

2. Einführung in die Stoffklassen

2.1 Chlorierte Kohlenwasserstoffe

Von den unzähligen chlorierten Verbindungen kamen und kommen einige als Industriechemikalien und als Pestizide weltweit zum Teil großflächig zum Einsatz. Die im folgenden zu besprechenden Verbindungen spielen auf Grund ihrer toxischen Wirkungen, ihrer Persistenz und Bioakkumulation und ihrer globalen Verbreitung eine wichtige Rolle.

2.1.1 Polychlorierte Biphenyle (PCB)

VORKOMMEN - Diese seit 1929 industriell produzierte Substanzklasse umfaßt über 200 verschiedene Kongenere mit einem Chlorgehalt von 12 bis 68%. In der Vergangenheit waren sie wegen ihrer hohen thermischen Stabilität und der geringen Entflammbarkeit als technische Hilfsmittel geschätzt und kamen in Schmiermitteln, Hydraulikölen, Flammschutzmitteln, Klebstoffen, Kabelummantelungen, Textilhilfsmitteln, in Pigment- und Druckfarben, in Dichtungsmassen, Kondensatoren, Transformatoren, als Papierbeschichtungsmittel bei Durchschreibepapieren, als Trägersubstanz für Pestizide und als Weichmacher in Lacken vor. Ferner wurden sie in der kunststoffverarbeitenden Industrie eingesetzt. Heute sind sie verboten.

Da PCB sehr stabil sind und sich in der Umwelt stark anreichern, stellt sich die Belastung der Nahrungskette und deren Endglieder trotz des Herstellungsstops als problematisch dar. Es wird geschätzt, daß etwa 60 % der weltweit hergestellten PCB noch nicht in die Nahrungskette eingetreten sind und damit als Belastung noch in den nächsten Jahrzehnten eine Bedrohung darstellen werden. Dabei handelt es sich um eine Größenordnung, die zwischen 1 und 2 Millionen Tonnen liegt (WASSERMANN, persönliche Mitteilung, 1998).

TOXIZITÄT - Die Untersuchungen zur Toxikologie von Einzelkongeneren sind noch lückenhaft, wobei die vorliegenden Arbeiten signifikante kongenerabhängige Toxizitätsunterschiede aufzeigen. Ganz besonders wirksam sind die koplanaren Kongenere, die bisher zwar noch nicht als Rückstand in Lebensmitteln nachgewiesen worden sind, aber auf Grund ihres generellen Vorkommens in technischen Produkten auch schon im menschlichen Fett gefunden wurden. Die non-ortho substituierten Kongenere (PCB-77, -126, -169), als die toxischsten Verbindungen dieser Substanzklasse, beeinflussen ähnlich dem 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin u.a. die Proteinsynthese im Körper (SMIT et al., 1998).

PCB konnten als potente Induktoren für Biotransformationsenzyme bei Humanvergiftungen und in Tierversuchen identifiziert werden, wobei vor allem lebertoxische Effekte, Organatrophie (v.a. Milz und Thymus), Teratogenese, Karzinogenese, Immundepression, Hautschäden (z.B. Chlorakne) und Hypothyreose im Vordergrund standen. Für die Karzinogenese werden Arenoxide, Metaboliten der PCB (siehe auch „*Toxikokinetik und Verhalten im Ökosystem*“), verantwortlich gemacht, die alkylierend auf Nucleoside in der DNA, der RNA und in essentiellen Proteinen wirken. (CHEN & HSU, 1987; JUAREZ DE KU et al., 1994; KASHIMOTO & MIYATA, 1987; SAFE, 1990).

Reproduktionsstörungen beschreiben JENSEN et al. (1977) beim Nerz ab 50 µg/kg Fett als Langzeitbelastung.

TOXIKOKINETIK UND VERHALTEN IM ÖKOSYSTEM - Die Metabolisierung von PCB in der Umwelt ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig. Einige liegen direkt in der Umwelt begründet, andere hängen zusammen mit der Chlorpositionierung, der Molekülstruktur und der molaren Masse.

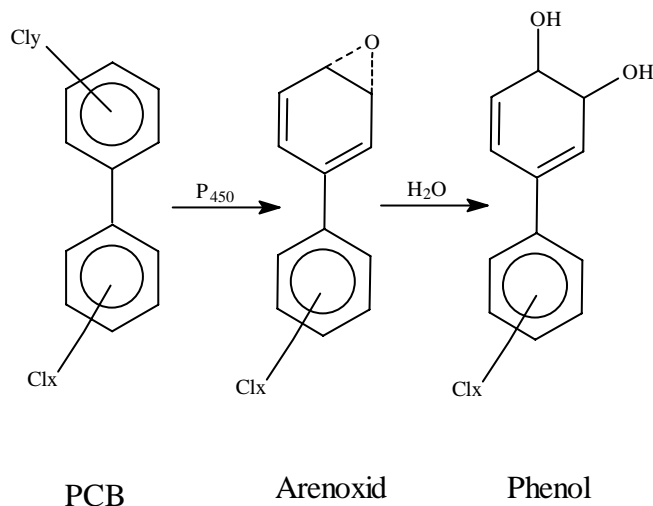


Abbildung 2.1: Metabolismus der PCB über Arenoxide zu Phenolen

als glucuronisierte Produkte vorwiegend durch die Niere mit dem Urin ausgeschieden (SAFE, 1984).

Der oxidative Abbau dieser Verbindungen wird vorwiegend durch Cytochrom P450 abhängige Monooxygenasen katalysiert und führt zur Bildung von Epoxiden (Arenoxide).

Arenoxide werden als relativ instabile Zwischenprodukte hydrolysiert, zu phenolischen Derivaten abgebaut und z.T. als glucuronisierte Produkte vorwiegend durch die Niere

Da die Oxidation von Aromaten vielfach langsamer abläuft als nachfolgende Konjugationen, kann dieser Schritt als geschwindigkeitsbestimmend für den Gesamtmetabolismus angesehen

werden. Für die Oxidationsgeschwindigkeit wiederum ist die Anzahl sowie die Position der Chloratome maßgebend.

Ungünstig für die Übertragbarkeit von Daten aus Tierversuchen ist der Umstand, daß auch die Positionsspezifität und die Abbaugeschwindigkeit der einzelnen P450 Monooxygenasetypen sehr variabel zwischen den Tierarten sein kann. Eine zusätzliche Abhängigkeit in der Stoffwechselrate stellt die stimulierende bzw. hemmende Wirkung bestimmter PCB-Kongenerere auf den Gesamtmetabolismus dar (HAYES and LAWS, 1991).

2.1.2 Hexachlorcyclohexan (HCH)

Dieser monozyklische Chlorkohlenwasserstoff fällt bei der Herstellung als Gemisch aus 8 Isomeren an. Drei dieser Isomere wurden bei der Aufarbeitung des Probenmaterials bei dieser Arbeit wegen ihrer umwelttoxikologischen Bedeutung berücksichtigt (α -HCH, β -HCH und γ -HCH = Lindan).

VORKOMMEN - Bei der Herstellung von Hexachlorcyclohexan bilden diese drei Isomere 80 bis 90 % der gesamten HCH-Produktion. Lindan (γ -HCH) ist jedoch das einzige insektizid-

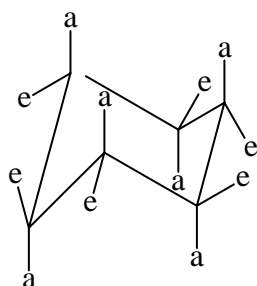


Abbildung 2.2: Räumliche Struktur von HCH (Z.B. α -HCH: aaeeee, γ -HCH: aaaeee)

a = axiale Stellung

e = äquatoriale Stellung

wirkende Isomer mit Fraß-, Kontakt- und Atemgiftwirkung. Obwohl die hergestellten Isomerengemische nur 15 % Lindan enthielten, wurde HCH aus Kostengründen nur im Gemisch verwendet, d.h. mit 85 % Verunreinigung durch unwirksame Isomere und anderen Stoffen. Dieser Umstand führte zur hohen Kontaminationsrate der Umwelt nicht nur mit γ -HCH, sondern vor allem auch mit α -HCH und β -HCH.

TOXIZITÄT - Bei Dosen des HCH-Gemisches um 40 mg/kg/d stellen sich bei Ratten akut toxische Effekte ein, die vor allem das Gehirn betreffen. Im Vordergrund der Vergiftungsbilder stehen Konvulsionen und krampfartige Reaktionen. Neurotoxizität, Karzinogenese, Induktion von Leberenzymen, Lebertoxizität, Immunsuppression, Reproduktions- und Hormonhaushaltsstörungen werden bei chronischer Exposition mit 1,25 mg/kg/d bei Wirbeltieren beschrieben (HAYES und LAWS, 1991).

TOXIKOKINETIK UND VERHALTEN IM ÖKOSYSTEM - Bei Wirbeltieren wird HCH nach Oxydation und Glucuronidierung über die Niere ausgeschieden. Bevor es zur Glucuro-

nidierung kommt, entstehen jedoch Cyclohexenol-, Benzol- und Phenolderivate mit unterschiedlichem Chlorgehalt, wobei Lindan (γ -HCH) in das für Wirbeltiere weit toxischere α -HCH umgewandelt werden kann. Weibliche Individuen geben zusätzlich zur Ausscheidung durch die Niere die Metaboliten des HCH auch im Laich bzw. durch Säugen an die Jungtiere ab (BESTER und FALLER, 1994).

Die Fähigkeit des Organismus, die Isomere zu metabolisieren, ist umgekehrt proportional zur Toxizität und nimmt in der Reihenfolge: δ -HCH < γ -HCH < α -HCH < β -HCH ab (HAYES und LAWS, 1991).

2.1.3 Hexachlorbenzol (HCB)

VORKOMMEN - Diese auch unter dem Namen Perchlorbenzol bekannte chlorierte aromatische Substanz ist in Deutschland als Fungizid, zur Saatgutinkrustierung (Beize), als Weichmacher und wegen der hohen thermodynamischen Stabilität auch als feuerhemmender Zusatz für Kunststoffe (beispielsweise PVC) und zur Bauholzimprägnierung eingesetzt worden (FONTIUS, 1987). Hinzu kommt die Bildung von HCB bei Verbrennungsprozessen (YASUHARA and MORITA, 1990) und als Abbauprodukt von Lindan (ERNST, 1974).

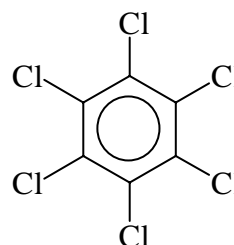


Abbildung 2.3: Strukturformel von Hexachlorbenzol (HCB)

TOXIZITÄT - Die akute Toxizität von HCB wird von der WHO im Vergleich zu anderen Pestiziden als eher gering eingeschätzt. Da aber im subakuten und chronischen Kontakt mit dieser Substanz erheblich geringere Dosen schädigend auf die Hämbiosynthese sowie lebertoxisch wirken können und sich im Tierversuch HCB als Tumorpromotor (SMITH and CABRAL, 1980) und als reproduktionstoxisch (PARKINSON and SAFE, 1981) erwies, ist die Verwendung verboten worden. Auch Porphyrie mit Photosensibilität und Porphyrinurie sind beobachtet und beschrieben worden (HAYES und LAWS, 1991).

TOXIKOKINETIK UND VERHALTEN IM ÖKOSYSTEM - Falls HCB metabolisiert wird, erfolgt dies beim Warmblüter vorwiegend zu Pentachlorphenol, Tetra- oder Pentachlorbenzol, Tri- oder Tetraphenolen und zu schwefelhaltigen Verbindungen. Ein Teil dieser Substanz wird nach Glucuronidierung mit dem Urin ausgeschieden (ENGST et al., 1976). Der größere

Teil des aufgenommenen HCB wird jedoch mit den Faeces ausgeschieden und gelangt unverändert erneut in die Umwelt (ROZMAN et al., 1983).

2.1.4 Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT) und deren Derivate (DDE, DDD)

1874 von Othmar Zeidler erstmals synthetisiert, erhielt Paul Müller 1948 für die Entdeckung der insektiziden Wirkung im Jahre 1939 den Nobelpreis für Medizin. Erst sehr viel später wurden die gesundheitsschädigenden Folgeerscheinungen durch die Aufnahme in den Organismus auch für Warmblüter bekannt.

VORKOMMEN - Dieses breit wirksame Insektizid ist aufgrund des langjährigen Einsatzes das wohl bekannteste und jahrzehntelang das wichtigste Insektizid weltweit. Zur Bekämpfung von Malaria, Fleckfieber, Typhus und Cholera galt es lange Zeit als unentbehrlich und wird auch heute noch im Umfang von ca. 60 000 t vor allem in den tropischen entwicklungschwachen Ländern verwendet (WALKER, 1990). Aufgrund dieser Tatsache ist die Kontamination der Ökosysteme mit dieser Verbindung und heutzutage insbesondere mit dessen Metaboliten entsprechend hoch (ZIMMERMANN, 1997).

TOXIZITÄT - Die akute Toxizität ist für Warmblüter als gering einzuschätzen. Beim Menschen treten Symptome wie Schweißausbrüche, Parästhesien an Lippen und Zunge, Kopfschmerzen und Übelkeit bei Dosen von 300 bis 500 mg auf. Dosen von 1g und mehr führen zu Tremor, Krämpfen, Verwirrtheit, Gleichgewichts- und Herzrhythmusstörungen. Die Menge an DDT, die zu schwerwiegenden Symptomen führt, muß individuell sehr unterschiedlich sein, denn selbst Dosen von 18 g wurden überlebt (HAYES and LAWS, 1991).

Mit der subakuten und chronischen Toxizität verhält es sich bei DDT wie bei anderen chlorierten Kohlenwasserstoffen: durch Kumulation dieser lipophilen und schwer abbaubaren Substanz kann es zu gefährlichen Konzentrationen im Körperfett kommen, die Dauerschäden schon durch Mengen im ppb-Bereich verursachen können (HAYES & LAWS, 1991).

DDE ist als Tumorpromotor bekannt und gilt als eine Komponente in einer ganzen Reihe von Schadstoffen, die für schwere Reproduktionsstörungen verantwortlich gemacht werden. Hierbei dürften auch die östrogenen Wirkungen von o,p'-DDT und o,p'-DDE sowie die androgenen Wirkungen von p,p'-DDT und p,p'-DDE eine Rolle spielen (GÜLDEN et al, 1997).

TOXIKOKINETIK UND VERHALTEN IM ÖKOSYSTEM - Hauptmetabolit des DDT ist Dichlordiphenyldichlorethen (DDE). Diese Substanz ist weniger toxisch, jedoch stabiler in

der Umwelt und ohne nachgewiesene insektizide Wirkung. Die in den Fischproben ermittelten DDE Werte dieser Arbeit lagen deutlich über dem Niveau der DDT- und der DDD Werte. DDD, ein Metabolit des DDE, kann auch in geringer Quantität direkt aus DDT metabolisiert werden.

Als Stoffwechselendprodukt wird DDA, das entsprechende Essigsäurederivat, mit dem Urin ausgeschieden (siehe Abbildung 2.4).

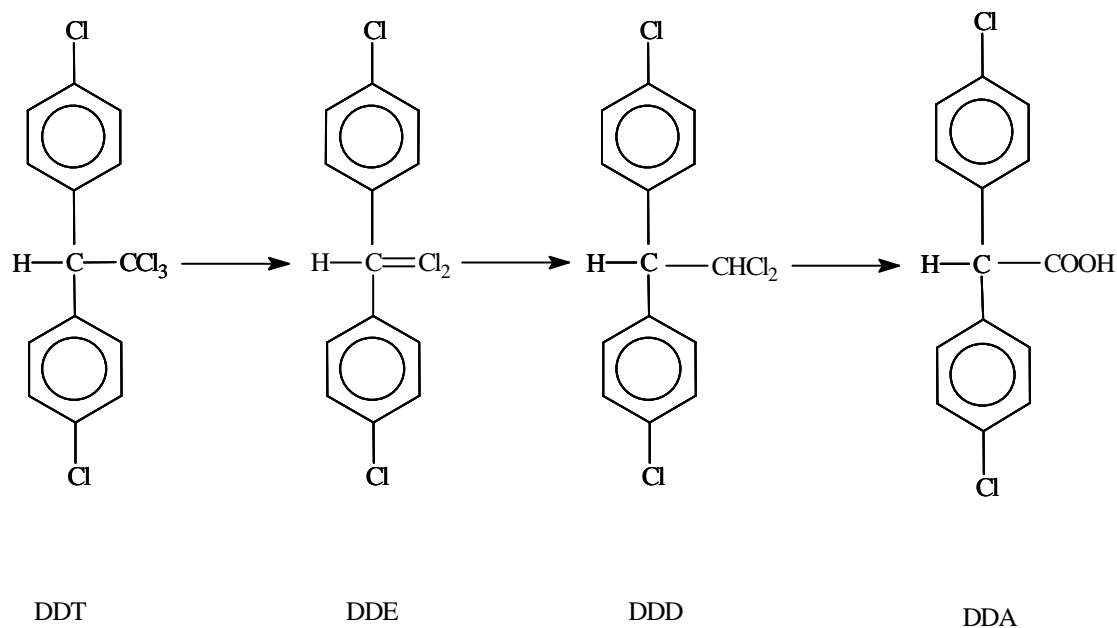


Abbildung 2.4: Die Hauptwege des DDT-Metabolismus

2.1.5 Endrin und Dieldrin

Dieldrin wurde 1948 als nicht systemisch wirkendes Insektizid eingeführt und wurde durch Epoxidation aus Aldrin entwickelt. Es besitzt ähnlich dem DDT Fraß- und Kontaktwirkung gegen Schädlinge wie Termiten, Heuschrecken und Insekten, die tropische Krankheiten übertragen können.

VORKOMMEN - Dieldrin wurde in Deutschland wie auch HCB als Saatgutbeize eingesetzt, da durch die geringe Flüchtigkeit dieser Substanz eine längere Wirkungsdauer besteht.

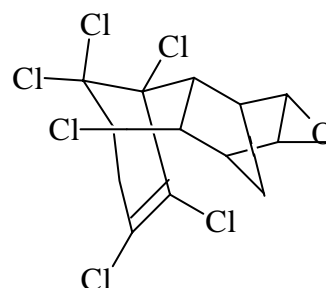


Abbildung 2.5: Räumliche Struktur von Dieldrin

Drei Jahre später wurde das breit wirksame Insektizid Endrin zugelassen, welches stereoisomer zu Dieldrin ist (HAYES & LAWS, 1991).

TOXIZITÄT - Dieldrin, welches dermal ähnlich toxisch ist wie oral, wird leicht durch die Haut resorbiert und reichert sich bevorzugt wie die im Vorfeld beschriebenen Chlorkohlenwasserstoffe im lipidhaltigen Gewebe an und wird somit auch in der Muttermilch gefunden. Enzyminduktion, Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, Hyperthyreose, zytotoxische Effekte im Knochenmark und bei Langzeitwirkungen karzinogene Auswirkungen vor allem in der Leber sowie Thrombosen in der Lebervene werden in der Literatur als Intoxikationseffekte mit diesen Substanzen beschrieben (HAYES & LAWS, 1991).

TOXIKOKINETIK UND VERHALTEN IM ÖKOSYSTEM – Die Ausscheidungsrate beider Substanzen durch die Milch ist der von DDT sehr ähnlich und beträgt etwa 10 % der vorher aufgenommenen Menge. Bei Rindern sind bis 32,5 % beschrieben worden.

Der Metabolismus erfolgt durch Oxidation Cytochrom P450 abhängig (beispielsweise zu 12-Hydroxydieldrin bei Dieldrin) sowie durch Konjugation mit Glucuronsäure. Nachfolgende Ausscheidung der so metabolisierten Substanz erfolgt größtenteils durch den Urin (HAYES & LAWS, 1991).

2.2 Nitromoschusduftstoffe

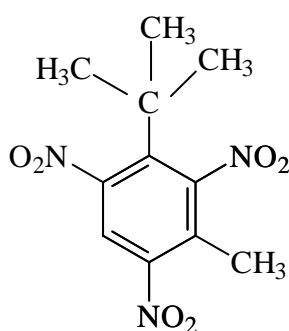


Abbildung 2.6: Strukturformel des Moschus Baur

Als Moschus wird das Drüsensekret des männlichen Moschustieres (*Moschus moschiferus*) bezeichnet, welches im ostasiatischen Hochland beheimatet ist. Über Jahrhunderte war dieser Stoff sehr begehrt zur Herstellung von Riechstoffen und zeitweise höher gehandelt als Gold.

Die synthetische Herstellung einer Substanz mit sehr ähnlichen Geruchseigenschaften gelang Ende des letzten Jahrhunderts dem Chemiker Baur durch Zufall bei der Herstellung von Sprengstoff in der Entwicklung der Nitromoschusduftstoffe (POUCHER, 1991). Diese Entdeckung sicherte nicht nur dem Moschustier das Überle-

ben, sondern erlaubte auch kostengünstig und in großen Mengen dem Konsumwunsch großer Teile der Bevölkerung gerecht zu werden.

Abgesehen von der Übereinstimmung im Geruch haben die Nitromoschusduftstoffe keine weiteren Ähnlichkeiten mit dem natürlich vorkommenden Moschusstoff. Ihre Struktur ergibt sich aus einem nitrierten Benzolring mit weiteren Substituenten, wohingegen die Struktur der natürlich vorkommenden Substanzen Makromolekülen entspricht. Beispielhaft ist in der Abbildung 2.7 der Duftstoff des Moschustieres (Moschus moschiferus) in der Struktur zu sehen (Vergleich zu Abbildung 2.6).

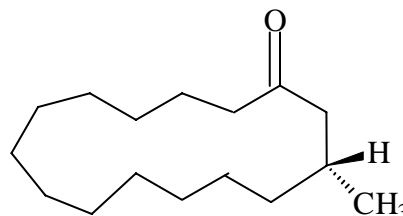


Abbildung 2.7: (-)-(R)-3-Methylcyclopentadecanone (Muscone)

VORKOMMEN - Nitromoschusverbindungen finden als Geruchsstoffe vielfach Verwendung. In Parfüms (Moschus-Keton), Waschmitteln (Moschus-Xylol), Kosmetika und Seifen (ADAMSON, 1984) sind sie genauso zu finden wie in Sprengstoffen, Geschmacksstoffen in Lebensmitteln (Moschus-Ambrette), als Fischköder oder, vor allem in Indien, in Zigaretten (NAIR, 1986). Durch Persistenz in der Umwelt und ihre Anreicherung in lipidhaltigen

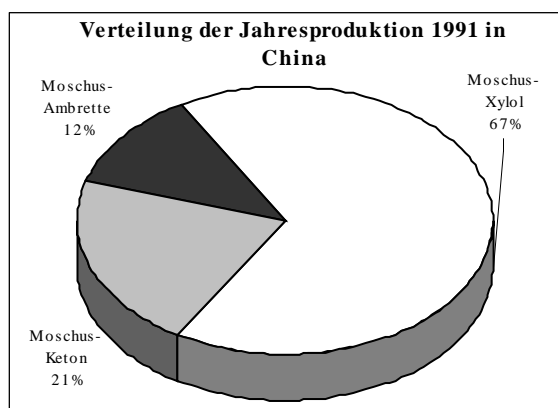


Abbildung 2.8: Produktionsverteilung in China – Hauptproduzent der Nitromoschusduftstoffe

Geweben sind einige dieser Substanzen – ähnlich wie die chlorierten Kohlenwasserstoffe – zur weit verbreiteten Dauerbelastung unserer Umwelt geworden. China, als der weltgrößte Hersteller von Nitromoschusduftstoffen, produzierte 1991 insgesamt 942 t, wobei die Produktionsmenge der einzelnen Substanzen sehr unterschiedlich ausfällt (IPPEN, 1994).

TOXIZITÄT - Ermittelt wurde die orale akute Toxizität bei der Ratte, deren LD₅₀ für die Nitromoschusduftstoffe Moschus-Keton, Moschus-Xylol, Moschus-Ambrette, Moschus-

Tibenten und Moschus-Mosken zwischen 4,8 g/kg und über 10 g/kg liegt (OPDYKE, I, II, III, 1975). Die dermale Toxizität bewegt sich in sehr ähnlichen Dosisbereichen.

Sehr kritisch zu betrachten ist hingegen die subakute und vor allem die chronische Toxizität, die hier substanzspezifisch behandelt werden soll.

Moschus-Keton

Bei Kaninchen konnten nach Verabreichung von Moschus-Keton Knochenmarksdepressionen beobachtet werden. Desweiteren kam es durch eine Vakuolisierung und anschließende Nekrose der Hepatozyten zur sogenannten „Muskatnußleber“. Dermale Untersuchungen auf rasierter Kaninchenhaut führten nicht zu klinischen Befunden und auch Maximierungstests (5 %ig in Vaseline) mit insgesamt 50 hautgesunden Personen fielen negativ aus (OPDYKE, II, 1975). Allerdings wurden Kreuzreaktionen von Moschus-Keton mit dem Photoallergie auslösenden Moschus-Ambrette beobachtet (LOVELL and SANDERS, 1988).

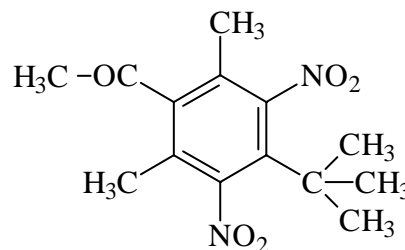


Abbildung 2.9: Strukturformel von Moschus-Keton

Moschus-Xylol

Mäuse, deren Futter 0,6 % Moschus-Xylol enthält, starben nach 2 bis 4 Tagen, mit 0,3 % dieser Substanz im Futter stellten sich außer Tremor auch Magen- und Dünndarmblutungen ein. Ein Zusatz von 0,15 % führte zum Gewichtsverlust, zu geringerem Futtermittelverbrauch sowie dosisunabhängig zu einem geringeren Anstieg des Lebergewichtes (MAEKAWA, 1990).

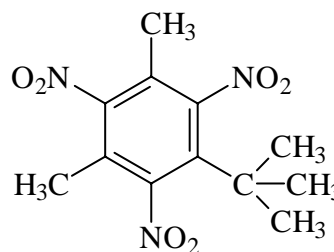


Abbildung 2.10: Strukturformel von Moschus-Xylol

Auf rasierter Kaninchenhaut wirkte die Substanz nicht reizend, jedoch im 24-stündigen Epikutantest (5 %ig in Vaseline) an hautgesunden Menschen stellte sich eine leichte Reizung ein (OPDYKE, 1979).

MAEKAWA (1990) identifizierte Moschus-Xylol als nicht mutagenes Kanzerogen. An B6C3F1-Mäusen konnten nach Verabreichung von 0,075 – 0,15 %igem moschus-xylolhaltigem Futter nach 80 Wochen signifikant erhöhte Tumorraten festgestellt werden. Vor allem

Lebertumoren (sowohl benigne als auch maligne), aber auch Lungentumoren, Lymphome und Tumoren der nur für Nager spezifischen Harderschen Drüse, kamen in erhöhtem Maße vor.

Moschus-Ambrette

In Versuchen an Ratten, denen über 20 bis 50 Wochen 500 bis 4000 ppm Moschus-Ambrette mit dem Futter zugeführt wurde, stellte sich nach 20 Wochen bei den weiblichen Tieren eine zunehmende Lähmung der Hinterpfoten ein. Bei männlichen Individuen trat dieses Phänomen erst gegen Ende des Versuches auf. Zusätzlich konnte bei den männlichen Ratten eine Testis-Atrophie beobachtet werden (DAVIS et al., 1967). Ebenfalls DAVIS et al.

(1967) fanden heraus, daß es unter der Verabreichung von Moschus-Ambrette zur Verminderung der Erythrozytenzahl kommt und zur Senkung der Gerinnungszeit.

Im Tierversuch reizte diese Substanz die Kaninchenhaut leicht, wohingegen beim Menschen im 48-stündigen Epikutantest keine Veränderungen beobachtet werden konnten (OPDYKE, I, 1975). Untersuchungen zur Photosensibilisierung lieferten im Allgemeinen günstige Ergebnisse im Tierversuch, welche jedoch auf Grund klinischer Beobachtungen im humandiagnostischen Bereich entscheidend korrigiert werden mußten. Moschus-Ambrette wurde in zahlreichen Untersuchungen als Substanz identifiziert, die durch Photokontaktallergisierung ein lichtabhängiges Kontaktekzem provoziert. Auch photoallergische Veränderungen infolge von Kreuzreaktionen mit anderen Nitromoschussubstanzen (siehe Moschus-Keton) sind beobachtet worden (IPPEN, 1994).

Weiterhin ist Moschus-Ambrette als mutagen wirksamer Stoff erkannt worden, was mit dem Vorhandensein der Methoxygruppe (siehe Abbildung 2.11) erklärt wird (NAIR et al., 1986).

Moschus-Mosken

Über die Toxizität von Moschus-Mosken ist sehr wenig bekannt, was sicher auch an der relativ geringen Bedeutung hinsichtlich der Produktionsmenge (siehe Abbildung 2.8) und des daraus folgenden Konsumeinsatzes liegt. Bei Moschus-Mosken wurde eine sehr geringe

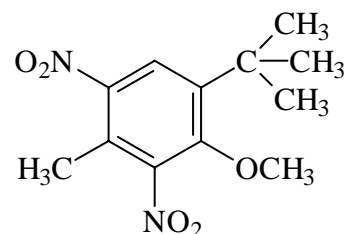


Abbildung 2.11: Strukturformel von Moschus-Ambrette

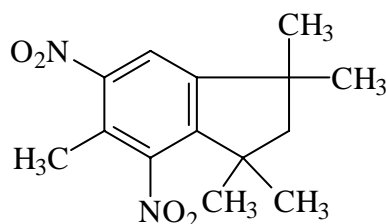


Abbildung 2.12: Strukturformel von Moschus-Mosken

Neigung zur Photokontaktallergisierung festgestellt (LOVELL and SANDERS, 1988).

Moschus-Tibeten

Für Moschus-Tibeten gilt hinsichtlich Menge und Bedeutung die gleiche Aussage wie für Moschus-Mosken. Relativ wenig Veröffentlichungen über die Toxizität dieser Substanz sind bekannt. Auf rasierter Kaninchenhaut wirkte Moschus-Tibeten nicht reizend. Tests am Kaninchenauge ergaben eine leichte konjunktivale Reizung, die jedoch nach 72 Stunden wieder abklang. Selbst ein Maximierungstest an 25 Hautgesunden ergab in der Humantestung keine Kontaktsensibilisierung durch Moschus-Tibeten (OPDYKE, IV, 1975).

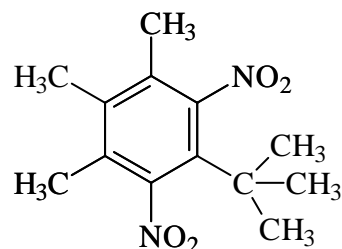


Abbildung 2.13: Strukturformel von Moschus-Tibeten

TOXIKOKINETIK UND VERHALTEN IM ÖKOSYSTEM - Hinsichtlich des Metabolismus und der Ökokinetik von Nitromoschusduftstoffen wurden hauptsächlich zu Moschus-Xylol und Moschus-Ambrette Daten veröffentlicht. Die terminale Halbwertszeit bei Ratten nach intravenöser Verabreichung von Moschus-Ambrette beträgt 42,5 Stunden. Die Metabolisierung erfolgt durch Demethylierung zu freiem Phenol (FORD et al., 1990). Bei Moschus-Xylol dagegen werden bis zu neun verschiedene Metaboliten vermutet, welche durch die Reduktion der Nitrogruppen und durch die Oxidation der Methylgruppen entstehen können (MINEGISHI et al., 1991). Dazu wird auf die Abbildung 2.15 verwiesen.

2 weitere Tierversuche mit Moschus-Xylol fanden an Ratte und Maus statt. Bei der Maus konnte festgestellt werden, daß nach oraler Gabe von 16 mg dieser Substanz innerhalb von 48 Stunden 6 % unverändert in den Faeces der Tiere zu finden waren. Ratten schieden nach oraler Gabe von 70 mg/kg nach dem 7. Tag 75 % des Moschus-Xylol unverän-

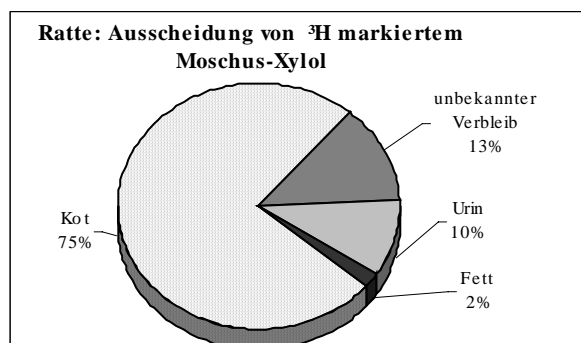


Abbildung 2.14: Metabolismus von 70 mg/kg oral verabreichtem ^3H markiertem Moschus-Xylol in der Ratte nach 7 Tagen (MINEGISHI et al., 1991).

dert über den Kot und weitere 10 % über den Urin aus (MINEGISHI et al., 1991). Zur Veranschaulichung dieser Aussage dient die Abbildung 2.14.

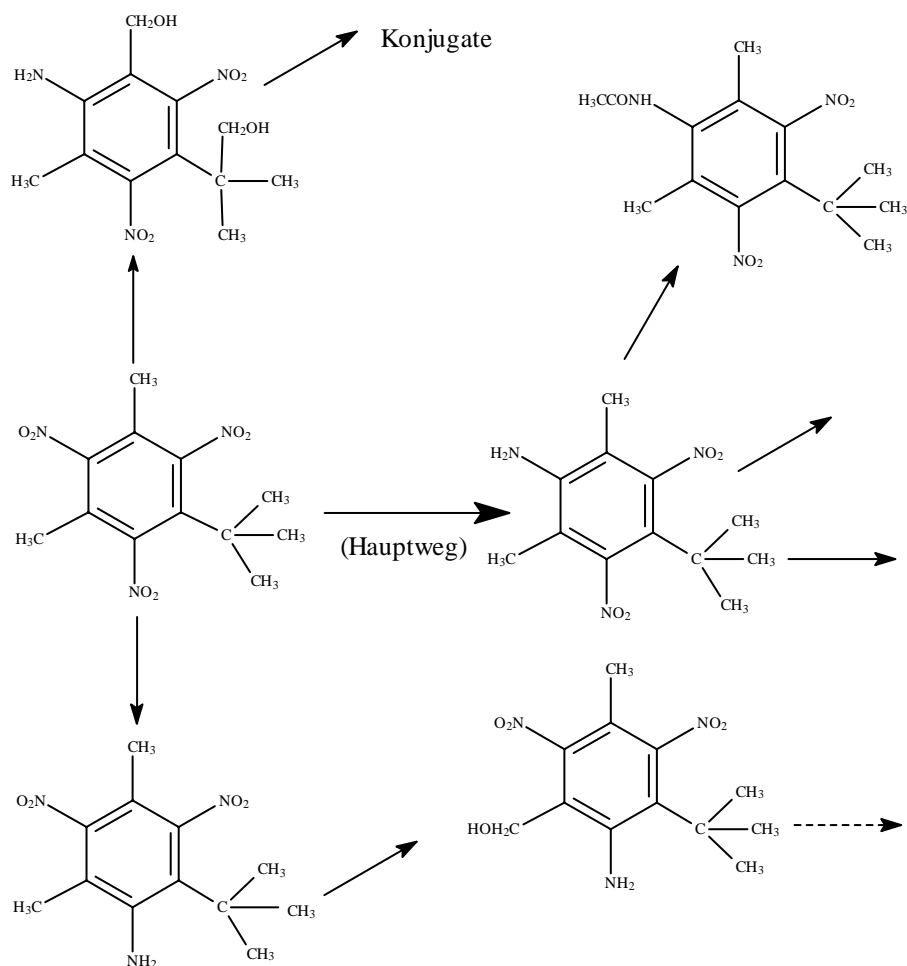


Abbildung 2.15: Metabolismus von Moschus-Xylol (nach MINEGISHI et al., 1991)

Nach intraperitonealer Gabe von 50 bis 200 mg Moschus-Xylol konnten IWATA et al. (1992) nachweisen, daß diese Substanz als spezifischer Induktor bestimmter Körperenzyme fungiert. So wird beispielsweise das Leberenzym Cytochrom P450 IA2 stark induziert. Weitere Enzyme, die nachweislich durch Moschus-Xylol induziert werden, sind nachfolgend aufgeführt:

- Cytochrom b5
- Cytochrom P450 IA1
- 7-Ethoxycumarin-desethylase
- 7-Pentoxyresorufin-depentyase

- Benzpyren-hydroxylase
- DT-diaphorase
- Glutathion-S-transferase
- UDP-Glucuronyl-transferase

Die Aktivität dieser Enzyme war bei den Untersuchungen um das 1,5-fache bis 3,1-fache gesteigert. Ähnliche Resultate wurden 1993 durch Moschus-Ambrette bekannt (IWATA et al., 1993).

Eine bis 5-fach gesteigerte Aktivität im Vergleich zum physiologischen Konzentrationsniveau, konnte im Tierversuch für die Glutathion-S-transferase, vor allem in der Leber und in der Dünndarmschleimhaut gemessen werden. Als auslösende Substanz dieser Aktivitätssteigerung konnte unter anderem Moschus-Keton, Bestandteil des Abfallproduktes bei der Herstellung von Moschus-Ambrette, identifiziert werden (ZHENG et al., 1992).