

# Toxikologie und Risikobewertung von Dioxinen

Klaus Abraham

Abteilung Lebensmittelsicherheit

ZEIT  ONLINE | [UMWELT](#)

FRAGEN UND ANTWORTEN

## Das Gift ist im Umlauf. Was nun?

Wieder einmal wurden Dioxine in Lebensmitteln gefunden.

# Seveso, 10. Juli 1976: etwa 2 kg TCDD freigesetzt

nach Überhitzung eines Kessel bei der Herstellung von Trichlorphenol

entzündliche Hauterkrankungen, überwiegend bei Kindern

damals TCDD in biologischen Proben nicht messbar

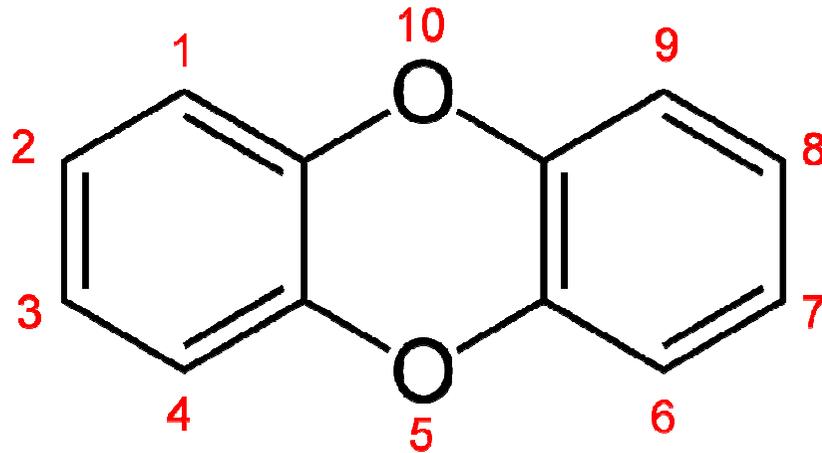
**Übersicht Toxikologie**

**Wirkungen beim Menschen**

**Aktuelle Krise**

# Polychlorierte

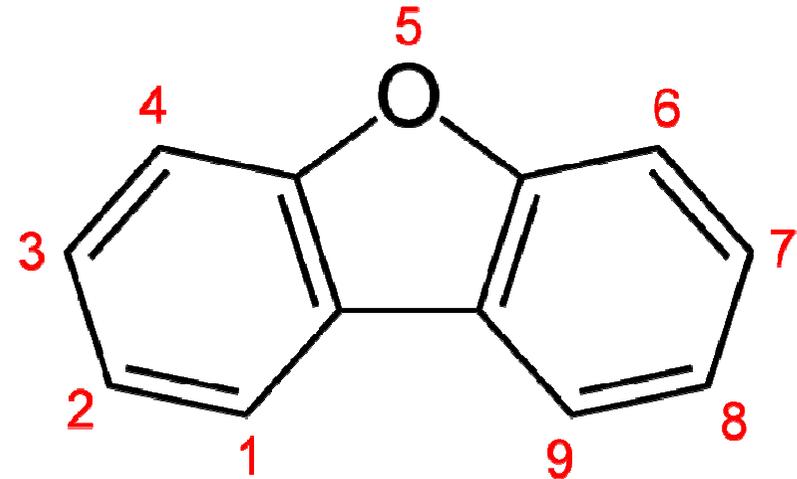
## Dibenzo-p-dioxine



n= 75  
7

mögliche Verbindungen  
**2378-substituiert**

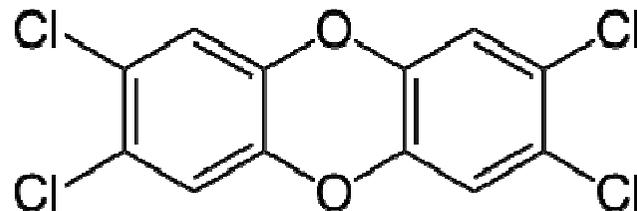
## Dibenzofurane



n= 135  
10

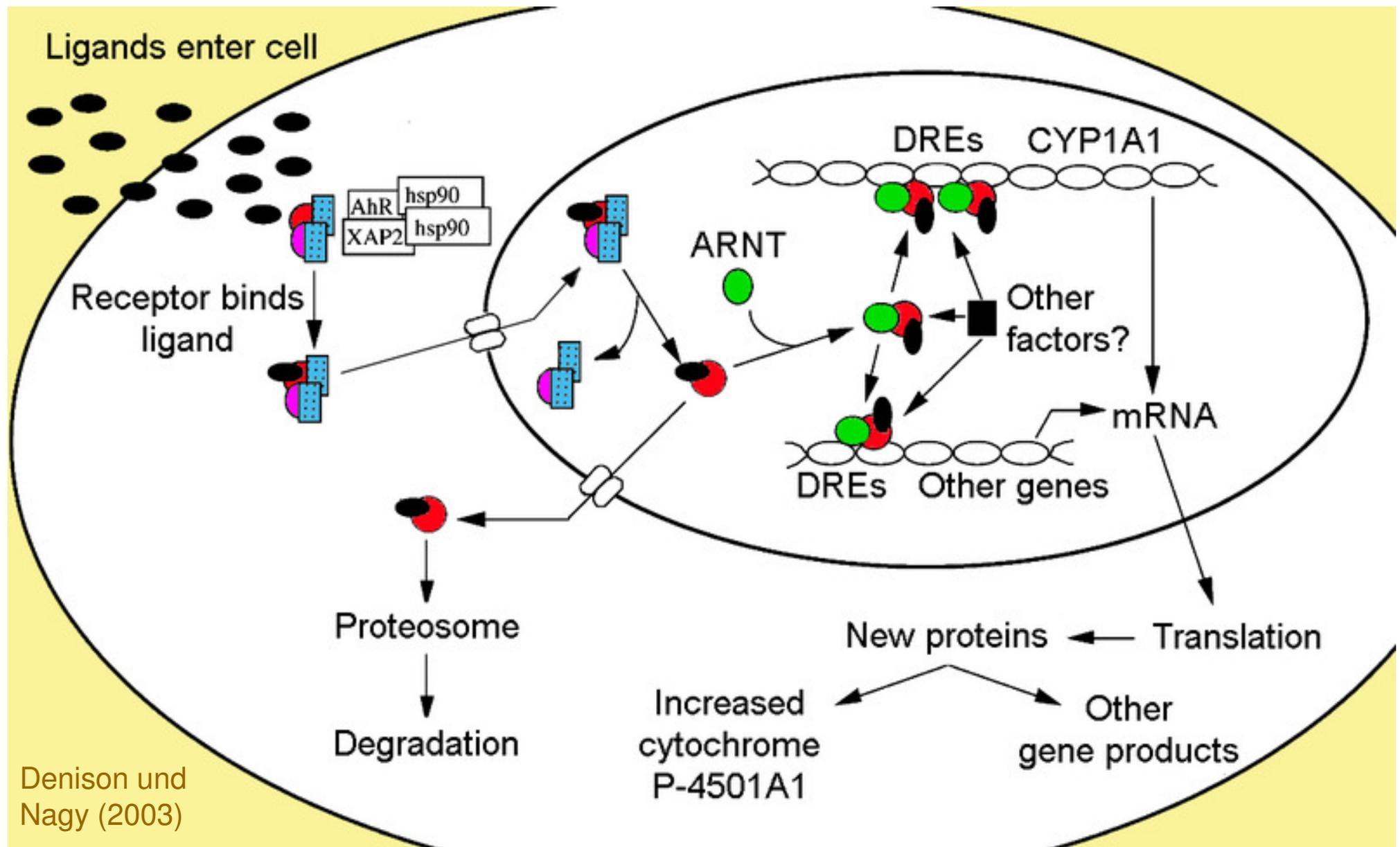
Üblicherweise: Exposition gegenüber Gemischen

**Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren (TEFs)** für jede der 17 Einzelverbindungen erlauben die Berechnung von **Toxizitäts-Äquivalenten (TEQs)** für ein Gemisch:  
Angabe der TCDD-Konzentration, die das gleiche toxische Potenzial wie das Gemisch hat



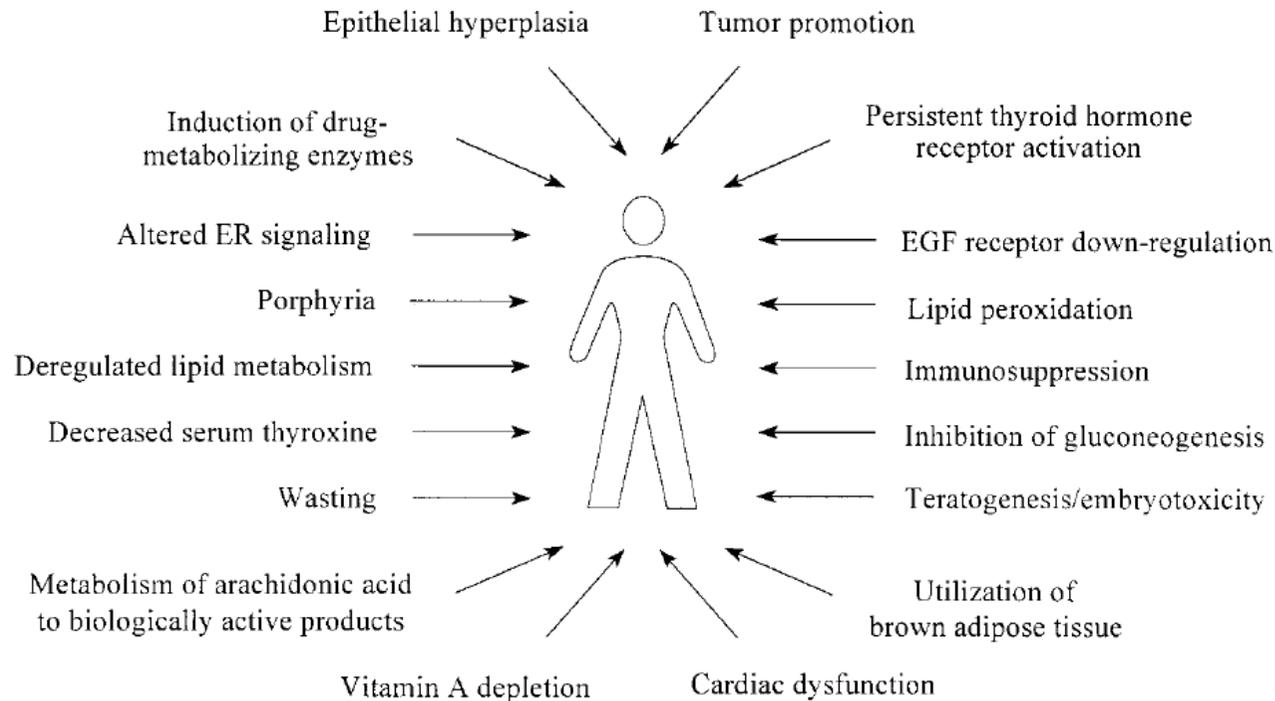
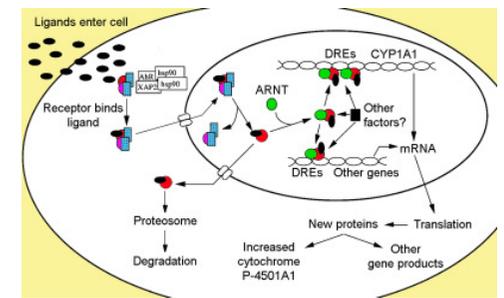
2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD), „Seveso-Dioxin“

# Aryl hydrocarbon Rezeptor (Ah-Rezeptor, AhR)



# Wirkungen von Dioxinen

hohes toxisches Potenzial bei großen Spezies-Differenzen (quantitativ und qualitativ) infolge Spezifität der AhR-Biologie



Schmidt und Bradfield 1996

- Letalität „Wasting“, Mechanismen ungeklärt, Tod erst nach Latenzzeit von Tagen
- LD<sub>50</sub> Meerschweinchen 0,6 µg/kg KG, Hamster 1000 µg/kg KG
- Kanzerogen bei Nagetieren im Laborversuch, Promotor (kein gentox. Wirkmechanismus)
- Chlorakne Mensch, sonst nur bei: Affen (Gesichtshaut), hairless mice, Kaninchen-Ohr
- CYP-Induktion bei allen untersuchten Spezies, sehr sensibler biologischer Effekt-Marker

# Kinetik von Dioxinen

Chemisch äußerst stabil

Sehr lipophil

passive Verteilung und Speicherung in Geweben  
entsprechend deren Fettgehalt

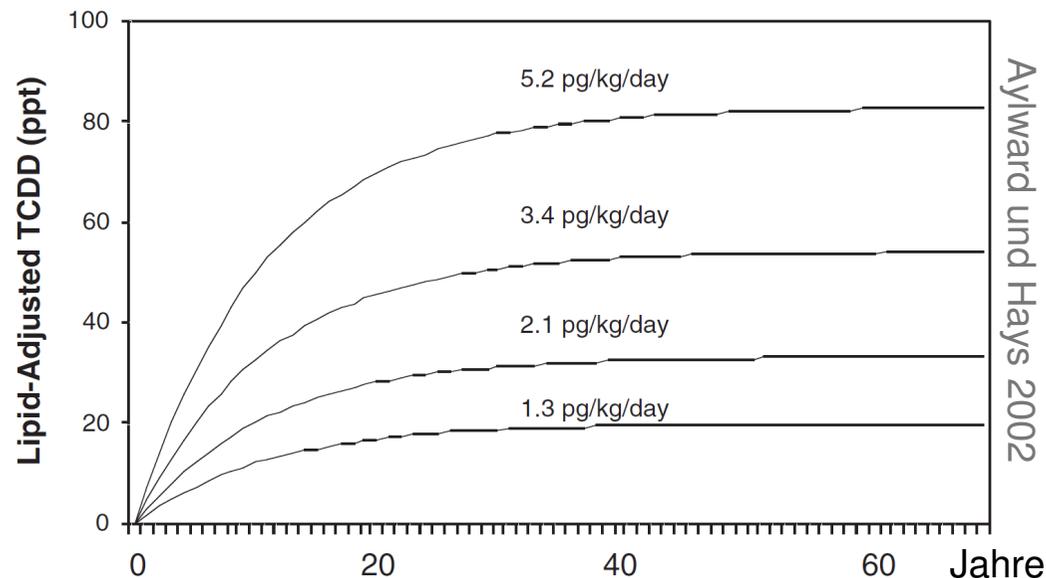
Enzymatisch kaum abbaubar

sehr lange biologische Halbwertszeiten

Ratte ca. 3 Wochen

Affen-Spezies Monate

Mensch ca. 7 Jahre (im Hintergrundbereich)



d.h. ca. 3000-fache Akkumulation  
der täglich aufgenommenen Menge

Die im Körper gespeicherte Menge  
(body burden) bzw.  
die interne Konzentration ist  
relevant für mögliche Effekte,  
nicht die tägliche Aufnahmemenge

# EU-Risikobewertung

## Scientific Committee on Food (SCF) 2001

### Problem

- hohe Persistenz mit langen biologischen Halbwertszeiten insbesondere beim Menschen
- hohes toxisches Potential bei großen Spezies-Differenzen

Key study: Faqi et al. 1998 (empfindlichster TCDD-Effekt):  
Entwicklungseffekte bei männlichen Ratten-Nachkommen  
geschätzter mütterlicher body burden (steady state für LOAEL): 40 ng/kg KG  
errechnete äquivalente Humandosis: 20 pg/kg KG täglich  
Unsicherheits/Extrapolationsfaktor: 10

**Tolerable Daily Intake**  
**TDI: 2 pg/kg KG**

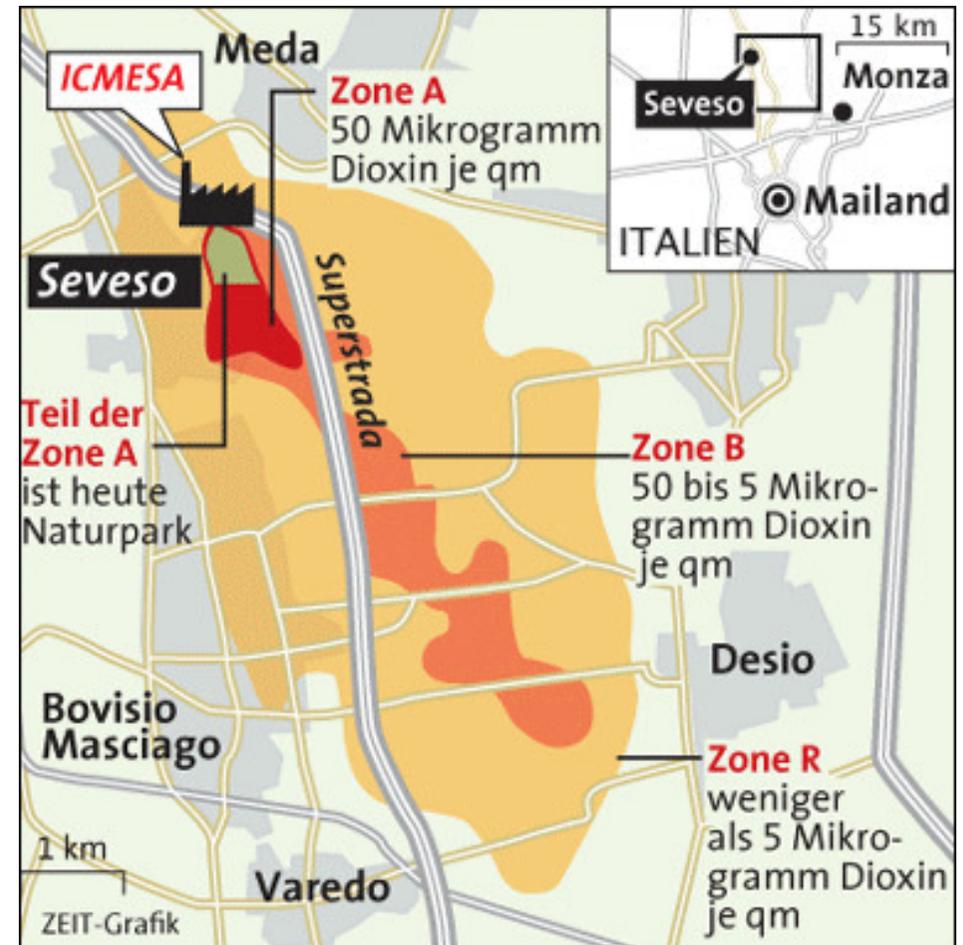
**Tolerable Weekly Intake**  
**(14 pg/kg KG pro Woche)**

entspricht: interner Belastung mit ca. 30 pg/g Fett (TCDD bzw. TEQ)

# Effekte beim Menschen

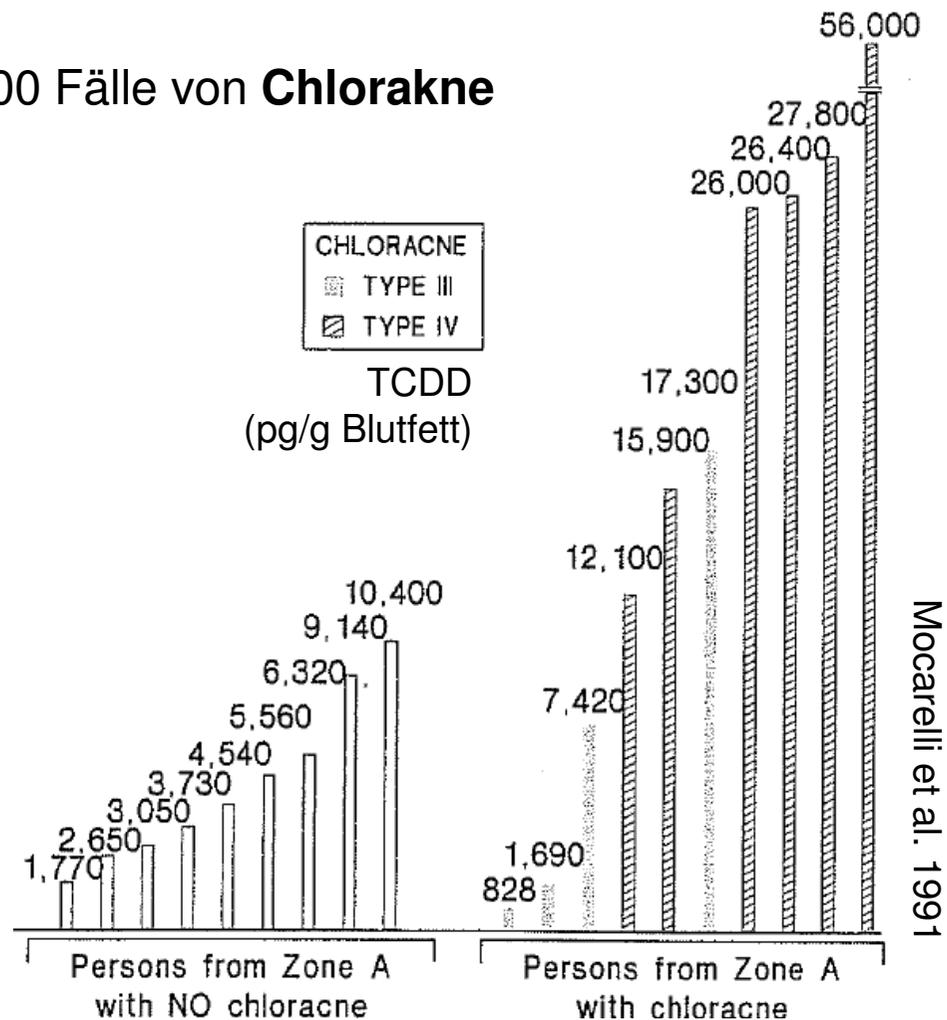
## Seveso 1976

- mehrere tausend Menschen betroffen
- allgemeine Bevölkerung
- nur TCDD
- individuelle Exposition z.T. bekannt  
(Messung tiefgefrorener Serumproben 1990er)



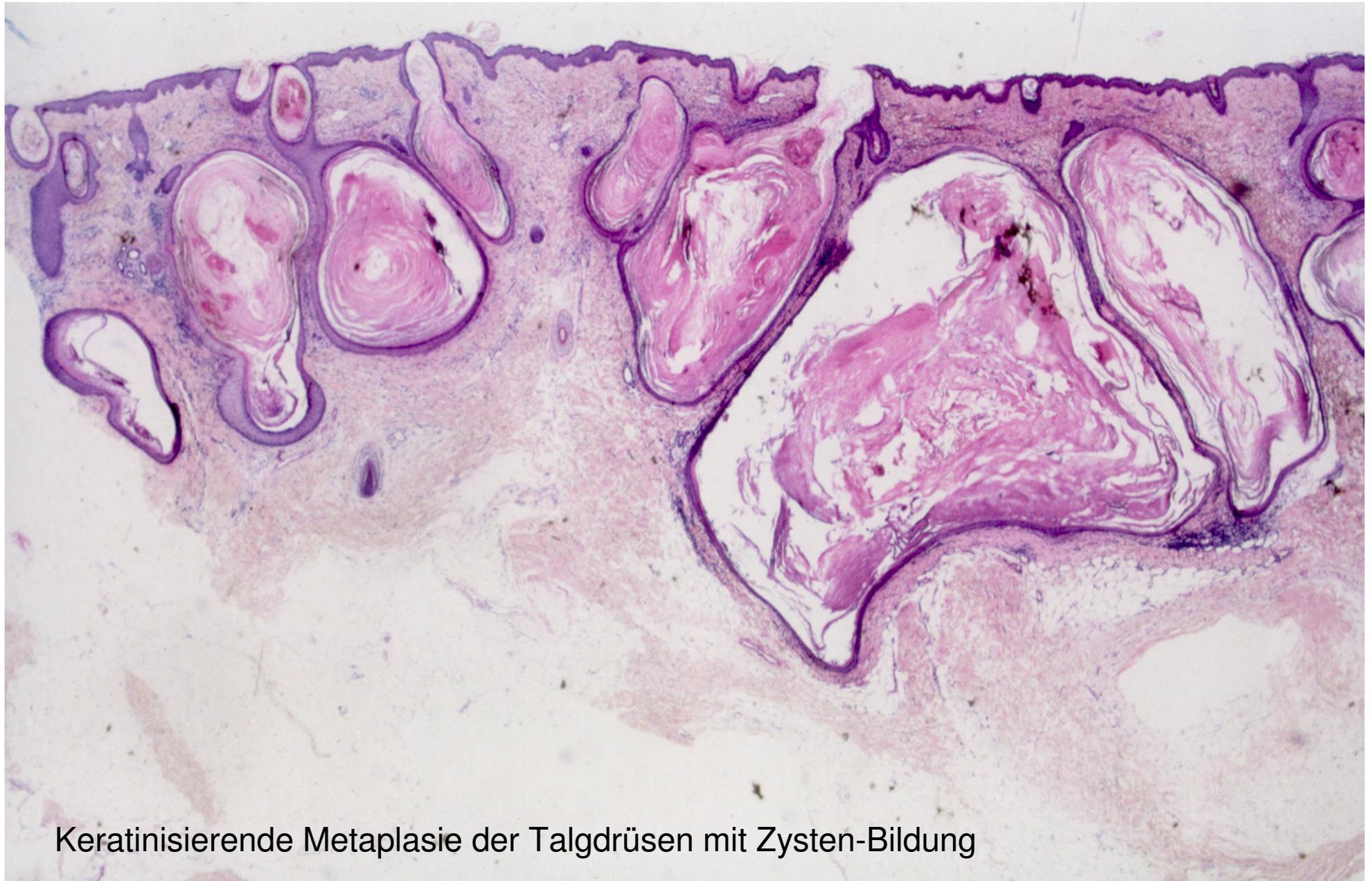
# Effekte beim Menschen: hohe Dosis, individuelle Ebene

fast 200 Fälle von **Chlorakne**



keine wesentlichen weiteren Auffälligkeiten  
inklusive im Blut messbarer Veränderungen

# Chlorakne



Keratinisierende Metaplasie der Talgdrüsen mit Zysten-Bildung

# Effekte beim Menschen: hohe Dosis, individuelle Ebene

Wien 1997:

2 Angestellte eines Textil-Forschungsinstituts hoch gegenüber TCDD exponiert  
3 weitere Angestellte moderat exponiert (TCDD 856, 149 und 93 pg/g Blutfett)

Patientin 1



TCDD initial: 144 000 pg/g Blutfett  
Dosis: ca. 25 µg/kg KG

Patientin 2



Geusau et al. 2002

TCDD initial: 26 000 pg/g Blutfett,  
Dosis: ca. 6 µg/kg KG

# Effekte beim Menschen: hohe Dosis, individuelle Ebene

Weitere klinische Befunde bei Pat. 1, Pat. 2 und V.Y.

**Gastritis/Kolitis**

**Hepatitis/ Pankreatitis**

**leichte Anämie/Thrombopenie**

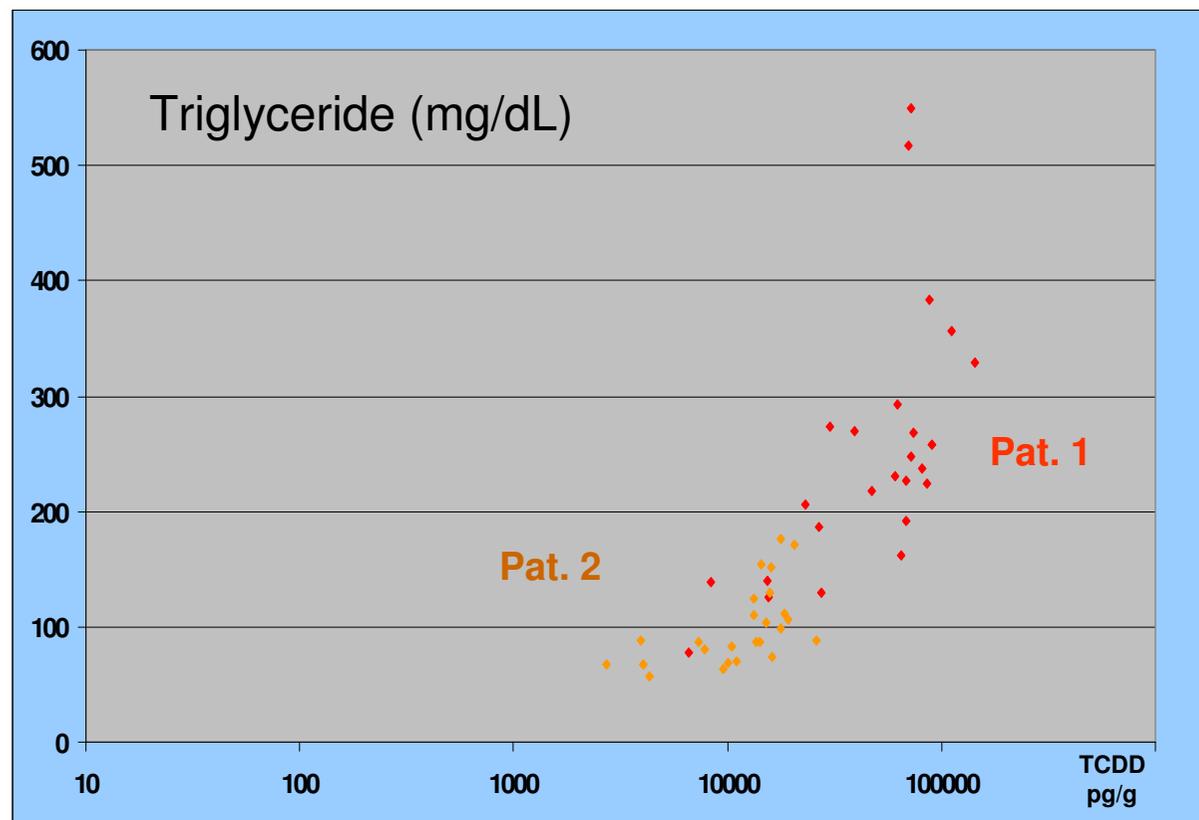
in den ersten Wochen/Monaten nach akuter Exposition  
Vollbild bei V.Y., weniger ausgeprägt bei Pat. 1 und 2

bei Pat. 1 und V.Y., nur in ersten Monaten (sekundär ?)

**Weitere Laborparameter**

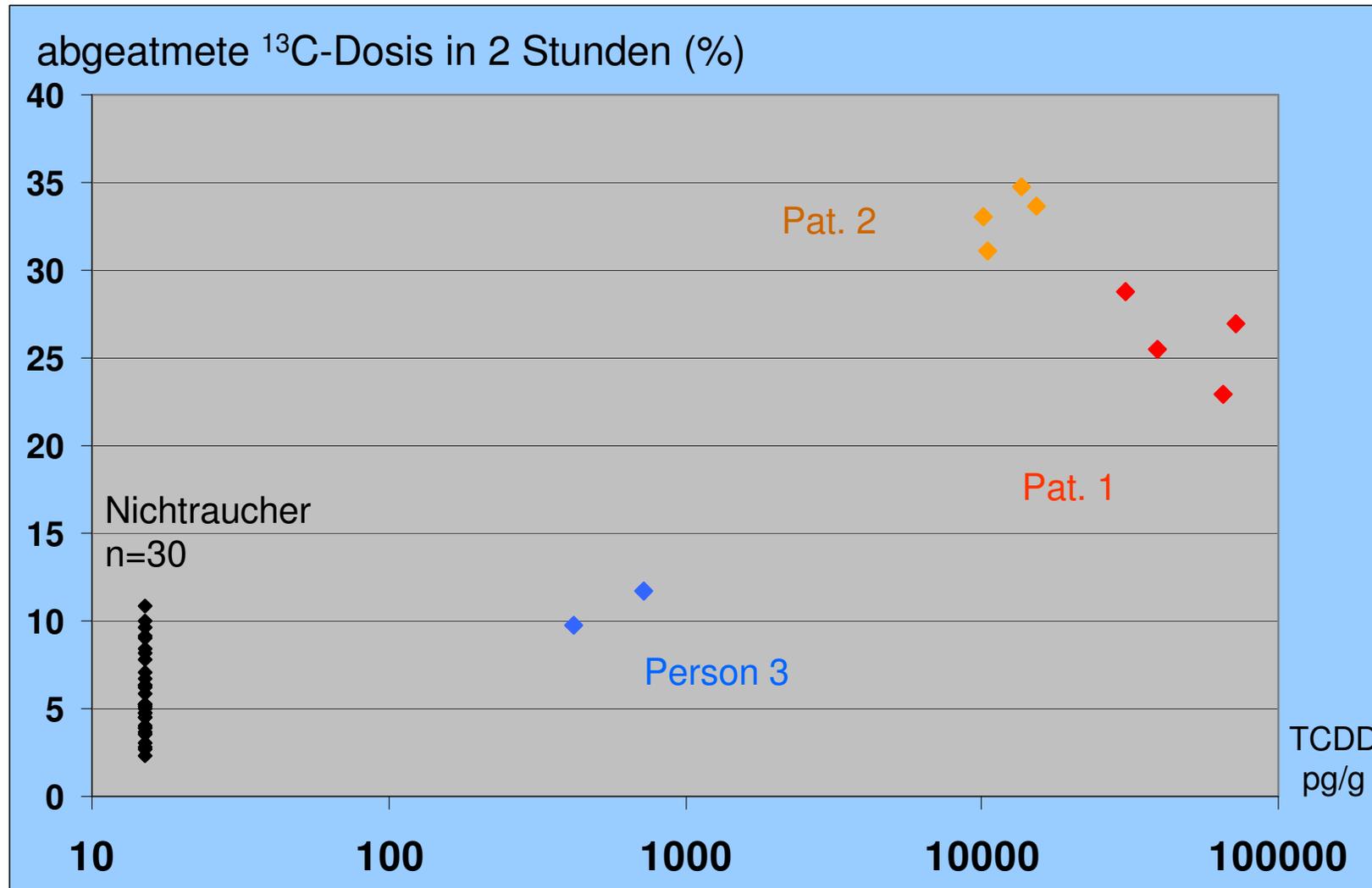
weitgehend unauffällig,  
bis auf Erhöhung **Blutfette**

**Immunsystem:** kein Anhalt  
für Beeinträchtigung



# CYP1A2-Induktion als AhR-vermittelte biologische Wirkung

messbar mit  $^{13}\text{C}$ -Koffein-Atemtest (3 mg/kg KG)



Abraham et al.  
2002

# Seveso: Langzeit-Effekte bei moderaten Dosen (<1000 pg/g) ?

## Epidemiologische Studien

**Chlorakne-Patienten:** Gesundheitsstatus unauffällig nach 20 Jahren

### **Morbidität:**

Gesamt-Krebsfallzahl unverändert  
erhöhte Inzidenz: Brustkrebs,  
lymphatischer und hämopoetischer Krebs

**Fehlbildungen bei Neugeborenen:**  
nicht bekannt

**Zähne:** vermehrt Zahnschmelzdefekte  
bei Exposition in früher Kindheit (TCDD > 200 pg/g)

**Sex ratio:** mehr Mädchen als Jungen geboren abhängig von väterlicher Konzentration

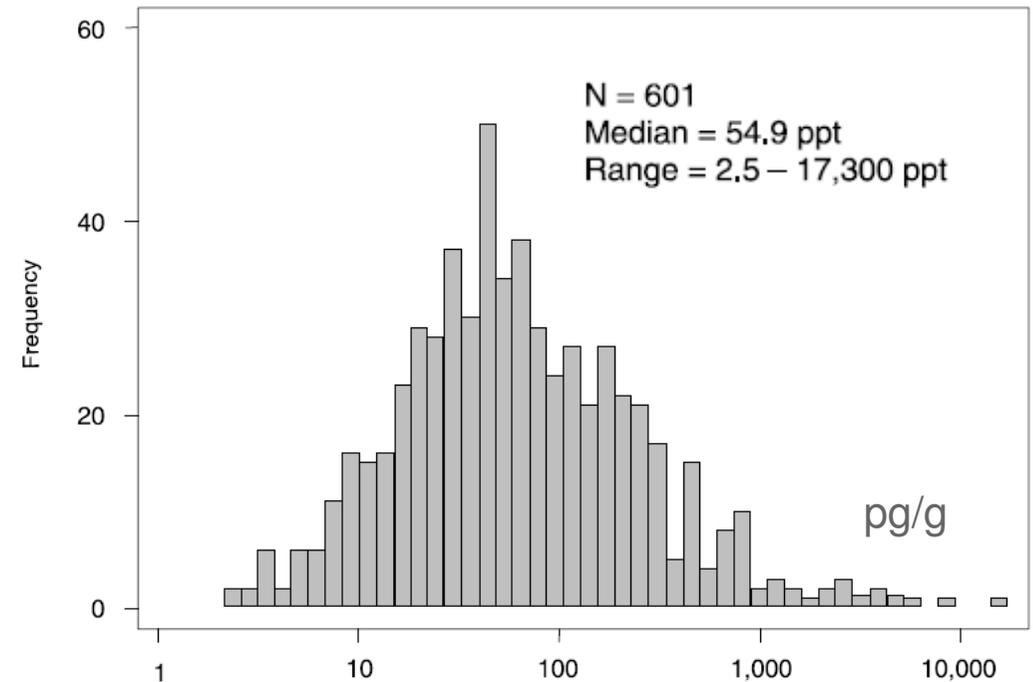
**Spermienzahl und -motilität:** vermindert bei Exposition vor der Pubertät,  
keine eindeutige Dosisabhängigkeit

**Frühere Menopause:** erhöhtes, nicht signifikantes Risiko bis 100 pg/g, aber nicht darüber

**Endometriose:** bei TCDD über 100 pg/g doppeltes Risiko, nicht signifikant

**Ovarfunktion** (Zyklus, Follikel, Hormone): kein Anhalt für Einfluss

Frauen Zone A und B: Serum TCDD 1976



Eskenazo et al. 2001

# Seveso: Langzeit-Effekte bei moderaten Dosen (<1000 pg/g) ?

## Interpretation (kausal durch TCDD-Exposition bedingt ?)

Dosisabhängigkeit ?

Fallzahl und statistische Signifikanz ?

Biologische Bedeutung ? (z.B. Effekte innerhalb des Normalbereich ?)

Plausibel ? (Mechanismus, tierexperimentell nachvollziehbar ?)

Konsistenz ? (andere Kohorten ?)

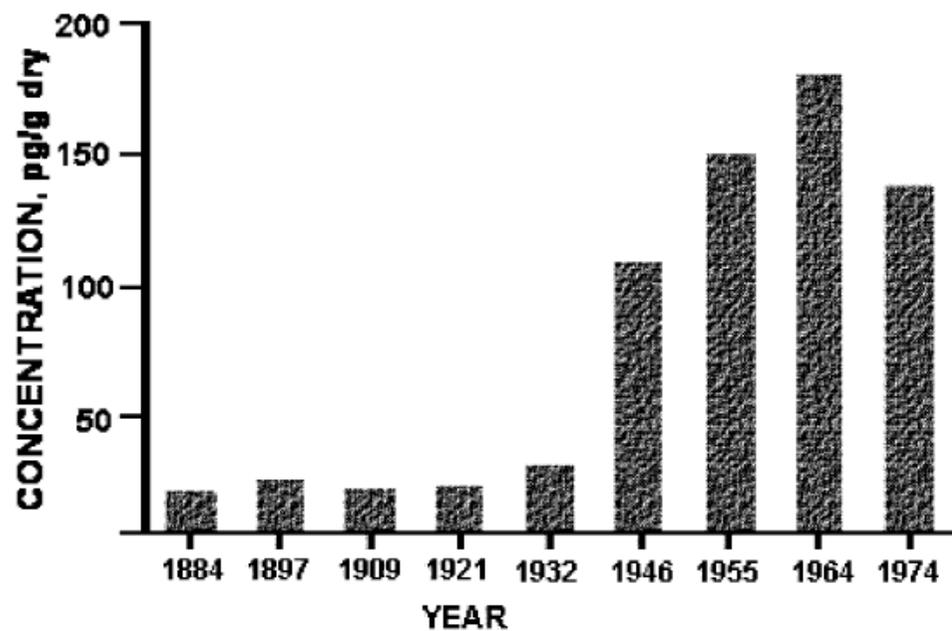
Stress u.a. Confounder ?

Publikations-Bias ?

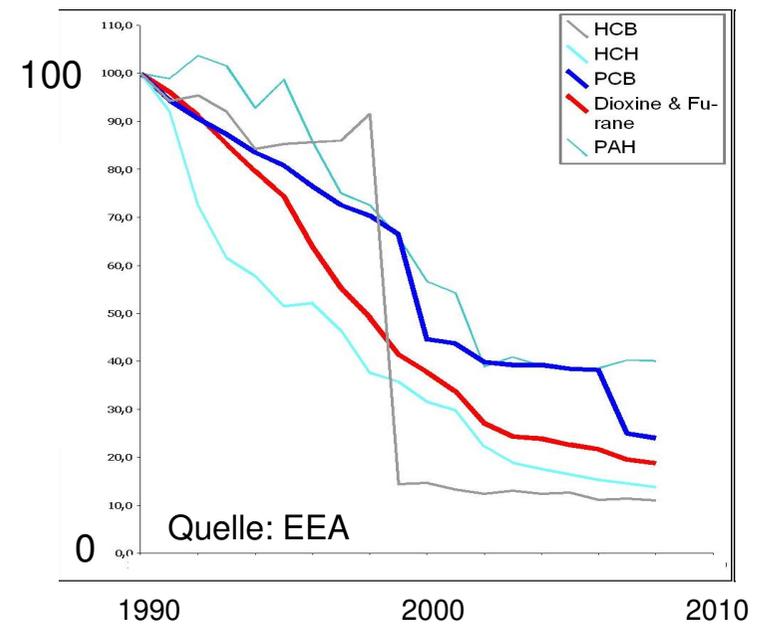
**Bisher kein klares Bild,  
ab welcher Dosis im Bereich unter 1000 pg/g Fett  
mit Effekten beim Menschen gerechnet werden muss**

# Hintergrund-Exposition: Dioxin-Quellen

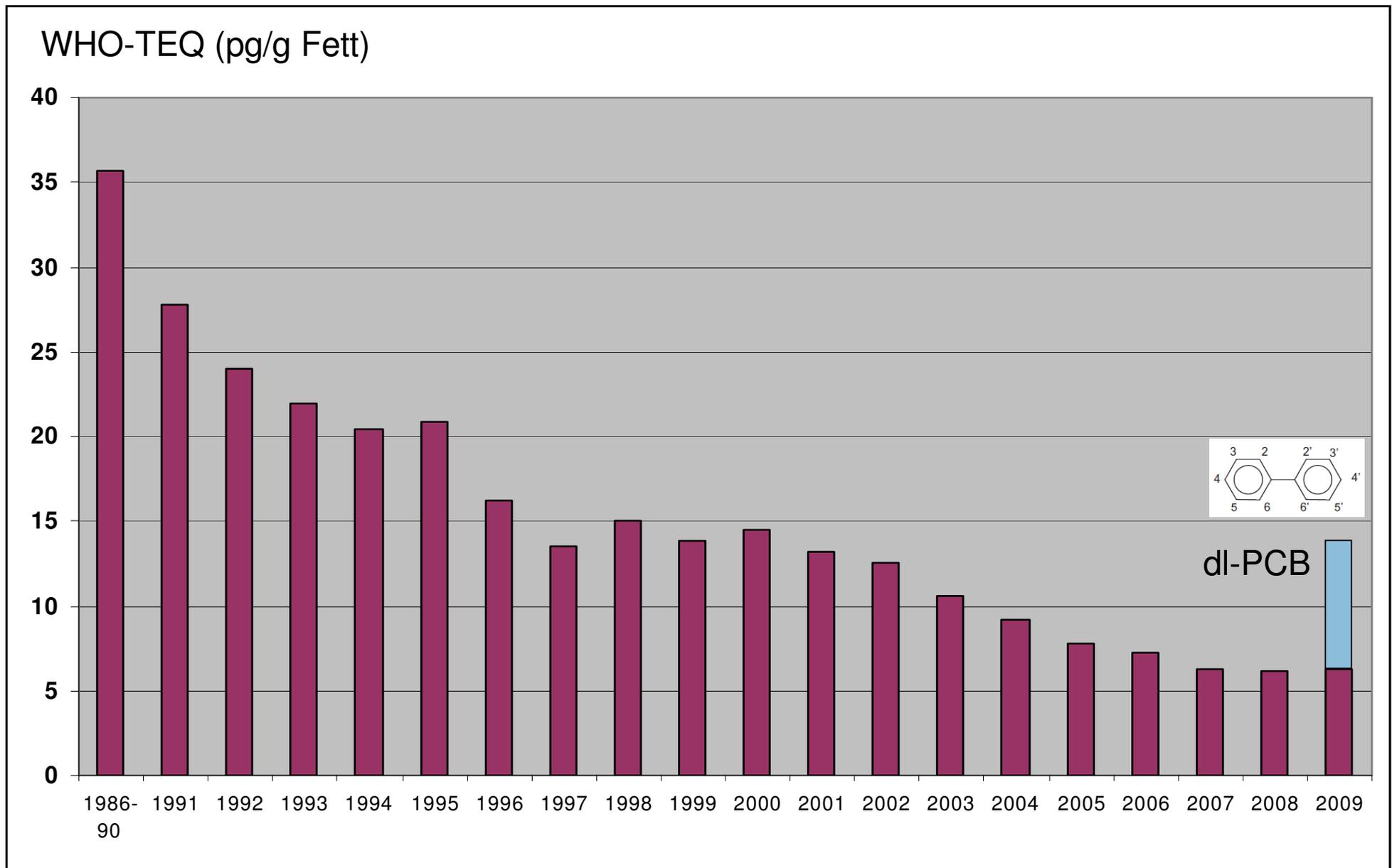
Fig. 1. Concentrations of total dioxins and furans in dated sediment cores from Beaver Lake in Washington (from Cleverly et al., 1996).



## Emissionen



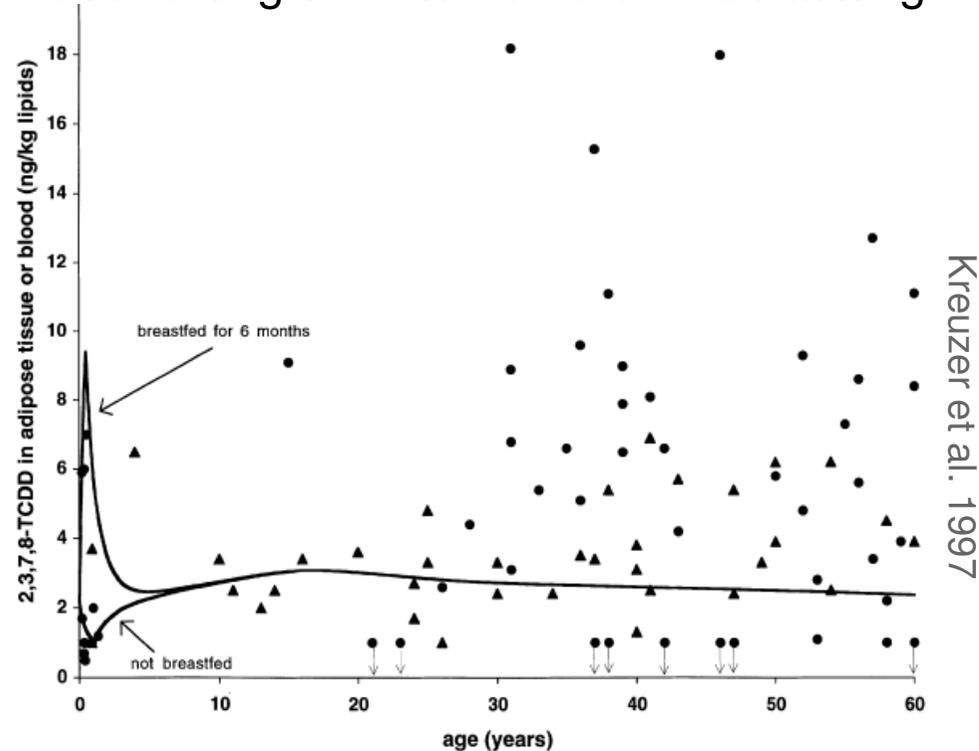
# Hintergrund-Exposition: Muttermilch



# Hintergrund-Exposition: gestillte Kinder



## Modellierung der internen Dioxin-Belastung



**Gestillte Kinder:** Kein Hinweis auf messbare Veränderungen von biologischen Parametern

Entwicklung von gestillten Kindern besser als die von nicht gestillten Kindern

Stillen uneingeschränkt empfohlen, soweit ernährungsphysiologisch sinnvoll

## aber: prenatale Exposition relevanter ?

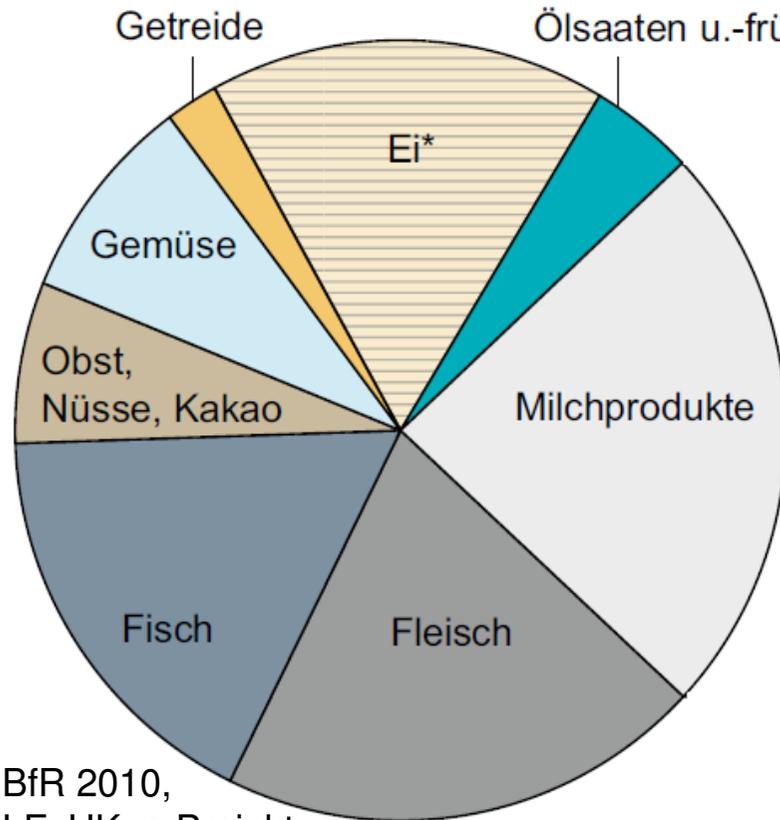
Tierexperimentelle Daten: Entwicklungsneurologie

Humanstudien bei höher-exponierten Bevölkerungsgruppen: diskrete Effekte ?

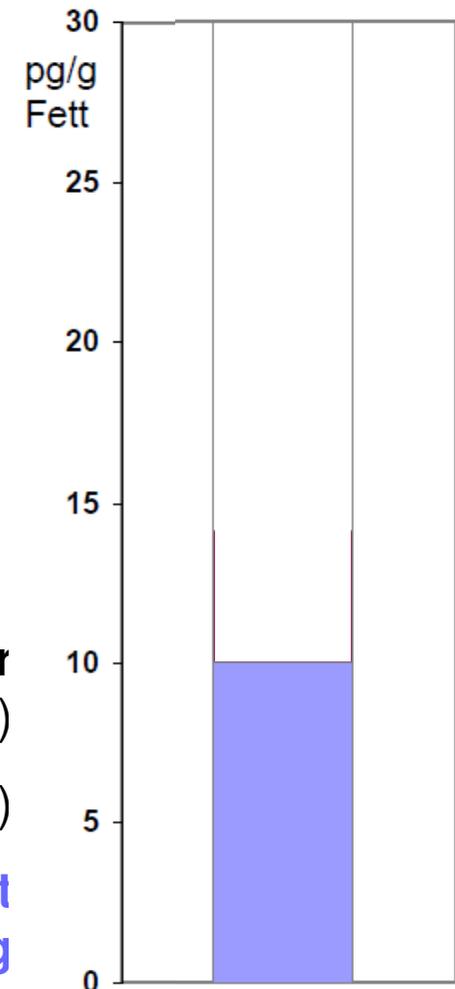
Problem: Co-Exposition mit zahlreichen anderen Kontaminanten (PCBs, Schwermetalle)

# Hintergrund-Exposition: Erwachsene

## prozentualer Anteil an täglicher Aufnahme



EU-Höchstwerte für einzelne Lebensmittel mit dem Ziel, jeweils die Spitzen-Belastungen abzuschneiden (z.B. für Fische höher als für Schweinefleisch)



BfR 2010, LExUKon-Projekt

\* Der Beitrag von „Ei“ ist mit höherer Unsicherheit verbunden und stellt eine Überschätzung dar

**Erwachsener**  
tägl. Aufn. TEQ: ca. 0,7 pg/kg KG (42 pg)

60 kg KG, 15 kg Fett (25 %)

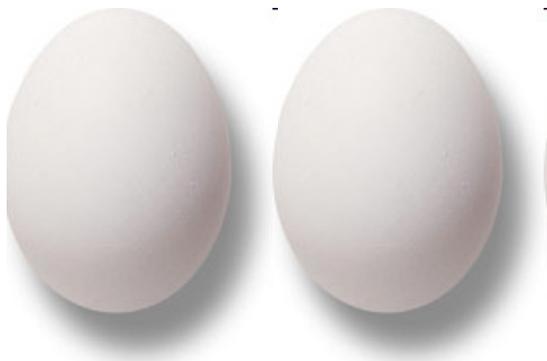
**TEQ: 10 pg/g Fett**  
**body burden: 150 000 pg**

# Krise Januar: Worst case Modell-Rechnungen Exposition

**Verzehr von 2 Eiern täglich**  
mit max. Gehalt: 12 pg/g Eifett:  
tägl. Aufn. WHO-TEQ: 3,5 pg/kg KG (210 pg)

**Zusätzlich Aufnahme:**

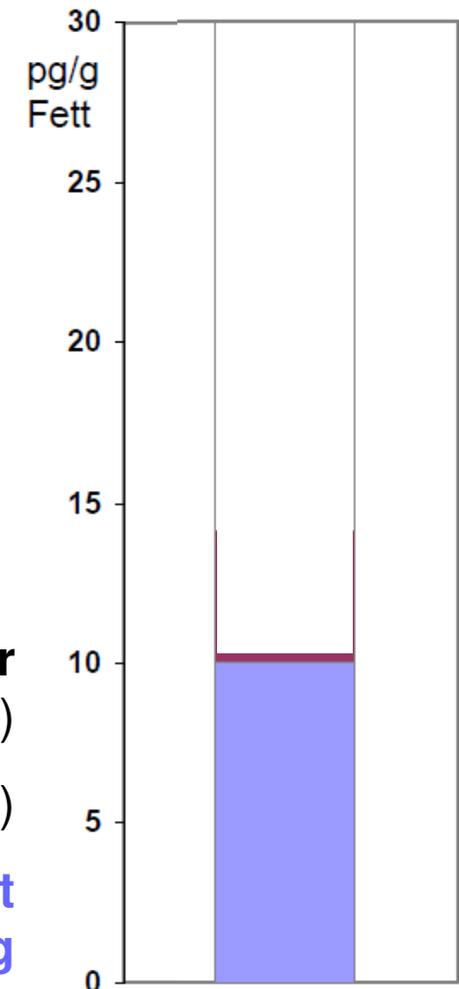
1 Tag: 168 pg (+0,1 %)  
**1 Monat: 5040 pg (+3,4 %) → 10,3 pg/g**



**Erwachsener**  
tägl. Aufn. TEQ: ca. 0,7 pg/kg KG (42 pg)

60 kg KG, 15 kg Fett (25 %)

**TEQ: 10 pg/g Fett**  
**body burden: 150 000 pg**



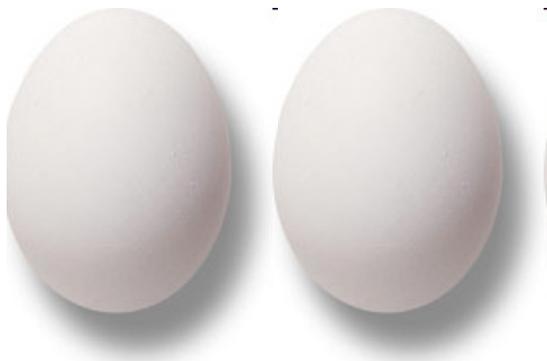
# Krise Januar: Worst case Modell-Rechnungen Exposition

## Verzehr von 2 Eiern täglich

mit max. Gehalt: 12 pg/g Eifett:  
tägl. Aufn. WHO-TEQ: 3,5 pg/kg KG (210 pg)

## Zusätzlich Aufnahme:

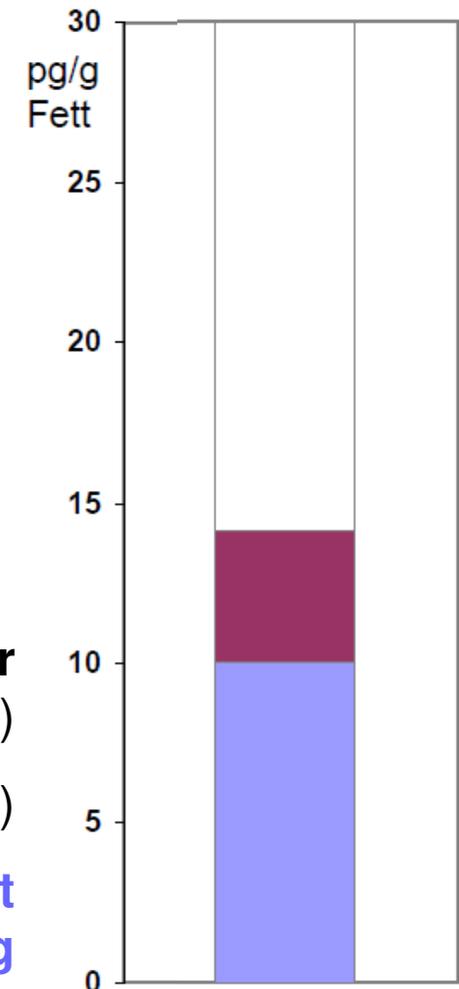
1 Tag: 168 pg (+0,1 %)  
1 Monat: 5040 pg (+3,4 %) → 10,3 pg/g  
**1 Jahr: 61320 pg (+40,3 %) → 14,1 pg/g**



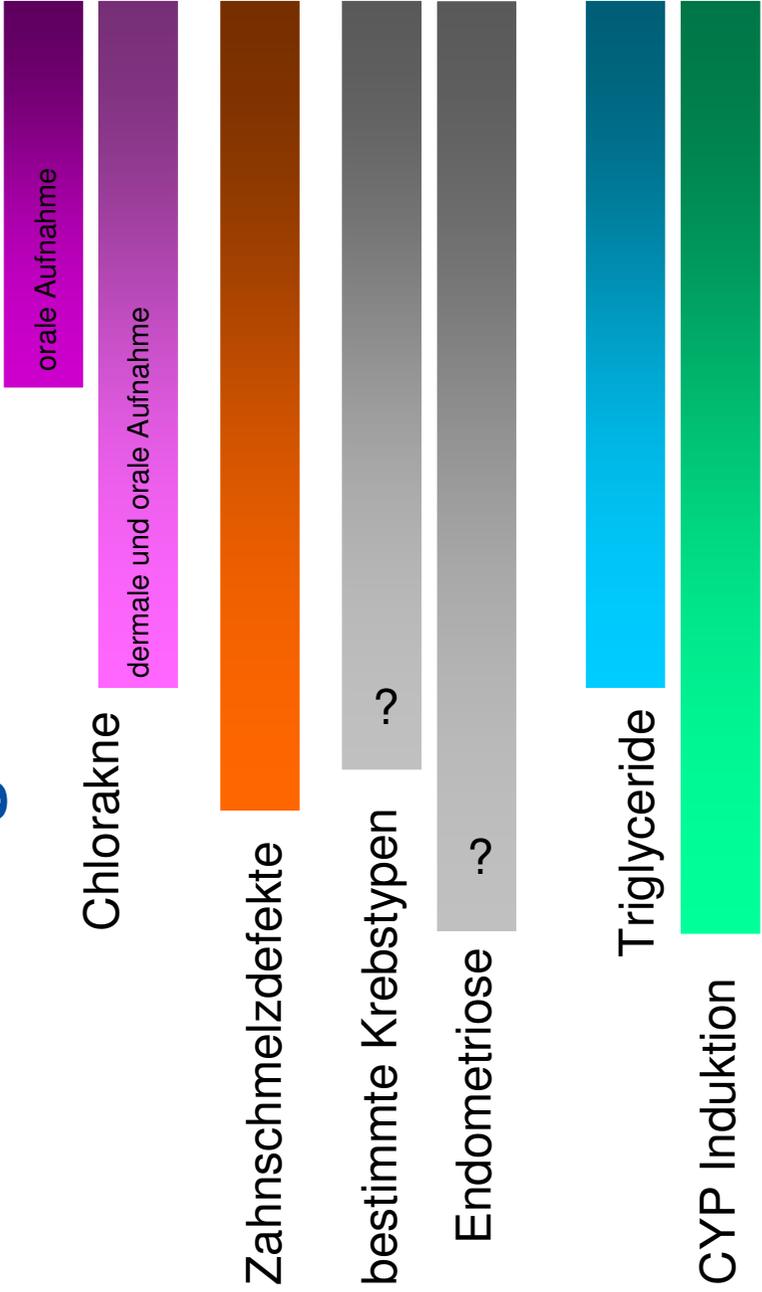
**Erwachsener**  
tägl. Aufn. TEQ: ca. 0,7 pg/kg KG (42 pg)

60 kg KG, 15 kg Fett (25 %)

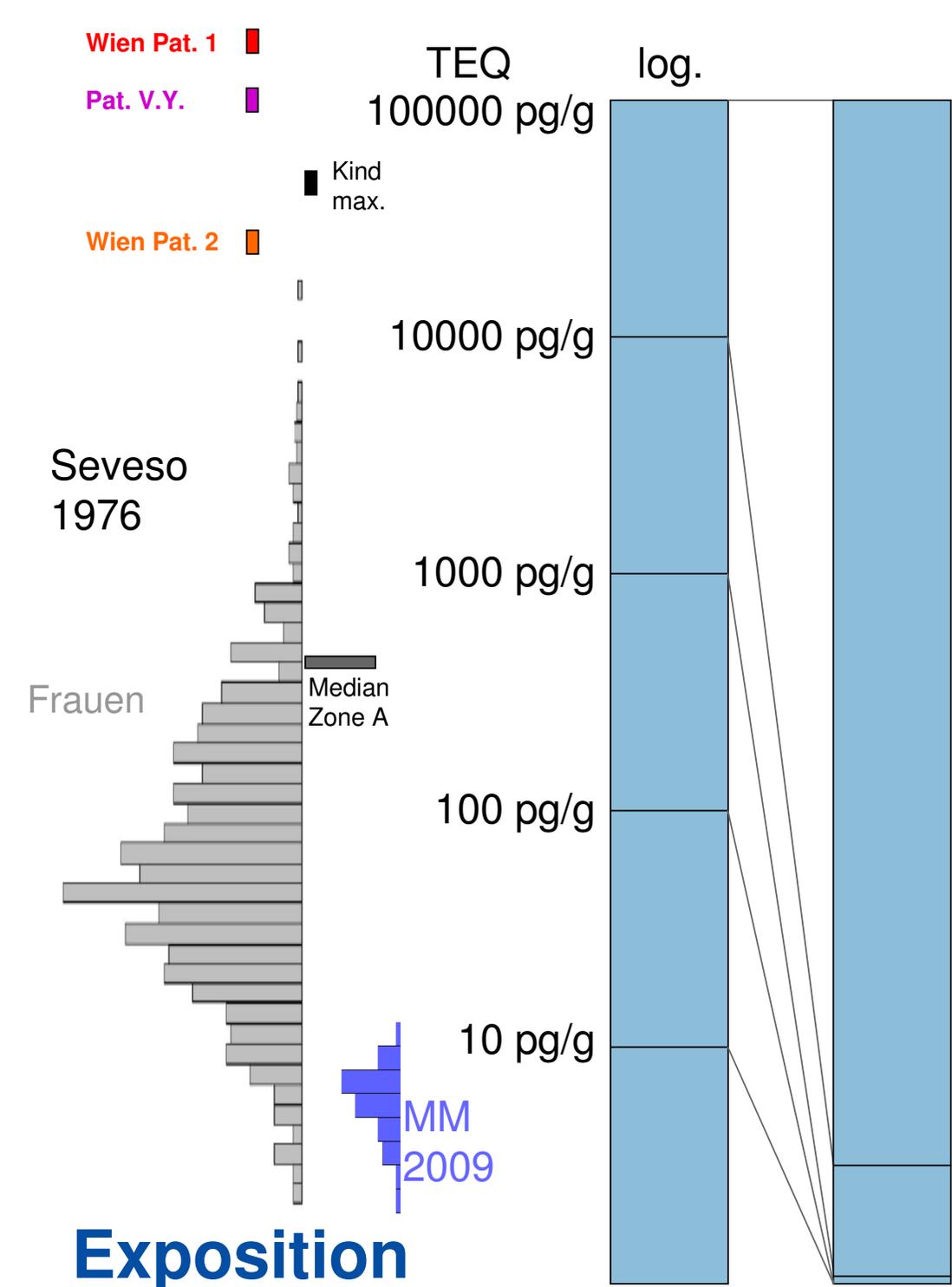
**TEQ: 10 pg/g Fett**  
**body burden: 150 000 pg**



# Zusammenfassung Mensch



## Effekte



## Exposition

# Fazit

Dioxine sind Verbindungen mit extrem **hohen toxischem Potenzial**, die zudem biologisch kaum abgebaut werden und daher eine sehr **lange Halbwertszeit** beim Menschen haben.

Mögliche **Risiken** ergeben sich erst in Relation zur **Exposition**: die tägliche Aufnahme ist extrem klein (im zweistelligen pg-Bereich). Relevant ist letztlich die **im Körper akkumulierte Menge**, die ca. 3000-fach höher ist als die täglich aufgenommene Menge.

Dadurch bedingt ist im Gegensatz zu vielen anderen „Schadstoffen“ eine kurz- bis mittelfristige moderate **Überschreitung des TDI-Wertes bzw. der gesetzlichen Höchstwerte nicht automatisch besorgniserregend**.

Bei der augenblicklichen Dioxin-Belastung gibt es **keinen Anhalt für akute oder chronische gesundheitliche Risiken**, auch nicht nach Verzehr von höher belasteten Eiern der jüngsten Dioxin-Krise.