

Erfahrungen mit der Messung von Holzschutzmitteln und anderen chlororganischen Schadstoffen im Blut

Von K. Bauer und H. J. Regneri

Zusammenfassung

Anhand von mehreren tausend eigenen Messungen von PCP, Lindan, HCB und PCB's sowie von DDT und seinen Metaboliten wird über die Problematik der chlororganischen Schadstoffe berichtet. Es wird eine Übersicht über unsere Methodik gegeben. Diese beruht auf der Messung im Vollblut, um die Membranlipide der Blutzellen mit einbeziehen zu können.

Für die praktische Anwendung am Belasteten wird diskutiert, was ein Überschreiten des Referenzbereiches für den Patienten bedeutet. Die wichtigsten klinischen Syndrome werden kurz aufgezählt. Abschließend wird über die ersten Resultate zur Erkennung allergischer Reaktionen gegen Lindan, PCP, Formalin und Py-

rethroide berichtet, die zu der direkten toxischen Wirkung der genannten Substanzen hinzukommen können.

Schlüsselwörter

Holzschutzmittel, Chlororganika im Blut, Lindan, PCP (Pentachlorphenol), PCB's (polychlorierte Biphenyle), HCB.

Summary

Using data on several thousand analyses of lindane, PCP, PCB's, HCB, DDT and its metabolites in blood the importance of substances of ecological concern is shortly discussed. Our methodological approach is shortly described. It is based on

the analysis of whole blood rather than serum in order to include the wall lipids of blood cells in the measurement.

The clinical syndromes observed most often are shortly described as is the clinical meaning of concentrations higher than the upper reference values.

Finally, the first results of RAST tests determining the allergological reactions after intake of substances of ecological concern are communicated including lindane, PCP, formaldehyde and pyrethroids.

Keywords

Wood protection agents, chlororganic compounds in blood, lindane, PCP (pentachlorophenol), polychlorinated biphenyls, HCB.

Einleitung

Die toxischen Wirkungen von Holzschutzmitteln und anderen chlororganischen Schadstoffen haben in den letzten Jahren zunehmend die Aufmerksamkeit von Ärzten und Betroffenen erregt. Es geht dabei insbesondere um chronische Giftwirkungen durch längerdauernde, oft jahrelange Aufnahme der betreffenden Schadstoffe.

Holzschutzmittel. Diese Substanzen werden generell bereits seit recht langer Zeit verwendet. So wurden früher im Freien liegende Holzteile wie z. B. Zäune mit sog. „Carbolinum“ imprägniert. Dieses Mittel enthält größere Mengen an polycyclischen Aromaten. Mit der zunehmenden Verwendung von Weichhölzern für Dachbalken und andere tragende Teile wurde auch in diesem Bereich eine entsprechende Schutzbehandlung er-

forderlich, die noch heute in den gültigen DIN-Normen festgehalten ist. Sie dient der Werterhaltung von tragenden Holzteilen, wie sie vor allem in Dachstühlen vorkommen.

Eine besondere Gefährdung des Menschen war zwar für die Zeit der Applikation und Imprägnierung, nicht jedoch für die wesentlich längere Periode des Wohnens und sonstigen Aufenthaltes denkbar. Mit der Tendenz, auch die Dachgeschosse für Wohnzwecke zu benutzen und hierbei Dachbalken in Wohnräume einzubeziehen, kamen jedoch die Bewohner in längerdauernden Kontakt mit den benutzten Holzschutzmitteln. Insbesondere in der Initialphase findet eine stärkere Ausgasung der aufgetragenen Substanzen statt. Der Werbung und der Mode folgend wurden später auch nicht-tragende Holzteile in Innenräumen in gleicher Weise behandelt. Insbesondere die Ver-

wendung solcher Mittel durch Laien kann dann zu einer möglichen Gefährdung und Belastung der Bewohner führen. Ein Hauptgrund liegt im Verstreichen von viel zu großen Mengen. Fälle, in denen eine normal große Wohnung im Laufe der Jahre mit mehr als 100 l Holzschutzmittel bearbeitet wurde, sind bekannt geworden. Sekundäre Effekte wie das Ausgasen aus den primär behandelten Teilen und das Eindringen in Polster und Teppichböden mit sekundärer Abgabe an die Raumluft sind ebenfalls zu berücksichtigen.

Andere wichtige chlororganische Schadstoffe. Die polychlorierten Biphenyle (PCB's) werden u. a. als Hydrauliköl-Bestandteil (heute nur noch in Bergwerken) und als Kühlflüssigkeit von Transformatoren benutzt. Außerdem kann diese Stoffgruppe als Bestandteil von Dichtungsmassen bei Beton-Fertigbauten

(sog. „Plattenbauweise“) im Einsatz sein. Das DDT, das in den meisten Staaten seit langem nicht mehr erlaubt ist, wurde in Europa noch in der ehemaligen DDR benutzt, so daß es jetzt auch in West-Deutschland wieder vermehrt gefunden wird. Dies gilt auch für seine Metaboliten DDE und DDD, von denen das DDE erfahrungsgemäß weit überwiegt. Wir haben uns mit dieser Problematik seit vielen Jahren befaßt und berichten im folgenden über Messungen von Chlororganika in mehr als 5000 Blut- teilweise auch Urin- und Muttermilchproben, die bei uns in den letzten Monaten analysiert wurden. Je nach Vorgeschichte bzw. klinischer Symptomatik werden dabei im Blut analysiert:

Lindan (Gamma-HCH), PCP (Pentachlorphenol), HCB (Hexachlorbenzol), PCB's (polychlorierte Biphenyle) sowie DDT mit seinen Hauptmetaboliten DDE und DDD.

Auch die quantitative Bestimmung von Holzschutzmittel-Ersatzstoffen und anderen Pestiziden wird zunehmend bei uns durchgeführt.

Zur Analytik

Bei der quantitativen Bestimmung der genannten Stoffe handelt es sich um eine Ultraspuren-Analytik im Bereich von ng/l: nur beim PCP liegt der Bereich um den Faktor 1000 höher. Dies bedingt eine Reihe von Besonderheiten, wenn zuverlässige Werte gewonnen werden sollen:

Die Vollblutanalyse. Die zu messenden Stoffe sind durch ihre Lipophilie gekennzeichnet. Mißt man sie im Serum oder Plasma, so finden sie sich nahezu ganz in der Lipidfraktion, die in ihrem Chylomikronen-Anteil lediglich die letzte Nahrungsaufnahme widerspiegelt. Das sich hier anbietende Verfahren, die lipophilen Schadstoffe auf das Plasmafett zu beziehen, ist darüber hinaus für die Routine ungeeignet. Wir verwenden seit Jahren mit Vorteil Heparin-Vollblut als Probenmaterial. Hier wird

nicht nur der Plasmafett-Anteil, sondern es werden auch die Lipide der Zellmembran von Erythrocyten und Leukozyten miteinbezogen. Dadurch ist eine geringere Abhängigkeit von der letzten Nahrungsaufnahme zu erwarten.

Blutentnahmen und Versand zum Labor. Das Blut sollte sofort nach Entnahme in ein geeignetes heparinisierendes Glasgefäß überführt werden, da die Verwendung von Plastikgefäßen und den allermeisten Plastikstopfen und anderen sonstigen Verschlüssen zu unkontrollierbaren Verunreinigungen insbesondere durch Weichmacher führt. Für die Analyse auf die vorgenannten Stoffe sind rund 12–15 ml Heparinblut notwendig. Beim Urin (nur für das PCP sinnvoll) und bei Muttermilch gelten die gleichen Mengen, für die Untersuchung von Körperfett genügen 0,5–1 g aus einer PE oder intra operationem gewonnen.

Vorbereitung und Messung. Die Blutproben werden einem zweifachen Konzentrations- und Reinigungsschritt unterzogen. Analog gehen wir bei den anderen Probenmaterialien vor. Anschließend werden die Substanzen – PCP erst nach Derivatisierung – mit einem Gaschromatographen mit ECD unter Zuhilfenahme

von geeigneten Standards gemessen. Ein Teil der Proben wird mit dem massenspezifischen Detektor (MSD) überprüft.

Resultate und Diskussion

In Tab. 1 sind die Mittelwerte von Lindan, PCP, DDT, DDE, DDD, 6 PCB-Isomeren sowie HCB in Vollblut angegeben, die in den letzten Monaten bei süddeutschen Probanden beobachtet wurden. Sie sind in Bezug zu unseren Referenzbereichen gesetzt, die wir in enger Kooperation mit zwei befreundeten Laboratorien bestimmt haben (Eckrich und Gerhard, 1992). Wir wollen hier nicht in die Diskussion über Normal-, Referenz- und Erwartungsbereiche eingreifen. Es ist jedoch klar, daß für diese xenobiotischen (d. h. in der Natur nicht vorhandenen) Stoffe keine „Normalbereiche“ angegeben werden können.

Wir gehen auch nicht auf die mathematische Form der Verteilungskurven der Konzentrationswerte ein. Erwähnt sei lediglich, daß bei der sehr häufigen schiefen Verteilung das von uns hier verwandte arithmetische durch das geometrische Mittel ersetzt wird. Üblicherweise wird als oberer Referenzwert der 95%-Per-

Tab. 1: Eine Zusammenstellung der von uns in den letzten Monaten erzielten Meßwerte für die in Deutschland wichtigsten Holzschutzmittel und sonstigen chlororganischen Schadstoffe.

Substanz	n	\bar{x}	σ	Referenzbereich
Pentachlorphenol (PCP)	4179	15 ug/l	16,00	< 25 ug/l
γ -HCH (Lindan)	2861	56 ng/l	36,86	< 100 ng/l
Hexachlorbenzol (HCB)	2781	1.558 ng/l	1.722,29	< 1.000 ng/l
PCB 28	2941	2 ng/l	11,63	< 10 ng/l
PCB 52	2941	2 ng/l	10,42	< 10 ng/l
PCB 101	2941	48 ng/l	28,22	< 100 ng/l
PCB 138	2941	410 ng/l	259,36	< 500 ng/l
PCB 153	2941	489 ng/l	299,32	< 500 ng/l
PCB 180	2941	230 ng/l	173,97	< 300 ng/l
DDT 2,4	2744	4 ng/l	19,06	} < 2.500 ng/l
DDT 4,4	2744	108 ng/l	124,15	
DDE 2,4	2729	0 ng/l	0,00	
DDE 4,4	2729	1.905 ng/l	2.254,18	
DDD 2,4	2678	0 ng/l	7,46	
DDD 4,4	2678	1 ng/l	48,58	

zentilwert nach entsprechender statistischer Auswertung angesetzt.

Die in der Tab. 1 zusammengestellten Meßwerte zeigen sehr deutlich, daß die von uns bestimmten Parameter einen außerordentlich großen Streubereich überdecken. Auffällig ist, daß das arithmetische Mittel für HCB, das im Ausland auch als „Deutscher Marker“ bezeichnet wird, oberhalb unserer Referenzgrenze liegt. Beim DDT sind 2 Metaboliten mit je 2 Isomeren zu beobachten, von denen das DDE bei weitem überwiegt.

Beim PCP wurde in der Presse in der letzten Zeit häufig postuliert, daß inzwischen nur noch niedrigere Werte als bisher vorkommen würden und daß deshalb die Referenzgrenze abzusenken sei. Nach unseren Erfahrungen ist dies allerdings zumindest in unserer Testpopulation nicht der Fall. Naturgemäß besteht diese aus solchen Personen, die eine einschlägige Symptomatik gezeigt haben, so daß trotz der geringen Spezifität der klinischen Erscheinungen eine Vorauswahl anzunehmen ist.

Welche Bedeutung hat es nun im Einzelfall, wenn der Referenzbereich für eine solche Substanz überschritten wird? Wenn der Patient z. B. Lindan oder PCP aufnimmt, so verteilt sich die Substanz hauptsächlich auf Blut und Fettgewebe. Bei diesen Substanzen ist dann davon auszugehen, daß ca. einen Monat nach Aufhören der Aufnahme erhöhte Blutwerte wieder in den Referenzbereich abgesunken sind. Die jeweilige Substanz ist dann in die Fettdepots abgewandert. Beim Einschmelzen dieser Depots durch Fasten – aber auch durch Stillen! – erscheinen die früher aufgenommenen Schadstoffe dann wieder im Blut. Hat der Patient nicht gefastet, so bedeutet eine Erhöhung des Meßwertes über die obere Referenzgrenze also eine *Belastung* mit der betreffenden Substanz innerhalb etwa eines Monats. Zusätzlich ist daran zu denken, daß auch das Depotfett ständig umgesetzt wird und keinesfalls ein passives Lager darstellt.

Vielmehr wird auch dieses Fett dauernd ab- und wieder aufgebaut. Dies ist als Grund dafür anzusehen, daß auch nach Aufhören der direkten akuten Belastung Chlorpestizide im Blut erscheinen, die dort die gespeicherten lipophilen Schadstoffe in den Fettdepots widerspiegeln.

Diese Regel betrifft zunächst nur die aufgenommenen primären Schadsubstanzen selbst, z. B. eines der genannten Holzschutzmittel. Bei den chlororganischen Stoffen wie den hier untersuchten ist die Belastung mit dieser primären Substanz aber nur ein Teil der möglichen schädigenden Wirkungen. Vielmehr entstehen bei ihrer Produktion in unterschiedlichen Konzentrationen polychlorierte Dioxine und Dibenzofurane, deren Toxizität um Größenordnungen über derjenigen des Lindans, PCP's und der anderen genannten primären Einzelschadstoffe liegt. Hinzu kommt, daß die Menge der Dioxinverunreinigung chargenabhängig ist. Leider ist die Analytik der Dioxine und Dibenzofurane im Blut wegen der extrem niedrigen Konzentration erheblich aufwendiger als diejenige der primären Einzelschadstoffe. So sind wegen der geringen Menge 50(-100) ml Probenvolumen erforderlich, nur um das Dioxin genau messen zu können. Sehr oft dient daher die Analyse der eigentlichen Holzschutzmittel und sonstiger primär verwandter chlororganischer Substanzen wesentlich als Indikator auch der Dioxinwirkung, die zu derjenigen des gemessenen primär angewandten Stoffes hinzukommt. Es wird dabei diskutiert, ob es sich eher um ein additives oder ein multiplikatives Zusammenwirken beider Substanzen beim Zustandekommen von toxischen Wirkungen handelt. Interessant ist, daß Dioxine und PCB's an den gleichen Rezeptor, das Ah, binden, so daß qualitativ ähnliche Symptome bei beiden Stoffen auftreten sollten. In den meisten anderen Fällen sind die Einzelheiten der Bindung und des Metabolismus noch weitgehend ungeklärt.

Klinische Symptome. Es werden eine Fülle von Symptomen mit der Aufnahme von chlororganischen Schadstoffen in Zusammenhang gebracht. Sie betreffen insbesondere drei Bereiche: das Immunsystem, das ZNS und die Fertilität bei Mann und Frau. Immunologische Schädigungen zeigen sich hierbei besonders durch gesteigerte Infekthäufigkeit bei den Betroffenen. Sie geht größtenteils auf eine direkte Wirkung auf die Lymphozyten zurück. So zeigten von 188 Probanden nach Aufnahme von PCP 65% eine geschädigte in-vitro-Lymphozytenstimulation. Elf dieser Patienten zeigten Relationen der helper- zu den suppressor-cells unter 1,0 (Daniel et al. 1994).

Die Effekte auf das ZNS durch diese lipophilen Substanzen treten sowohl als neurologische als auch als psychologische bzw. psychiatrische Schäden auf. Als Beispiele seien klonische Krämpfe bzw. Depressionen genannt.

Auch die Wirkung auf die Fertilität ist offenbar ein direkter toxischer Effekt, da sich in beiden Geschlechtern die Schadstoffe in unmittelbarer Umgebung der Ei- bzw. Spermazellen anreichern. Eine solche Anreicherung ist immer dann in Erwägung zu ziehen, wenn ein unerfüllter Kinderwunsch oder gehäufte Fehlgeburten nicht auf konventionelle Ursachen wie Blutgruppen-Inkompatibilitäten oder hormonelle Dysfunktionen zurückgeführt werden können. Ein vierter Bereich, der verschiedene Organsysteme betreffen kann, ist die Erzeugung von malignen Tumoren durch Umweltschadstoffe. Von den hier genannten kommen dabei die Dioxine und das PCP besonders in Frage. Jedoch werden auch andere chlororganische Schadstoffe wie PCB's, das Aldrin und das Dieldrin sowie das DDT angeschuldigt (Daunderer, 1990). Neuere Arbeiten weisen auch auf eine Bedeutung der Dioxine für die Endometriose hin (Gibbons, 1993). Eine häufig gestellte Frage richtet sich auf Therapie- und Prophyla-

xemöglichkeiten. Hierzu muß gesagt werden, daß die Entspeicherung der Schadstoffe ein noch weitgehend ungelöstes Problem ist. Deshalb ist die Expositions-Prophylaxe mit Abstand die wichtigste Methode. Hier bewährt sich die Zusammenarbeit zwischen Laboratorien, die Blutuntersuchungen und solchen, die die Untersuchungen in der eigentlichen Umwelt durchführen, wie diejenigen der Autoren. Durch eine entsprechende fachgerechte Analyse in den Innenräumen läßt sich eine Aussage darüber treffen, wie weit eine Sanierung oder ein Wohnungswechsel erforderlich sind.

Wir haben die hier genannten klinischen Krankheitsbilder, die mit der Aufnahme von Holzschutzmitteln und anderen Chlororganika verknüpft werden, nur summarisch und beispielhaft aufgeführt, da der bestehende klinische Verdacht in vielen Fällen noch nicht experimentell bzw. durch weitere grundlegende Untersuchungen abgestützt wurde. Der bei vielen Untersuchern bestehende zusätzliche Eindruck einer additiven Wirkung mehrerer auf den Menschen einwirkender Schadstoffe erschwert natürlich die experimentelle und auch die epidemiologische Untersuchung noch erheblich. So wird häufig die Vermutung geäußert, daß die gleichzeitige Anwesenheit der üblichen klassischen Holzschutzmittel zusammen mit Formalin (z.B. aus Preßspanplatten) zu einer besonderen Intensität der Symptomatik führen.

Allergieprobleme. Insbesondere Daunderer (1990) hat darauf hingewiesen, daß toxische Umwelteinflüsse häufig die Ursache für Allergien

Tab. 2: Positive Reaktionen gegen Umweltschadstoffe bei belasteten Probanden im RAST-Test

Allergen	+	-	Summe
Formalin	1	40	41
PCP	5	30	35
Lindan	3	35	38
Pyrethroide	0	31	31

sein können. Während sich diese Aussage vor allem auf eine generelle Zunahme von Atopien bezieht, haben wir in unserem Labor Messungen nach dem RAST-Verfahren (siehe auch Tab. 2) mit den Umweltschadstoffen selbst durchgeführt und dabei beobachtet, daß einige belastete Probanden auch allergisch, d.h. mit einem stoffspezifischen IgE z.B. mit PCP und Lindan selbst reagieren. Die in den Fettdepots längerfristig lagernden lipophilen Schadstoffe unterhalten auch nach Beendigung einer direkten Belastung Blutspiegel, die geeignet scheinen, ein permanentes allergisches Geschehen in Gang zu halten, wenn erst einmal die Antikörperbildung eingesetzt hat. Es muß daher generell damit gerechnet werden, daß der Einfluß eines Schadstoffes sowohl toxisch als auch allergisch sein kann und häufig beide Wirkungsarten aufweisen wird.

Ausblick und Resümee

Chlororganische Verbindungen verdienen zweifellos wegen ihrer Giftigkeit, aber auch wegen ihrer Persistenz im menschlichen Organismus unsere Aufmerksamkeit. Verbindungen dieser Substanzklassen treten sowohl in der Muttermilch als

auch in männlicher Samenflüssigkeit auf. Zusammenhänge mit Infertilität, aber auch der Entstehung maligner Tumoren werden diskutiert. Gehäufte Infekte als Zeichen einer Schädigung des Immunsystems und allergischer Reaktionen gegen die Schadstoffe selbst werden beobachtet.

Aus diesem Grunde sollte für alle Chlororganika ein strenges Minimierungsgebot gelten, d.h. sowohl die Exposition des Menschen über die Nahrungsaufnahme als auch auf inhalativem Wege sollte soweit als möglich eingeschränkt werden.

Die analytische Erfassung von Chlorpestiziden ist daher ein wichtiger Schritt in diese Richtung. Überdurchschnittliche Expositionen können so erfaßt werden und die Suche nach möglichen Ursachen ermöglichen, die ggf. ausgeschaltet werden oder minimiert werden können. Pestiziduntersuchungen im menschlichen Blut stellen somit einen wichtigen Schritt in der modernen Präventivmedizin dar.

Literatur

- Daniel, V., Huber, W., Bauer, K., Opelz, G.: Impaired In Vitro Lymphocyte Responses in Patients With Elevated Pentachlorophenol (PCP) Blood Levels. Arch. Env. Health, *in press*.
- Daunderer, M.: Handbuch der Umweltgifte. 8. Erg. lief. II-2.5 (1990/1992) [8 ff.].
- Eckrich, W., Gerhard, I.: Organochlorverbindungen im Blut der Bevölkerung – ein Überblick. Klinisches Labor 38 (1992) 462–468.
- Gibbons, A.: Dioxin tied to Endometriosis. Science 262 (1993) 1373.

Korrespondenzadresse:
Priv. Doz. Dr. Klausdieter Bauer, Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Berliner Promenade 17, 66111 Saarbrücken