Dr. Klaus Abraham

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité,
Humboldt-Universität Berlin, Augustenburger Platz 1, 13 353 Berlin

Forschungsberichtsblatt zum Projekt

Veränderungen biologischer Parameter (Immunsystem, Cytochrom P450-System) bei 3 hoch 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD)-exponierten Personen aus Wien (BWB 20002)

1. Kurzbeschreibung des Forschungsergebnisses

Im Herbst 1997 wurden in Wien mehrere Mitarbeiter eines Textil-Forschungsinstituts auf bislang ungeklärte Weise gegenüber 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD) exponiert. Die mehrere Monate später erstmals im Blutfett gemessenen TCDD-Werte betragen bei den 3 höchstbelasteten Angestellten 144.000 (Person 1), 26.000 (Person 2) und 870 ppt (Person 3). Bei Person 1 und 2 wurden somit die höchsten jemals bei Erwachsenen gemessenen TCDD-Werte festgestellt. Im Rahmen dieses Projektes wurden die genannten 3 Personen genauer untersucht hinsichtlich von Veränderungen des Immunsystems (insgesamt 164 Parameter gemessen) und der Cytochrom-P450-Induktion (Koffein-Metabolismus durch CYP1A2 in der Leber, gemessen mit verschiedenen Methoden). Zum Vergleich wurde eine altersentsprechende Kontrollgruppe (n=50, davon 30 Nichtraucher und 20 starke Raucher) untersucht. Bei der Untersuchung im Oktober 2000 betragen die aktuell im Blutfett von den Personen 1, 2 und 3 gemessenen TCDD-Konzentrationen 30.300, 10.100 bzw. 420 ppt.

Insgesamt zeigte die umfangreiche Untersuchung wesentlicher Teile des Immunsystems trotz der extremen TCDD-Exposition bei Person 1 und 2 keine eindeutigen Auffälligkeiten, die auf diese Exposition zurückgeführt werden könnten. Bei Einbeziehung von Voruntersuchungen und von Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen sind möglicherweise die relativ hohe Lymphozytenzahl im peripheren Blut, der relativ niedrige prozentuale Nk-Zell-Anteil bei den Lymphozyten und die erhöhte Lymphozyten-Proliferation nach Mitogen- und Candida-Stimulation als TCDD-Effekte anzusehen. Diese Veränderungen waren jedoch nicht gravierend und lagen im Fall der Candida-Stimulation innerhalb des Streubereichs von Rauchern. Die beobachteten leichten Veränderungen haben sehr wahrscheinlich keine klinische Relevanz, wie auch die bisherige Nachbeobachtung der TCDD-exponierten Personen keinen Anhalt für eine Beeinträchtigung deren Immunsystems bot. Es bestätigte sich somit erneut, daß immunologische Parameter sicherlich nicht als empfindliche Biomarker einer TCDD-Exposition angesehen werden können. Für den Hintergrundbereich kann daher mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Wirkung der Dioxin-Exposition (einschließlich anderer Organochlor-Verbindungen mit Affinität zum Ah-Rezeptor) auf das Immunsystem des Erwachsenen Menschen ausgeschlossen werden. Daß dieses sehr wohl empfindlich bezüglich der Einwirkung von den Fremdstoffen ist, läßt sich daran ablesen, daß von den ausgewerteten 164 Parametern 34 signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der Nichtraucher und der Raucher zeigten.

Die CYP1A2-Aktivität der Leber konnte zuverlässig und mit guter Reproduzierbarkeit durch mehrere Methoden als Koffein-Demethylierungsrate gemessen werden (kumulative ^{13}C -Exhalation im Atemtest, Serum-Metaboliten-Ratio: Paraxanthin/Koffein, Koffein-Gesamt-Clearance und Urin-Metaboliten-Ratio UMR1: $\text{AFMU}+1\text{U}+1\text{X}/17\text{U}$), während sich die ebenfalls untersuchten Urin-Metaboliten-Ratios UMR2 und UMR3 (beide mit der Koffein-Konzentration im Nenner) als weniger brauchbar herausstellten. Bei den hoch TCDD-belasteten Personen 1 und 2 konnte eine ca. 10-fache Induktion nachgewiesen werden (im Vergleich zu ebenfalls nichtrauchenden Menschen; Raucher hatten bei den verschiedenen untersuchten Parametern durchschnittlich zwischen 1,4 und 1,8-fach höhere Werte als Nichtraucher). Die Einbeziehung der seit Dezember 1998 bei ihnen mehrfach durchgeführten Voruntersuchungen zeigte, daß trotz mit der Zeit fallender TCDD-Werte die Induktion relativ konstant blieb und in diesem Konzentrationsbereich vermutlich einem Maximum auf einem Plateau entspricht. Weniger eindeutig waren die Ergebnisse der moderat exponierten Person 3, bei der sich reproduzierbar nur für zwei der verwendeten Methoden (kumulative ^{13}C -Exhalation im Atemtest und Urin-Metaboliten-Ratio UMR1: $\text{AFMU}+1\text{U}+1\text{X}/17\text{U}$) eine Induktion im Vergleich zu Nichtrauchern nachweisen ließ. Möglicherweise liegt bei dieser Person eine Abweichung von üblichen Metabolisierungswegen vor.

2. Fortschritte in der Wissenschaft durch diese Forschungsergebnisse

Erstmals konnte bei hoch TCDD-belasteten Personen das Immunsystem differenziert untersucht werden, ohne daß sich ein Anhalt für eine wesentliche Beeinflussung gab. Erstmals konnte zudem die zu erwartende CYP1A2-Induktion in der Leber in-vivo auch beim Menschen gezeigt werden. Die wiederholten Untersuchungen bei den hoch TCDD-belasteten Personen 1 und 2 deuten darauf hin, daß diese Induktion nur um den Faktor von ca. 10 möglich ist (im Gegensatz der von Nagetieren, bei denen eine bis 100-fach steigerbare Aktivität gemessen wurde). Zwar sind die Ergebnisse der moderat TCDD-exponierten Person 3 bezüglich der mit verschiedenen Methoden gemessenen CYP1A2-Induktion nicht eindeutig, ist der Befund vereinbar mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die auch bei TCDD-Konzentrationen um 1000 ppt keine individuell sicher nachweisbare Induktion feststellen konnten (ebenfalls im Gegensatz zu Ergebnissen bei Nagetieren).

Unter der Annahme, daß neben der CYP-Induktion auch weitere im Tierexperiment zu beobachtende TCDD-Effekte Ah-Rezeptor-vermittelt sind (und so Wirkungen im extrem niedrigen Konzentrationsbereich erklären), würde eine Übertragung dieser Erkenntnisse auf den Menschen dessen relative TCDD-Unempfindlichkeit verständlich machen. Bemerkenswert bleibt somit, daß nach Literaturangaben bei empfindlichen Menschen schon TCDD-Konzentrationen um 1000 ppt im Blutfett klinische Symptome in Form von Chorakne auslösen können, jedoch bisher kein Biomarker entdeckt worden ist, der in diesem Konzentrationsbereich eine TCDD-Exposition individuell erkennen ließe.

3. Sich hieraus ergebende Empfehlungen für die Praxis

Bezüglich der Risiko-Abschätzung bestätigt die Untersuchung andere Befunde, daß es bei Dioxinen ungewöhnlich starke Unterschiede bezüglich der Wirkungen (und der Kinetik)

zwischen Nagetieren und dem Menschen gibt. Diese tierexperimentellen Ergebnisse sind nur sehr bedingt auf den Menschen übertragbar und dürfen nicht überbewertet werden.

Epidemiologische Untersuchungen von Biomarkern mit dem Ziel der Aufdeckung einer Dioxin-Exposition sind überflüssig: wenn keine Chlorakne aufgetreten ist, liegt vermutlich ein Konzentrationsbereich vor, für den bisher kein Biomarker bekannt ist, der vor dem Auftreten klinischer Symptome eine Exposition anzeigen könnte. Eine vermutete Exposition müßte durch direkte Analyse der Substanzen im Blut nachgewiesen werden. Epidemiologische Untersuchungen sind zudem stark durch Confounder beeinflusst, was auch bei den immunologischen Untersuchungen dieser Studie eindrucksvoll für das Zigaretten-Rauchen gezeigt werden konnte.

Für den Konzentrationsbereich nicht-exponierter Erwachsener („Hintergrundbereich“) kann mit größter Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, daß TCDD eine relevante Wirkung auf immunologische Parameter oder auf die CYP1A2-Aktivität der Leber hat. Dies gilt auch bei Einbeziehung verwandter Substanzen mit Affinität zum Ah-Rezeptor. In der Bevölkerung immer noch weit verbreitete Dioxin-Ängste können daher entkräftet werden. Dies gilt für auf jeden Fall für Erwachsene. Ob bzw. in welchem Maße Kinder und Ungeborene empfindlicher sind, kann auf Grund der begrenzten Erkenntnisse nicht genauer eingeschätzt werden (insbesondere PCBs stehen im Verdacht, intrauterin z.B. neurologische Entwicklungsstörungen zu verursachen). Weiterhin gilt daher, daß die Anstrengungen zur Emissionsreduktion von Dioxinen und anderen Organochlorverbindungen (mit Affinität zum Ah-Rezeptor und großem Akkumulationspotential aufgrund der langen Halbwertszeiten) fortgesetzt werden sollten.