

KARL-RAINER FABIG , PRAKTISCHER ARZT, (gestorben 2005)

Seminar vom 27.-29. Oktober 2000 im Arbeitnehmer-Zentrum Königswinter

"Im Blickpunkt: Vietnam – Rückblick und Ausblick auf die deutsch-vietnamesische Entwicklungszusammenarbeit"

Vortrag © am 28.10.2000

Agent Orange – Stand von Wissenschaft und Forschung

Der zweitgrösste ASEAN-Staat Vietnam ist mit seinen zur Zeit 76,6 Mio. Einwohnern auf 329 600 km² Fläche nach Natur und Geschichte ein Land grosser Gegensätze. Bemerkenswert erscheint dem europäischen Beobachter das historische Streben in allen vietnamesischen Gesellschaftsformen nach Ausgleich innerhalb der jeweiligen sozialökonomisch und kulturell modifizierten Interessen. Die jeweilige und zeitgemässe soziale Harmonie wurde dabei oft mit Mitteln herbeigeführt, die in anderen Gesellschaften ungewöhnlich waren, besonders nach Bürger- oder nationalen Befreiungskriegen. Wer Vietnam touristisch erlebt, behält unauslöschliche Eindrücke von der Natur Vietnams und seiner Bewohner. Wer Vietnam aufmerksam bereist, ist leicht dazu geneigt, sich zeitlebens der sozialen und ökologischen Entwicklung Vietnams verbunden zu fühlen, gleich aus welchem Land er auch kam. Dies gilt auch für viele US-amerikanische, australische, neuseeländische, thailändische, koreanische und philippinische Vietnam-Veteranen. Niemanden aber kann es verwundern es, dass der 2. Indochina-Krieg diese Veteranen – Täter und Opfer auf allen Seiten - mehrheitlich gezeichnet hat.

Kriegsveteranen haben (besonders in den USA) bewirkt, dass bei ihnen und ihren Kinder nach Dioxinursachen geforscht wurde. Besonders zu nennen sind auch psychiatrische Untersuchungen, die meist mit der *Diagnose Post-traumatische Stress-Disorder (PTSD)* endeten. Eigentlich ist es ein Zeichen menschlicher Reaktionsfähigkeit und psychischer Gesundheit, krank zu werden, wenn man die Zerfetzung von Menschen betrieben oder hautnah erlebt hat oder wenn zur Kraterisierung und Verminung eines unbegriffenen Landes beigetragen wurde. Bekanntlich war die Bombentonnage auf Vietnam nahezu dreifach grösser als die im 2. Weltkrieg an allen Fronten. (SCMP, 24.12.1999). Für die betreffenden Gesellschaften könnten Verbrechen gegen die Menschlichkeit Mahnungen zu künftiger Aggressionsvermeidung sein. So ist aber nicht der Gang der Geschichte.

Verharrend in der Negation geschichtlicher Erfahrungen wird die vorherrschende Haltung zu Krieg und Frieden meist nicht von Logik und Ethik bestimmt. Von ihren Opfern verlangen gerade auch einstige Aggressoren exakte wissenschaftliche Beschreibungen und Beweise für den Zusammenhang der sozialen und ökologischen Folgen des Krieges mit den dabei eingesetzten Mitteln. Dabei hat gerade ein bekriegtes und zerstörtes Land – auch wenn es als Nation und moralisch gesiegt hat – durch die Kriegsjahre Zeit und Geld für die Entwicklung der wissenschaftlichen Ressourcen verloren, deren es sich nach dem Krieg bedienen soll und will. Es fällt dem unbefangenen Beobachter schwer, eine eindeutige Friedensbereitschaft früherer Aggressoren zu glauben, wenn diese eine wissenschaftlich drapierte *Nachkriegszynik* an den Tag legen sollten. Wenn schon nicht eine angemessene Entschuldigung, so ist doch für die den Krieg führenden und unterstützenden Staaten eine *Nachkriegsbedenklichkeit* und Einsicht angebracht. Dieses notwendige Umdenken oder Weiterdenken ist zudem auch im direkten Eigeninteresse früherer Gegner: 2,3,7,8-TCDD – ob als toxischer Hauptbestandteil des Agent Orange oder als unerwünschtes Produkt vieler Prozesse und Unfälle in industrialisierten Staaten – ist nicht nur ein Gift, sondern auch ein Symbol:

1. TCDD ist weltweit verbreitet, so dass Menschen (und Tiere) – zwar unterschiedlich hoch, aber ausnahmslos - toxisch belastet sind.
2. TCDD ist *krebserregend bei Menschen* (Internationale Krebsagentur IARC in Lyon, 1997).

Die Beschäftigung mit Wissenschaft und Forschung im Fall Agent Orange liegt demnach nicht nur im Interesse Vietnams, sondern es sind globale ökologische und gesundheitliche Gesichtspunkte, die

Agent Orange zum Exempel machen. Wenn auf neuere Erkenntnisse über TCDD eingegangen werden soll, so sind doch auch einige ältere Tatsachen über die Stoffgruppe zu rekapitulieren, die die Besonderheiten dieser "Ultragifte" beleuchten.

PCDD/PCDF (es gibt 210 polychlorierte Dibenzodioxine und -furane mit 2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin an der Spitze der Toxizität) waren niemals Ziel irgendeiner Produktion (wie etwa Holzschutzmittel, Lösemittel, Pestizide u.a. Stoffe), sondern stets unerwünschte, zwangsläufige und oft unerkannte Abfall- oder Beiprodukte industrieller Prozesse oder Emissionen. Langlebigkeit und Fettlöslichkeit der Dioxine haben bewirkt, dass weltweit alle Menschen eine mehr oder weniger grosse sogenannte Hintergrund-Konzentration mit den 17 toxischen Isomeren (PCDD/F mit Chlorsubstitution an den Molekülen Nr. 2,3,7,8 u. a.) aufweisen.

Die wichtigsten Eigenschaften des TCDD sind zusammengefasst [1]:

- TCDD ist humankanzerogen.
- TCDD wirkt *n i c h t* organspezifisch; das Tumor-Risiko ist diversifiziert.
- Höherchlorierte PCDD/F gelten (vorerst) nicht als humankanzerogen.
- TCDD hat eine Halbwertszeit von ca. 6,9 Jahren.
- PCDD/F haben Halbwertszeiten zwischen 3,0 und 19,6 Jahren.
- TCDD wird offenbar nach einer first order-Kinetik abgebaut.
- Dioxine (PCDD/F) kumulieren in lipidhaltigen Organsystemen.
- 2,3,7,8-TCDD ("TCDD") hat den Toxizitätsäquivalenzfaktor (TEF) 1,0.
- Auch Penta-CDD hat seit 2998 den TEF 1,0 (*WHO-TEF*).

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Berechnung von Toxizitätsäquivalenzfaktoren haben sich demnach im Laufe der Jahre weiterentwickelt. Nach den Vorschlägen der WHO wurde 1997 das Penta-CDD als ebenso toxisch eingestuft wie das TCDD. Die Tab. 1 zeigt die Veränderungen der TEF-Regelwerte. Dabei ist zu beachten, dass einige der ebenfalls weltweit verbreiteten toxischen polychlorierten Biphenyle (PCB) Dioxinähnlichkeiten aufweisen und von der WHO TEFs zugewiesen bekamen (Tab. 2)

TEF	vor 88	1988	1998	TEF	vor 88	1988	1998
Kongenere	UBA	NATO	WHO	Kongenere	UBA	NATO	WHO
2,3,7,8-Cl ₄ DD	1	1	1	2,3,7,8-Cl ₄ DF	0.1	0.1	0.1
1,2,3,7,8-Cl ₅ DD	0.1	0.5	1	1,2,3,7,8-Cl ₅ DF	0.01	0.05	0.1
1,2,3,4,7,8-Cl ₆ DD	0.1	0.1	0.1	2,3,4,7,8-Cl ₅ DF	0.1	0.5	0.1
1,2,3,6,7,8-Cl ₆ DD	0.1	0.1	0.1	1,2,3,4,7,8-Cl ₆ DF	0.1	0.1	0.1
1,2,3,7,8,9-Cl ₆ DD	0.1	0.1	0.1	1,2,3,6,7,8-Cl ₆ DF	0.1	0.1	0.1
1,2,3,4,6,7,8-Cl ₇ DD	0.01	0.01	0.01	1,2,3,7,8,9-Cl ₆ DF	0.1	0.1	0.1

OCDD/Cl ₈ DD	0.001	0.001	0.0001	2,3,4,6,7,8-Cl ₆ DF	0.1	0.1	0.
				1,2,3,4,6,7,8-Cl ₇ DF	0.01	0.01	0.0
				1,2,3,4,7,8,9-Cl ₇ DF	0.01	0.01	0.0
				OCDF/Cl ₈ DF	0.001	0.001	0.00

Tab. 1 Veränderungen der TEF

Kongenere	TEF
Non-ortho-PCBs	
3,3',4,4'-TCB (77)	0.0001
3,4,4',5-TCB (81)	0.0001
3,3',4,4',5-PeCB (126)	0.1
3,3',4,4',5,5'-HxCB (169)	0.01
Mono-ortho-PCBs	
2,3,3',4,4'-PeCB (105)	0.0001
2,3,4,4',5-PeCB (114)	0.0005
2,3',4,4',5-PeCB (118)	0.0001
2',3,4,4',5-PeCB (123)	0.0001
2,3,3',4,4',5-HxCB (156)	0.0005
2,3,3',4,4',5'-HxCB (157)	0.0005
2,3',4,4',5,5'-HxCB (167)	0.00001
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (189)	0.0001

Tab 2. WHO-TEF der polychlorierten Biphenyle (PCB)

Die Gesamtoxität der PCDD/F und PCB wird *Toxizitätsäquivalent (TEQ)* genannt. Sie errechnet sich als Summe der Produkte von Einzelisomerenmesswerten mal TEF. In den industrialisierten Ländern wurde seit 1986 die Dioxin-Hintergrundbelastung (in Blutfett, Muttermilch und Materialien) gemessen. Die Messergebnisse wurden auf den jährlich stattfindenden Dioxinkongressen vorgestellt. Es zeigt sich in Deutschland wie auch in anderen Ländern ein sog. *säkularer Trend* des jährlichen Rückgangs der Dioxin-Hintergrundmesswerte. Diese Entwicklung ist wohl durch die Änderung einiger industrieller Prozesse, Änderung des Verbraucherverhaltens, durch Skandale und Presse und nicht zuletzt auch durch regelnde Gesetze bewirkt worden. Den kontinuierlichen TEQ- Rückgang in der BRD zeigt die Abb. 1, die nach Daten von Paepke [1] zusammengestellt wurde:

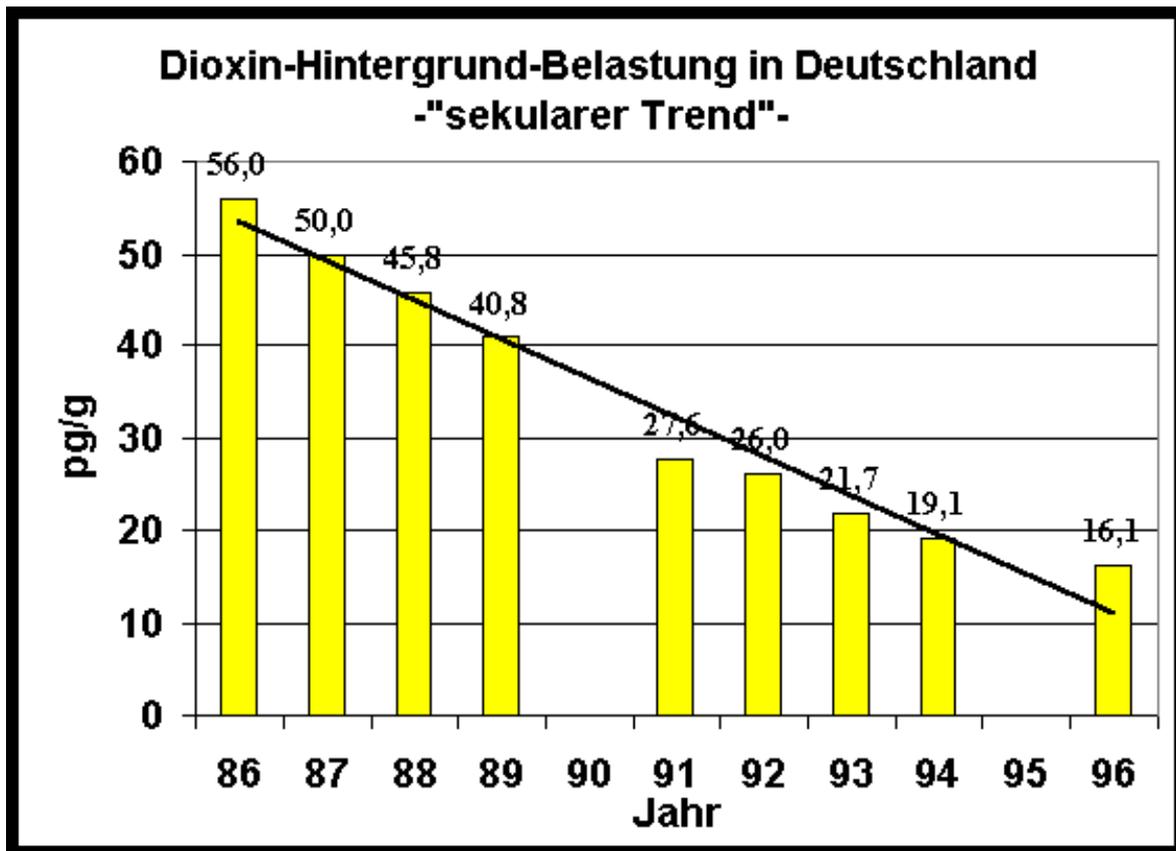


Abb. 1 ITEQ-Mittelwerte von Hintergrund-Kollektiven zwischen 1986 und 1996

nach Daten von Paepke [1]

In individueller Hinsicht ist bei allen untersuchten Kollektiven – ob im Hintergrund oder bei speziell Exponierten – eine Alterszunahme von TCDD oder TEQs zu verzeichnen. So zeigen die WHO-TEQ-Werte von 42 holzschutzmittelexponierten Frauen aus Kindertagesstätten mit Dioxinraumluftmessung (eigene Patientinnen) eine Altersabhängigkeit der PCDD/F-Körperlast. Diese wird zu etwa 90 % durch den Dioxingehalt der Nahrungsmittel bestimmt (Abb. 2) .

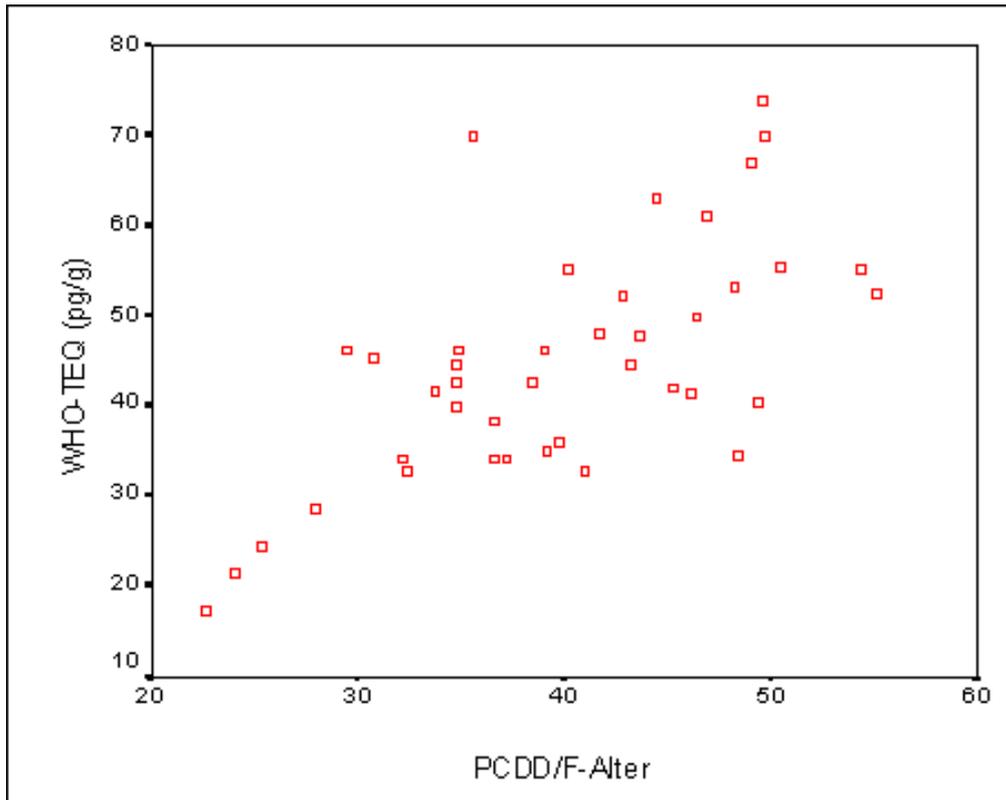


Abb. 2 Altersabhängigkeit der WHO-TEQ bei 42 KITA-Beschäftigten

(Arztpraxis Fabig)

Beide zeitlichen Effekte der Dioxinbelastung sind auch in den Agent Orange-Gebieten zu erwarten: einmal der langfristige Rückgang der Dioxinbelastung durch Verdünnungseffekte (Niederschläge, allgemeinere Verteilung je nach geologischen Besonderheiten, Photodegradation der Dioxine usw.) und andererseits das individuelle Ansteigen der TCDD-Körperlast durch das Älterwerden. Diese Zunahme der individuellen Dioxineinlagerung in das Blutfett sowie in lipophile Organe, zu denen auch das Gehirn gehört, muss allerdings differenziert betrachtet werden. Auf dem Dioxinkongress 1998 in Stockholm konnte ich vortragen (Abb. 3), dass bei einem Einzelfall eines Holzschutzmittelexponierten nach Beendigung der Exposition der Dioxingehalt im Blutfett nicht vom Alter, sondern vom body mass-index bzw. von der Fettmasse des Patienten abhängig war [2].

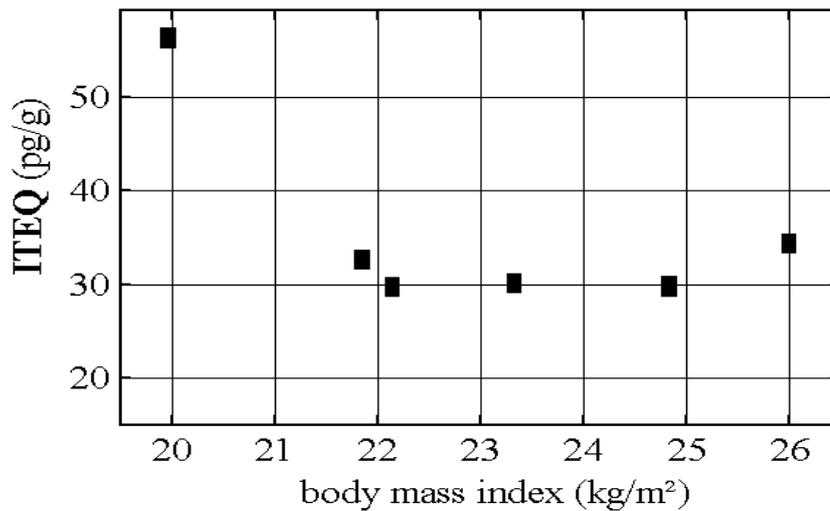


Abb. 3 Body mass-index und sechs TEQ-Werte bei einem Individuum ab 1990

TCDD und andere hochfettlösliche Gifte bezeichnen somit eine komplizierte Situation und ein Dilemma des Arztes: Bei Adipositas sollte wegen des erhöhten cholesterinbedingten Risikos zur Gewichtsabnahme geraten werden. Die Gewichtsabnahme bewirkt aber, dass Dioxine aus den Fettgewebsspeichern in die Blutbahn exprimiert werden. Die Folge ist eine erhöhte Dioxinexposition im Blutfett und eine höhere Dioxinzufuhr, etwa zum Gehirn. Durch diese innere Umverteilung (ohne Veränderung der äusseren Expositionsbedingungen) können - wie bei dem vorgestellten Einzelfall mit Hirn-SPECT-Untersuchungen objektiviert wurde - (neuro-) toxische Effekte verstärkt werden oder dioxinassoziierte Erkrankungen manifest werden. Diese Effekte komplizieren somit die genaue Expositionsbestimmung nicht nur der industriell oder beruflich Dioxinbelasteten, sondern auch der in Vietnam TCDD-Exponierten nach den Besprühungen. Deshalb sind zur Bestandsaufnahme eine grosse Zahl von Einzelfalluntersuchungen und Kollektivanalysen in Vietnam notwendig. Eindrucksvoll sind die bei bisherigen Dioxinanalysen zutage getretenen Unterschiede der von Agent Orange herrührenden TCDD-Erhöhungen im Blutfett von Menschen in Zentralvietnam (13,2 g/pg) und in Südvietnam (12,9 pg/g) einerseits und der immer im Norden Vietnams lebenden Menschen (2,3 pg/g) [3]. Die Dioxinhintergrundbelastung im Norden dürfte von überhöhtem Pestizideinsatz, vor allem im Reisanbau oder gewissen Plantagen, von Hochofenemissionen und verschiedenen Verbrennungsprozessen herrühren. Im gleichen Jahr lag die TCDD-Belastung des Durchschnittsbürgers im US-Bundesstaat Michigan bei 3,8 pg/g (Abb. 4).

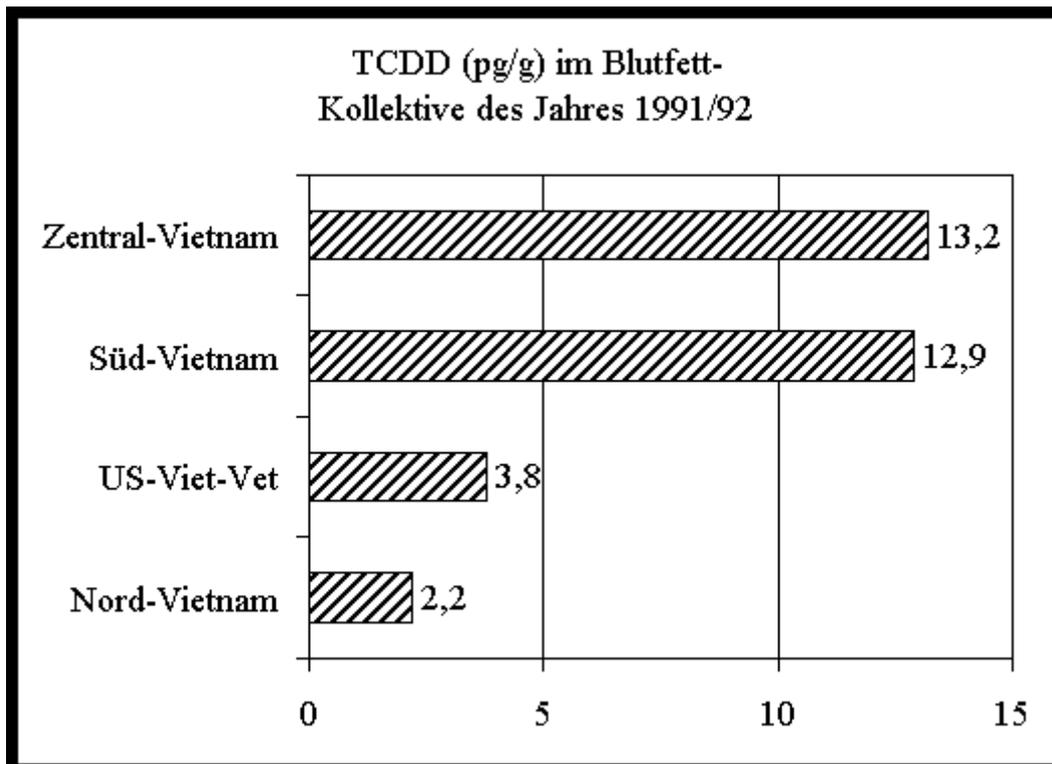


Abb. 4

Vergleich TCDD-Werte aus Kollektiven in Vietnam und Michigan

Tab. 3 stellt die altersgruppenpezifischen Hintergrund-Dioxinwerte der BRD dar.

PCDD/F im Blutfett (pg/g) von 180 Personen 1996											
Altersgruppe	18 bis 30 Jahre				31 bis 42 Jahre				43 bis 71 Jahre		
Anzahl Personen	59				68				53		
Statistische Parameter	mean	med	min	95%	mean	med	min	95%	mean	med	min
Alter	25,9	26,0	18,0	30,0	36,3	37,0	31,0	42,0	49,2	47,0	43,0
2,3,7,8-Tetra-CDD	2,0	1,9	1,0	3,7	2,4	2,3	n.n.	3,8	2,7	2,5	n
1,2,3,7,8-Penta-CDD	4,6	4,1	1,7	8,0	5,8	5,6	1,9	8,7	6,8	6,6	3
1,2,3,4,7,8-Hexa-CDD	4,8	4,3	2,0	9,1	5,8	5,5	2,1	9,3	6,8	6,6	2
1,2,3,6,7,8-Hexa-CDD	16,3	5,6	3,7	30,1	24,0	24,2	5,7	40,8	26,5	25,8	6
1,2,3,7,8,9-Hexa-CDD	3,6	3,4	1,8	6,0	4,2	3,8	1,5	6,9	3,9	3,6	1
Summe 2,3,7,8-Hexa-CDD	24,7	3,8	8,4	44,7	34,0	33,2	11,6	56,5	7,3	37,8	14
1,2,3,4,6,7,8-Hepta-CDD	32,9	33,1	8,8	54,2	36,2	31,3	2,4	74,5	31,5	29,0	9
1,2,3,4,6,7,8,9-Octa-CDD	271,4	260,9	60,7	505,5	308,2	286,2	110,6	549,3	278,7	239,7	99
2,3,7,8-Tetra-CDF	1,2	1,2	0,5	1,8	1,3	1,3	0,5	2,0	1,2	1,1	0
1,2,3,7,8-Penta-CDF	0,6	0,5	0,5	2,0	0,8	0,5	0,5	2,4	0,6	0,5	n
2,3,4,7,8-Penta-CDF	8,1	7,8	3,2	13,8	11,8	10,3	3,9	20,1	15,3	13,9	5
Summe 2,3,7,8-Penta CDF	8,5	7,9	3,8	14,4	12,1	10,4	3,9	20,1	15,5	14,3	5

1,2,3,4,7,8-Hexa-CDF	5,8	5,4	2,6	8,9	7,0	6,3	2,8	12,1	7,6	7,0	2,0
1,2,3,6,7,8-Hexa-CDF	4,0	3,9	2,2	6,2	5,0	4,8	2,0	8,3	5,7	5,2	2,0
2,3,4,6,7,8-Hexa-CDF	2,4	2,4	1,4	3,7	0,4	2,4	0,5	3,8	2,5	2,4	0,4
Summe 2,3,7,8-Hexa-CDF	12,2	11,9	6,5	16,5	14,3	13,3	6,1	22,2	15,8	14,6	6,4
1,2,3,4,6,7,8-Hepta-CDF	9,0	8,9	4,2	13,8	8,7	7,6	4,7	16,7	7,6	7,0	3,0
1,2,3,4,7,8,9-Hepta-CDF	0,9	0,8	0,5	1,4	0,8	0,8	0,5	1,7	0,7	0,8	0,6
Summe 2,3,7,8-Hepta CDF	9,5	9,7	4,2	14,0	8,9	7,8	4,7	17,7	7,8	7,3	3,6
1,2,3,4,6,7,8,9-Octa-CDF	2,5	2,5	1,8	2,5	2,4	2,5	1,6	2,5	2,4	2,5	1,4
Summe 2,3,7,8-PCDD	353,6	321,4	85,5	591,7	386,5	358,5	159,1	686,3	356,8	331,6	120,9
Summe 2,3,7,8-PCDF	33,8	34,3	9,9	48,1	39,1	35,6	19,7	56,2	42,5	39,6	19,9
Summe 2,3,7,8-PCDD/PCDF	369,4	352,8	107,3	628,8	425,6	405,4	188,2	733,7	399,3	368,1	140,8
TEQ (NATO/CCMS)	13,0	11,9	7,3	20,4	16,9	17,1	7,0	26,1	16,9	17,1	9,4

Tab. 3 Altersgruppierte TEQ von Hintergrundkollektiven der BRD 1996 (nach [4])

Da Vietnam sich anschickt, in die Startlöcher zum Industriestaat einzutreten bzw. sich schon auf der Laufbahn befindet, sei aus allgemeinen ökologischen und gesundheitlichen Motiven zuerst auf die wichtigsten industriellen Quellen von PCDD/PCDF -Emissionen hingewiesen.

Man unterscheidet primäre und sekundäre Dioxinquellen.

Primäre Quellen sind entweder industriell oder nicht-industriell.

Wichtigste Beispiele für industrielle Quellen sind :

a) Chemische Produktionsprozesse. Beispiel: bei der PVC-Herstellung wird das

Emissionziel $< 0,1 \text{ ng TEQ/m}^3$ in Abgasen angestrebt.

b) Sinteranlagen. Beispiel: In Sinteranlagen der Niederlande,

Schwedens und der BRD liegen Abgaskonzentrationen bei $2\text{-}3 \text{ ng TEQ/m}^3$.

c) Giessereien der BRD haben eine Emission von $1,3 \text{ g TEQ}$ im Jahr [5].

d) Stahlherstellung. Beispiel: E-Stahlwerke mit Schrottvorwärmung $1\text{-}9 \text{ ng TEQ/m}^3$.

e) Nichteisenmetallherstellung. Dabei kommt es zur *de novo*-Synthese von

PCDD/PCDF vor allem durch die katalytische Wirkung von Kupfer. (Bekannteste

Beispiel für dieses Problem ist in Deutschland das "Kieselrot".

In der Herstellung von Aluminium (an Trommelöfen) wurden Spitzenemissionen

von 18 ng TEQ/m^3 gemessen.

e) Recycling von NE-Materialien. Beispiel: 46,7 ng TEQ/m³ (Seite 85 von [5]).

Wichtigste Beispiele für nicht-industrielle Quellen sind:

a) Sondermüllverbrennung (nach § 17 BlmschV bis zu < 0,1 ng/m³ erlaubt).

Mit technischen Massnahmen wird im Wesentlichen der Wert eingehalten.

b) Hausmüllverbrennung. Problem: *de novo*-Synthese von PCDD/F nach Verlassen des Feuerungsraumes und dem Abkühlen. Abgasreinigung notwendig. Schätzung eines jährlichen Eintrages von 400 g TEQ in den alten Bundesländern 1991.

Seit 1990 fordert die BlmschV Einhaltung des Grenzwertes 0,1 ng/TEQ/m³.

c) Klinikmüllverbrennung. Schätzung 1,5-5,4 g ITEQ/ Jahr in der BRD.

d) Krematorien. Gemessen wurden Abgaskonzentrationen bis zu 14 ng TEQ/m³.

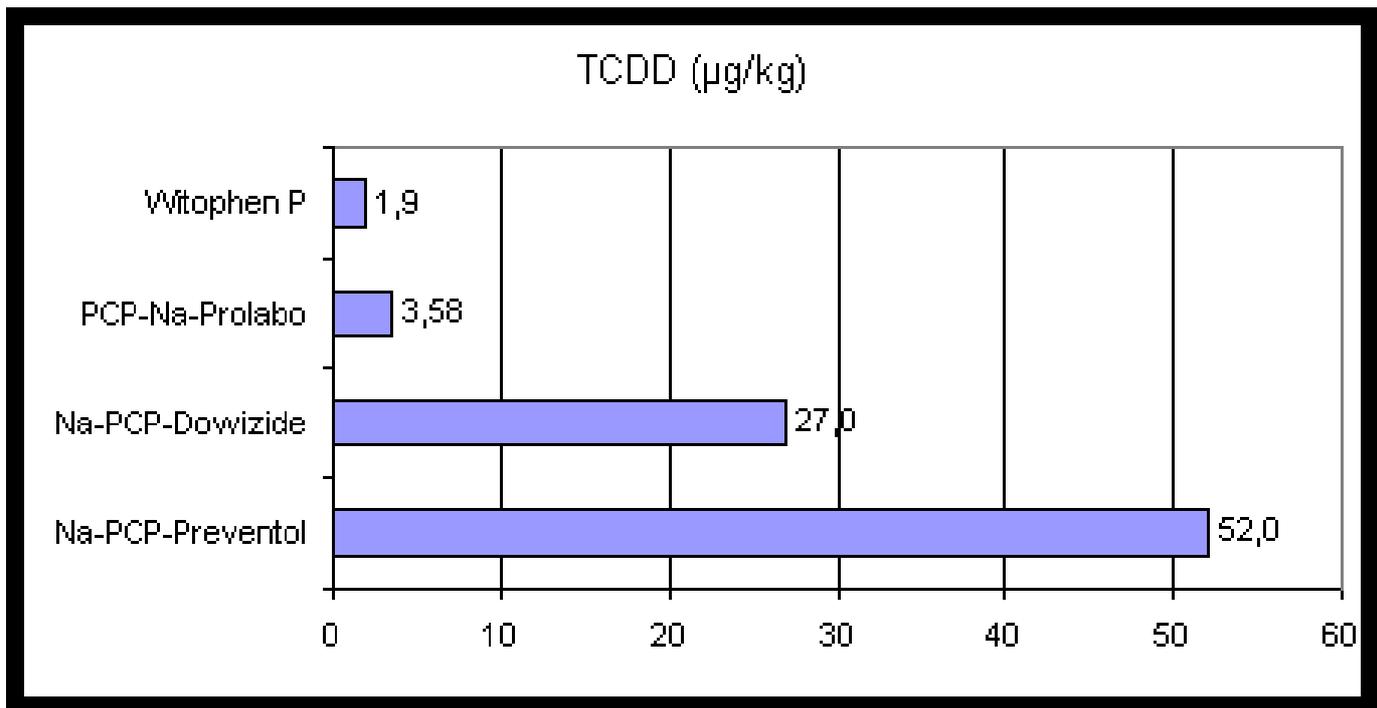
e) Holzverbrennung. Gesamtemission in der BRD wird auf ca. 15 g ITEQ/Jahr geschätzt (hohe Dunkelziffer).

f) Kraftfahrzeuge mit Verwendung von bleihaltigem Kraftstoff. Über die Emissionen des Schwerlastverkehrs existiert weltweit nur eine ältere Studie aus Kalifornien.

Die PCDD/PCDF-Gehalte einzelner Produkte zeigt Tab. 4:

Produktquelle der PCDD/PCDF	maximal gemessene µg TEQ / kg
Herbizide auf Dichlorprop-Basis	1,0
Violette Farbstoffe	1,2
Herbizide auf 2,4,5-Basis	7,0
Chlophen A30	11,3
o-Chloranil	62,9
p-Chloranil	375,6
Pentachlorphenolat	450,0
2,4,6-Trichlorphenol	679,7
Holzschutzmittel (Chlorphenole)	887,0
Chlophen A60	2179,5
Pentachlorphenol	2320,0

Tab. 4 Ausgewählte Produkte und maximal gemessene TEQ (nach Fiedler) [6]



In den Jahren vor dem Pentachlorphenolverbot in der BRD (Dez. 1989) wurde von interessierter Seite immer wieder betont, die Pentachlorphenol-Verkaufsprodukte enthielten zwar Dioxine, aber kein 2,3,7,8-TCDD. Hagenmeier wies 1987 TCDD in folgenden Holzschutzmitteln nach:

Abb. 5 2,3,7,8-TCDD 1987 in Holzschutzmittel-Verkaufspräparaten

Weitere maximale Werte von Dioxinmessungen:

- 1,4 ng TEQ/kg Motoröl (Marklund 1990)
- 11 ng TEQ/ kg Natur-Bienenwachs
- 0,18 ng TEQ/ kg Kerzen
- 0,4 ng TEQ/ kg Flüssigseife
- 0,3 ng TEQ/ kg Jute (-sack)
- 0,6 ng TEQ/ kg Rohputz in einem Kindergarten nach Brand
- 1,65 ng TEQ/ kg Zeitungspapier
- 11,5 ng TEQ/ kg Papier aus Altpapier
- 0,2 ng TEQ/ kg Baumwolle
- 8,42 ng TEQ/ kg Herrenoberhemd
- 2,6 ng TEQ/ kg Weinkorken
- 853 μg PCDD/PCDF-Summe /kg Transformatoröl

Die in Deutschland aktuelle "Dioxinverordnung" vom 06.07.1994 erweiterte das bisherige "Verbot" von acht PCDD/PCDF auf alle 17 toxischen PCDD/PCDF und bezog auch acht Bromverbindungen PBDD/PBDF ein. "Verbot" wird deshalb in Anführungsstriche gesetzt, weil nach dieser Chemikalienverbotsverordnung (ChemVerbotsV) Dioxin-Grenzwertsummen *erlaubt* sind:

1. Gruppe 1 der PCDD/PCDF enthält die toxischen Tetra- und zwei Penta-Isomere. Deren Konzentration im Produkt soll nach der ChemVerbotsV $< 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ sein.
2. Gruppe 2 enthält 1,2,3,7,8-PeCDF und alle Hexa-Isomere. Deren Konzentration (als Summe) ist bis zu $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ erlaubt.
3. Detailliert (bis Gruppe 5) wird geregelt, wieviel Umweltbelastung erlaubt ist.

Zur Toxikologie des TCDD gibt es eine Fülle von Veröffentlichungen, die hier nur in Ansätzen referiert werden können.

- TCDD und verwandte Verbindungen werden gastrointestinal zu etwa 80 % absorbiert. Poiger machte 1986 einen Selbstversuch (1,4 ng TCDD/ kg Maisöl). Die Resorption wurde mit > 87 % angegeben.
- TCDD wird transpulmär (bei männl. Ratten, in Lösemitteln) zu ca. 92 % resorbiert (Diliberto 1992).
- TCDD und seine dermale Absorption wurde bisher kaum untersucht. Das Stratum corneum wirkt als gewisse Barriere gegen die Resorption. Die Permeation wird von der Lipophilität der Trägersubstanzen bestimmt.

Die Distribution der absorbierten Dioxine geschieht über die Fettfraktion des Blutes und des Lymphsystems, gebunden an Chylomikronen. Die Aufnahme in den Geweben geschieht überwiegend durch passive Diffusion und wird gefördert durch den LDL-Rezeptor sowie den Albumin-Rezeptor in der Leber (Weisiger 1981).

Die initiale Gewebsverteilung dürfte je nach Absorptionsorgan differieren:

Die oral aufgenommenen Dioxine gelangen über die Pfortader primär in die Leber.

Die inhalativ aufgenommenen Dioxine gelangen über die Lungenvenen direkt in den arteriellen Organe. Besonders wichtig erscheint diese Tatsache für die Holzschutzmittelschädigung: etwa 13 % der pulmonal aufgenommenen Dosis gelangen zur Blut-Hirnschranke (BBB) und somit in ein lipophiles Körperkompartiment. Darüber gibt es kaum empirische Untersuchungen. Nur ZOBEL und PAEPKE (1993) haben bei drei Arbeitern der sog. BASF-Kohorte präfinal Blut und postfinal Hirngewebe auf PCDD/PCF untersucht und dabei die in Abb. 6 dargestellte Korrelation der TEQ-Werte in Blutfett und Hirngewebe gefunden.

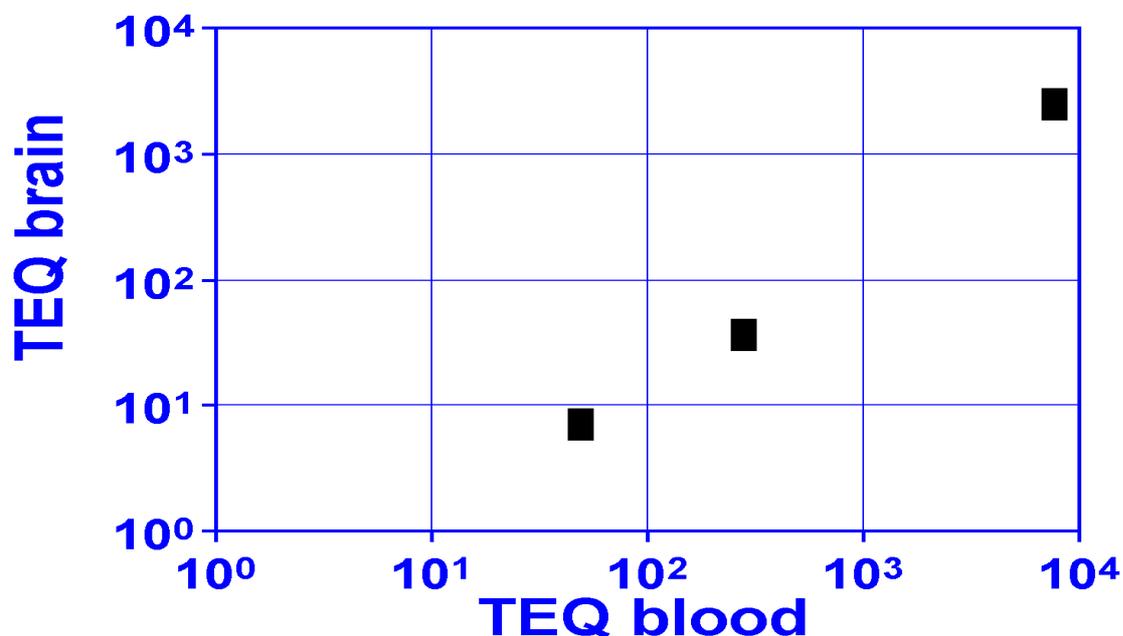


Abb. 6 Korrelation der TEQ im Blut und im Hirngewebe bei drei Arbeitern der BASF-Kohorte (nach Daten von Zober und Paepke 1993)

Der Werdegang des TCDD im Neuron des Gehirns dürfte dem in den Zellen anderer Organe ähnlich sein. Der "MECHANISM OF ACTION OF TCDD" wird gegenwärtig schematisch so begriffen:

TCDD wandert nach dem Durchtritt durch die Zellmembran zum zytosolischen Ah-Rezeptor. Dabei spielt das Hsp90 eine Zwischenrolle. TCDD und der Ah-Rezeptor (der auch für andere Substrate im Fremdstoffwechsel bedeutsam ist) bilden einen Molekülkomplex, dringen als Komplex in den Zellkern ein und bewirken eine Reaktion auf dem Chromosom Nr. 15. Dort befinden sich zumindest zwei der noch nicht vollständig bekannten Zielorte, die Genorte des Cytochrom 1A1. Je nach genetischer Ausstattung (Polymorphismus) wird eine messenger-RNA induziert, die wiederum für die Bildung des Enzyms Arylhydrocarbonhydroxylase (AHH) sorgt, um das TCDD zu verstoffwechseln. Da der initiale AH-Rezeptor für viele Substrate "zuständig" ist, werden Menge und Art der Interaktionsmöglichkeiten nach TCDD-Resorption sehr komplex. Sie sind z. Z. nicht voraussehbar. Komplexer wird die Genexpression noch durch die parallele oder überlagerte Induktion von CYP1A2 und CYP1B1 durch TCDD. Gen und Enzym CYP1B1 sind als Biomarker für die Prädiktion der TCDD-Karzinogenität im wissenschaftlichen Gespräch (Walker et al. 1996). Im Fall der von mir behandelten Boehringer-Arbeiter in Hamburg, die bekanntlich 2,4,5-T für die zivile Verwendung, aber auch für den Vietnamkrieg produziert haben, wurden molekulargenetische Analysen von CYP1A1 und CYP1A2 durchgeführt. Es ist noch zu früh, erhöhte TCDD-Level, Induzierbarkeit dieser Enzyme und Krankheitsausprägungen in Beziehung zu bringen. Auf jeden Fall erscheint die Einrichtung eines molekulargenetischen Labors in Vietnam überfällig, damit wenigstens die schlimmsten Fälle von Dioxinbelastung gemäss wissenschaftlichem Standard untersucht werden können. Dass ein solches Labor auch wichtige Funktionen hinsichtlich der Pharmakogenetik bekommen würde, wäre ein wichtiger Nebeneffekt. In der unterschiedlichen Sensitivität (dem Polymorphismus) liegt offenbar die Erklärung für die diversen Arzneimittelnebenwirkungen. TCDD induziert zumindest CYP1A1. Die Existenz von CYP1A1 in Gehirnzellen wurde erstmals 1996 in einem Neurotoxikologie-Handbuch in den USA bekanntgegeben [7]. CYP1A1 war u. a. in den zentralen thalamischen Kernen immunhistochemisch nachgewiesen worden. Der Hirnteil Thalamus hat besonders enge reziproke Verbindungen zum Vorderhirn und zum limbischen System. Ein Neurologe bezeichnete einmal den Thalamus als "emotionalen Trichter des Gehirns". Ganz ohne Emotionen kann man aber auch sagen. Das Gehirn ist ein sogar bevorzugtes Zielorgan lipophiler Stoffe. Im Gehirn finden Entgiftungsprozesse oder – zumindest Versuche der Entgiftung - statt. Wenn es nicht so wäre, gäbe es dort auch keine fremdstoffentgiftenden Enzyme. In der Tat sprechen Fallberichte über Dioxin-Exponierte immer wieder von Neurasthenie, von affektiven Syndromen, vom hirnorganischen Syndrom und von toxischen Enzephalopathien. Auch in Vietnam, auf den Dioxin-Symposien 1983 und später wurde immer wieder auf Störungen des Zentralnervensystems hingewiesen. Bei psychiatrischen Diagnosen besteht generell die Möglichkeit der Fehlklassifizierung oder Verwechslung mit neurotoxischen Effekten. Ist eine psychische oder Verhaltensauffälligkeit nach den Besprühungen in Vietnam ein post-traumatisches Stress-Syndrom oder eine neurotoxische Folge der TCDD-Kontamination? Seit meinem ersten Besuch Vietnams 1979 mit der Bekanntschaft Prof. Ton That Tungs liessen mich drei Dinge nicht los: die Frage der Krebszunahme, die Frage der Häufung von Missbildungen und die Frage der Hirnschädigungen nach TCDD. Die Krebsfrage ist entschieden. TCDD ist krebserregend auch beim Menschen. Die grossen Studien von Herbizidarbeitern in den USA und Deutschland, sowie nach dem Seveso-Unfall von 1976 haben die Krebsfrage beantwortet, wenn auch noch Erklärungen gesucht werden.

Die Missbildungen nach TCDD werden noch bestritten, obwohl viele Indizien für den Zusammenhang sprechen. Bilder und Einzelfallberichte beweisen offenbar nichts. Das Design der meisten vietnamesischen Studien genüge nicht dem westlichen wissenschaftlichen Standard. Oft wird eigentlich nur die statistische Auswertungsform bemängelt. Ich habe mir die Mühe gemacht, einmal die grosse Untersuchung von Nguyen Can und Kollegen (vorgetragen auf dem Symposium 1983 in Ho-Chi-Minh-City [8] neu zu berechnen. Die Studie analysiert den Ausgang von 121993 Schwangerschaften von 40064 Frauen in Vietnam. In 29041 Fällen haben der Vater immer im Norden Vietnams (ohne Besprühung mit TCDD) gelebt. 11023 Väter waren während des Krieges in Südvietnam. D. h. es bestand die Möglichkeit oder Sicherheit, dass diese Väter mit TCDD kontaminiert wurden. Die Schwangerschaften wurden entweder durch Interruptio oder Kürettage beendet, es traten eindeutig dokumentierte Spontanaborte auf, es wurden die Schwangerschaftsstörungen, die Totgeburten, die Molargraviditäten und die Missbildungsfälle gezählt. Diese Studie beschreibt den Sektor der zu untersuchenden Wirklichkeit, sie ist deskriptiv. Eine epidemiologische Auswertung kann nichts beweisen, aber sie kann für oder gegen etwas argumentieren. In der Auswertung von grossen Fallzahlen gleichen sich Störfaktoren sehr wahrscheinlich aus. Wenn kein systematischer Fehler vorliegt, kann die sog. Chancenwahrscheinlichkeit (odds ratio) errechnet werden. Es besteht Übereinstimmung dass ein Ergebnis über 1,0 (möglichst 2,0) dann signifikant ist, wenn das 95%-Vertrauensintervall der odds ratio den Wert 1,0 nicht einschliesst und die Irrtumswahrscheinlichkeit p unter 0,05 liegt.

Die Studie ergab somit bei den irregulären Schwangerschaften, bei den Spontanaborten und bei den angeborenen Missbildungen ein nicht sehr hohes, aber doch signifikant erhöhtes Risiko für ungünstige Schwangerschaften, wenn der Vater im Süden mit TCDD in Berührung gekommen war. Solch ein Ergebnis kann nicht damit abgewertet werden, dass behauptet wird, andere (industrialisierte) Länder hätten eine höhere Missbildungsrate. Ist der Grund für die insgesamt noch geringe ausländische Dioxin-Studienhilfe in Vietnam vielleicht darin zu suchen, dass man die in Vietnam deutlicheren Effekte des TCDD in den Industrieländern lieber nicht zur Kenntnis nehmen will?

Gelegentlich werden Studien angefertigt, deren ungünstige Ergebnisse nicht verbreitet werden. Ein Beispiel aus Hamburg. In den frühen 80-ern wurde Hamburg durch zwei Dioxinskandale erschüttert. Die hohe Dioxinkontamination der Arbeiter und der Erde des Boehringer-Geländes (Hamburg-Moorfleet) führten zur behördlichen Schliessung der Fabrik. Die sehr optimistisch begonnenen und aufwendigen Sanierungsversuche des Geländes mussten aber aufgegeben werden. Die mächtige Erdreichverbrennungsmaschine "Prometheus" wurde von aggressiven Chemikalien regelrecht zerfressen. Das Gelände wurde einbetoniert wie ein Sarkophag. Der zweite Hamburger Dioxinskandal waren die Emissionen des Müllbergs "Georgswerder". Die Dioxinbelastungen begrenzen den Hamburger Südosten, in dem allerdings die Kupferhütte *Norddeutsche Affinerie* unangetastet blieb.

Die Einwohner des Hamburger Südostens berichteten ein vermehrtes Auftreten von angeborenen Missbildungen, auch von Fällen der mir von Vietnam her bekannten Holoprosenzephalien. Die bundesdeutsche Fernsehendung "Monitor" griff das Problem auf. Der öffentliche Druck bewegte den Hamburger Senat, eine Studie bei einem renommierten Institut (Prof. Dr. Greiser) in Auftrag zu geben. Das Ergebnis: Die Verteilung der insgesamt 7049 angeborenen Fehlbildungen in Hamburg zwischen 1969 und 1988 ergab: *"In einer vermutlich stärker mit Dioxin belasteten Region ... findet sich ... eine auf das Doppelte erhöhte Häufigkeit von Fehlbildungen des zentralen Nervensystems."* Die Studie wurde in wenigen Exemplaren als Manuskript vertrieben. Die Bevölkerung liess sich von offizieller Seite beruhigen. Das die Anwohner beunruhigende Ergebnis könne durch deren schlechteren Lebensbedingungen erklärt werden.

Die durch TCDD bewirkten Hirnfunktionsstörungen könnten das das grösste Problem der Dioxinfolgen in Vietnam darstellen. Nach Feststellungen ausländischer Beobachter (SCMP, 1.10.1999) leiden zwischen 15 und 20% der Vietnamesen unter psychischen Problemen. Sind es immer psychische oder sind es - auch - neurotoxische Probleme? Bei der Mehrheit der mir bekannten Boehringer-Arbeiter, der Holzschutzmittelexponierten aus öffentlichen Kindergärten mit Dioxinmessungen in der Raumluft und im Blutfett und auch der Lösungsmitlexponierten konnten häufig erklärungsgeeignete Hirnbefunde objektiviert werden. Die medizintechnische diagnostische Methode heisst Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) des Gehirns mit dem Tracer ^{99m}Tc-HMPAO oder mit Neurolite®. Gemessen wird der regionale cerebrale Blutfluss (rCBF). SPECT-Befunde von 285 Holzschutzmittelexponierten und von 287 psychosomatischen Kontrollen wurden kürzlich ausgewertet (Vortrag auf der Jahrestagung der "Interessengemeinschaft der Holzschutzmittelgeschädigten" am 16.08.2000). Nach Ausschluss aller neurologischen und psychiatrischen Fälle, nach Ausschluss von Alkohol- und Drogenabusus sowie von Schädelhirntraumata in der Vorgeschichte ergab sich für die Pentachlorphenol- und damit Dioxin-Exponierten ein sehr hohes Quotenverhältnis (odds ratio) von 30,5 (95 % Vertrauensintervall 11,7-79,6) und ein erheblich höheres Risiko als bei Nicht-Exponierten, eine Minderung des rCBF $\geq 10\%$ aufzuweisen.

Die neuropsychologischen Befunde von 87 Holzschutzmittelexponierten mit pathologischer SPECT - bei meist unauffälligem CCT oder MRT- waren überwiegend frontallhirn-assoziiert und entsprachen nicht einer psychischen Störung im Sinne etwa einer Depression. Vielmehr dominierten die Symptome solcher Frontallappen-Funktionsschädigungen, die in der Literatur beschrieben und in Tab. 6 wiedergegeben werden.

Frontallappenschädigungen	Läsionsort / Brodmann-Area
Verlust der Feinmotorik	4

Kraftverlust	4, 6, DL
Mangelhafte Bewegungsprogrammierung	suppl.-motor.Cortex
Mangelhafte willkürliche Augenfixierung	8, 9
Mangelhafte visuelle Reafferenz	dorsolateral
Broca-Aphasie	44
Eingeschränkte Spontaneität	orbital
Gestörtes Sozialverhalten	orbital, dorsolateral
Verändertes Sexualverhalten	orbital
Beeinträchtigte Riechunterscheidung	orbital
Geringe Antwortunterdrückung	8, 9, 13
Mangelhafte Strategiebildung	dorsolateral
Risikobereitschaft, Regelverstoß	dorsolateral ?
Beeinträchtigt assoziatives Lernen	dorsolateral ?
Schlechtes Kurzzeitgedächtnis	dorsolateral ?
Schlechte Häufigkeitsschätzung	dorsolateral ?
Beeinträchtigte räumliche Orientierung	dorsolateral

Tab. 6 Frontallappenschädigungen und Läsionsorte (nach Kolb u. Wishaw 1993)

Intensitätsschwankungen frontallirnassoziierter Symptomatiken wurden auch in dem (oben genannten) Fall des Holzschutzmittelgeschädigten beschrieben, dessen TEQ-Schwankungen mit der Freisetzung der akkumulierten PCDD/PCDF aus den Fettgewebsspeichern erklärt werden konnten. Bei diesem Mann zeigten die zeitlich mit den Dioxinbestimmungen parallele SPECT-Hirn-Untersuchungen eine Korrelation: Als TCDD am höchsten lag, war der SPECT-Befund am schlechtesten.

Abb. 7. zeigt beispielhaft für andere Isomere die Korrelation des toxischen Penta-CDD mit dem Ausmass der pathologischen SPECT-Befunde und die Regression:

$$-rCBF = -3.8 + 1.6 \cdot (1,2,3,7,8\text{-Penta-CDD}) \quad (R=0.94)$$

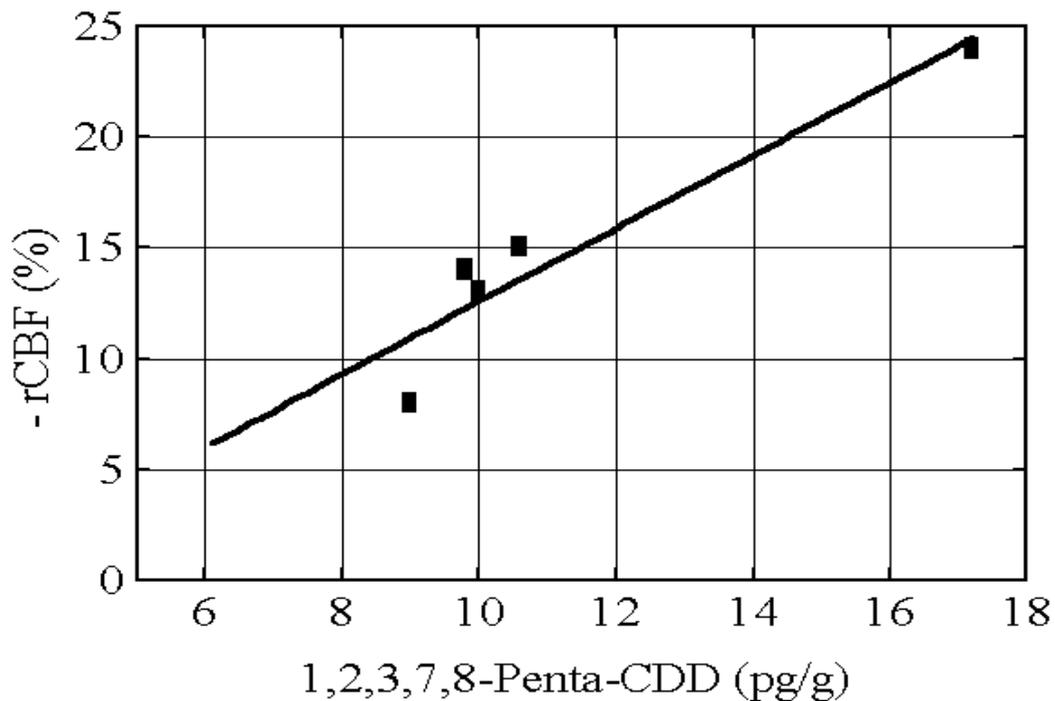


Abb. 7 Korrelation der Reduktion des rCBF mit 1,2,3,7,8-Pe-CDD

Die Höhe der Dioxinexposition bedingt hier offensichtlich das Ausmass der Hirnrindenfunktionsstörung bzw. der toxischen Enzephalopathie (die in der BRD als Berufskrankheit Nr. 1317 anerkannt werden kann). Zweifellos ist der Metabolismus der Fremdstoffe im Gehirn "der wesentliche Faktor und die mechanistische Basis von Neurotoxizität" [7]. Was dabei die Methoden angeht, gerade auch in der Erforschung der dioxinbedingten toxischen Enzephalopathie, so kann erneut dieses Handbuch zitiert werden. Es heisst dort: "*Die gebräuchlichsten Bildtechniken zur Einschätzung der Hirnfunktionen des Menschen sind die Single Photon Emissions Computertomographie (SPECT) und die Positronenemissionstomographie (PET)*" [9].

Die nur wenig diagnostizierten neurologischen und neuropsychologischen Agent Orange-Opfer untersuchen zu können, benötigt Vietnam meines Erachtens nach mindestens drei oder vier nuklearmedizinische Zentren, die die Hirn-SPECT durchführen können. Die Hirn-SPECT ist auch aus nicht-umweltmedizinischen Indikationen heraus sehr sinnvoll und eine ambulant praktikable Medizinmethode.

Abschliessend möchte ich - nach notwendigerweise unvollständiger Darstellung eines sehr umfangreichen Themas noch eine wichtige Nachricht nachtragen: Studien in den USA haben einen Zusammenhang von Diabetes mellitus und Dioxinexposition aufgezeigt. Zum Schluss appelliere ich an die Anwesenden und die politisch Verantwortlichen, die veränderte globale Situation Vietnam und der Region evtl. neu einzuschätze. Die Folgekosten des Krieges sollten nicht nur gesehen, sondern es muss Entscheidendes zu ihrer Beseitigung getan werden. Vietnam muss konkret bei der Bewältigung der Dioxinprobleme geholfen werden.

Die Soforthilfe zum humanitären und wissenschaftlichen Nutzen der Beteiligten könnte und sollte nach meiner Kenntnis der Dinge aus drei Projekten bestehen:

- **Vietnam benötigt den Aufbau nuklearmedizinischer Zentren, die die Single Photon Emission Computed Tomography durchführen können. Dieses für toxische Enzephalopathien (nach Agent Orange-Exposition) wichtige bildgebende Verfahren nach üblichem Standard (mit der Drei-Kopf-SPECT-Kamera von Siemens) ist**

zweckmässigerweise an medizinische Einrichtungen anzubinden, die auch Computertomographie und Kernspintomographie des Hirnschädels durchführen können.

- **Vietnam benötigt den Aufbau eines modernen molekulargenetischen Labors, um die Mechanismen der durch TCDD und andere Herbizidbestandteile ausgelösten individuellen Toxizität sowie genetische Schäden zu bestimmen.**
- **Vietnam benötigt den Aufbau eines zentralen Dioxin- und Umweltlabors nach dem Standard der weltweit von der WHO anerkannten Labors, um zumindest die sog. "hot spots" der Dioxinbelastungen kostensparend eigenständig zu messen.**

Literatur

[1] Krebsabschätzung durch Dioxine. Berichte 5/98. Forschungsbericht 293 62 111.

(Hrsg.) Umweltbundesamt. E. Schmidt-Verlag, Berlin 2000.

[2] Fabig, K-R. (1998). Organohalogen Compounds 37:23-27.

[3] Schecter, A. (1998). Organohalogen Compounds 38:171-174.

[4] Pöpke O. et al. (1997). Organohalogen Compounds. 31: 212-214

[5] Bröker G. et al. (1998) in: Handbuch der Dioxine. M. Oehme(Hrsg.) Spektrum-Verlag Heidelberg.

[6] Fiedler, H. (1996). Chemosphere 32: 55-64

[7] L. W. Chang, R. S. Dyer (Hrsg.) Handbook of Neurotoxicology. Marcel Dekker, New York, Basel, Hongkong 1995.

[8] Nguyen Can et al. In. AH Westing (ed) Herbicides in War. The long-term Ecological and Human Consequences. 1984

[9] Lovinger D.M, Grant K.A. (1995) : Alcohol Neurotoxicity. In: L. W. Chang, R. S. Dyer (Hrsg.) Handbook of Neurotoxicology. Marcel Dekker, New York, Basel, Hongkong 1995. Seite 790.

Hier abgedruckt mit Genehmigung des Autors.