung für die tendenziell erhöhte Anfälligkeit für mikrobielle Erkrankungen sein. Andererseits kann die beobachtete erhöhte Unfruchtbarkeit bei Männern als auch die erhöhte Inzidenz an Brust- und Prostata-tumoren, im Zusammenhang mit der chronischen Exposition gegenüber endokrin wirkenden Stoffen, gesehen werden.

Bakterienblüten

Einhergehend mit der Belastung unserer Gewässer und Böden mit Fremdstoffen werden vermehrt Cyanobakterienblüten auch in meso- und oligotrophen Seen (Zürichsee, Baldeggersee, Sempachersee) und Flüssen beobachtet. Beunruhigend bei diesen Blüten ist die Tatsache, dass diese Cyanobakterien Toxine in höheren Konzentrationen bilden. Diese Toxine sind einerseits akut toxisch für aquatische Organismen, Nutzvieh und den Menschen und haben andererseits das Potenzial, die Bildung von Lebertumoren zu fördern. Obwohl der kausale Zusammenhang zwischen der chronischen Aufnahme von Microcystin-Kongeneren über das Trinkwasser und der Genese von Lebertumoren noch nicht erwiesen ist, muss die Tatsache an sich, dass diese Toxine selbst in der modernsten Trinkwasseraufbereitungsanlage unter bestimmten Umständen in das Trinkwasser gelangen können, zu erhöhter Umsicht und präventiven Massnahmen führen. Die zentrale Frage stellt sich jedoch auch, was die Ursache für diese erhöhte Inzidenz an toxischen Cyanobakterienblüten sein könnte. Leider ist man derzeit noch nicht soweit, diese Frage umfassend zu beantworten. Man kann sich jedoch fragen, ob die chronische Belastung unserer Gewässer mit Pharmaka, insbesondere Antibiotika, zu einer Selektion oder Bevorteilung von toxischen Cyanobakterien führen könnte.

Anzeichen in der Umwelt?

Zur Präsenz von problematischen Stoffgemischen in der Umwelt mit möglicher Relevanz für den Menschen gibt es derzeit einige Beispiele:

PCB- und Dioxin-vermittelte Immunsuppression einhergehend mit einer Morbillivirus-bedingten erhöhten Mortalität bei Seehunden in der Nordsee. Dazu muss erwähnt werden, dass der Mensch bezüglich der Dioxin-vermittelten

Immunsuppression eher zu den unempfindlicheren Spezies gehört. Halogenierte Kohlenwasserstoff (Dioxine, DDT, PCB, Kepone usw.)-vermittelte Immunsuppression und erhöhte Missbildungsraten bei fischfressenden Vögeln in den grossen Seen Nordamerikas.

- Missbildungen und Infertilität bei verschiedenen aquatischen Spezies. Vermutlich aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber Stoffgemischen mit primär oder sekundär endokriner Wirkung.
- Missbildungen, Infertilität, erhöhte Inzidenzen für Prostata- und Brusttumore beim Menschen. Vermutlich aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber Stoffgemischen mit primär oder sekundär endokriner Wirkung.
- Froschdeformationen in den USA und Kanada? Als einer der möglichen Verursacher wird Methoprene diskutiert. Methoprene ist ein Insektizid und wirkt analog zu einem Insekten-Juvenilhormon. Die Struktur ist derjenigen von Vitamin A, einem bekannten Humaneratogen, sehr ähnlich. Es ist jedoch eher unwahrscheinlich, dass Methoprene alleine wirkt, da die hierzu benötigten Konzentrationen unrealistisch hoch wären und in Wirklichkeit nie in diesen Konzentrationen eingesetzt werden.

Mögliche Problemlösungen

Die oben erwähnten Aspekte zeigen, dass es sich bei den Problemstoffen der Zukunft nicht nur um Industrie- und Agrarprodukte, sondern vielmehr auch um Veterinär- und Humanpharmaka und Stoffe des täglichen Gebrauchs sowie um Naturstoffe handelt. Ganz offensichtlich kann die bestehende Problematik nicht nur mit einer neuen Palette an umwelttoxikologischen Testverfahren gelöst werden. Die gegenwärtige Situation erfordert vielmehr einen ganzheitlichen Ansatz. Dieser sollte die bereits bestehenden, als auch die potenziellen Kontaminationspfade in der Umwelt erfassen, die bestehenden und möglichen resultierenden Stoffgemische in Böden und Oberflächengewässern beschreiben und somit die Expositionswege und potenziellen toxikologischen Auswirkungen dieser Gemische auf Mensch und Tier voraussagen können. Diese Aufgabe kann mit Sicherheit nicht vom Umwelttoxikologen alleine gelöst werden. Vielmehr erfordert diese Problemstellung die interaktive und integrative Arbeit von Fachleuten verschiedener Ausbildungsrichtungen.