



Umwelthygiene

In den letzten Jahrzehnten konnten bedeutende Fortschritte im Bereich der Umwelthygiene erzielt werden. Die Bandbreite von umwelthygienischer Forschung wird anhand der Auswirkungen von Hexachlorbenzol, Mobilfunk sowie von Chemotherapeutika auf Mensch und Umwelt aufgezeigt.

Michael Kundi, Hans-Peter Hutter und Hanns Moshhammer*

Definition und Einführung

Umwelthygiene befasst sich mit den adversen und salutogenen Auswirkungen von Umweltfaktoren auf die Gesundheit, mit den dabei relevanten ätiologischen und pathogenetischen Mechanismen und der Prävention umweltbedingter und -mitbedingter Erkrankungen, während der Fokus der Umweltmedizin auf der Diagnose und Therapie dieser Erkrankungen liegt.

Die wichtigsten Teilbereiche der Umwelthygiene sind die Schadstoffanalytik und Dosimetrie, die Umwelt-Toxikologie und die Umwelt-Epidemiologie. In den letzten Jahrzehnten wurden erhebliche Fortschritte in diesen Disziplinen gemacht, die es erlauben, Auswirkungen kleinster Mengen von Schadstoffeinträgen in Umweltmedien zu untersuchen. Auch bei physikalischen Umweltfaktoren wie Lärm und elektromagnetischen Feldern wurde es durch Verbesserung der Methoden – zum Beispiel von Beobachtungsstudien – möglich, die Auswirkungen auf Gesundheit und Wohlbefinden detailgenau zu studieren.

Während das Studium einzelner Schadbedingungen und deren Kombination erhebliche Fortschritte gemacht hat, sind die Erkenntnisse hinsichtlich der komplexen Wechselbeziehungen zwischen menschlichen Aktivitäten und den Ökosystemen, von denen der Mensch ein Teil ist oder auf die er einwirkt, noch spärlich. Die globale Krise, die durch die SARS-CoV-2 Pandemie ausgelöst wurde, zeigt diesen Mangel an Erkenntnis und Prävention auf drastische Weise.

Es spricht vieles dafür, dass die Zoonose durch Rekombination der Gene für die Rezeptorbindungsdomäne von Fledermaus- und Schuppentier-Corona-Viren hervorgerufen wurde. Die Ursache dafür liegt aber in der Zerstörung der Ökosysteme dieser Spezies, die erst einen Kontakt zwischen Fledermaus, Schuppentier und Mensch ermöglicht hat. Dass besonders in China Wildtiere als selbstverständliche Ressource für Ernährung und Medizin dienen, tritt als Besonderheit hinzu. Bereits die Ebola-Epidemie zeigte jedoch, dass schon die Zerstörung des Lebensraums der Wildtiere allein und der dadurch bedingte enge Kontakt zwischen Mensch und Wildtier ausreicht, um ein fatales Überspringen von Erkrankungen der Wildtiere auf den Menschen hervorzurufen.

Die Klimakrise ist ein weiteres Beispiel für die komplexe Wechselwirkung zwischen menschlichen Aktivitäten und natürlichen Regelsystemen, die wir nun immerhin so weit verstehen, dass wir sagen können: Ohne sofortige und umfassende Änderungen unseres Lebensstils werden wir die Auswirkungen der Krise nicht eindämmen können.

Betrachtet man den Menschen als Empfänger von Schadeinflüssen, müssen die Medien, die das Agens an den Menschen herantragen und das jeweilige Interface zwischen Mensch und Umwelt in den Blick genommen werden. Agentien können vermittelt über die Sinnesorgane einwirken, wie das bei Gerüchen, Schall und bestimmten Strahlungsarten (sichtbares Licht, Infrarot) der Fall ist. Sie können aber auch ohne Affektion der Sinne und dadurch unbemerkt einwirken, was »





» zum Beispiel bei ionisierender Strahlung und bestimmten Bereichen nicht-ionisierender Strahlung charakteristisch ist. Auch viele Schadstoffe, die über die Haut, die Lunge oder den Gastrointestinaltrakt aufgenommen werden, nimmt der Mensch zunächst gar nicht wahr oder erst durch deren Auswirkungen (zum Beispiel Reizung der Schleimhäute) wahr.

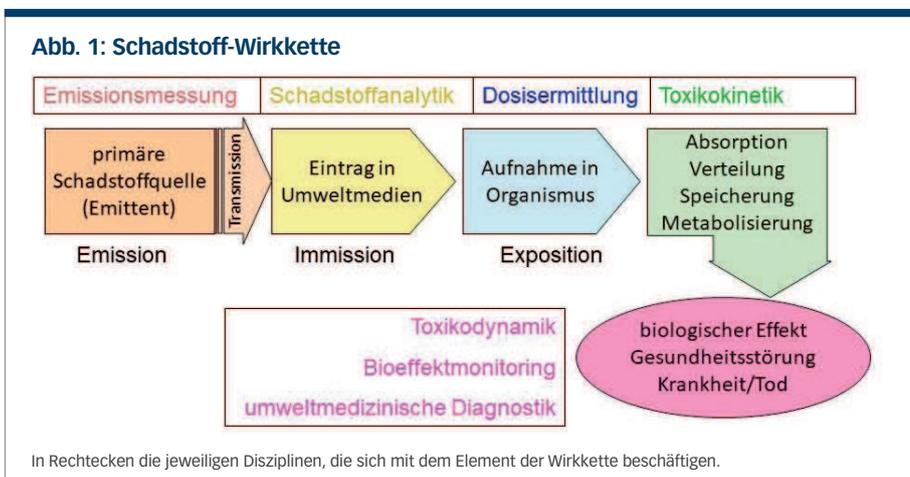
Die Aufgabe der Umwelthygiene besteht auch darin, zwischen der Emission eines Schadstoffes (oder allgemeiner: eines Agens) und dem Eintrag in Umweltmedien (Immission), der Expositionsdosis und der Wirkung auf den Menschen eine Beziehung herzustellen, um Richtwerte für die Emission und die Exposition zu ermitteln. Umgekehrt muss gelegentlich aus einer Wirkung auf ein Agens rückgeschlossen oder dieses wenigstens eingegrenzt werden. Solche detektivische Arbeit hat manchmal zu neuen Erkenntnissen hinsichtlich toxikologischer Wirkungen und zu Einschränkungen oder Verboten des Einsatzes solcher Substanzen geführt (zum Beispiel: Monovinylchlorid, Guanidin-Derivate).

Im Folgenden soll anhand von drei Beispielen die Bandbreite von umwelthygienischer Forschung aufgezeigt werden. Angesichts der wachsenden Aufgaben dieser Disziplin ist es umso bedauerlicher, dass im deutschen Sprachraum einschlägige universitäre Forschung rückläufig ist und Institute und Abteilungen geschlossen werden. Da solche Einrichtungen oft als Hemmnisse eines falsch verstandenen technischen Fortschritts seitens Industrie und Politik verstanden werden, besteht eine anhaltende Tendenz, diese auszudünnen. Mit ähnlichen Problemen haben alle der Prävention dienenden medizinischen Einrichtungen zu kämpfen, weil der nicht eingetretene Krankheitsfall nicht in gleicher Weise vorzeigbar ist wie ein geheilter Kranker.

Beispiel Hexachlorbenzol

Hexachlorbenzol (HCB) zählt zu den umweltpersistierenden, lipophilen organischen Schadstoffen (PLOPs). Es ist eine aromatische Verbindung, bei der am Benzolring alle Wasserstoffatome durch Chloratome substituiert sind. Vor seinem Verbot (in der EU 1982, in Österreich 1991) als „Pflanzenschutzmittel“ wurde es im großen Stil als Fungizid bei Saatgut eingesetzt. Es hatte aber noch zahlreiche andere Verwendungen und kann bei Verbrennungsprozessen entstehen. Im Jahr 2004 wurde es gemäß dem Stockholmer Abkommen als eine der Substanzen aus dem „dreckigen Dutzend“ in den meisten Ländern generell verboten. Obwohl HCB seit fast 40 Jahren und in Österreich seit fast 30 Jahren in der Landwirtschaft nicht mehr eingesetzt wird, ist es einer jener Schadstoffe, die bei fast allen Menschen in Körpergeweben nachgewiesen werden kann. Das liegt daran, dass HCB noch immer in der Umwelt vorhanden ist, weil es extrem langsam abgebaut wird und so immer wieder in die Nahrungskette gelangt. Die Fortschritte der Analytik machen es möglich, HCB im Mikrogramm-Bereich pro Liter oder Kilogramm, etwa im Plasma oder in anderen Geweben zu detektieren. In der Luft können Fraktionen von Nanogramm pro Kubikmeter gemessen werden. Durch Umweltmonitoring konnte man HCB praktisch weltweit in der Luft, im Wasser und im Boden messen, aber auch etwa in Fichtennadeln, die man als natürliche Akkumulatoren zum Biomonitoring einsetzen kann.

Zum ersten Mal wurden Schädwirkungen von HCB in den 1950er Jahren ermittelt, als bei einer Hungerkrise in Anatolien mit HCB behandeltes Saatgut zur Herstellung von Brot verwendet wurde und Tausende Menschen an den Folgen der Intoxikation litten und viele – besonders Kinder – daran starben. Man erkannte, dass HCB eine Porphyrie hervorrufen kann, die als Kara Yara (schwarze „Wunde“) bezeichnet wurde und ähnlich einer Porphyria cutanea tarda verläuft, aber auch akute Symptome verursachen kann, die auf einer Ausscheidung von Porphyrin-Vorstufen basiert. Durch die Störung der Häm-synthese kommt es zur Anreicherung von hochcarboxylierten Porphyrinen. In der Haut bewirkt eine Photosensibilisierung die charakteristische Schwarz-Rotfärbung an den der Sonne exponierten Stellen. Bei Säuglingen kann es auch zu einer fast



immer tödlich verlaufenden Form kommen, die als Pembe Yara (rosa „Wunde“) bezeichnet wurde, deren Pathogenese nicht genau bekannt ist. Durch die damals noch unzulängliche Analytik und die lokalen Schwierigkeiten, was den Einsatz epidemiologischer Methoden betrifft, blieben viele Fragen offen. Jedoch wurde gezeigt, dass HCB kein harmloses Pestizid ist, was in den USA schon 1965 zum Verbot des Einsatzes als Pflanzenschutzmittel führte. In danach durchgeführten toxikologischen und epidemiologischen Untersuchungen wurden auch weit unterhalb der Wirkschwelle für akute Toxizität (im Bereich oberhalb 1 mg/kg Körpergewicht/Tag) Effekte subakuter und chronischer Exposition ermittelt. Die subtilsten Effekte, die bislang ermittelt wurden, waren Mitochondrien-Degenerationen in Ovarfollikelzellen (bei 10 µg/kg KG/Tag). Bei hohen chronischen Expositionen (im Bereich >1 mg/kg KG/Tag) wurden im Tierversuch kanzerogene Effekte festgestellt – insbesondere Leberkarzinome, was die Internationale Krebsagentur (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veranlasste, HCB als mögliches humanes Kanzerogen (Gruppe 2B) einzustufen.

Da HCB eine lipophile Substanz ist, reichert sie sich im Organismus in fettreichen Geweben an. Im Blut zirkuliert HCB überwiegend in der Lipidfraktion und ist dort im Gleichgewicht mit der Konzentration im Fettgewebe. Obwohl eine Aufnahme über den Respirationstrakt und dermal möglich

ist, wird in der Allgemeinbevölkerung HCB hauptsächlich oral über die Nahrung aufgenommen. Im Darm wird es in Mizellen an Enterozyten herangebracht, resorbiert und verlässt beim Menschen zumindest bei niedrigen Dosen den Darm überwiegend über die Lymphe. Nur ein kleiner Teil (elf Prozent oder weniger) gelangt in die Pfortader und kann dann in der Leber verstoffwechselt werden (Abb. 2). Demgemäß verlässt HCB den Körper im höchsten Anteil unverändert über die Fäzes (circa 63 Prozent); fünf bis sechs Prozent werden über die Fäzes als Metabolite exkretiert. Der Rest verlässt den Körper über den Harn (ungefähr zu gleichen Teilen als Pentachlorphenol und als Pentachlorbenzothiol). Allerdings ist das ein sehr langsamer Prozess, denn nur etwa 0,03 Prozent der Körperlast werden pro Tag ausgeschieden. Das bedeutet, dass bei täglichen Aufnahmemengen, die diesen Wert übersteigen, HCB im Körper kumuliert. Zu beachten ist auch, dass stillende Frauen HCB stark über die Muttermilch ausscheiden, was in Anatolien zum Tod der Säuglinge von an Porphyrie erkrankten Müttern geführt hat.

Dass sich die Umwelthygiene trotz des jahrzehntelangen Verbots von HCB mit diesem Stoff noch immer befassen muss, hat die jüngste Vergangenheit gezeigt, wo der sogenannte HCB-Skandal im Görtschitztal (Kärnten) die Bevölkerung erneut betroffen hat. Durch unsachgemäße Behandlung HCB-haltigen Blaukalks in einem Zementwerk kam es über einen nicht genau bestimm- baren Zeitraum von mindestens einigen Monaten zur Kontamination von landwirtschaftlich genutzten Flächen, was zur Aufnahme von HCB bei Weidevieh und auch Wild führte. In der Folge gelangte HCB in die Milch und Milchprodukte, was durch die Prüfung von Bioprodukten auf Pestizidrückstände im März 2014 entdeckt wurde. Aber die Prüfung der Herkunft dauerte bis November 2014, was dann zum Verbot der weiteren Verarbeitung von Blaukalk und einer langwierigen Aufarbeitung der Ursachen und Folgen der Umweltbelastung mit HCB führte.

Die Aufgabe der Umwelthygiene war in diesem Zusammenhang eine sachliche Prüfung möglicher gesundheitlicher Auswirkungen. Dies erforderte die Untersuchungen der inneren Belastung »

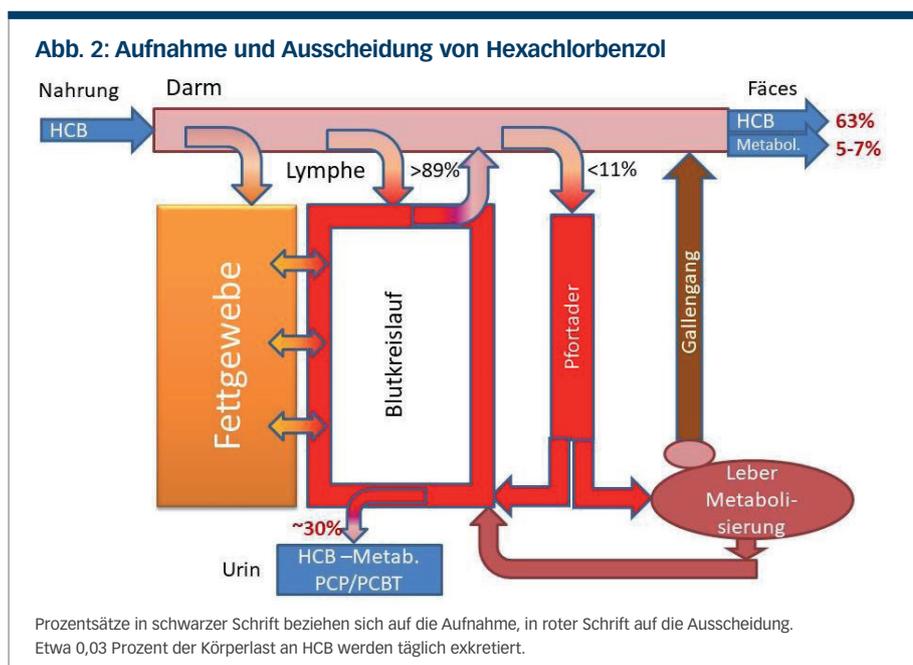
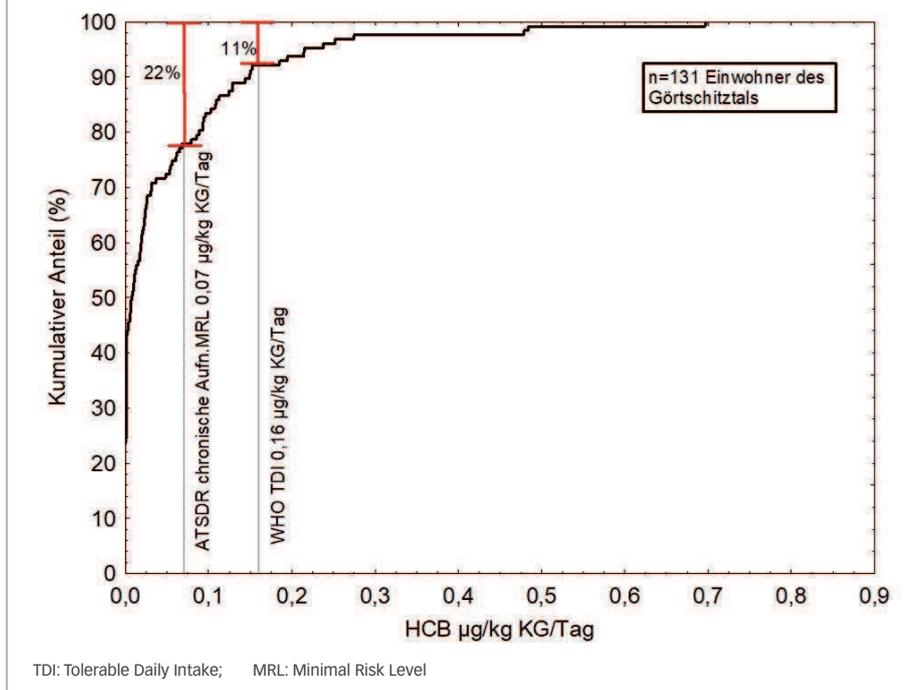




Abb. 3: Geschätzte tägliche Aufnahme von Hexachlorbenzol im Vergleich zu Richtwerten – kumulative Verteilung



TDI: Tolerable Daily Intake; MRL: Minimal Risk Level

- » (Biomonitoring) der lokalen Bevölkerung, die Überprüfung, inwiefern toxikologisch relevante Grenzen überschritten wurden und eine Prognose der weiteren Entwicklung. Außerdem mussten Maßnahmen abgeleitet und deren Umsetzung empfohlen werden, die zu einer Reduktion der Körperlast mit HCB bei den Betroffenen führen sollten.

Es ist charakteristisch für derartige Kontaminationsfälle, dass die Umwelthygiene dabei nicht auf etablierte und gut erprobte Werkzeuge zurückgreifen kann, sondern dass diese erst auf Basis des Wissens um die toxikologischen Mechanismen für den speziellen Fall abgeleitet werden müssen. Im konkreten Fall hieß das, dass erst ein toxikologisches Äquivalent der im Plasma gemessenen HCB Konzentration abgeleitet werden musste, um sie mit den Grenz- und Richtwerten vergleichen zu können. Für Xenobiotika sind toxikologisch fundierte Richtwerte meist die Aufnahmen pro Kilogramm Körpergewicht und Tag. Für HCB wurde diese Umrechnung auf Basis der Lösung einer Differentialgleichung vorgenommen, die die Zunahme der Körperlast pro Tag mit dem im Körper vorhandenen HCB (das sich aus der Plasmakonzentration abschätzen lässt), dessen Exkretionsdynamik und Aufnahmekinetik in Verbindung bringt.

Im Falle des HCB war dies deshalb vergleichsweise kompliziert, weil die Halbwertszeit von der Körperlast abhängt und daher keine einfache Beziehung zwischen Aufnahme und Ausscheidung besteht. Dieses Modell wurde auch eingesetzt, um Richtwerte für den zulässigen Gehalt an HCB in verschiedenen Lebensmitteln festzustellen, wobei die aus dem Österreichischen Ernährungsbericht bekannten Aufnahmemengen dieser Lebensmittel zugrunde gelegt wurden.

Die im Jänner 2015 bei einer Stichprobenuntersuchung an 131 Personen ermittelten Blutbefunde und die daraus abgeleiteten toxikologischen Äquivalente als $\mu\text{g HCB/kg KG/Tag}$ ergaben, dass elf Prozent den Richtwert der WHO und 22 Prozent den etwas strengeren der ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) der USA überschritten hatten (Abb. 3). Da diese Richtwerte für die tolerable tägliche Aufnahme jedoch auf eine lebenslange Aufnahme ausgerichtet sind und

die im Görtschitztal auf etwa ein bis eineinhalb Jahre begrenzt war, konnten in der Beratung der Bevölkerung langfristig nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit ausgeschlossen werden, wenn sich die Betroffenen an die Empfehlungen halten (Vermeidung von Nahrungsmitteln, die erfahrungsgemäß höhere Mengen an HCB enthalten wie zum Beispiel Kürbiskernöl und eine gesunde Lebensweise unter besonderer Karenz gegenüber Stoffen, die die Leber belasten).

Beispiel Mobilfunk

Obwohl es bereits in den 1950er Jahren Mobilfunk gab, beschränkte sich dessen Anwendung auf eine kleine Minderheit von Politikern und Industriemagnaten. In den 1980er Jahren kamen zu den bislang im Mobilfunk ausschließlich verwendeten Autotelefonen sogenannte Taschentelefone hinzu, die man umhängte und die einen Hörer wie ein gewöhnliches Festnetztelefon hatten. Ende der 1980er Jahre kamen dann Geräte auf, die man schon als „Handys“ bezeichnen kann, weil es Kompaktgeräte waren, die Elektronik, Antenne, Lautsprecher und Mikrofon in einem einzigen Gerät integrierten. Diese Geräte waren aber nicht sehr weit verbreitet: Weniger als ein Prozent der Bevölkerung besaß eines. Die ersten „echten“

Mobiltelefone wurden 1994 auf den Markt gebracht – zusammen mit der Einführung des digitalen Mobilfunks. Damit begann ein kometenhafter Aufstieg dieser Technologie, die niemand für möglich hielt. Zehn Jahre später wurde in Österreich die 100-Prozent-Marke für die sogenannte Penetrationsrate (das ist der Prozentanteil der aktiven SIM-Karten pro Einwohner) überschritten.

Als sich abzeichnete, dass nicht mehr nur eine Minderheit eine starke Funkquelle an ihren Kopf halten wird, kam eine gewisse Besorgnis bei Strahlungsbiologen, aber insbesondere auch im Bereich von Umwelthygiene und Public Health auf. Denn selbst wenn man in der Mehrzahl davon ausging, dass radiofrequente elektromagnetische Felder (RF-EMF) im Niedrigdosisbereich keine relevanten Gesundheitsstörungen hervorrufen, gab es doch Unsicherheiten genug in dieser Einschätzung, um besorgt zu sein. Deshalb wurde weltweit von Expertenpanels empfohlen, auf allen Ebenen der Forschung (insbesondere in Toxikologie und Epidemiologie) die Auswirkungen auf den Organismus zu untersuchen. Die erste dieser Untersuchungen, die 1997 erschien, konnte nicht beruhigen: Sie zeigte im Langzeittiersversuch eine signifikante Erhöhung des Risikos für die Entwicklung von Lymphomen bei den zweimal pro Tag für eine halbe Stunde exponierten Tieren.

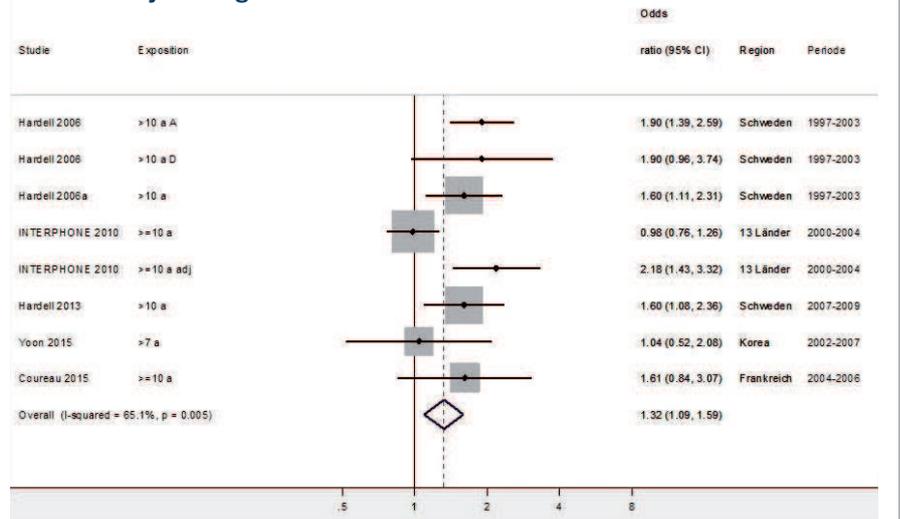
In solchen Fällen, in denen die Exposition unkontrolliert anwächst, die Forschung aber hinterherhinkt, steht die Umwelthygiene vor einem Dilemma. Einerseits will und kann man eine offensichtlich für die Bevölkerung und die Wirtschaft bedeutsame Technologie nicht übermäßig beschränken, andererseits Fakten nicht ignorieren, die für nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit sprechen. Eine rationale Strategie in einem solchen Fall ist die Empfehlung vorsorglicher Maßnahmen, die eine Minimierung der Exposition zum Ziel haben. Diesen Weg ist man in Österreich konsequent gegangen. Sowohl das Gesundheitsministerium als auch die Ärztekammer haben Empfehlungen zum Umgang mit dem Mobilfunk gegeben, die diesem Ziel verpflichtet waren.

Obwohl die Forschung rasant zugenommen hat und zum gegenwärtigen Zeitpunkt etwa 1.850 wissenschaftliche

Publikationen erschienen sind, die sich mit gesundheitlichen Auswirkungen des Mobilfunks befassen, hinkt die Forschung wegen der noch rasanteren technischen Entwicklung immer noch hinterher. Inzwischen wird bereits die fünfte Mobilfunkgeneration ausgerollt, ohne dass irgendetwas über die gesundheitlichen und biologischen Auswirkungen dieser Technik bekannt ist. Da sich die Endgeräte der verschiedenen Mobilfunkstandards in den Charakteristika der Exposition des Nutzers erheblich unterscheiden, ist es auch nicht möglich, Richtwerte, wie sie sonst in der Umwelthygiene üblich sind, abzuleiten. In der Umwelthygiene werden Richtwerte auf der Basis einer Gesamtschau der wissenschaftlichen Evidenz zu einem Agens so abgeleitet, dass ausgehend von der Schädigung für den empfindlichsten Endpunkt, durch Anwendung von Unsicherheitsfaktoren eine Expositionsschwelle ermittelt wird, von der man annehmen kann, dass nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens auch bei lebenslanger Exposition keine gesundheitliche Beeinträchtigung resultiert.

Aber besteht überhaupt eine Gefahr bei der Nutzung des Mobilfunks? Diese Frage lässt sich leichter beantworten als die nach einer Schwelle für das Auftreten eines Risikos. Eine Gefahrenbeurteilung erfolgt auf derselben Basis wie die Risikoermittlung und Ableitung von Richtwerten. Diese Basis besteht aus epidemiologischen Untersuchungen, Ergebnissen von Langzeittiersversuchen, akuten und subakuten Expositionsexperimenten an Mensch und Tier sowie aus Untersuchungen »

Abb. 4: Handynutzung und Gliome*



Nur jene Ergebnisse, die mit grauen Rechtecke dargestellt sind, wurden in die Berechnung eingeschlossen (die anderen sind redundant). A = analog, D = digital, adj = adjustiert



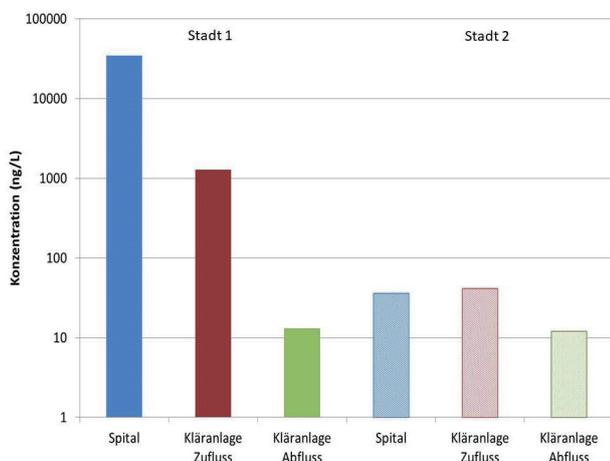
» zu Wirkmechanismen (meist in vitro Untersuchungen). Eine kritische Bewertung dieser Basis ergibt dann, ob eine Gefahr für den Menschen besteht und als wie sicher diese zu beurteilen ist.

Ein Panel der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) der WHO hat 2011 eine solche Beurteilung im Hinblick auf die Kanzerogenität von RF-EMF vorgenommen und diese im Mobilfunk eingesetzten Felder als möglicherweise krebserregend (2B) eingestuft. Die Forschung der letzten Jahre hat diese Beurteilung nicht nur unterstützt, sondern weitere Evidenz erbracht, die eine höhere Einstufung rechtfertigen könnte. Die Einstufung der IARC beruht überwiegend auf epidemiologischen Befunden, die einen Zusammenhang zwischen Mobiltelefonnutzung und Hirntumoren (insbesondere Gliome und Schwannome) nahelegen. Was kann die Epidemiologie in einem solchen Fall leisten? Wie bei anderen verhaltensbedingten Risikofaktoren wie Rauchen muss die Exposition in der Regel durch Befragung der Studienteilnehmer ermittelt werden. Im Prinzip ist es zwar möglich, dass man auf Daten der Netzbetreiber zurückgreift, die ja zur Ermittlung von Verbindungsentgelten Aufzeichnungen über die Nutzung des Handys haben. Diese Daten sind jedoch auf die jeweilige SIM Karte bezogen und geben nicht Auskunft über den Nutzer selbst (vor allem in frühen Zeiten der Mobiltelefonie wurde ein Handy oft von mehreren Personen genutzt). Außerdem lässt sich daraus nicht ermitteln, ob eine Exposition erfolgte, denn der Nutzer könnte

die Freisprecheinrichtung oder ein Headset benutzt haben. Manche Netzbetreiber zeichnen auch nur ausgehende, aber nicht einlangende Verbindungen auf. Befragungen über die Nutzung sind natürlich auch nicht fehlerfrei, denn Erinnerungsfehler und absichtliche Verzerrungen sind möglich.

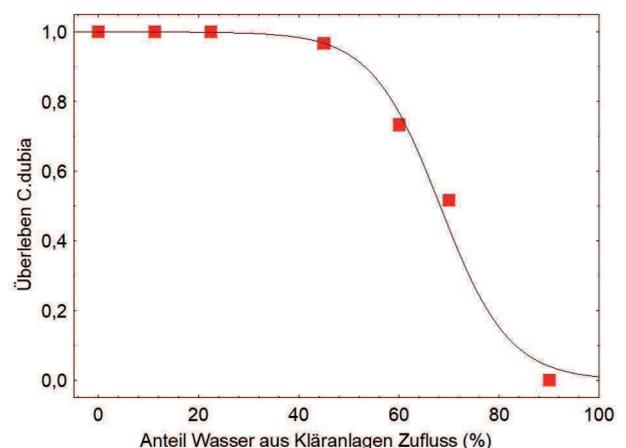
Hinsichtlich der Studien zum Mobilfunk wurde ermittelt, dass Fehler auftreten, aber dass diese nicht differentiell sind – das heißt, dass die Fehler bei Fällen und Kontrollen gleichermaßen auftreten. Solche Expositionsermittlungsfehler führen bei Fall-Kontroll-Studien dazu, dass das Risiko unterschätzt wird. Im Allgemeinen können solche Expositionen hinsichtlich ihres Risikos mittels Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien ermittelt werden. Kohorten-Studien werden so durchgeführt, dass Kohorten von Personen, die sich in der Exposition unterscheiden, zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und dann über einen bestimmten Zeitraum nachverfolgt werden, ob und wann sie einen gesundheitsrelevanten Endpunkt (zum Beispiel die Diagnose eines Hirntumors) erreichen. Ist die Beobachtungsdauer lang genug, wobei dies von der Latenzzeit der betrachteten Erkrankung abhängt, dann kann man das Risiko, welches mit der Exposition (und gegebenenfalls mit der Höhe beziehungsweise Stärke dieser Exposition) verbunden ist, ermitteln. Bei Technologien wie dem Mobilfunk ergeben sich jedoch erhebliche Schwierigkeiten mit diesem Ansatz, die dazu geführt haben, dass alle bisher durchgeführten und

Abb. 5: Chemotherapeutika und Metaboliten in Abwässern*



*Konzentration im Abwasser von Spitälern, im Zu- und Abfluss von Kläranlagen in zwei europäischen Städten (Ergebnisse des EU FP7 Forschungsprogramms CytoThread)

Abb. 6: Überleben von Ceriodaphnia dubia*



*in Abhängigkeit vom Anteil der Zumischung von Wasser eines Kläranlagen-Zuflusses (Ergebnisse des EU FP7 Forschungsprojektes CytoThread)

veröffentlichten Kohorten-Studien nichts zur Risikoermittlung beitragen können. Eine seit 2010 laufende Kohorten-Studie mit 250.000 Europäern (COSMOS Studie), die für eine Laufzeit von 20 bis 30 Jahren geplant ist, wird wahrscheinlich wegen schon jetzt sich abzeichnender Probleme ebenfalls keine schlüssigen Ergebnisse liefern. Wahrscheinlich wird man noch auf lange Zeit darauf angewiesen sein, das Risiko auf Basis von Fall-Kontroll-Studien abzuleiten.

Dieser Studientyp hat den Vorteil, dass man nicht abwarten muss, bis der Endpunkt eingetreten ist, sondern man geht von den bereits eingetretenen Fällen aus. Außerdem müssen bei seltenen Erkrankungen wie Hirntumoren nicht Hunderttausende Personen eingeschlossen werden. Die beste Methode dabei ist, von den in einem bestimmten Zeitraum neu diagnostizierten Fällen auszugehen. Gleichzeitig rekrutiert man zu jedem neuen Fall eine oder mehrere Kontrollpersonen, die die zu untersuchende Krankheit nicht aufweisen. Man ermittelt dann bei Fall und Kontrolle(n) retrospektiv die Exposition. Die Exposition gegenüber RF-EMF eines Handys ist unüberschaubar komplex. Sie hängt ab von der Technologie des genutzten Netzwerks (zum Beispiel NMT, GSM, UMTS, LTE, 5G), dem Typ des Handys (Hersteller und Modell), der Art, wie der Nutzer es hält, dem Ort, an dem telefoniert wird, dem Netzbetreiber und anderen Faktoren. Deshalb verwendet man in der Regel Surrogate der Exposition wie die Jahre der Nutzung, die Anzahl und kumulative Dauer der Gespräche.

Wenn es sich um Krankheiten wie Hirntumore handelt, die eine Latenzzeit von 20 bis 30 Jahren haben, kann man einen Beitrag bei der Induktion nur studieren, wenn man Fälle und Kontrollen hat, die mindestens über diese Zeitdauer ein Handy genutzt haben. Da die Mehrzahl der vorliegenden Untersuchungen ihre Teilnehmer in den frühen 2000er Jahren rekrutiert haben, kann eine solche Nutzungsdauer nicht akkumuliert worden sein, weil es digitale Handys damals erst seit zehn Jahren und analoge erst seit 15 Jahren gab. Das bedeutet, dass die Untersuchungen, wenn sie ein erhöhtes Risiko anzeigen, einen Effekt der Handynutzung auf Promotion oder Tumorstadium nachweisen. Die Zahl der Untersuchungen, die Daten über für einen solchen Effekt relevante Expositionsdauern publiziert haben, ist klein. Die größte dieser Untersuchungen, die in 13 Ländern durchgeführte INTERPHONE Studie, rekrutierte 2.708 Gliome, 2.409 Meningeome, 1.105 Akustikus-Neurinome und 7.658 Kontrollen. Eine Serie weiterer großer Studien wurde von der Hardell-Gruppe aus Schweden veröffentlicht, bei denen 1.498 Gliome, 1.625 Meningeome, 326 Akustikus-Neurinome und 3.520 Kontrollen eingeschlossen wurden. Kleinere Studien kommen aus Frankreich und Südko-

rea. Wie die in Abb. 4 dargestellte Metaanalyse zeigt, besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für Gliome, das noch höher ausfällt, wenn man den Selektionsfehler in der INTERPHONE und den anderen Studien korrigiert.

Die Evidenz aus den epidemiologischen Untersuchungen wird durch tierexperimentelle Studien unterstützt. In vitro Untersuchungen zeigen einen genotoxischen Effekt bei bestimmten Zelltypen, was ebenfalls auf einen promovierenden Einfluss hinweist. Es konnte auch gezeigt werden, dass es zur Induktion der Nukleotidexzisionsreparatur kommt, was einen Pfad aufzeigen könnte, durch den ein Einfluss auf die Tumorentwicklung möglich ist.

Jedenfalls wird durch die vorliegende Evidenz die Sinnhaftigkeit einer vorsorglichen Expositionsreduktion unterstützt. Umso bedauerlicher ist es, dass die Entwicklung der Mobilfunktechnik ohne jede Überprüfung ihrer gesundheitlichen Auswirkungen erfolgt, obwohl es denkbar ist, dass eine Kooperation der Technik mit der Umwelthygiene zu Anwendungen führt, die weitgehend biologisch inert sind.

Beispiel Chemotherapeutika

Es kann kein Zweifel bestehen, dass Chemotherapeutika zum unverzichtbaren Arsenal der Krebstherapie gehören. Die Mengen, die dabei zum Einsatz kommen, kumulieren zu Tonnen pro Jahr. Die Umwelthygiene muss sich fragen, was geschieht mit diesen Mengen, nachdem sie in der Therapie eingesetzt wurden? Sie verlassen den Organismus metabolisiert oder unverändert in nicht unerheblichen Mengen und gelangen so in die Umwelt. Dabei spielt das Abwasser von Krankenhäusern eine entscheidende Rolle. In der aquatischen Umwelt können Spuren von Chemotherapeutika oder deren Metaboliten in allen Industrienationen im ng/L-Bereich nachgewiesen werden. Da es sich bei den eingesetzten Substanzen um hochreaktive und überwiegend genotoxische Verbindungen handelt, müssen wir uns die Frage stellen, ob diese in die Umwelt gelangenden Stoffe eine Gefahr für aquatische Ökosysteme darstellen.

Abwässer von Spitälern können Konzentrationen von Chemotherapeutika und deren Metabolite über 10 µg/L enthalten (Abb. 5) und selbst die Abflüsse von Kläranlagen noch über 10 ng/L. Abgesehen davon, dass diese Substanzen in Kläranlagen dort aktive Mikroorganismen schädigen können, muss man sich die Frage stellen, ob diese Mischung verschiedenster Chemotherapeutika eine besondere Wirksamkeit in der Umwelt haben könnte, selbst wenn die Konzentrationen einzelner Substanzen weit unterhalb der Schwelle für Schadefekte liegen. »



» Die Frage nach Kombinationswirkungen des gleichzeitigen oder sequentiellen Einwirkens verschiedener Agentien ist in der Pharmakologie ein wichtiges Thema, aber angesichts der Tatsache, dass wir auch in der Umwelt stets einer Kombination möglicherweise schädlicher Agentien ausgesetzt sind, ist die Frage der Wechsel- und Kombinationswirkungen auch in der Umwelthygiene virulent. Dabei steht die umwelthygienische Forschung vor weit größeren Problemen als im pharmakologischen Kontext, wo die Zahl der Stoffe und deren Dosis in der Hand des Therapeuten und des Forschers liegen. Ein Umweltmedium kann eine große Zahl von Agentien enthalten, und es kann sogar sein, dass nicht alle analytisch detektiert werden können. Da man es im Zusammenhang mit den möglichen Schädwirkungen von Chemotherapeutika in der Umwelt immer mit Mischungen zu tun hat, reicht es nicht aus, wie es früher überwiegend geschehen ist, Dosis-Wirkungsbeziehungen einzelner dieser Stoffe zu betrachten und daraus Gefährdungsschwellen etwa für aquatische Organismen abzuleiten.

Schaut man sich die Kombinationswirkung von zwei Agentien A und B an, wirkt diese im einfachsten Fall auf demselben Pfad auf denselben Endpunkt ein, sodass diese Agentien als äquivalent aufgefasst werden können. Handelt es sich dabei um chemische Stoffe, dann kann man die eine Substanz als Verdünnung der anderen auffassen, wobei diese durch die relative Wirksamkeit gegeben ist. Wenn das zutrifft, dann müssen die beiden Dosis-Wirkungskurven parallel sein. Man spricht auch von einfach ähnlicher Wirkung. Ihre Kombinationswirkung nennt man Loewe-Additivität nach dem Pharmakologen Siegfried Walter Loewe (auch Dosis-Additivität genannt), der diesen Zusammenhang in den 1920er Jahren beschrieben hat. Die Kurven gleicher Wirkung (Isobologramme) sind Geraden im Dosisraum. Alle Geraden sind parallel, denn deren Steigung ist durch die relative Wirksamkeit gegeben.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn die beiden Agentien auf unterschiedlichen Wegen die Wirkung hervorrufen. Unter diesen Umständen ist der einfachste Fall der, dass die beiden Agentien unabhängig wirken. Dann ist die Kombinationswirkung w_{A+B} durch die Wirkung von A (w_A) plus der Wirkung von B auf jenen Anteil, den die Wirkung von A nicht betroffen hat, gegeben. Normiert man auf 0-1, betrachtet man also die Wirkung als Wahrscheinlichkeit (eines Schadeffekts, zum Beispiel das Auftreten einer Mutation), dann folgt: $w_{A+B} = w_A + (1-w_A) \cdot w_B$. Diese Form der Unabhängigkeit wird in der Pharmakologie Bliss-Unabhängigkeit (Heteroadditivität) genannt (nach C.I. Bliss, 1939).

Besonders bedeutsam sind die Abweichungen von diesen Referenzmodellen. Liegt die Wirkung einer Kombination näher am Nullpunkt als das Referenz-Isobologramm, besteht je nach Referenzmodell Loewe-Synergismus oder Bliss-Syner-

gismus: Liegt der Punkt oberhalb, dann besteht Loewe- oder Bliss-Antagonismus. Im Fall des Synergismus wird die Wirkung von niedrigeren Konzentrationen hervorgerufen als aufgrund des Referenzmodells zu erwarten ist.

In einem internationalen Forschungsprojekt im 7. Rahmenprogramm der EU (CytoThread) unter österreichischer Beteiligung konnte gezeigt werden, dass synergistische Wechselwirkungen zwischen Chemotherapeutika in Hinblick auf Einflüssen auf Indikatororganismen aquatischer Ökosysteme hinsichtlich Überlebens und genetischer Integrität auftreten.

Diese Zusammenhänge erklären, warum ein Gemisch von Chemotherapeutika und deren Metaboliten, von denen jede einzelne Komponente nur ng/L beisteuert, dennoch erhebliche Schädwirkungen hervorrufen kann. Abb. 6 zeigt die Wirkung von Anteilen von Wasser des Zuflusses einer Kläranlage, die insgesamt (das heißt 100 Prozent) nur etwa 13 ng/L Chemotherapeutika enthält. Bereits bei 50 Prozent (also etwa 6,5 ng/L) wird das Überleben von *Ceriodaphnia dubia*, einem bedeutenden Bestandteil der Nahrungskette in Süßwasserseen und Teichen, beeinträchtigt.

Die Forschung zu Wirkungen von Ausscheidungsprodukten von Chemotherapeutika, aber auch von Rückständen und Ausscheidungsprodukten anderer Pharmaka hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Die Schadstoffanalytik macht es heute möglich, solche Zusammenhänge zu erkennen, weil sie in der Lage ist, diese Stoffe in minimalen Konzentrationen nachzuweisen. Der Einsatz von standardisierten toxikologischen Verfahren bietet die Möglichkeit, in der Zukunft strenge Grenzen für den Eintrag solcher Agentien in Umweltmedien zu definieren. ☉

Literatur bei den Verfassern

**) Univ. Prof. Dr. Michael Kundi,
Assoz. Prof. PD DI Dr. Hans-Peter Hutter,
Univ. Doz. Dr. Hanns Moshhammer; alle: Zentrum für Public Health/Abteilung für Umwelthygiene und Umweltmedizin,
Medizinische Universität Wien, Kinderspitalgasse 15, 1090
Wien; Korrespondenzadresse:
michael.kundi@meduniwien.ac.at*

Lecture Board

*Ao. Univ. Prof. Dr. Cem Ekmekcioglu,
Zentrum für Public Health/Medizinische Universität Wien
PD Dr. Peter Wallner, Ärzte für eine gesunde Umwelt (ÄGU)*

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

*Österreichische Gesellschaft für Hygiene,
Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP)*

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ zwei Punkte für das DFP zu erwerben.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Schicken Sie diese Seite bis **12. April 2021** an:
Verlagshaus der Ärzte GmbH, z. Hd. Claudia Chromy
Nibelungengasse 13, 1010 Wien,
Faxnummer: 01/376 44 86
E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

ÖÄK-Arztnummer: -

Adresse:

E-Mail-Adresse:

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 31-40 41-50 51-60 > 60

1) Welche Aussage zur Toxikodynamik von Hexachlorbenzol (HCB) trifft zu? (zwei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) HCB wird in der Leber rasch unter Abspaltung der Chloratome in das krebserregende Benzol umgewandelt.
<input type="checkbox"/>	b) HCB ist gut wasserlöslich und wird daher rasch und vollständig mit dem Harn ausgeschieden.
<input type="checkbox"/>	c) HCB ist fettlöslich und wird teilweise unverändert mit den Fäzes und metabolisiert mit dem Harn ausgeschieden.
<input type="checkbox"/>	d) HCB akkumuliert im Fettgewebe und nur ein kleiner Anteil der Körperlast wird pro Tag ausgeschieden.
2) Welche Schadwirkungen können von großen Mengen Hexachlorbenzol (HCB), die aufgenommen werden, ausgehen? (zwei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) Eine Porphyrie ähnlich der Porphyria cutanea tarda
<input type="checkbox"/>	b) Störungen des Farbsinns
<input type="checkbox"/>	c) Appendizitis
<input type="checkbox"/>	d) Leberkarzinome
3) Radiofrequente elektromagnetische Felder (RF-EMF) wurden von der Internationalen Krebsagentur der WHO als möglicherweise krebserregend eingestuft. Worauf basiert diese Einstufung? (zwei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) Auf der Häufung von Prostatakarzinomen bei Männern, die ein Mobiltelefon in der Hosentasche tragen;
<input type="checkbox"/>	b) auf Tierversuchen, in denen eine erhöhte Rate an Hämangiomen ermittelt wurde;
<input type="checkbox"/>	c) auf epidemiologischen Befunden zu Gliomen und Schwannomen bei Handynutzern;
<input type="checkbox"/>	d) auf in vitro Untersuchungen, in denen Chromosomenaberrationen bei Exposition gegenüber RF-EMF gefunden wurden.
4) Welche Vorteile haben Fall-Kontroll-Studien gegenüber Kohortenstudien? (zwei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) Sie erfordern keine genaue Expositionserfassung.
<input type="checkbox"/>	b) Sie können bei Erkrankungen mit langer Latenzzeit in kürzerer Zeit ein belastbares Ergebnis liefern.
<input type="checkbox"/>	c) Sie können bei seltenen Erkrankungen mit einer kleineren Zahl von Personen durchgeführt werden.
<input type="checkbox"/>	d) Sie benötigen keine aufwändige Diagnostik.
5) Wenn zwei Substanzen simultan oder sequentiell einwirken, dann fragt sich, ob die Wirkung gleich, stärker oder schwächer ist als eine analoge Dosis jeder der beiden Substanzen allein. Welche Referenzmodelle werden für diese Beurteilung verwendet? (zwei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) Loewe-Additivität (Dosis-Additivität)
<input type="checkbox"/>	b) Wirkungs-Additivität
<input type="checkbox"/>	c) Bliss-Unabhängigkeit (Heteroadditivität)
<input type="checkbox"/>	d) Reziproke Additivität
6) Chemotherapeutika werden unverändert oder metabolisiert in erheblichen Mengen ausgeschieden. Welche Problematik entsteht dadurch für den Schutz aquatischer Ökosysteme? (zwei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) Diese Ausscheidungsprodukte sind oft gentoxisch und können schon in geringen Konzentrationen Organismen schädigen.
<input type="checkbox"/>	b) In den Umweltmedien und insbesondere im Wasser können mehrere solche Stoffe vorhanden sein und daher müssen Kombinationswirkungen berücksichtigt werden.
<input type="checkbox"/>	c) Diese Ausscheidungsprodukte können wegen ihrer Aggressivität Filteranlagen unbrauchbar machen.
<input type="checkbox"/>	d) Diese Stoffe können zu bedenklichen Konzentrationen in der Luft nahe Kläranlagen führen.