

4. Diskussion

4.1 Zielstellung

Zielstellung dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Speicherung des Lindans in unterschiedlichen Geweben und dem Applikationsweg herstellen lässt.

Dies würde bedeuten, dass sich bei unserem Versuchsaufbau die Frage stellt, ob bei oraler Applikation ein anderer „Hauptanreicherungsort“ mit unterschiedlichen Gewebskonzentrationen als unter kutaner Applikation zu erwarten wäre.

Außerdem gilt es zu untersuchen, ob sich hieraus arbeitsmedizinische Konsequenzen ergeben könnten.

4.2 Tiere und Methode

Um diesen Zusammenhang zu finden, musste eine Methode entwickelt werden, bei der sowohl die kutane Applikation als auch die orale Applikation verglichen werden konnten. Außerdem sollten für alle Versuchsobjekte gleiche Untersuchungsbedingungen geschaffen werden. Des Weiteren sollte das Versuchsobjekt von der Körperbeschaffenheit dem Menschen möglichst ähnlich sein.

Beim Menschen liegt der Körperfettanteil zwischen 20 und 30 % bei Frauen und zwischen 15 und 25 % bei Männern. Beim Minipig liegt der Fettanteil eher etwas höher. Auch der Anteil des Unterhautfettgewebes ist bei Mensch und Minipig relativ ähnlich, in der Trockenmasse 13%, beim Menschen zwischen 15-20% (Mangelsdorf, 2006).

So konnte das Minipig als optimales Versuchstier gefunden werden, da es dem Mensch sehr ähnlich ist und gleichzeitig eine einfache Haltung möglich ist.

Anschließend musste eine Möglichkeit gefunden werden, das angereicherte Lindan möglichst einfach nachzuweisen. Methode der Wahl wurde das Kaltextraktionsverfahren, da es eine einfach durchzuführende Methode darstellt.

In unserer Versuchsreihe werden die orale und die kutane Exposition betrachtet. Eine Exposition über den inhalativen Applikationsweg konnte nicht realisiert werden, da die Menge des aufgenommenen Lindans unter unseren Versuchsbedingungen nicht

messbar gewesen wäre und somit kein Vergleich zu den beiden anderen Applikationswegen möglich gemacht hätte. Diese Art des gewählten Applikationsweges stellt sicherlich die häufigste in Studien beschriebene Belastung dar, da Arbeiter in der Lindanproduktion eher über eine inhalative oder kutane Exposition belastet worden sind.

Auch bei der Auswahl der Proben wäre eine Messung der Werte in Ovarien, Testes und Brustdrüsengewebe interessant gewesen in Bezug auf die neuen Erkenntnissen zum Einfluss von Lindan auf Fertilität und Reproduktion.

4.3 Ergebnisse

Die beiden Minipigs Eins und Zwei wurden im Rahmen des Versuchs nicht mit Lindan exponiert. Trotzdem wurde auch bei diesen Minipigs eine Anreicherung in bestimmten Geweben gefunden. Bei Minipig Eins betrifft dies insbesondere die Haarprobe. Des Weiteren wurden leicht erhöhte Werte in den Proben des Augennervs und des Bauchfetts gefunden. Diese entsprechen circa einem Drittel des in der Haarprobe erreichten Wertes.

Minipig Zwei erreichte den höchsten Speicherungswert ebenfalls in der Haarprobe. Die beiden fettreichen Gewebe Bauchfett und Unterhautfettgewebe speicherten die nächsthöchsten Werte. Nennenswerte Anreicherungen fanden sich außerdem in Haut, Knochen, Knochenmark, Nerven und Augennerv.

Allerdings wurden hier Werte erreicht, die nur einen Bruchteil dessen betragen, was in den Proben mit den höchsten Werten erreicht wurde.

Die genauen Ergebnisse der einzelnen Minipigs wurden bereits in Kapitel 3 vorgestellt.

Minipig Drei und Vier erhielten drei Tage lang 66 ml Jacutin Lösung p. o.

Minipig Drei erreichte den höchsten Speicherungswert im Unterhautfettgewebe (101318,9 µg/kg).

Bei Minipig Vier konnten die höchsten Speicherungswerte ebenfalls im Unterhautfettgewebe (56688,6 µg/kg) und in der Haut (25167,1 µg/kg) gemessen werden.

Dabei fiel auf, dass im Unterhautfettgewebe dieses Schweines nur knapp die Hälfte des Wertes erreicht wurde, der bei Minipig Drei vorliegt. Auch der in der Haut gespeicherte Wert entspricht ungefähr der Hälfte des gemessenen Wertes des Minipigs Drei.

Die beiden Versuchstiere Fünf und Sechs erhielten über einen Zeitraum von drei Tagen 8 ml Jacutin Lösung oral. Dies entspricht ungefähr einem Achtel der Menge, die Minipig Drei und Vier erhielten.

Betrachtet man nun im Vergleich die Werte, so lässt sich erkennen, dass auch hier der Hauptanreicherungsort das Bauchfett, Unterhautfettgewebe, die Haut und die Haare waren.

Minipig 17 und 18 erhielten über einen Zeitraum von drei Tagen 66 ml über kutane Applikation. Bei beiden wurden die höchsten Werte in Haut und Haaren erreicht.

Es liegt nahe, dass dies im Zusammenhang mit der Applikationsform zu sehen ist. Obwohl nach der Arbeit von Mangelsdorf eine hohe Dichte von Haarfollikeln einen besseren Übergang von lipophilen Stoffen in das Unterhautfettgewebe gewährleistet, sind hier nicht die höchsten Werte erreicht worden. Diese fanden sich auch bei diesen beiden Tieren im Bauchfett (Mangelsdorf, 2006).

Minipig Elf erhielt über einen Zeitraum von 31 Tagen täglich 5 ml Jacutin oral.

Anschließend lebte es 120 Tage ohne Applikation und wurde dann getötet. Bei diesem Minipig sind im Vergleich zu den anderen Minipigs weitaus niedrige Werte gemessen worden. Der höchste Wert lag hier bei 66 µg/kg und wurde im Rückenmark gemessen. Im Gegensatz zu den anderen Minipigs waren die Werte für Bauchfett 58,8 µg/kg und Unterhautfett 55,6 µg/kg hier weit niedriger. Die nächstniedrigere Konzentration wurde in den Haaren mit 33,6 µg/kg erreicht, danach folgt der im Nervengewebe gemessene Wert mit 33,1 µg/kg. Auch im Augennerv war für dieses Minipig eine verhältnismäßig hohe Speicherung mit 22,1 µg/kg festzustellen, hier scheint sich eine Konzentration in dem Nervengewebe zu finden, die einzige Ausnahme hierbei ist der Wert aus der grauen Gehirnmasse, dieser lag bei 4,9 µg/kg und ist damit die niedrigste gemessene Konzentration bei diesem Minipig.

Minipig Zwölf wurde in gleicher Weise wie Minipig Elf behandelt, es erhielt also über 31 Tage täglich eine Menge von 5 ml Jacutin Lösung oral, darauf folgten 120 Tage ohne Applikation und die anschließende Tötung.

Bei diesem Minipig stellt sich die Verteilung der höchsten Werte allerdings anders dar als bei Minipig Elf. Der höchste Wert wurde hier im Unterhautfettgewebe gefunden, er lag bei 125,1 µg/kg.

Der zweithöchste Wert wurde im Bauchfett gemessen und lag bei 97,3 µg/kg.

Die Probe, die dem Rückenmark entnommen wurde, lag hier nur bei 7,0 µg/kg.

Werte über 10 µg/kg wurden erreicht in der Probe der Haare mit 33,3 µg/kg, des Nervengewebes mit 22,0 µg/kg und im Augennerv mit 20,7 µg/kg. Hier kann man trotz gleicher Behandlung des Minipigs nicht von einer hauptsächlichlichen Anreicherung innerhalb des Nervengewebes sprechen.

Vergleicht man nun die Werte aller untersuchten Minipigs, ist zu erkennen, dass in Minipig Eins und Zwei der höchste Wert in den Haaren zu finden war, bei Minipig Drei und Vier waren die höchsten Werte im Unterhautfett zu messen, bei Minipig Fünf und Sechs im Bauchfett und bei Minipig 17 und 18 ebenso wie bei Minipig Eins und Zwei in den Haaren. Bei diesen beiden ist auch der zweithöchste Wert zu erkennen, da davon auszugehen ist, dass der hohe Wert in den Haaren aufgrund der kutanen Applikation entstanden ist. Minipig 17 speicherte den nächsthöchsten Wert im Bauchfett, Minipig 18 im Unterhautfettgewebe. Minipig 11 und 12 speicherten unterschiedlich bei gleicher Behandlung. Hier ist, im Gegensatz zu den anderen Schweinen, kein Muster zu erkennen.

Lässt man also die Applikation der Noxe nun außer Acht, wird der größte Anteil grundsätzlich in Bauchfett oder Unterhautfettgewebe gespeichert.

Fasst man die Ergebnisse zusammen, so fällt auf, dass die höchsten Werte von Minipig 17 und 18 in den Haaren erreicht wurden. Diese beiden Schweine erhielten Jacutin über den kutanen Applikationsweg. Hohe Werte wurden auch von Minipig Drei und Vier in der Haut erreicht. Diese beiden Minipigs erhielten das Versuchsmedikament oral. Bei beiden Schweinen war die Konzentration in der Haut höher als bei den beiden Schweinen mit der kutanen Applikation.

Die gleichen Verhältnisse finden sich bei den Proben des Unterhautfettgewebes dieser vier Schweine. Dagegen erreichen die Proben des Bauchfetts der Minipigs 17 und 18 die höchsten Werte. Es fällt auf, dass in Abhängigkeit der kutanen Applikation sich auch

eine Anreicherung in der Skelettmuskulatur findet.

Diese spezifischen Gewebsspeicherungen erlauben nun den Schluss, dass unabhängig von der Applikation des Lindans die Speicherung hauptsächlich in den Geweben erfolgt, die einen hohen Anteil an verschiedenen Lipiden aufweisen (Römpf, 1983).

Lindan wird als lipophile Substanz vornehmlich in Neutralfetten, Triglyceriden und Cholesterin gespeichert, wobei sich demzufolge eine überwiegende Deposition in der fettreichen Haut und im Unterhautfettgewebe zeigt (Menczelet al., 1984). Bei der kutanen Applikation wird eine hohe Deposition in den Haaren festgestellt. Dies könnte darin begründet sein, dass Lindan direkt in das Haar diffundiert oder vornehmlich über die Haarwurzel unmittelbar eingelagert wird. Allerdings spricht die Tatsache, dass sich hohe Gewebsspiegel in den Haaren auch bei oraler Applikation finden lassen dafür, dass Lindan über die Haarwurzel in das Haar eingebaut wird und zwar sehr rasch, denn aufgrund der kurzen Versuchsdauer der kutanen Applikation konnte das Haar nur minimal wachsen. Je höher die insgesamt verabreichte Menge an Lindan war, desto höher waren auch die Gewebsdepositionen, unabhängig davon, ob nun das Lindan oral konsumiert oder über die Haut aufgenommen wurde. Nachdem das Zentralnervensystem, repräsentiert durch weiße und graue Hirnsubstanz, Rückenmark und Nervus opticus, einen hohen Anteil an verschiedenen Lipiden haben, wurde auch hier Lindan in erheblicher Menge angereichert. In der Leber, die einen sehr niedrigen Fettgehalt aber einen hohen Metabolismus hat, wurden durchweg die niedrigsten Gewebsspiegel gemessen. Gleichzeitig lässt die Abnahme der Konzentration von Lindan in allen Geweben im Langzeitversuch den Schluss zu, dass zumindest 80 Tage nach Beendigung der Exposition die Gewebsspiegel auf einen Ausgangswert abgesunken sind, der im Bereich der Gewebsspiegel liegt, wie sie bei unbelasteten Schweinen zu finden sind. Obwohl die Schweine aus einer streng regulierten Aufzucht stammten, waren auch bei den sogenannten Null-Schweinen minimale Gewebsdepositionen festzustellen. Dies konnte nur so erklärt werden, dass selbst bei Beachtung aller Schutzmaßnahmen in einem größeren Aufzuchtbetrieb, es zu Kontaminationen kommen kann, da Lindan durch die weltweite langfristige Verwendung fast ubiquitär vorhanden ist (UBA, Datum!; van der Veen et al., 1991; Li et al., 2001).

Die Tatsache, dass die Gewebsspiegel im Langzeitversuch sogar unter die Spiegel der Null-Schweine abgesunken waren, ist ein Indiz für die strenge Einhaltung der Versuchskriterien.

4.4 Die aktuelle Belastungssituation mit Lindan

Lindan wurde bisher hauptsächlich als Insektizid in der Land- und Forstwirtschaft eingesetzt. Es wurde ebenso als Holzschutzmittel benutzt. Teilweise wird Lindan mit anderen Mitteln zu diesem Zweck kombiniert (beispielsweise in Xylamon BV mit PCP). Eine Verwendung in der Medizin fand in Deutschland ebenso statt. Es wurde vornehmlich in 1 % Lösung gegen Skabies und Pedikulosen eingesetzt.

Nach der EU-Verordnung 850/2004 durfte Lindan nur noch bis Ende des Jahres 2007 als Insektizid eingesetzt werden (EU-Verordnung, 2004).

Lindan ist für Wasserorganismen sehr giftig. Außerdem findet sich Lindan in Wasserschwebstoffen, woraus sich eine Anreicherung in Fisch- und Fischprodukten ergibt.

Es ist bekannt, dass große Gebiete der Mulde und Elbauen im Raum Bitterfeld/Dessau stark mit Lindanrückständen belastet sind (Ungemach, 1994, UBA, Datum).

Auch in Ostseefischen sind hohe Werte von Lindan zu finden. Allerdings konnte die Belastung der Ostsee zwischen 1985 und 2000 um 78 % reduziert werden. Dies konnte erreicht werden, indem die Verwendung seit Mitte der 80er Jahre stark eingeschränkt wurde.

Lindan ist als Pflanzenschutzmittel seit 1997 nicht mehr zugelassen. Aufgrund des sehr langsamen Abbaus ist es noch immer in der Atmosphäre, im Boden und im Wasser zu finden.

Als Eintrittspfad konnten 1985 die kommunalen Kläranlagen identifiziert werden. Dank der stark reduzierten Anwendung konnte die Emission gesenkt werden. Ebenfalls 1985 wurde die Abschwemmung unbefestigter Flächen als Eintrittspfad identifiziert. Auch dies beeinträchtigte die Konzentrationen im Oder- und Ostseegebiet (Gerwig, 2000).

In China wird Lindan noch als Insektizid auf Baumwollfeldern genutzt. Auch hier soll die Anwendung in Zukunft deutlich eingeschränkt werden. Es besteht also immer noch eine mögliche Belastung des menschlichen Organismus, sowohl über eine orale (Fisch, Fischprodukte, Grundwasser in entsprechenden Gebieten) als auch über den kutanen Applikationsweg (Baumwollprodukte aus China / Einsatz als Emulsion gegen Skabies und Pedikulosen außerhalb von Deutschland).

Des Weiteren ist zu beobachten, wie sich die Belastung mit Lindan langfristig auswirkt. Dies wird mit der Arbeit von Rafnsson belegt, in der Farmarbeiter und Schafzüchter untersucht wurden, die lange gegenüber Lindan und Mischprodukten exponiert waren (Rafnsson, 2006). Auch ob ein geschwächtes Immunsystem eine Rolle in der Ausprägung der resultierenden Erkrankung spielt, ist weiter zu betrachten. Bisher konnte bereits ein Zusammenhang zwischen Asthma und der Ausbildung des Non-Hodgkin-Lymphoms unter Belastung mit Lindan festgestellt werden (Lee et al., 2004)

In der Sonderschrift zu: „Gesundheitsschäden bei ehemals HCH-exponierten Chemiewerkern der Insektizidproduktion“ wird über das gesundheitliche Schicksal von 60 Chemiewerkern berichtet, die in der Lindanproduktion tätig waren. Es wurden hohe Serumkonzentrationen an alpha-, beta- und gamma- HCH im Serum der Arbeiter gefunden. Diese überschritten im Durchschnitt den heute geltenden BAT-Wert. Hauptsächlich werden hier Daten zur Belastung von beta-HCH ausgewertet, allerdings ist in der Produktion von Lindan von einer Belastung mit gamma-HCH auszugehen. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung waren bereits 16 Arbeiter verstorben, davon acht an malignen Erkrankungen. Das Non-Hodgkin-Lymphom wurde unter den verstorbenen Arbeitern nicht als Todesursache beschrieben. Sieben weitere Arbeiter erlitten Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, darunter Apoplex. Unter den lebenden Arbeitern wird ein vermehrtes Auftreten von psychosozialen Störungen und Hauterkrankungen beschrieben.

Leider ist die Art der Exposition in der Arbeit nicht genauer beschrieben (Manz et al., 2004).

Auch in der Dissertation von Schnellschmidt wird über Schädlingsbekämpfer berichtet, die gegenüber verschiedenen Pestiziden exponiert waren. Unter den Probanden der kontrollierten Studie ist keiner an dem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt.

Ein Proband berichtete über eine taube Zunge, nach Lindanexposition (Schnellschmidt, 2009; Mecklenburg-Vorpommern, 2005).

Auch die Belastungssituation in den neuen Bundesländern ist bisher nicht ausreichend geklärt. Hier wurden lange Mischpräparate als Holzschutz an Wohnhäusern verwendet. Die Belastung wird dort hauptsächlich auf Dachböden beschrieben, so dass hier eine Warnung vor Lagerung von Textilien, Kinderspielzeug und fettreichen Nahrungsmitteln ausgesprochen wurde (Baudisch, 2007; Mecklenburg-Vorpommern, 2005).

Aus arbeitsschutztechnischer Sicht sind hier vor allem Zimmermänner und Dachdecker betroffen. Auch wie hoch die Zahl der Restbestände der Mischprodukte dort noch immer ist, wurde bislang nicht geklärt, so dass auch die Allgemeinbevölkerung über Schutzmaßnahmen im beruflichen Umgang mit diesen Mitteln und in belasteten Räumen aufgeklärt werden sollte.