BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG

BfR

Risiken erkennen – Gesundheit schützen

Toxikologie von Blei, Kupfer und Zink

Heike Itter

Ulrike Pabel

Chemische und physikalische Eigenschaften

Kupfer (Cu)

- Übergangsmetall, „Halbedelmetall“, „Schwermetall“ (<10 g/cm^3)
- gute Leitung von Wärme und elektr. Strom, Verformbarkeit
- in Natur auch elementar vorkommend
- Oxidationsstufe in biologischen Systemen Cu^{2+} , seltener Cu^{1+}, Cu^0…
- Verbindungen z.B.: Kupfersulfat, Kupferoxid…

Zink (Zn)

- Übergangsmetall, unedles Metall, „Schwermetall“ (< 10 g/cm^3)
- Leitung von Wärme und elektr. Strom, bei Raumtemperatur spröde
- Reaktiv, in Natur nicht elementar vorkommend
- Oxidationsstufe in biologischen Systemen: Zn^{2+}, Zn^0
- Verbindungen z.B.: Zinkchlorid, Zinkoxid, Zinksulfat …

Blei (Pb)

- Metall, „Schwermetall“ (> 10 g/cm^3)
- in Natur kaum elementar vorkommend
- hoch dehnbar, formbar, schwach elektrisch leitfähig, korrosionsbeständig
- Oxidationsstufe in biologischen Systemen Pb^{2+}, seltener Pb^{4+}
- Verbindungen z.B.: Bleicarbonat, Bleiphosphat …

Physiologische Funktionen und Bedarf

Kupfer (Cu)

- essentielles Spurenelement
- katalytische Funktion (z.B. Cytochrom-C-Oxidase, Superoxid-Dismutase)
- z.B. Wachstum, Knochenstabilität, Blutzellreifung, Eisentransport,…
- **Bedarf:** **Erwachsene** 1,0 - 1,5 mg / Tag
  Kinder 0,5 - 1,0 mg / Tag

Zink (Zn)

- essentielles Spurenelement
- katalytische Funktion (z.B. RNA-Polymerase, Glutathionperoxidase, Alkoholdehydrogenase)
- z.B. Wachstum, Wundheilung, Immunabwehr…
- **Bedarf:** **Erwachsene** 10 mg / Tag (**m**), 7 mg / Tag (**w**), 10-11 mg / Tag (**Schwangere, Stillende**)
  Kinder 0,5 - 1,0 mg / Tag

Blei (Pb)

- nicht essentiell für den Menschen, d. h.:
  - kein Bedarf,
  - keine physiologische Funktion, kein gesundheitlicher Nutzen und
  - keine Mangelerscheinungen bekannt

Toxikologische Grenzwerte für die Aufnahme

Kupfer (Cu)

- tolerable obere Aufnahmemenge (UL) **5 mg/Tag, Erwachsene**
- tolerable obere Aufnahmemenge (UL) **1-4 mg/Tag, Kinder ab 1 Jahr**, in Abhängigkeit vom Körpergewicht

  SCF 2006

Zink (Zn)

- tolerable obere Aufnahmemenge (UL) **25 mg / Tag, Erwachsene**
- tolerable obere Aufnahmemenge (UL) **7-22 mg / Tag, Kinder ab 1 Jahr** in Abhängigkeit vom Körpergewicht

  SCF 2006

Blei (Pb)

- keine Aufnahmemenge ohne gesundheitliche Beeinträchtigung bekannt („keine Wirkungsschwelle“)

Toxische Wirkungen beim Menschen – Kupfer (I)

➢ Kinetik

- Absorption v. a. im Dünndarm, geringerer Anteil im Magen
- Prozentsatz der Absorption nimmt mit steigender Zufuhr ab
- Transport in die Leber; dort Speicherung oder Einbau in neusynthetisierte Proteine
- Regulation der Homöostase über einen breiten Aufnahmebereich (0,8-5,5 mg/Tag)
- Exkretion hauptsächlich über die Galle / Faeces

Toxizität ist u.a. abhängig von

- ➢ Spezies
- ➢ Zink, Eisen, Molybdän in der Diät
- ➢ Chemische Verbindung

Toxische Wirkungen beim Menschen – Kupfer (II)

➢ Akute Toxizität

- gastrointestinale Irritationen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö

- NOAEL 0,0272 mg/kg KG/Tag (Aufnahmemenge ohne gesundheitl. Beeinträchtigung)
- minimal risk level 0,01 mg/kg KG/Tag für die Aufnahme mit Trinkwasser zusätzlich zu einer normalen Kupferaufnahme mit der Nahrung (ATSDR 2004)
- tödliche orale Dosis 200 mg/kg Körpergewicht (WHO 1993)

➢ Chronische Toxizität

- NOAEL Mensch 10 mg Kupfer/Tag, Endpunkte Lebereffekte, gastroint. Störungen etc. *FNB 2001*

- Effekte bei chronischer Überversorgung: gastrointestinale Störungen, Zufuhr 15-75 mg

- bei Aufnahme mit Trinkwasser Effekte ab 5-6 mg/Tag

➢ keine Hinweise auf **Humankanzerogenität**

➢ keine Hinweise auf **Reproduktionstoxizität** beim Menschen

Kupfer – Toxikologie (III)

➢ Genotoxizität

Datenbasis nicht ausreichend

➢ Kanzerogenität

- keine Hinweise auf Kanzerogenität im Tierversuch
- nur für Kupfer(II)8-hydroxyquinolin IARC Klassifizierung vorhanden:
  IARC Gruppe 3 (nicht klassifizierbar bezüglich Kanzerogenität für den Menschen)

➢ Reproduktionstoxizität

im Tierversuch bei hohen Dosen (12 mg/kg und höher)

- Effekte auf Fortpflanzungsorgane (Gewicht/Histologie)
- embryotoxische / fötotoxische Wirkung

Toxische Wirkungen beim Menschen - Zink

➢ Kinetik

- Absorption im Jejunum, Transport an Proteine gebunden
- homöostatische Regulation
- kein spezieller Speicherort bekannt
- Exkretion über den Darm, weniger über die Niere

➢ Akute Toxizität

- gastrointestinale Irritationen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
- emetische Dosis 225-450 mg

➢ Chronische Toxizität

- keine Kanzerogenität, Genotoxizität, Teratogenität

- bei gesteigertem Zn-Pool
  - verminderte Cu-Konzentration im Serum, Leber, Niere
  - verringerte Coeruloplasmin-Serumkonzentration und Aktiität kupferabhängiger Enzyme
  - Verminderung der Speicherung von Eisen, Anämie

- NOAEL 50 mg/Tag, kritischer Endpunkt: Kupferstatus

Toxische Wirkungen beim Menschen – Blei

Aktueller Stand der Wissenschaft: EU 2010, WHO 2011

➢ Toxikokinetik

- Absorption im Gastrointestinaltrakt, Kinder > Erwachsene
- Transport im Blut (Erythrocyten) in Organe (Leber, Niere)
- Akkumulation im Knochen (Halbwertszeit 10-30 Jahre)
- Exkretion mit Urin und Faeces

➡ langsame Ausscheidung
für die toxische Wirkung bei Aufnahme von Blei mit der Nahrung steht die chronische Aufnahme vergleichsweise geringer Mengen von Blei im Vordergrund.

➢ Akute Toxizität

Bei einmaliger Aufnahme führen erst vergleichsweise große Mengen von Blei bzw. Bleiverbindungen zu einer akuten Bleivergiftung.

Toxische Wirkungen beim Menschen – Blei

Aktueller Stand der Wissenschaft: EU 2010, WHO 2011

➢ Chronische Toxizität

empfindlichste Endpunkte:

- Entwicklung des **Nervensystems** (Embryos, Feten, Kinder)
  - z. B. im Hinblick auf Aufmerksamkeit, Intelligenzleistungen oder Hörschwellenverschiebung

- Nierentoxizität
  - Reduzierung der Nierenfunktionsleistung

- Herz-Kreislauf-Effekte
  - insbesondere Bluthochdruck

- wahrscheinlich krebserzeugend für den Menschen (IARC 2006; Gruppe 2A)

➡ **keine Aufnahmemenge ohne gesundheitliche Beeinträchtigung bekannt („keine Wirkungsschwelle“)**

Zusammenfassung

Element	Physiologischer Bedarf	Toxikologischer Grenzwert (chronisch)	Kanzero-genität (IARC)
Kupfer	ja	ja	--- Keine Monographie / Klassifizierung bis auf Kupfer(II)8-hydroxyquinol (Gruppe 3)
Zink	ja	ja	--- (Keine Monographie / Klassifizeirung)
Blei	nein	keine Aufnahmemenge ohne gesundheitliche Beeinträchtigung ableitbar	Gruppe 2A (wahrscheinlich humankanzerogen)

➡ entscheidend für den Verbraucher ist die
Höhe der chronischen Bleiaufnahme aus allen Quellen,
zu denen auch mit bleihaltiger Munition erlegtes Wildbret gehören kann

Kernaussagen

- als essentielle Spurenelemente erfüllen **Kupfer** und **Zink** katalytische Funktionen als Bestandteil vieler Enzyme

- erst eine chronisch erhöhte Aufnahme von mehr als 5 mg/d (upper intake level, UL, für Erwachsene) kann bei **Kupfer** zu gastrointestinalen Störungen und Lebertoxizität führen

- **Blei** besitzt keine physiologischen Funktionen und ist in jeder noch so geringen Aufnahmemenge als toxisch anzusehen

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG

BfR

Risiken erkennen – Gesundheit schützen

VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Bundesinstitut für Risikobewertung
Max-Dohrn-Strasse 8-10 • D-10589 Berlin
Tel. 0 30 - 184 12 - 0 • Fax 0 30 - 184 12 - 47 41
bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de