

Neues aus Forschung und Technologie

Chlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane (PCDDs/PCDFs)

– Belastung und gesundheitliche Beurteilung

Ch. Schlatter, H. Poiger

Institut für Toxikologie der Eidgenössischen Technischen Hochschule und der Universität Zürich, CH – 8603 Schwerzenbach, Schweiz

Auf einen Blick: Die gegenwärtige Situation

Die Abschätzung des Gesundheitsrisikos für den Menschen durch die Aufnahme von PCDDs/PCDFs ist durch Erkenntnisse der letzten Jahre wesentlich erleichtert worden. Die wichtigsten neuen Befunde sind nachfolgend zusammengefaßt:

- Neben dem bereits bekannten Eintrag von PCDDs/PCDFs durch Kehrlichtverbrennung¹ in die Umwelt wurden auch andere Verbrennungsprozesse als wesentliche Quellen für diese Verbindungen entdeckt. Es ist nicht anzunehmen, daß es noch wesentliche, heute noch nicht bekannte Quellen gibt.
- Aus den beiden Gruppen der PCDDs/PCDFs (210 Isomere) sind nur wenige toxikologisch und auch wegen ihrer Persistenz² in der Biosphäre von Bedeutung.
- Eine Abschätzung des toxischen Potentials dieser Isomere im Vergleich zum 2378-TCDD (TCDD) ist heute möglich.
- Zur Körperbelastung der Normalbevölkerung sowie auch von belasteten Personenkollektiven liegt z.T. umfangreiches Datenmaterial vor.
- Aufgrund von Konzentrationsbestimmungen der relevanten Isomere in Nahrungsmitteln wurden Fette tierischer Herkunft (insbesondere Fische und/oder Milchprodukte) als wesentliche Quelle für die tägliche Aufnahme durch die Bevölkerung erkannt.
- Befunde zum Gesundheitszustand von Personen mit erhöhter PCDD/PCDF Belastung liegen vor.
- Die Kinetik von TCDD beim Menschen ist bekannt, so daß Extrapolationen Tier-Mensch weniger unsicher sind.

1 Quellen für PCDDs/PCDFs

Neben punktuellen Kontaminationen durch nicht vorhergesehene Ereignisse (z.B. Unfälle oder Umweltkontaminatio-

nen bei spezifischen Industrieprozessen) ist vor allem die ubiquitäre Belastung durch die nachfolgend beschriebenen Quellen von Bedeutung. In einer Reihe von Unfällen bei der Herstellung von **Trichlorphenol**, deren letzter (Seveso) sehr viel Publizität erlangt hatte, entstand hauptsächlich 2378-TCDD. Die Schätzungen über die dort in die Umgebung freigesetzte Menge schwanken zwischen 200 g und 2 kg. In den USA entstanden Probleme auch durch TCDD-haltige Altöle, die zur Staubbinding in Dorfstraßen versprüht wurden. Spitzenwerte von bis zu etwa 2 mg TCDD/kg Erde wurden dort gemessen.

Im Gegensatz dazu liefern Verbrennungsprozesse das vollständige Spektrum der möglichen Isomere. Solche Quellen sind die Ursache für die gegenwärtig weitverbreitet im Boden vorhandenen Dioxine und Furane, deren Konzentration im Bereich von einigen ppt (ng/kg) liegt.

Nachfolgend sind die wichtigsten der heute bekannten Quellen zusammengefaßt:

- **Verbrennungsprozesse:** Neben den bekannten (und oftmals untersuchten) Emissionen von Kehrlichtverbrennungsanlagen spielen möglicherweise auch Emissionen aus Hausfeuerungsanlagen (Öl, Kohle, Holz) eine gewisse Rolle. Kürzlich publizierte Analysendaten von Kaminrußproben haben speziell bei holzgefeuerten Anlagen PCDD/PCDF-Konzentrationen ergeben, die in der gleichen Größenordnung von Flugasche kommunaler Kehrlichtverbrennungsanlagen liegen [25]³. Einen gewissen Beitrag liefern offenbar auch Abgase von Verbrennungsmotoren, vor allem wenn diese mit verbleitem Benzin betrieben werden [26,27].
- **Metallurgische Prozesse:** Speziell beim Einschmelzen kunststoffhaltigen Metallschrotts entstehen PCDDs/PCDFs. Stark erhöhte Konzentrationen wurden in der Umgebung einiger solcher Anlagen gemessen [28,29].
- **Papierherstellung:** Bei der Chlorbleiche des rohen Zellstoffs (nach der Ligninentfernung) entstehen trotz relativ niedriger Temperaturen (40 – 60 °C) PCDDs/PCDFs

¹ Kehrlicht: vgl. „Der Abfallbegriff im Wandel der Zeit“, S. 1

² Persistenz: vgl. „Persistenz und Abbaubarkeit“, S. 43

³ vgl. auch PBDD/F bei der Verbrennung von Hausmüll. UWSF-Z. Umweltchem. Ökotox. (1989) 1: S. 24

mit einem relativ großen Anteil von 2378-TCDF. Dies vermutlich durch Chlorierung vorhandener Prekursoren. Papier enthält in der Regel wenige ppt von PCDDs/PCDFs, wobei gebleichte Produkte etwas höher liegen. Größere Mengen werden mit dem Abwasser in die Umwelt eingebracht [30,31,32].

Schätzungen über den PCDD/PCDF-Eintrag in die Umwelt durch verschiedene Quellen wurden kürzlich vom National Swedish Environmental Protection Board [24] vorgenommen (→ *Tabelle 1*).

Die Schätzwerte aus Schweden geben wegen ähnlicher Einwohnerzahl und vergleichbarem Industrialisierungsstand auch gute Anhaltspunkte für die Schweiz. Der Eintrag von PCDDs/PCDFs durch die verschiedenen Emittenten wurde für die Schweiz auf der Grundlage der schwedischen Zahlen abgeschätzt. Per Saldo ergeben sich etwas höhere Werte für die Schweiz, da der Eintrag durch die Kehrichtverbrennung in der Schweiz gegenwärtig etwas höher ist als in Schweden.

Tabelle 1: Geschätzte jährliche PCDD/PCDF-Emissionen (in nordischen TEQ; TEQ = TCDD-Aequivalente). Einige bekannte Quellen in Schweden [24] und Abschätzung der entsprechenden Emissionen in der Schweiz [53–56]

Quelle	Schweden TEQ [g/J]	Faktor CH/S	Schweiz TEQ [g/J]
Kehrichtverbrennung (Abgas), Stand 1988	50–100		260–320
voraussichtlicher Stand nach 1992	(10)		(15)
Motorfahrzeuge (Abgas)	5–15	0.9	4.5–13.5
Herstellung von Eisen, Stahl und Nichteisenmetallen (Abgas)	50–150	0.14	7–21
Herstellung von Zellstoff + Papier			
Abgas	4–6	0.02	0.1
dito, Abwasser	15–30		0.7–1.5
Kohlegefeuerte Elektrizitätswerke	ca. 1	–	–
Verbrennungsöfen von Spitätern (Abgas)	ca. 10	1.0	ca. 10
Sondermüllverbrennung (Abgas)	2–6	1.0	2–6
approx. Summe (1988)	140–320		285–370
approx. Summe nach 1992	100–230		40–70

Auf das Klärschlammproblem¹ wird in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen, da Klärschlamm keine Quelle im Sinn der oben dargestellten ist. Auswirkungen durch die landwirtschaftliche Klärschlammverwertung, wie die mögliche Anreicherung von PCDDs/PCDFs im Boden, wurden bereits an anderer Stelle diskutiert [z.B. 57].

¹ vgl. auch: Düngung mit Klärschlamm/Modellierung der Freisetzung von Dioxinen. UWSF-Z. Umweltchem. Ökotox. (1989) 1: S. 30.

2 Toxikologie

Das durch die toxischen PCDDs/PCDFs ausgelöste Krankheitsbild ist gleichartig, wobei aber für ähnliche Effekte recht unterschiedliche Dosen der entsprechenden Isomere nötig sind. Eine wichtige Voraussetzung für eine Risikobeurteilung von Gemischen ist demzufolge die Bewertung des toxischen Potentials der verschiedenen relevanten Isomere im Vergleich zum TCDD: Gegenüber früheren Ansätzen, bei denen eher fragwürdige Kriterien wie z.B. akute Toxizität oder Enzyminduktion herangezogen wurden, liegen heute Ergebnisse aus subchronischen Studien toxikologisch wichtiger Isomere an Ratten vor, welche es erlauben, die Gesamtheit der toxischen Wirkungen zu erfassen. Die relative Toxizität dieser Isomere (TCDD = 1) wird üblicherweise durch TEFs („TCDD equivalency factors“) ausgedrückt. In *Tabelle 2* sind heute vielerorts benutzte Faktoren zusammengefasst. Als Basis für die von uns und zum Teil auch von anderen Autoren vorgeschlagenen Werte dienten die am Institut für Toxikologie durchgeführten Untersuchungen der Isomere 12378-PeCDF, 23478-PeCDF, 12348-PeCDF, 123678-HxCDF und 12378-PeCDD [1,2]. In dieser Liste finden sich nur diejenigen PCDDs/PCDFs, die in **biologischen Geweben** vorhanden sind, da nur diese überhaupt eine Belastung des Menschen ergeben. Dies ist nur eine relativ kleine Anzahl von etwa 12–15 Isomeren, unter denen sich allerdings die toxischsten Vertreter beider Gruppen finden.

Mit Hilfe der TEFs lässt sich die erwartete Toxizität eines Gemisches als TCDD-Aequivalente (TEQ) angeben.

Die bei diversen Verbrennungsprozessen ebenfalls in die Umwelt freigesetzten bromierten Analogen haben wegen ihrer relativ großen UV-Instabilität wahrscheinlich kaum eine Bedeutung. Berichte über ein Vorliegen dieser Stoffe im tierischen Fett wurden bisher nicht veröffentlicht.

Tabelle 2: Relative Toxizität (TEFs): Verschiedene Empfehlungen

Isomer	Schweiz	Skandi-	BGA	EPA	Eadon
	1988 [45]	navien 1988 [3]	1985 [53]	1985 [49]	1982 [49]
2378-TCDD	1	1	1	1	1
12378-PeCDD	0.4	0.5	0.1	0.2	1
2378-subst. HxCDD	0.1	0.1	0.1	0.04	0.03
1234678-HpCDD	0.01	0.01	0.01	0.001	0
OCDD	0.001	0.001	0.001	0	0
2378-TCDF	0.1	0.1	0.1	0.1	0.33
12378-PeCDF	0.01	0.01	0.1	0.1	0.33
23478-PeCDF	0.4	0.5	0.1	0.1	0.33
2378-subst. HxCDF	0.1	0.1	0.1	0.01	0.01
2378-subst. HpCDF	0.01	0.01	0.01	0.001	0
OCDF	0.001	0.001	0.001	0	0
andere PCDD/PCDF	0	0	0.01*	0–0.01	0

* HpCDF: 0.001

PCDDs/PCDFs haben höchstwahrscheinlich keine mutagene Aktivität; die Mehrzahl der Studien ergab negative Resultate. Die Zuverlässigkeit und Aussagekraft der wenigen Studien mit positiven Resultaten ist fraglich [40]. TCDD und sicherlich auch einige andere Isomere (bislang wurde allerdings nur noch HxCDD im Langzeitversuch geprüft) führen jedoch im Tierversuch zu einer erhöhten Tumorzah-

figkeit [11,41]. Dies beruht wohl auf einer tumor-promovierenden Wirkung einzelner PCDDs/PCDFs. Für eine solche Wirkung besteht höchstwahrscheinlich eine Schwellendosis, unterhalb welcher keine kanzerogene Wirkung zu erwarten ist. Eine präzise Angabe einer derartigen Schwellendosis ist heute allerdings noch nicht möglich; sie dürfte aber wohl im Bereiche meßbarer biochemischer/toxikologischer Wirkungen liegen, also sehr viel höher als die gegenwärtige Exposition des Menschen.

3 Toxikokinetik

Die in tierischen Geweben persistenten und nachweisbaren PCDDs/PCDFs sind, mit ganz wenigen Ausnahmen, mindestens an den 4 lateralen Positionen chloriert. Diese sind metabolisch stabil, werden also durch die Mikroflora kaum und im Säugetierorganismus relativ langsam abgebaut. Die vergleichsweise untoxischen Metaboliten werden via Galle mit den Fäzes ausgeschieden [5,6]. Zusätzliche Chlorsubstituenten bewirken eine Verlangsamung der Ausscheidung [7, 50, 51].

TCDD wird z.B. von Ratten mit einer Halbwertszeit von ca. 25 Tagen eliminiert. Im menschlichen Organismus ist TCDD wesentlich persistenter: es wurde eine HWZ von 6 Jahren errechnet [8]. Diese Berechnung stützte sich allerdings auf eine relativ kurze Beobachtungsperiode. Kürzlich erhaltene Daten aus dieser Studie deuten darauf hin, daß mit einer eher noch längeren HWZ (von etwa 10 Jahren) gerechnet werden muß [9]. Dies bedeutet, daß TCDD beim Menschen ein wesentlich höheres Akkumulationspotential hat, als aufgrund von tierexperimentellen Ergebnissen angenommen werden könnte. Über andere Isomere liegen keine Humandaten vor, es ist aber nicht anzunehmen, daß diese rascher aus dem menschlichen Organismus eliminiert werden, da die Isomerenverteilung in den Speichergeweben von Tier und Mensch recht ähnlich ist, d.h. die Kinetik der einzelnen Isomere gleichartig sein muß.

Dies bedeutet, daß bei einer Risikobewertung auf der Basis aufgenommener Dosen die kinetischen Daten miteinbezogen werden müssen.

4 Dosis/Organkonzentration-Wirkungs-Beziehung

Die toxischen PCDDs/PCDFs werden bei allen Tierspezies sowie beim Menschen hauptsächlich in Leber und Fett gespeichert¹. Das Ausmaß dieser Akkumulation ist wegen der unterschiedlichen Kinetik Spezies-spezifisch. Da der Mensch TCDD etwa 100 mal langsamer als die Ratte eliminiert, wird bei gleicher chronischer Belastung beim Menschen eine 100-fach höhere Organkonzentration resultieren.

Ein weiterer Einfluß ist die unterschiedliche Absorption der Isomere aus dem Verdauungstrakt. Bei Ratten wurde eine abnehmende intestinale Absorption mit zunehmender

Chlorierung beobachtet; OCDD wird nur noch in geringem Ausmaß absorbiert [10].

Alle diese Befunde sind ungünstige Voraussetzungen für die Extrapolation Tier – Mensch. Die Beurteilung von Humandaten bei Unfällen ist meist schwierig, weil die aufgenommenen Dosen in den wenigsten Fällen abgeschätzt werden können.

Eine bessere Vergleichsbasis ist darum wohl dann gegeben, wenn die Konzentration dieser Stoffe in den Organen in Relation zu den toxischen Effekten gesetzt wird. Zunehmend werden deshalb im Tierversuch die aus der Behandlung resultierenden Organgehalte ermittelt.

Die Belastung der Normalbevölkerung kann wegen der Akkumulation dieser Substanzen im Fett relativ gut abgeschätzt werden. Diesbezüglich liegt bereits umfangreiches analytisches Datenmaterial vor. Eine Messung der Stoffe ist auch durch die Analyse des Fettanteils im Blut möglich.

4.1 Tierexperimentelle Daten

In → Tabelle 3 sind Daten aus subchronischen bzw. chronischen Studien an Ratten zusammengefaßt [11,12,38]. Man erkennt eine relativ gute Korrelation zwischen oraler Dosis und Organkonzentration, zumindest was die Leberdaten betrifft. Eine chronische Verabreichung bewirkt erwartungsgemäß keine höheren Leberkonzentrationen, da bei der Ratte bereits nach 13 Wochen (etwa 4 Halbwertszeiten) der Gleichgewichtszustand erreicht ist.

Tabelle 3: Fett/Leberkonzentrationen von TCDD bei subchronischer/chronischer Verabreichung an Ratten [11,12,38]

Behandlungsdauer/Dosis	Konzentration (ppt)	
	Leber	Körperfett
13 Wochen		
1 µ/kg/d ♂	324.000	n.a.
♀	284.000	n.a.
♀	104.000 [38]	n.a.
0.1 µ/kg/d		
♂	36.000	n.a.
♀	34.600	n.a.
0.01 µ/kg/d		
♂	2.600	n.a.
♀	3.700	n.a.
2 Jahre (♀ Ratten)		
0.1 µ/kg/d	24.000	8.100
0.01 µ/kg/d	5.100	1.700
0.001 µ/kg/d	540	540

4.2 Humandaten/nicht exponierte Gruppen

Wegen der viel langsameren Elimination der PCDDs/PCDFs aus dem menschlichen Organismus wird der Gleichgewichtszustand für die meisten der relevanten Isomere beim Menschen erst nach sehr langer Zeit erreicht werden, bei hochchlorierten Isomeren wahrscheinlich nicht innerhalb der Lebenszeit. Analysendaten von Organkonzentrationen ermöglichen gerade deshalb bessere Aussagen über die Belastung. In → Tabelle 4 sind Analysendaten von Humanfettgewebe (bzw. Blutfett) aus verschiedenen Ländern zusammengefaßt [3]. In TCDD-Aequivalenten (TEQ) ausgedrückt liegen die Werte zwischen 30 und 40 ppt TEQ.

¹ vgl. auch „Polychlordibenzo-p-Dioxine und Polychlordibenzofurane in Humanproben. UWSF-Z. Umweltchem. Ökotox. (1989) 1: S. 25.

Tabelle 4: Durchschnittswerte von PCDDs und PCDFs in Humanfettgewebe (bzw. Blutfett) aus verschiedenen Ländern [13], in ppt

Isomer	Schweden 31	Schweden 2 (Blut)	Kanada 22	Kanada 46	Kanada 10	Kanada 5	USA 12	USA 45	USA 8	USA 92	Japan 6	Japan 13	China 7
2378-TCDD	3	5.5	10.7	6.2	10	10.7	6.4	5	7	7.3	6.6	6	ND
12378-PeCDD	10	13.3		10.4	13.2	21.7	9.5	32	16.9		4	15	5.9
123478-HxCDD	ND	10.6										8	
123678-HxCDD	15	52.1		79.6	90.5	180	61.2	72	97		86*	70	13.3*
123789-HxCDD	4	8.7										12	
1234678-HpCDD	97	71.6		137	116	444	98	87	230		69	77	22.5
OCDD	414	524		796	611	1 355	580	560	1 100		1 360	230	137
2378-TCDF	4	3.7	2.9	ND	ND	ND	ND	9.1	ND		3.1	9	6.6
23478-PeCDF	54	29.7	16.9	16.8	18.4	30.8	15	27	9.2		33	25	11.8
123478-HxCDF	6	5.9		17.3	17.3	59.7	28	18	ND			15	
123678-HxCDF	5	4.9									69*	14	18.3*
234678-HxCDF	2	2.7										8	
1234678-HpCDF	11	14.9		32.7	39.4	55.1	16.3	18	ND		2	ND	ND
OCDF	4	ND		ND	ND	ND	ND	60	ND		ND	ND	ND

ND = nicht detektierbar

* Total HxCDD bzw. HxCDF

In → Tabelle 5 sind Daten von Humanmilch zusammengefaßt: Im Rahmen einer WHO-Studie wurden insgesamt etwa 1300 Analysen in 14 Ländern durchgeführt [14]. Bezogen auf den Fettanteil erwartet man ähnliche Werte wie im Körperfett. Dies wurde auch gefunden.

Wird der PCDD/PCDF-Gehalt in TEQ ausgedrückt, erhält man im Durchschnitt aller Proben einen Wert von etwa 18 ppt (BRD: 28.5 ppt, Schweden: 17,7 ppt). Dieser ist etwas tiefer als der Durchschnitt aus den Fettgewebesanalysen, wahrscheinlich beruht dies auf dem geringeren Alter des Kollektivs.

Tabelle 5: PCDDs/PCDFs im Humanmilch-Fett (ppt)

Homologes	tiefster Wert	höchster Wert
2378-TCDD	0.2	38*
12378-PeCDD	0.7	16
HxCDD (3 Isomere)	12.2	80
1234678-HpCDD	11	81
OCDD	86	1 300
2378-TCDF	0.2	8
23478-PeCDF	2.8	35.7
HxCDF (4 Isomere)	4	36.4
HpCDF	1.3	13
OCDF	0.3	18.2

* Vietnam, Wert wahrscheinlich wegen Herbizid-Einsatz während des Vietnam-Kriegs erhöht.

4.3 Humandaten/exponierte Gruppen

Gewebeanalysen von exponierten Personen bzw. Gruppen zeigen z.T. beträchtlich höhere Werte. In der letzten Zeit wurde eine Reihe solcher analytischer Daten publiziert:

- Ende der 60er Jahre nahmen mehr als 1 000 Menschen in Japan und Taiwan via kontaminierter Speiseöle größere Mengen von PCBs auf, die mit PCDFs kontaminiert waren. In Leber- und Fettgewebe sowie im Blut dieser

Personen wurden erhöhte Konzentrationen 2378-substituierter PCDFs gefunden, vor allem von 23478-PeCDF: Im Fettgewebe wurden Werte von 500–5700 ppt, in der Leber 100–6300 ppt dieses Isomers gemessen [15,16]. In der Leber eines Patienten mit schweren Hautläsionen wurden 1 Jahr nach der Exposition sogar 25.000 ppt 23478-PeCDF gefunden. Die Konzentration anderer 2378-substituierter Isomere war z.T. ebenfalls beträchtlich erhöht (→ Kap. 6).

- Im Rahmen eines medizinischen Untersuchungsprogramms über Arbeiter der Fa. Boehringer Ingelheim, bei welchen die Exposition in einigen Fällen etwa 30 Jahre zurücklag, wurden im Fettgewebe z.T. stark erhöhte Werte gemessen (→ Tabelle 6 [17]).

Tabelle 6: PCDD/PCDF-Gehalte im Fettgewebe exponierter Arbeiter [17]

Isomer	Konzentration (ppt)
2378-TCDD	6–2 000
23478-PeCDF	10–200
12378-PeCDD	10–550
HxCDF (Summe)	10–1 300
HxCDD (Summe)	20–9 000
1234678-HpCDF	10–900
1234789-HpCDF	1–80
1234689-HpCDD	60–5 000
OCDD	300–18 000

- SCHECTER und RYAN, [18] die Fettgewebe von 6 Arbeitern 32 Jahre nach unfallmäßiger Exposition untersucht hatten, fanden TCDD-Konzentrationen zwischen 11 und 141 ppt (arithmet. Mittel 49 ± 48 ppt, auf Lipid-Basis). Bei der Annahme einer Halbwertszeit von etwa 6 Jahren im Körperfett errechnet sich daraus eine Anfangskonzentration von durchschnittlich etwa 1600 ppt. Über andere Isomere wurden keine Daten bekanntgegeben. In diesem kleinen Kollektiv wurden Chlorakne und andere Symptome, die vermutlich wenigstens zum Teil

- auf die TCDD-Exposition zurückzuführen sind, beobachtet.
- In verschiedenen Organen einer Frau, die 1976 beim Seveso-Unfall TCDD-exponiert war und 7 Monate später an einem Pankreaskarzinom starb (ohne Chlorakne-Symptome) wurden postmortem erhöhte TCDD-Konzentrationen gemessen: Im Fettgewebe fand man 1840 ppt, in der Leber 150 ppt TCDD [19]. Sehr wertvolle weitere Einzelresultate stehen erst seit kurzer Zeit zur Verfügung: In Blutproben aus dem Jahr 1976 von 9 Bewohnern der am stärksten betroffenen Zone A wurden Werte von ca. 1000 bis 28.000 ppt TCDD (auf Lipidbasis) gemessen [47].
 - Im US-Bundesstaat Missouri war eine Reihe von Personen beruflich sowie als Folge des Versprühens TCDD-haltiger Abfälle erhöht exponiert [20]: Aus 39 Fettgewebe-Proben wurde eine Durchschnittskonzentration von etwa 80 ppt TCDD ermittelt (Bereich: 2,8 – 750 ppt).
 - Emissionen einer Kupferschrott-Verarbeitungsanlage in Österreich verursachten erhöhte PCDD/PCDF-Konzentrationen in der näheren Umgebung des Betriebes. Eine erhöhte Belastung einer Bauernfamilie, höchstwahrscheinlich durch Milchprodukte von Tieren, die auf angrenzenden Weiden gehalten wurden, manifestierte sich in erhöhten PCDD/PCDF-Gehalten in deren Blut Fett, welche in einem Fall 1600 ppt TEQ (auf Fettbasis) erreichte [39].
- In einer 1985 erfolgten Abschätzung sind wir von einem täglichen Verzehr von 100 g Milchfett ausgegangen [21]. Im Auftrag der Schweizerischen Bundesämter für Gesundheitswesen und Umweltschutz wurden im Jahr 1985 einige Kuhmilchproben von unterschiedlich belasteten Standorten untersucht [52]. Die Ergebnisse zeigten, daß Milch aus ländlicher Gegend etwa 5 mal weniger mit PCDDs/PCDFs belastet ist als Milch von Kühen aus der nahen Umgebung einer Kehrrechtverbrennungsanlage. Durch den ausschließlichen Konsum von Milch (Fett) aus einem solchen stark belasteten Gebiet würde sich eine tägliche Aufnahme von ca. 1 000 pg TEQ ergeben. Bei Herkunft der Milch aus einer ländlichen Gegend würde die tägl. Aufnahme ca. 200 pg TEQ betragen. Wird dieses Modell mit Kuhmilchdaten von BECK et al. [22] gerechnet, ergibt sich eine tägl. Aufnahme von 150 pg TEQ.
 - Aufgrund von Lebensmittelanalysen und Annahmen bezüglich durchschnittlicher Ernährungsgewohnheiten schätzen BECK et al. die tägliche Aufnahme von TCDD auf etwa 15 pg/Mensch [17]. Die Autoren machen keine Angaben über andere Isomere; wegen des ubiquitär aber recht ähnlichen Isomer-Pattern kann man errechnen, daß die übrigen PCDDs/PCDFs etwa das 5 bis 10-fache von TCDD an TEQ beitragen. Daraus ergibt sich also eine tägliche Aufnahme von 75 – 150 pg TEQ.
 - Nach neuesten kanadischen Schätzungen beträgt die tägl. Aufnahme etwa 95 pg TEQ, wobei (schätzungsweise) etwa 50 pg aus Milchprodukten stammen [23]. Der Beitrag durch Fischverzehr ist in dieser Abschätzung nicht enthalten.
 - Durch Fisch können relativ große Mengen dieser Substanzen aufgenommen werden: Hering aus dem Baltischen Meer enthält 1 bis 15 ng/kg TEQ, Lachs 9 bis 83 ng/kg TEQ [24]. Durch Konsum von 30 g Lachs/Tag (Durchschnittswert für Skandinavische Länder) könnte demnach eine Aufnahme von 270 bis 2500 pg TEQ/Tag erfolgen, also maximal etwa 15 mal mehr als aus der üblichen Nahrung.

5 Tägliche Aufnahme (Normalbevölkerung)

Prinzipiell ist die Aufnahme dieser Stoffe via *Inhalation*, *Ingestion* sowie *dermalen Kontakt* möglich.

Es ist sehr einfach abzuschätzen, daß die **Inhalation** nur einen unwesentlichen Anteil haben kann: in der Umgebungsluft (Stadtgebiet) werden üblicherweise etwa 0,1 – 0,3 pg TEQ pro m³ gemessen [42]. Bei einem Atemvolumen von 20 m³/Tag und vollständiger Absorption ergibt sich somit eine tägliche Aufnahme von 2 – 6 pg TEQ/Mensch. Ähnliches gilt auch für die dermale Absorption, denn die Bioverfügbarkeit von an Erde gebundenem TCDD war bei Ratten selbst unter einem Deckverband nur etwa 1 % [43,44].

Der weitaus größte Anteil gelangt via **Ingestion** in den menschlichen Organismus, wobei auch hier die direkte Aufnahme von z.B. auf Gemüse deponiertem Material kaum ins Gewicht fällt: nach BECK et al. [17] beträgt der Anteil von TCDD, welcher via pflanzliche Fette, Obst, Gemüse, Mayonnaisen und Kartoffeln aufgenommen wird, nur etwa 5 % der TCDD-Gesamtaufnahme. Auch durch die Ingestion von Erde werden, wenn überhaupt, ebenfalls nur geringe Mengen aufgenommen. Durch Aufnahme von 100 mg Erde, die mit 5 ppt TEQ kontaminiert ist, würde bei vollständiger Absorption der PCDDs/PCDFs nur eine Belastung mit 0,5 pg resultieren.

Bei der **Nahrungsmittelbelastung** ist vielmehr die Bioakkumulation der PCDDs/PCDFs im Fett von Nutztieren oder Fischen von Bedeutung. Tierisches Fett, insbesondere von Fischen oder Milchkuhen, ist die Hauptquelle dieser Substanzen für den Menschen. – Zur Abschätzung der täglich aufgenommenen Mengen liegen einige Angaben vor:

Die **pharmakokinetische Rechnung** ergibt, daß eine tägliche Aufnahme von 100 pg TEQ/Mensch bei Annahme der Halbwertszeit von 8 Jahren auch für andere Isomere als TCDD zu den tatsächlich gefundenen Fettgehalten von etwa 30 ppt TEQ führt. Auch diese Rechnung führt zur Folgerung, daß der überwiegende Anteil der PCDDs/PCDFs über die Nahrung aufgenommen wird. Diese Rechnung zeigt auch, daß unsere frühere Abschätzung der TEQ Aufnahme [21], welche auf den wenigen Kuhmilchanalysen [52] aus dem Jahre 1985 basierte, wohl etwas zu hoch war.

6 Gesundheitliche Beurteilung

Es ist bemerkenswert, daß die bis jetzt vorliegenden Analysen von Humanfett, die allerdings zum größten Teil aus den industrialisierten Ländern stammen, das gleiche PCDD/PCDF-Muster sowie auch etwa gleich hohe Werte zeigen. Extremwerte, welche etwa durch Konsum stärker belasteter Milchprodukte aus der Umgebung von Kehrrechtverbrennungsanlagen denkbar wären, wurden in der Normalbevölkerung bisher nicht beachtet.

In Fällen, wo die über die Normalbelastung hinausgehende zusätzliche Belastung relativ gering war, konnten bis jetzt keine gesundheitlichen Effekte, die auf chlorierte Dioxine oder Furane zurückführbar wären, festgestellt werden:

In einem Kollektiv, bestehend aus Personen, die sich in Missouri in TCDD-kontaminierten Gebieten aufgehalten hatten (Wohngebiete, Pferderennbahnen) bzw. beruflich exponiert waren, wurde keinerlei Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes (inklusive Immunsystem) festgestellt, der irgendwie im Zusammenhang mit der TCDD-Konzentration im Fettgewebe dieser Individuen stehen würde [33,34]. Die gemessenen Werte im Körperfett dieses Kollektivs von 40 Personen reichten von 3.5 – 750 ppt [20].

Ebenfalls keine Krankheitserscheinungen wurden bei einer Bauernfamilie beobachtet, deren Landwirtschaftsbetrieb in der Nähe eines Verschrottungsbetriebes in Österreich lokalisiert ist. Die PCDD/PCDF Emissionen dieser Anlage bewirkten eine erhöhte Belastung (via Konsumation von Eigenprodukten), die zu (Blut-)Fettkonzentrationen im Bereich von 600 – 1600 ppt TEQ (etwa 20 – 50 mal höher als Normalwerte) führte [39].

Keine dermalen Läsionen wurden auch in dem häufig zitierten Fall der Frau aus der Region Seveso beobachtet, welche nach dem Unfall TCDD-exponiert war [35]. Dies, obwohl in ihrem Körperfett eine Konzentration von 1840 ppt TCDD (Leber: 150 ppt) gemessen wurde.

PCDD/PCDF-spezifische Symptome wie z.B. **Chlorakne** treten in exponierten Gruppen offenbar erst bei stark erhöhter Belastung auf. Das Leitsymptom Chlorakne muß aber nicht bei allen Personen des exponierten Kollektivs beobachtbar sein; es scheint jedoch als erstes aufzutreten. Nach dem Seveso-Unfall wurden bei 193 Personen dermale Läsionen (Chlorakne), aber keine weiteren gesundheitlichen Effekte diagnostiziert. Kürzlich publizierte Untersuchungen ergaben, daß die Symptome in allen Fällen (mit einer Ausnahme) reversibel und bei anderen untersuchten Parametern, wie z.B. Leberfunktion oder Nervenleitung, keine Unterschiede zur Kontrollgruppe feststellbar waren [36]. Die TCDD-Gehalte im Blutfett von Kindern aus der Zone A gingen bis etwa 28.000 ppt TCDD; dies sind die höchsten je in Humanfett gefundenen Werte.

Schwere dermale Läsionen wurden bei **Yusho-Opfern**, z.B. bei einer PCDD/PCDF-Konzentration von ca. 17.500 ppt TEQ, mittelschwere bei ca. 5000 ppt TEQ in der Leber beobachtet [61]. Weitere Erscheinungen, wie periphere Neuropathien, Hyperpigmentierung und unspezifische Symptome (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Verdauungsstörungen, etc.) wurden bei Yusho-Patienten ebenfalls beobachtet [46]. In diesen Fällen kam allerdings noch eine erhebliche Belastung mit polychlorierten Biphenylen hinzu [16].

In einer Gruppe von 10 Personen, denen im Verlauf eines Monats Totaldosen von 7500 µg TCDD dermal (auf die Rückenhaut) appliziert wurde, entwickelten 8 Personen Chlorakne, die 4 – 7 Monate persistierte [37]. Über weitere Symptome wurde nicht berichtet. In diesem bereits im Jahr 1965 durchgeführten Experiment wurden keine Organkonzentrationen gemessen. Nimmt man aber eine transdermale Aufnahme von nur 5 % der Dosis (= 375 µg) sowie einen

Fettanteil von 20 kg an, würde sich eine Konzentration von etwa 18.000 ppt im Körperfett ergeben.

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß die gegenwärtige Belastung weit unterhalb derjenigen liegt, die zum Auftreten von Symptomen beim Menschen führt.

Ähnliche Schlußfolgerungen lassen sich aus Daten aus Tierversuchen ableiten, wenn die Effekte in Relation zu den entsprechenden Organkonzentrationen gesetzt werden:

An Ratten, bei denen durch die TCDD-Behandlung (0.01 µg TCDD/kg/Tag während 13 Wochen) eine terminale Leberkonzentration von ca. 3000 ppt resultierte, wurden praktisch keine Effekte beobachtet [12]. In einem anderen Versuch mit gleicher Dosierung während zwei Jahren resultierte eine Leberkonzentration von etwa 5000 ppt TCDD. In diesem Fall wurden leichtere Leberschädigungen sowie Hyperplasie der Alveolen bei den weiblichen Tieren beobachtet. Keine Effekte traten bei der tiefsten Dosierung im 2-Jahres-Versuch auf, wo 540 ppt in Fett und Leber gemessen wurden [11].

Ein Sonderfall ist die Belastung des Säuglings mit PCDDs/PCDFs via **Muttermilch**. Für einen Säugling, der etwa 800 ml Muttermilch (Fettgehalt 3.5 %) pro Tag trinkt, ergibt sich bei einer Konzentration von 30 ppt TEQ im Milchfett eine tägliche Belastung mit 840 pg TEQ. Eine 120-tägige Belastung mit diesen Mengen würde – bei der Annahme einer Halbwertszeit von 8 Jahren für alle relevanten Isomere – zu einer Akkumulation von 100 ng TEQ im Körper des Kleinkindes führen, bei einem Körperfett-Anteil von 25 % (von 7 kg Gesamtkörpermasse) also zu einer Konzentration von etwa 60 ppt in diesem Kompartiment, d. h. etwa doppelt so hoch wie beim Erwachsenen. Nach dem Absetzen und durch den nachfolgenden Gewichtszuwachs sinkt die Konzentration dieser Stoffe allmählich wieder ab. Da aber in der Muttermilch neben den PCDDs/PCDFs auch noch andere chlorierte aromatische Kohlenwasserstoffe mit ähnlichen kinetischen und toxischen Eigenschaften wie die der PCDDs/PCDFs vorhanden sind (z.B. PCBs), sind zusätzliche analytische und toxikologische Abklärungen angezeigt.

Eine erste Beurteilung der Umweltbelastung durch chlorierte Dioxine und Furane aus Kehrlichtverbrennungsanlagen haben wir im Jahre 1982 erstellt [47]. Zu dieser Zeit waren die meisten der hier berücksichtigten Befunde noch nicht verfügbar. Es wurde damals aus Abschätzungen von Immission und Übergang in Nahrungsmittel tierischen Ursprungs eine tägliche Maximalbelastung mit 690 pg TEQ pro Mensch und Tag erhalten; basierend auf dem „*No Observed Effect Level*“ (NOEL) aus Tierversuchen (1 ng/kg/Tag) wurde damals ein Sicherheitsfaktor von etwa 80 erhalten. Die hier vorgelegte Beurteilung stützt sich auf wesentlich umfangreicheres und geeigneteres Datenmaterial.

Aufgrund des gegenwärtigen Wissensstandes sind bei der derzeitigen allgemeinen Belastung mit PCDDs/PCDFs keinerlei Symptome zu erwarten. Dies würde wohl selbst bei einer Belastung gelten, die 10 bis 20 mal höher liegt. Erst bei Überschreitung der gegenwärtigen Exposition um das etwa 80 bis 100-fache ist mit dem Auftreten von ersten, wahrscheinlich geringgradigen Effekten zu rechnen.

7 Zusammenfassung

- Bei der Mehrzahl von Verbrennungsprozessen entstehen PCDDs/PCDFs, da praktisch immer organisches Material und Chlor gegenwärtig ist.
- Neben TCDD müssen auch die anderen toxischen, 2,3,7,8-substituierten Isomere entsprechend ihrer toxischen Potenz berücksichtigt werden. TCDD hat toxikologisch nur einen Beitrag von etwa 10–20 % im ubiquitär vorhandenen Gemisch der toxischen PCDDs/PCDFs.
- Die Mengen in Körperfett bzw. Organen der Bevölkerung kommen über die Nahrungsaufnahme (tierische Fette) zustande. Dies zeigen sowohl die gemessenen wie auch theoretisch errechneten Daten.
- Die Aufnahme über die Atemluft spielt keine Rolle; sie liegt im Bereich von weniger als 5 % der Gesamtmenge aufgenommener TCDD-Äquivalente.
- Bei der gegenwärtigen Belastung der Durchschnittsbevölkerung sind keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten.
- Eine Beeinträchtigung der Gesundheit ist erst bei Belastungen zu erwarten, die zu einer PCDD/PCDF-Konzentration von mehreren tausend ppt TEQ führen, d. h. bei einer Exposition, welche die gegenwärtige um das etwa 80 bis 100-fache übersteigen würde.
- Gleichwohl soll ein weiteres unkontrolliertes Ansteigen der Belastung durch PCDDs/PCDFs verhindert werden. Langfristig ist eine Reduktion des Eintrags dieser unerwünschten Stoffe in die Umwelt anzustreben. Dies wird durch eine noch bessere Kenntnis der Entstehungsprozesse und weiter verbesserte Verbrennungstechnologien möglich sein. Aufgrund von technischen Verbesserungen in Kehrlichtverbrennungsanlagen und der Ausrüstung der Anlagen mit wirksamen Systemen zur Rauchgasreinigung ist bereits mittelfristig mit einer deutlichen Reduktion der Fracht aus solchen Anlagen zu rechnen.

Literatur

- [1] N. PLÜSS; H. POIGER; C. HOHBACH; M. SUTER; C. SCHLATTER: Subchronic toxicity of 23478-pentachlorodibenzofuran in rats. *Chemosphere* 17, 1099 (1988)
- [2] N. PLÜSS; H. POIGER; C. HOHBACH; C. SCHLATTER: Subchronic toxicity of some chlorinated dibenzofurans and a mixture of PCDFs and PCDDs in rats. *Chemosphere* 17, 973 (1988)
- [3] U. G. AHLBORG: Nordic risk assessment of PCDDs and PCDFs. (8. International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds, 21–26. Aug., 1988, Umea, Sweden)
- [5] H. WEBER; H. POIGER; C. SCHLATTER: Acute oral toxicity of TCDD-metabolites in male guinea pigs. *Tox. Lett.* 14, 117 (1982)
- [6] G. MASON; S. SAFE: Synthesis, biologic and toxic properties of 2378-TCDD metabolites. *Chemosphere* 15, 2081 (1986)
- [7] R. WACKER, unpublished data (1988)
- [8] H. POIGER; C. SCHLATTER: Pharmacokinetics of 2378-TCDD in man. *Chemosphere* 15, 1489 (1986)
- [9] H. POIGER; C. SCHLATTER: Toxicokinetics of 2378-TCDD in man: An update. (8. International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds, 21.–26. Aug., 1988, Umea, Sweden)
- [10] C. S. BIRNBAUM; L. A. COUTURE: Disposition of OCDD in male rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 93, 22 (1988)
- [11] R. J. KOCIBA; D. G. KEYES; J. E. BEYER, R. M. CARREON; P. J. GEHRING: Long-term toxicologic studies of 2378-TCDD in laboratory animals. *Ann. NYAS* 320, 397 (1979)
- [12] R. J. KOCIBA; P. A. KEELER; C. N. PARK; P. J. GEHRING: 2378-TCDD: Results of a 13-week oral toxicity study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 35, 553 (1976)
- [13] M. NYGREN: Analysis of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in human adipose tissue. Thesis (1988), University of Umea, Department of Organic Chemistry, S-90187 Umea
- [14] Results of analytical field studies on levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in human milk. Report on a WHO consultation, Copenhagen, 24./25. Feb. (1988)
- [15] Y. MASUDA; H. KUROKI; K. HARAGUCHI; J. NAGAYAMA: PCB and PCDF congeners in the blood and tissue of Yusho and Yu-Cheng patients. *Environ Hlth Perspec.* 59, 53 (1985)
- [16] H. MIYATA; K. TAKAYAMA; J. OGAKI, M. MIMURA; T. KASHIMOTO; T. YAMADA: Levels of PCDDs, coplanar PCBs and PCDFs in patients with Yusho and the causal oil. *Chemosphere*, in press (1988)
- [17] H. BECK, K. ECKART; W. MATHAR; R. WITTKOWSKI: Isomerspezifische Bestimmung von PCDD und PCDF in Human- und Lebensmittelpfunden. *VDI-Berichte* 634, 359 (1987)
- [18] A. SCHECTER; J. J. RYAN: Polychlorinated dibenzo-p-dioxin and dibenzofuran levels in human adipose tissue from workers 32 years after occupational exposure to 2378-TCDD. *Chemosphere* 17, 915 (1988)
- [19] S. FACCETTI; A. FORNARI; M. MONTAGNA: Distribution of 2378-TCDD in the tissue of a person exposed to the toxic cloud at Seveso. *Advances in Mass Spectrometry*, Vol 8 B, 1405–1414, 1981 (A. Quayle Ed.)
- [20] D. G. PATTERSON; R. E. HOFFMANN; L. L. NEEDHAM; D. W. ROBERTS; J. R. BAGBY; J. L. PIRKLE; H. FALK; E. J. SAMPSON; V. N. HOUK: 2378-TCDD levels in adipose tissue of exposed and control persons in Missouri. *JAMA* 256, 19, 2683 (1986)
- [21] C. SCHLATTER: Risk assessment on 2378-TCDD. (5. International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds, 16.–21. Sept. 1985, Bayreuth, FRG) C. SCHLATTER: Risikoabschätzung (Toxizitätsäquivalente). *VDI-Berichte* 634, 503 (1987). VDI-Verlag Düsseldorf
- [22] H. BECK; K. ECHART; M. KELLERT; W. MATHAR; Ch.-S. RÜHL; R. WITTKOWSKI: Levels of PCDDs and PCDFs in samples of human origin and food in the FRG. *Chemosphere*, in press (1988)
- [23] B. BIRMINGHAM; R. CLEMENT; H. TOSINE; G. FLEMING; J. ASHAM; J. WHEELER; B. D. RIPLEY; J. J. RYAN; B. THORPE; R. FRANK: Dietary intake of PCDD and PCDF from food in Ontario, Canada. (8. International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds, 21.–26. Aug., 1988, Umea, Sweden)
- [24] Dioxins, A Program für Research and Action, National Swedish Environmental Protection Board, Information Section, Box 1302, Solna, Sweden (1988)
- [25] H. THOMA: PCDD/F-concentrations in chimney soot from house heating systems. *Chemosphere* 17, 1369 (1988)¹

Diese Arbeit wurde Ende 1988 im Auftrag des Schweizerischen Bundesamts für Umwelt, Wald und Landschaft ausgeführt. Wir danken für die finanzielle Unterstützung.

¹ Das umfangreiche Literaturverzeichnis konnte an dieser Stelle nicht vollständig abgedruckt werden. Die Literaturstellen [26] bis [57] können auf Wunsch direkt bei den Autoren abgerufen werden.