

Stilbenderivate als Textilhilfsmittel und als Bestandteil von Waschmitteln

Gesundheitliche Bewertung des BgVV vom Oktober 2001

Anlass

In einigen Medienberichten sowie in einer Anfrage im bayerischen Landtag wurden Befürchtungen geäußert, dass Bekleidungstextilien, die bestimmte Stilbenderivate als Textilhilfsmittel oder als Waschmittelmrückstände enthalten, die Gesundheit gefährden. Diese Problematik wurde im Arbeitskreis "Gesundheitliche Bewertung von Textilhilfsmitteln und -farbmitteln" des BgVV erörtert.

Bekleidungstextilien gehören zu den sonstigen Bedarfsgegenständen nach dem Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz. Sie sind weder anmelde- noch zulassungspflichtig, so dass die Behörden über die verwendeten Textilhilfsmittel und Farbmittel nicht im einzelnen informiert sind. Die Aufgabe des Arbeitskreises "Gesundheitliche Bewertung von Textilhilfsmitteln und -farbmitteln" der Arbeitsgruppe "Textilien" des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) besteht vor allem in der Erarbeitung genereller Aussagen über das Gefährdungspotential der in textilen Bedarfsgegenständen als Ausrüstungs- und Hilfsmittel eingesetzten Stoffgruppen, wobei Prioritäten für den gesundheitlichen Verbraucherschutz aufgezeigt und Forschungsbedarf formuliert werden sollen.

Ergebnis

Die Gruppe der Weißtöner umfasst mehrere hundert Substanzen, wirtschaftlich bedeutsam sind insbesondere die Triazinylflavonate, die in Europa 91 % der Produktionsmenge ausmachen. Daneben sind für Waschmittel und in der Textilveredlung noch Distyrylderivate von Bedeutung. Für 3 Substanzen wurden exemplarisch gesundheitliche Bewertungen in der Anwendung als Textilausrüstungsmittel bzw. Waschmittelbestandteil vorgenommen. Aus Sicht des gesundheitlichen Verbraucherschutzes ergaben sich aus den vorliegenden Daten gegen diese Anwendungen keine konkreten Bedenken. Forschungsbedarf wird gesehen im Hinblick auf die Expositionsabschätzung, hier sollten Studien zur Freisetzung der Weißtöner aus Bekleidungstextilien unter simulierten Tragebedingungen vorgenommen werden. Bei 2 der 3 besprochenen Substanzen (CI Fluorescent Brightener 220 und CI Fluorescent Brightener 260) fehlen experimentelle Daten zur dermalen Resorption. Das hormonelle Wirkpotential von Distyrylbiphenylsulfonat und die Relevanz für den Menschen sollten durch in-vivo-Untersuchungen abgeklärt werden.

BEGRÜNDUNG

Weißtöner

Weißtöner (optische Aufheller) sollen durch Fluoreszenz dem Gewebe ein strahlendes Weiß geben, wobei UV-Strahlen absorbiert und blaues Licht emittiert wird. Voraussetzung sind ähnlich wie bei Farbstoffen bestimmte chemische Strukturen. Verwendung finden u.a. Derivate der Diaminostilbendisulfonsäure (Stilben-Derivate), Pyrazolin-Derivate, Cumarin-Derivate, Benzoxazol-Derivate, Naphthalimid-Derivate, Distyrylbiphenylsulfonat-Derivate und Pyren-Derivate. Weißtöner finden zum einen als Textilausrüstungsmittel, zum anderen auch in großem Maßstab als Bestandteile von Waschmitteln Verwendung. Technologisch geeignet sind nur Verbindungen mit hoher Substrataffinität. Wie viele Substanzen vermarktet werden, ist uns im einzelnen nicht bekannt, der Colour Index führt 359 Substanzen in der Abteilung C.I. Fluorescent Brightener auf.

Uns wurde mitgeteilt, dass im Rahmen des High Production Volume (HPV) Programms der Environmental Protection Agency (EPA) und des International Council of Chemical Associations (ICCA) in einem sogenannten family approach Weißtöner untersucht werden, wobei bestimmte Leitsubstanzen exemplarisch verschiedenen toxikologischen Prüfungen unterzogen werden. Das Programm wurde 1999 beschlossen und wird noch über mehrere Jahre fortgeführt, Teilergebnisse wurden bereits erzielt. Als Leitsubstanz wurde CI Fluorescent Brightener 220 ausgewählt. Chemisch wird die Substanz zu den Triazinylflavonaten gezählt. Die Substanz ist nach Auskunft der Wirtschaft im Bereich Textilien und Papier von größter Bedeutung, der Verbrauch in Europa im Jahr 1994 betrug 8800 t/Jahr entsprechend 58 % des Gesamtverbrauchs, insgesamt stellen die Triazinylflavonate 91 % des Verbrauchs.

CI Fluorescent Brightener 220

CI Fluorescent Brightener 220 (CAS-Nr. 16470-24-9) gehört zu den Triazinylflavonaten. Das Molekül enthält 4 Sulfonsäuregruppen. Das Molekulargewicht beträgt 1169. Es ist erkennbar, dass als chemisches Strukturelement das Stilben enthalten ist (Abbildung 1). Nach den uns vorgelegten toxikologischen Unterlagen, die zum Teil schon älteren Datums sind und die von uns nicht im Detail bewertet wurden, hat die Substanz in verschiedenen in-vitro- und in-vivo-Tests kein genotoxisches Potential. Sie zeigte bei einer subchronischen Toxizitätsstudie nach peroraler Applikation bei Ratten bis zur höchsten Dosis von 500 mg pro kg Körpergewicht an 5 Tagen pro Woche keine toxischen Auswirkungen. In älteren Kanzerogenitätsstudien mit dermalen bzw. oraler Applikation bei Mäusen bzw. Ratten ergaben sich keine Hinweise auf krebserzeugende Effekte der Substanz. Aktuelle Teratogenitätsstudien an Ratten und Kaninchen mit negativen Resultaten liegen ebenfalls vor. Die Ergebnisse einer jüngst durchgeführten Zweigenerationenstudie an Ratten zur Entwicklungstoxizität und Fertilität liegen derzeit erst als Entwurf vor. Danach ergaben sich bei der höchsten untersuchten Dosis von 1000 mg pro kg Körpergewicht pro Tag keine substanzbedingten Effekte. Daten zur Sensibilisierung und zur dermalen Resorption liegen nicht vor.

CI Fluorescent Brightener 260

Im Waschmittelbereich ist CI Fluorescent Brightener 260 (CAS-Nr. 16090-02-1) der am meisten verwendete Typ. Der Verbrauch in Europa im Jahr 1994 betrug 4000 t/Jahr entsprechend 27 %. Chemisch wird CI Fluorescent Brightener 260 zu den Triazinylflavonaten gezählt. Das Molekül enthält 2 Sulfonsäuregruppen. Das Molekulargewicht beträgt 963. Es ist erkennbar, dass als chemisches Strukturelement das Stilben enthalten ist (Abbildung 1 und 2).

Nach den uns vorgelegten toxikologischen Unterlagen, die zum Teil schon älteren Datums sind und die von uns nicht im Detail bewertet wurden, hat die Substanz in verschiedenen in-vitro- und in-vivo-Tests kein genotoxisches Potential. In einer subakuten Toxizitätsstudie mit peroraler Applikation bei Nagern ergab sich als Dosis ohne schädliche Wirkung (NOAEL) 1000 mg pro kg Körpergewicht pro Tag. Bei Kaninchen zeigte sich nach Applikation von 30 mg/kg von Tag 6 bis 18 der Trächtigkeit kein teratogenes Potential. An genetisch-bedingt haarlosen Mäusen wurde auf Photokanzerogenese geprüft, wobei sich kein Substanzeinfluss auf die UV-induzierte Tumorentstehung zeigte. Daten zur Sensibilisierung und zur dermalen Resorption liegen nicht vor.

Distyrylbiphenylsulfonat

Aus der Klasse der Distilbene wurden im Rahmen des Programms "Human & Environmental Risk Assessment on ingredients of European household cleaning products (HERA)" toxikologische Daten zu Distyrylbiphenylsulfonat (FWA-5, CAS-Nr. 27344-41-8, DSBP) zusammengetragen, der Bericht liegt derzeit erst als Entwurf vor. Der Verbrauch in Europa, hauptsächlich in Waschmitteln, daneben auch in Textilien und Papier, betrug im Jahr 1998 600 t/Jahr entsprechend 4 %.

Chemisch wird Distyrylbiphenylsulfonat zu den Bis-Stilbenen (Distilbenen) gezählt. Das Molekül enthält 2 Sulfonsäuregruppen. Das Molekulargewicht beträgt 563. Es ist erkennbar, dass als chemisches Strukturelement das Stilben enthalten ist (Abbildung 3). Die im HERA-Bericht zusammengestellten toxikologischen Daten werden im folgenden nur auszugsweise referiert, eine detaillierte Bewertung wurde von uns nicht vorgenommen. In einem bakteriellen Test auf Punktmutationen ergaben sich keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential, während in vitro Chromosomenaberrationen induziert wurden. Bei 2 in-vivo-Tests (Mikrokern- und UDS-Test) ergaben sich jedoch keine Effekte.

In einer Studie zur Hautirritation an Kaninchen zeigte sich keine Wirkung. Bei Meerschweinchen erwies sich die Substanz als nicht hautsensibilisierend. In einer älteren Studie zur Phototoxizität und Photokanzerogenität, die aus methodischen Gründen von begrenzter Aussagekraft ist, zeigten sich keine Hinweise auf Substanzeffekte. In einer Fütterungsstudie (2 Jahre, Ratten, Dosierungen: 0, 500, 5000, 25.000 ppm im Futter) wurden gutartige und in 2 Fällen (statistisch nicht signifikant) bösartige Pankreastumoren bei höherer Dosierung registriert. In mechanistischen Studien wurde diesen Befunden nachgegangen. Aus den Untersuchungen wurde der Schluss gezogen, dass die Pankreastumoren nicht über einen genotoxischen Mechanismus verursacht sind und dass man deshalb von einem Schwellenwert ausgehen kann. Als niedrigster Dosiswert ohne schädliche Wirkung (NOAEL) wurde im HERA-Bericht 5000 ppm entsprechend 190 mg pro kg Körpergewicht und Tag für Männchen angegeben. In einer Teratogenitätsstudie an Ratten zeigten sich bei der Grenzdosis von 1000 mg/kg KG (perorale Applikation von Tag 6 bis 15 der Trächtigkeit) keine fruchtschädigenden Effekte. In einer älteren Dreigenerationenstudie sowie in einer chronischen Toxizitätsstudie jeweils an Ratten fanden sich keine dosisbezogenen Effekte, die als Hinweise auf eine Schädigung der Reproduktionsfähigkeit gelten.

Der Stoffwechsel von Distyrylbiphenylsulfonat wurde mit C-14 markierter Substanz in einer älteren Studie an Ratten untersucht. Die Verteilung der Substanz in verschiedenen Organen nach einmaliger oraler Exposition und die Ausscheidung als CO₂ sowie in Urin und Faeces wurde bestimmt. Bei einer Wiederfindung von ca. 95 % wurde nach 48 h 90 % der applizierten Dosis (Radioaktivität) in den Faeces, nur 0,03 % im Urin gefunden. Daraus lässt sich schließen, dass die Substanz nach oraler Gabe nur in geringem Maß resorbiert wird. Die Hautpenetration wurde an Schweinehaut in vitro untersucht, wobei kein Durchtritt durch die Haut gemessen wurde. Da keine Substanzmessung in der Haut vorgenommen wurde, lässt sich nicht ausschließen, dass kleine Anteile in Hautschichten diffundieren und über die kutane Zirkulation systemisch verfügbar sind. In einer konservativen Annahme wurde im HERA-Bericht von 1 % Hautresorption ausgegangen.

4.4'-Diamino-2,2'-stilbendisulfonsäure

4.4'-Diamino-2,2'-stilbendisulfonsäure (DAS, CAS-Nr. 81-11-8) ist ein Intermediärprodukt der Synthese verschiedener Farbstoffe und Weißtöner. Für diesen chemischen Grundkörper der Stilben-Weißtöner gibt es einige publizierte toxikologische Daten. Mit dem Dinatriumsalz wurde im Rahmen des National Toxicology Program der USA (NTP) eine Kanzerogenitätsstudie bei Ratten und Mäusen durchgeführt, bei der über das Futter bis zu 25.000 bzw. 12.500 ppm verabreicht wurde. Es fanden sich keine Hinweise auf eine krebserzeugende Wirkung. Ebenfalls negativ verliefen die Tests auf Genotoxizität.

Hormonartige Wirkungen

Das chemische Grundgerüst (Stilben) von DAS ist auch ein Strukturelement des synthetischen Östrogens Diethylstilboestrol (DES), das früher als Medikament bei Schwangeren verwendet wurde und wegen schwerwiegender Nebenwirkungen auf die Nachkommenschaft (Fehlbildungen und Karzinome im Genitaltrakt) aus dem Handel gezogen wurde (Abbildung 4). Besorgnis erregt in Bezug auf eine mögliche hormonelle Aktivität von DAS haben 2 Studien, die an einem Kollektiv männlicher Arbeiter (33 aktuell, 26 früher exponierte Personen) durchgeführt wurden, die in einer Fabrik zur Herstellung von DAS aus 4-Nitrotoluol beschäf-

tigt waren. Bei den exponierten Personen waren die Testosteron-Konzentrationen im Blut reduziert, bei Befragungen wurden Beeinträchtigungen von Libido und Potenz berichtet (Grajewski et al. 1996; Whelan et al. 1996). Die Autoren vermuten, dass die berufliche Exposition mit DAS eine Beeinträchtigung sexueller Funktionen zur Folge hatte. Allerdings war der Umfang der Studie klein und es wurden keine Expositionsmessungen vorgenommen.

Tierversuche an Ratten zur Ermittlung einer hormonellen Aktivität (Uterotrophietests) von DAS in vivo ergaben widersprüchliche Resultate (Smith, Quinn 1992; Hostetler et al. 1996). Bei in-vitro-Untersuchungen mit humanen Brustkrebszellen (Bindung an Östrogenrezeptor) zeigte sich keine hormonelle Aktivität des DAS (Hostetler et al. 1996).

In einem Forschungsvorhaben der Universität Kaiserslautern "Erfassung der hormonellen Aktivität von Lebensmittelinhaltsstoffen und Umweltkontaminanten mittels funktioneller Reporterassays", dessen Ergebnisse in einem Forschungsbericht im Internet publiziert sind, wurden auch Weißtöner untersucht. Die relativen östrogenen Potenzen von Distyrylbiphenylsulfonat und CI Fluorescent Brightener 260 in diesem in-vitro-Testsystem waren im Vergleich zum Östradiol um den Faktor von ca. 200 bzw. 61.000 geringer, im Vergleich zum DES jedoch nur um den Faktor von ca. 11 bzw. 3050 geringer. Gezielte Studien zur Ermittlung der hormonellen Aktivität in vivo mit diesen Substanzen sind uns nicht bekannt.

Exposition

Die Gehalte an Weißtönern in Waschmitteln betragen bis zu 0,2 %, die Gehalte auf entsprechend ausgerüsteten oder gewaschenen Textilien maximal 0,5 %. Die Expositionsabschätzung mit dem Weißtöner *Distyrylbiphenylsulfonat* aus Bekleidung wurde im HERA-Bericht unter folgenden Annahmen vorgenommen: Exponierte Hautfläche: 1980 cm², migrierender Anteil 0,17 µg/cm², 1 % Hautresorption, Körpergewicht 60 kg. Daraus errechnet sich eine tägliche systemische Aufnahme von 0,5 µg pro kg Körpergewicht. Der in dem Bericht verwendete Wert von 0,17 µg/cm² als Migrationsfaktor für die auf die Haut gelangende Menge basiert auf älteren Angaben, die Details der entsprechenden Experimente wurden nicht publiziert, so dass diese Zahl nur unter Vorbehalt benutzt werden kann. Die Angabe ist jedoch durchaus plausibel, weil sie mit einigen Messungen zur Farbstofffreisetzung aus Textilien in Übereinstimmung steht. Für die Verbindungen CI Fluorescent Brightener 220 und CI Fluorescent Brightener 260 ist aufgrund des hohen Molekulargewichts keine wesentliche Hautresorption und demzufolge keine relevante systemische Exposition aus Bekleidungstextilien anzunehmen.

Risikocharakterisierung

Für die beiden Verbindungen CI Fluorescent Brightener 220 und CI Fluorescent Brightener 260 besteht bei der Verwendung unter den genannten Bedingungen kein nennenswertes Risiko für den Verbraucher, da aufgrund des hohen Molekulargewichts nicht von einer relevanten systemischen Exposition ausgegangen wird. Experimentelle Daten zur dermalen Resorption liegen jedoch nicht vor. Für die Substanz Distyrylbiphenylsulfonat wurde im HERA-Bericht als Dosis ohne schädliche Wirkung (NOAEL) 190 mg pro kg Körpergewicht und Tag (2-Jahresstudie bei Ratten) genannt sowie eine tägliche systemische Aufnahme von höchstens 0,5 µg pro kg Körpergewicht abgeschätzt. Die Expositionsdosis ist damit um den Faktor 380.000 geringer als der NOAEL.

Bewertung

Die vorliegende gesundheitliche Bewertung zielt auf die marktübliche Verwendung bestimmter Weißtöner als Ausrüstungsmittel für Textilien sowie als Bestandteile von Waschmitteln. Da der Gesetzgeber für diese Produkte keine Zulassung oder Anmeldung vorgesehen hat, verfügt das BgVV nicht über umfassende Kenntnisse über die verwendeten Produkte und Substanzen. Unserer Bewertung liegen die Informationen zugrunde, die im Rahmen einer Sitzung des Arbeitskreis "Gesundheitliche Bewertung von Textilhilfsmitteln und -farbmitteln" des BgVV vorgelegt wurden. Daneben wurden Recherchen in allgemein zugäng-

lichen Datenbanken durchgeführt. Die toxikologischen Untersuchungen wurden nicht im Detail bewertet.

Die 3 bewerteten Weißtöner können unseres Erachtens als repräsentativ angesehen werden, da sie zu Substanzklassen gehören, die im Verbrauch bei weitem dominieren. Im Falle von CI Fluorescent Brightener 220 und CI Fluorescent Brightener 260 ist aufgrund der zu vernachlässigenden systemischen Exposition unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten aus toxikologischer Sicht kein Risiko zu benennen. Im Falle des Distyrylbiphenylsulfonats besteht ein ausreichender Sicherheitsabstand. Bezüglich Kontaktallergien werden keine Risiken gesehen.

In Bezug auf hormonartige Effekte wird folgendes festgehalten:

1. Ein möglicherweise vorhandenes geringes östrogenes Potential von DAS wäre nicht prädiktiv für chemisch vom Stilben abgeleitete Weißtöner. Zwar gibt es keine gezielten experimentellen Studien, die eine Verstoffwechslung dieser Weißtöner zu DAS ausschließen, es gibt jedoch auch keine Hinweise darauf und es ist aus toxikologischer Sicht auch nicht plausibel, dass eine signifikante Bildung von DAS erfolgt.
2. Erste Ergebnisse aus einem Testsystem mit humanen Brustkrebszellen (Reporterassay) mit Distyrylbiphenylsulfonat und CI Fluorescent Brightener 260 deuten auf ein östrogenes Potential in diesem in-vitro-Testsystem hin. Ein Risiko für den Menschen läßt sich jedoch erst erörtern, wenn Befunde aus in-vivo-Studien vorliegen. Die vorliegenden Ergebnisse von Mehrgenerationenstudien mit Weißtönern sind zum Teil älteren Datums oder noch nicht abschließend evaluiert. Es gibt jedoch aus diesen Studien keine Hinweise auf hormonelle Wirkungen in vivo.

Maßnahmen

Aus unserer Sicht besteht Forschungsbedarf bezüglich der Freisetzung von Weißtönern aus Bekleidungstextilien unter Tragebedingungen, wobei man sich auf die bei der ETAD (Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers) und dem DWI (Deutsches Wollforschungsinstitut Aachen) gesammelten methodischen Erfahrungen mit der Messung der Freisetzung von Farbstoffen stützen kann. Bei CI Fluorescent Brightener 220 und CI Fluorescent Brightener 260 sollte die dermale Resorption experimentell überprüft werden. Mit den Ergebnissen solcher Studien ließe sich die Risikoabschätzung auf eine besser fundierte Grundlage stellen.

Weiterer Klärungsbedarf wird gesehen bei der Frage einer hormonellen Aktivität von Weißtönern. Die ersten Ergebnisse aus in-vitro-Tests sollten durch in-vivo-Studien auf ihre mögliche Relevanz geprüft werden, insbesondere im Fall von Distyrylbiphenylsulfonat, wo eine (geringe) dermale Aufnahme nicht auszuschließen sowie ein systemisch-toxisches Wirkpotential gegeben ist.

Literatur

Fluorescent Whitening Agents. Anliker R, Müller G (Ed) Thieme. 1975, Stuttgart

HERA. Human & Environmental Risk Assessment on ingredients of European household cleaning products. Substance FWA-5 (CAS 27344-41-8). Draft May 2001

Hostetler KA, Leach MW, Hyde TE, Wei LL. Evaluation of the disodium salt of 4,4'-diamino-2,2'-stilbene disulfonic acid for estrogenic activity. J Toxicol Environ Health 48, 1996, 141-149

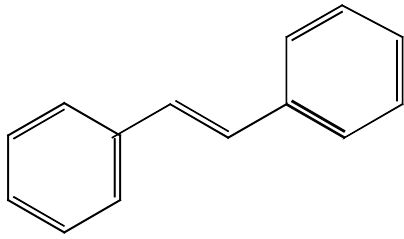
Klaschka F. Zur Diskussion toxikologischer Eigenschaften von optischen Aufhellern. Dermatosen 43, 1994, 66-70

Smith ER, Quinn MM. Uterotrophic action in rats of amsonic acid and three of its synthetic precursors. *J Toxicol Environ Health* 36, 1992, 13-25

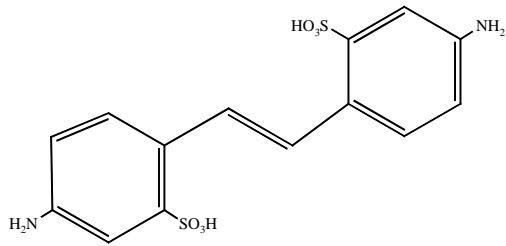
Grajewski B, Whelan EA, Schnorr TM, Mouradian R, Alderfer R, Wild DK. Evaluation of reproductive function among men occupationally exposed to a stilbene derivative: I. Hormonal and physical status. *Amer J Ind Med* 29, 1996, 49-57

Wehlow A. Handbuch Farbenchemie Erg.Lfg.06/2001

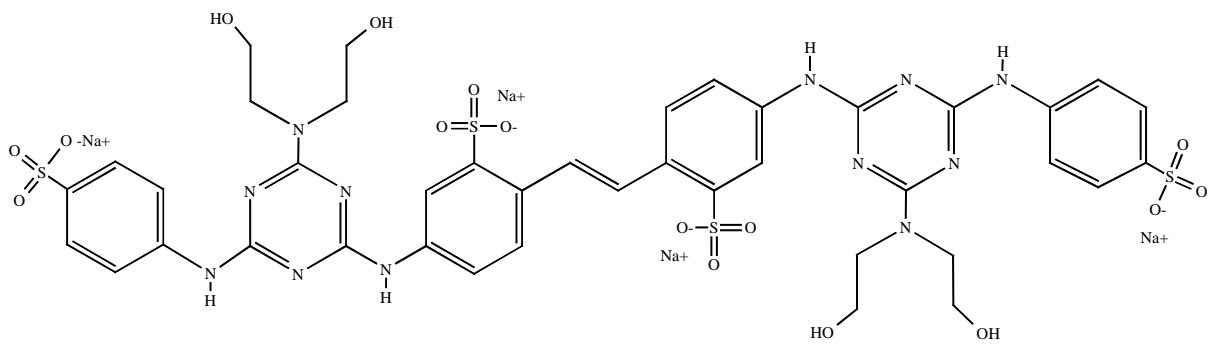
Whelan EA, Grajewski B, Wild DK, Schnorr TM, Alderfer R. Evaluation of reproductive function among men occupationally exposed to a stilbene derivative: II. Perceived libido and potency. *Amer J Ind Med* 29, 1996, 59-65

Abbildung 1: Strukturformeln von Stilben, Flavonsäure und CI Fluorescent Brightener 220

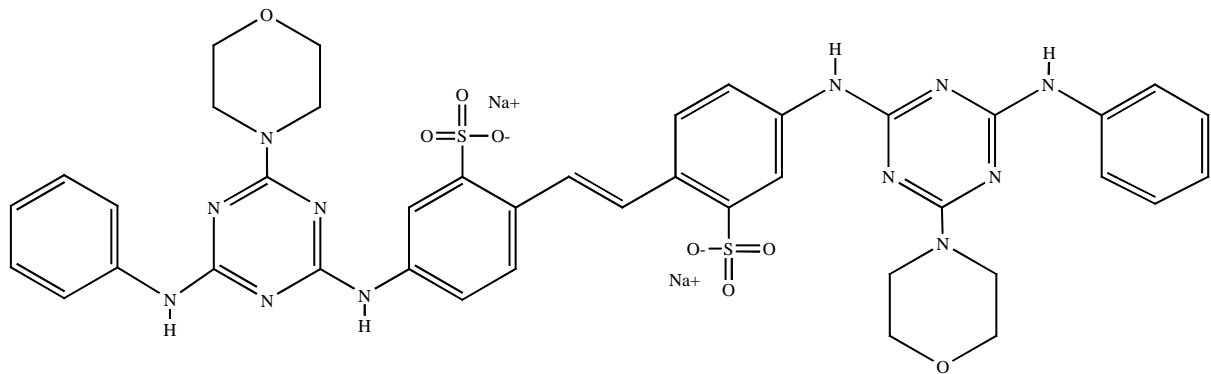
Stilben



Flavonsäure



CI Fluorescent Brightener 220

Abbildung 2: Strukturformel von CI Fluorescent Brightener 260

Fluorescent Brightener 260

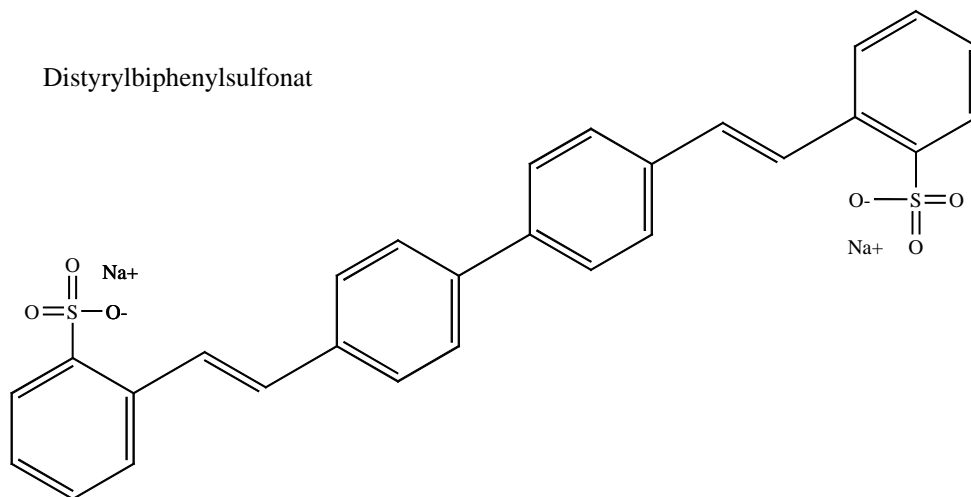
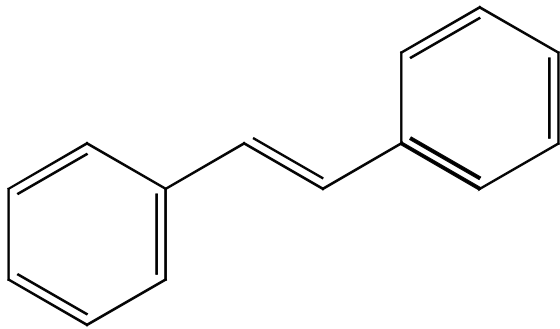
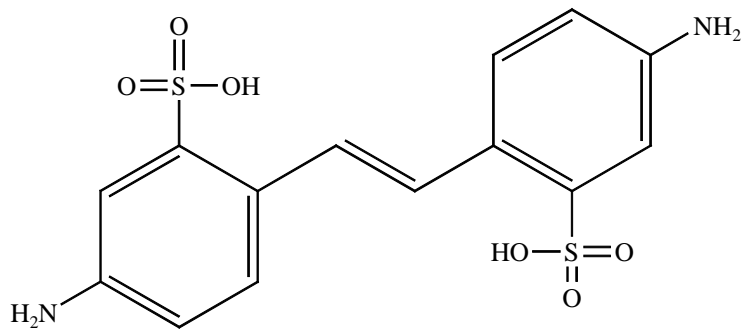
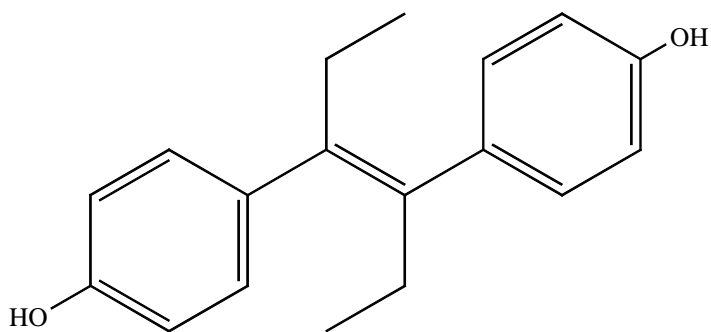
Abbildung 3: Strukturformel von Distyrylbiphenylsulfonat

Abbildung 4: Strukturformeln von Stilben, DAS und DES

Stilben



4,4'-Diaminostilben-2,2'-disulfonsäure



Diethylstilbestrol