

Eine kleine Dosis Lösungsmittel
oder
Eine Einführung in die Toxikologie der
Lösungsmittel

Ein Buchkapitel aus
Eine kleine Dosis Toxikologie – Lösungsmittel
von

Steven G. Gilbert, PhD, DABT
Institute of Neurotoxicology & Neurological Disorders (INND)
Seattle, WA 98115

E-mail: sgilbert@innd.org

Supporting web sites
web: www.asmalldoseof.org - "A Small Dose of Toxicology"
web: www.toxipedia.org - Connecting Science and People

Dossier

Name: Lösungsmittel (breite Chemikalienklasse)
Verwendung: variabel – Entspannung (Alkohol) bis zu Industriezwecke (Benzin, Entfetter)
Quelle: Synthesechemie, Erdölprodukte, Pflanzenöle
Empfohlene Tagesdosis: keine (nicht essentiell)
Aufnahme: Darm, Inhalation (Hauptaufnahme), Haut
Empfindliche Personen: Feten, Kinder
Toxizität/Symptome: Nerven- und Fortpflanzungssystem, Tod
Generelles: wird seit lange Zeit benutzt (Alkohol), hohe Flüchtigkeit des Lösungsmittel führt zu leichteren Aufnahme der Dämpfe durch Inhalation
Umwelt: flüchtige organische Verbindungen reagieren bei Sonnenlicht zu Smog
Empfehlungen: vermeiden von Lösungsmittel, sorgen von Schutzmaßnahmen

Fallstudien

Anästhetika

"Zweimal hatte ich die Gelegenheit den Operationsaal im Krankenhaus in Edingburgh zu betreten und zwei schlechte Operationen mit anzusehen. Eine betraf ein Kind und ich rannte weg, bevor die Operation beendet war. Auch habe ich nie wieder eine besucht, denn kein Anreiz hätte stark genug sein können, um mich dazu zu bringen; dies war lange vor den segensreichen Tagen mit Chloroform. Diese beiden Fälle verfolgen mich seit Jahren."
- Charles Darwin, Autobiographie (1993)

Ein gutes Betäubungsmittel ist leicht zu handhaben, schnell in der Wirkung, den Patienten bewusstlos zu machen und ungiftig. Am 16. Oktober 1846 führte Dr. William T.G. Morton zum ersten Mal öffentlich die Verwendung von Äther als wirksames Anästhetikum am Massachusetts General Hospital vor der skeptischen Ärzteschaft vor. Raymundus Lullius, ein spanischer Chemiker, entdeckte 1275 den Äther (CH_3CH_2). Die hypnotischen Effekte wurden bald geschätzt (und von einigen genossen), aber für viele Jahrzehnte wurde Äther nur verwendet, um gelegentlich medizinische Beschwerden zu behandeln. Trotz des Äthers verbesserte sich der Erfolg in der Chirurgie erst ungefähr 20 Jahre später, nachdem Verfahren zur Sterilisation und Infektionskontrolle eingeführt worden waren. Äther wurde 1929 durch Zyklpropan ersetzt, welches anschließend 1956 durch Halothan abgelöst wurde. Während Narkosemittel für den Patienten wünschenswert sind, ist die Exposition auf das Krankenhauspersonal höchst unerwünscht und bedarf wichtiger Überlegungen bezüglich des Arbeitsplatzes.

n-Hexan

Hexan ist ein einfacher und verbreiteter Kohlenwasserstoff, der in Lösungsmitteln, Entfettungsmitteln, Klebstoffen, Sprühfarben, Benzin, Silikon und anderen gängigen Substanzen gefunden wird. Eine häufige Arbeitsplatzbelastung von n-Hexan besteht bei Verwendung von Entfettungsmitteln, die in der Regel eine Mischung aus verschiedenen Lösungsmitteln sind. 1997 ging ein 24-jähriger Kfz-Mechaniker zu seinem Arzt und klagte wegen Taubheit und Kribbeln an Zehen und Fingern. Weitere neurologische Untersuchungen zeigten eine reduzierte Empfindung in den Unterarmen, sowie verminderte Reflexe. In den letzten 22 Monaten hatte der Techniker täglich die Aerosole eines Bremsenreinigers, der 50-60 % Hexan, 20-30 % Toluol und 1 bis 10 % Methyläthylketon enthielt, eingeatmet. Er verwendete dieses Entfettungsmittel, um Bremsen, kleine Werkzeuge und sogar Automotoren zu reinigen. Während der Arbeit benutzte er häufig Latexhandschuhe. Sein Zustand verbesserte sich erst, nachdem die Exposition gegenüber dem Reinigungsmittel unterbunden wurde. 2,5-Hexandion ist ein Metabolit von Hexan und man nimmt an, dass dies das toxische Agens für die Auswirkungen am Nervensystem ist. Es kann im Urin gemessen werden und damit die Exposition von n-Hexan abgeschätzt werden. Eine nachfolgende Untersuchung ergab, dass der Kfz-Mechaniker der Tat n-Hexan ausgesetzt war. Entfettungsprodukte enthalten in der Regel eine Mischung von Lösungsmitteln, die beim Einatmen und durch die Haut leicht absorbiert werden. Die Latexhandschuhe des Technikers boten wenig Schutz. Weitere Informationen zu diesem Fall können unter MMWR (2001) eingesehen werden.

Einführung und Geschichte

Lösemittel beinhalten eine breite Klasse von Verbindungen, denen wir gewöhnlich beim Zapfen von Benzin an der Tankstelle, beim Ölwechsel, beim Anstreichen des Hauses, beim Kleben, beim Alkohol trinken, bei der Anästhesie für chirurgische Eingriffe, ausgesetzt sind. Lösungsmittel sind leicht flüchtig und werden leicht in der Lunge aufgenommen, wenn die Dämpfe eingeatmet werden. Das geringe Molekulargewicht der meisten Lösungsmittel und ihre hohen Fettlöslichkeit sorgen für eine leichte Aufnahme durch die Haut. Eine berufsbedingte Exposition von Lösungsmitteln beim Einatmen oder über die Haut ist häufig und betrifft schätzungsweise 10 Millionen Arbeitnehmern allein in den Vereinigten Staaten. Eine akute Exposition kann zum Verlust der Koordination, Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit und zum allgemeinen Gefühl der Trunkenheit führen. Eine Langzeitexposition kann zu Lern- und Gedächtnisschwierigkeiten, Verminderung der Konzentrationsfähigkeit, Persönlichkeitsveränderungen und sogar zu strukturellen Veränderungen im Nervensystem führen.

Einige Leute finden die Auswirkungen der Lösungsmittel auf das Nervensystem wünschenswert und atmen absichtlich Lösungsmittel ein (sniffen), um diese Art der Vergiftung auszulösen. In den Vereinigten Staaten haben ungefähr 15 % der Schüler dieses mindestens einmal probiert. Lösungsmittel für die Inhalation und diesen Missbrauch sind im Haushalt leicht verfügbar und verbreitet. Lösungsmittelhaltige Haushaltsprodukte sind Farben, Abbeizmittel, Lacke, Klebstoffe, Leime, Entfettungs- und Reinigungsmittel, Farbstoffe, Markierungsstifte, Druckertinten, Boden- und Schuhpflegemittel, Wachse, Pflanzenschutzmittel, Arzneimittel, Kosmetika und Kraftstoffe, nur um ein paar zu nennen.

In der Regel gibt es nur wenige Vorteile und daher sollte die Exposition gegenüber Lösungsmittel vermieden werden. Die wichtigste Aufnahme ist die Verwendung von Lösungsmitteln, um Bewusstlosigkeit bei Operationen auszulösen. Wie oben erwähnt, wurde Äther vor Jahrhunderten entdeckt, aber in der Chirurgie bis 1840 nicht angewendet. Einige Ärzte und Zahnärzte wurden erst während den „Ätherfeiern“ während des Studiums auf die Auswirkungen des Äthers aufmerksam. Zur gleichen Zeit wurde auch mit Lachgas experimentiert, aber es wurde von den Zahnärzten und Chirurgen erst 1860 angenommen. Trotz seiner Lebertoxizität wurde Chloroform ebenfalls als Narkosemittel vor allem in England und Schottland ab den späten 1840er Jahren verwendet. Bis zur zufälligen Entdeckung von Cyclopropan 1929 änderten sich die Anästhetika nur wenig. Mit der zunehmenden Verwendung von elektrischen Geräten im OP Bereich wurde die Entflammbarkeit der Narkosemittel zu einem wichtigen Thema. Als 1956 Halothan von englischen Forschern entdeckt wurde, läutete dies eine neue Ära in der Anästhesie ein.

Die Anwendung von Lösungsmittel stieg während der industriellen Revolution stark an und damit auch die verbreitete Freisetzung in die Umwelt. Lösungsmittel, wie flüchtige organische Verbindungen, verdampfen leicht in die Luft, zum Beispiel beim Trocknen von Ölfarbe. Eine industrielle Freisetzung treten während der Herstellung oder bei Leckagen auf. Lösungsmittelverunreinigungen im Trinkwasser sind nicht ungewöhnlich und stellen ein Problem für die öffentliche Gesundheit dar. Flüchtige organische Verbindungen, die in das Grundwasser gelangen verbleiben dort und werden erst bei Verwendung wieder freigesetzt. Eine Exposition beim Menschen findet über das Trinkwasser oder beim Baden statt. Lösungsmittel, wie Benzol und Trichlorethylen, werden häufig bei Altlastendeponien gefunden und können das Grundwasser dort gefährden.

Biologische Eigenschaften

Aus biologischer Sicht sind die wichtigsten Eigenschaften von Lösungsmittel die Flüchtigkeit, die hohe Fettlöslichkeit (Lipophilie) und die kleine Molekülgröße. Lösungsmittel mit diesen Eigenschaften werden als flüchtige organische Verbindungen bezeichnet. Unter normalen Arbeitsbedingungen verdampfen die Lösungsmittel leicht in die Luft, wo Sie in die Lunge gelangen. Die hohe Lipidlöslichkeit und die geringe Größe sorgen dafür, dass die Lösungsmittel schnell über die Lungenmembran absorbiert und in das Blut gelangen können. Aus der Lunge gelangt das Blut direkt in das Gehirn und in andere Organe des Körpers bevor es die Leber erreicht und dort abgebaut werden kann. Bei anhaltender Exposition stellt sich ein Lösungsmittelgleichgewicht zwischen Körper- und der Luftkonzentration ein.

Lösungsmittel werden sowohl nach oraler als auch nach Haut-Exposition absorbiert. Die meisten Lösungsmittel werden schnell aus dem Darm aufgenommen, obwohl die Anwesenheit von Lebensmitteln diese Aufnahme verzögern kann. Alkohol ist ein gutes Beispiel für ein Lösungsmittel, welches typischerweise oral eingenommen wird. Die Haut bietet gegenüber Lösungsmittel wenig Schutz, daher kann eine Lösungsmittelexposition auf der Haut zu Irritationen und erhöhten Lösungsmittelblutwerte führen

Der Körper entledigt sich der Lösungsmittel entweder durch Stoffwechsel oder durch Abatmung. Je flüchtiger und fettlöslicher das Lösungsmittel ist, desto größer ist die Konzentration in der Atemluft. Ausgeatmete Luft kann verwendet werden, um die Lösungsmittelkonzentration im Blut abzuschätzen, wie es in der Atemanalyse zur Alkoholexpositionbestimmung üblich ist. Die Verstoffwechslung von Lösungsmittel erfolgt in der Leber durch P450-Enzyme. In den meisten Fällen verringert der Stoffwechsel die Toxizität und erhöht die Eliminierung der gebildeten Produkte. Die Toxizität von Toluol reduziert sich, wenn Leberenzyme die Verbindung so verändern, dass sie nicht mehr so leicht durch die Zellmembran gelangen. Andererseits wird die Toxizität von Benzol erhöht, da durch den Stoffwechsel die Verbindung so verändert wird, dass sie die blutbildenden Zellen des Knochenmarks angreifen und zu Leukämie führen kann. Es gibt beträchtliche Unterschiede bei den Menschen zwischen der Fähigkeit, Lösungsmittel abzubauen. Geringfügige genetische Unterschiede beim Einzelnen können zu einer Verringerung oder Erhöhung des Lösungsmittelabbaus führen, was eine erhöhte oder verringerte Toxizität zur Folge hat. Die Leber ist auch anfällig für einige durch Lösungsmittel - wie Tetrachlorkohlenstoff(CCl_4) - hervorgerufene Schäden. Diese Schäden können durch vorhergehende Alkoholexposition noch verschlimmert werden.

Tab. 11.1 Lösungsmittel enthaltende Produkte

Produkte, die überwiegend Lösungsmittel enthalten	Produkte, die teilweise Lösungsmittel enthalten
Benzin	Leime
Dieselmotorenkraftstoff	Klebstoffe
Feuerzeugbenzin	Ölfarben
Lampenöl	Möbelpolituren
Fett	Bohnerwachs und Wachse
Schmieröl	Fleckentferner
Entfettungsmittel	Metall- und Holzreiniger
Abbeizmittel	Korrekturflüssigkeiten
Farbverdünner	CD-Reiniger
Terpentin	Lacke und Schellacke
Nagellackentferner	Holzlasuren und Betonfarben
Alkoholleime	

Auswirkungen auf die Gesundheit

Die meisten von uns sind geringen Lösungsmittelwerten jeden Tag ausgesetzt. Millionen von Arbeitern auf der ganzen Welt sind jedoch höheren Lösungsmittelwerten täglich ausgesetzt, die sich negativ auf die Gesundheit auswirken. Die Arbeitnehmer kommen häufig mit mehr als einem Lösungsmittel täglich Kontakt. Die Gesundheitsgefahren dieser Lösungsmittelexposition reichen je nach Lösungsmittelart, Menge und Dauer von leicht bis lebensbedrohlich. Auch darf nicht vergessen werden, dass viele Lösungsmittel leicht entzündlich sind und Feuer ebenfalls ein bedeutendes Gesundheitsrisiko ist.

Akute Effekte betreffen häufig das zentrale Nervensystem, wegen der schnellen Absorption des Lösungsmittels in den Lungen und der direkten Verteilung im Gehirn. Die unmittelbaren Auswirkungen sind Schläfrigkeit und eine milde Beeinträchtigung des Urteilsvermögens. In den meisten Fällen sind diese Effekte nicht gravierend und verschwinden wieder, sobald die Exposition beendet wird. In wenigen Fällen kann eine leichte Beeinträchtigung des Urteilsvermögens jedoch verheerend sein. Eine Person, die zur Verhinderung eines Gefahrgutlecks oder eines Feuerausbruch eingesetzt ist, muss Vorkehrungen treffen, um Lösungsmittelexpositionen zu vermeiden, die ihr Urteilvermögen beeinträchtigen könnte.

Eine chronische Exposition gegenüber Lösungsmittel kann zu einer ganzen Palette organ-systemischer Effekte führen. Eine Schädigung des peripheren Nervensystems macht sich durch ein Kribbeln in Händen und Füßen, erhöhte Reaktionszeit und verminderter Koordinationsfähigkeit bemerkbar. Reproduktionsschäden sind verringerte oder beschädigte Spermien, was zu einem Fruchtbarkeitsverlust führt. Leber- und Nierenschäden können durch eine Reihe von Lösungsmitteln hervorgerufen werden. Krebs wird

ebenso durch eine Vielzahl verschiedener Lösungsmittel verursacht, wie zum Beispiel Benzol und Tetrachlorkohlenstoff.

Es gibt keinen Zweifel, dass wiederholte Expositionen gegenüber hohen Lösungsmittelmengen zu dauerhaften Schädigen des Nervensystems führen. Diese Beeinträchtigungen können das Lernen und Gedächtnis, die Aufmerksamkeitsspanne und andere psychologische Effekte betreffen. Auch gibt es erhebliche Hinweise darauf, dass chronische Expositionen mit geringeren Mengen an Lösungsmitteln zu einer Gruppe von Syndromen führen, die verschiedentlich als Maler-Syndrom, Lösungsmittel-Syndrom oder als chronische Lösungsmittel-Enzephalopathie bezeichnet werden. Das Maler-Syndrom wurde erstmals in den 1970er Jahren in Skandinavien beschrieben und führte zu einer anerkannten Berufskrankheit in diesen Ländern. Zu diesen Symptomen gehören Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Persönlichkeitsveränderungen, emotionale Schwankungen, welches sich in einer Beeinträchtigung der geistigen Funktion fort setzen und schließlich in einer Demenz enden. Frühe Symptome sind oft reversibel, wenn die Exposition beendet wird.

Tab. 11.2 Auswirkungen der Lösungsmittel auf die Gesundheit

Effekte der Lösungsmittel	Beispiele
Gefahrstoffe für die Reproduktion	Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol, Methylchloride
Schadstoffe auf die Entwicklung	Alkohol (Ethanol)
Leber- oder Nierenschaden	Toluol, Kohlenstofftetrachlorid, 1,1,2,2-Tetrachloroethan, Chloroform
Gefahrstoffe für das Nervensystem	n-Hexan, Perchloroethylen, n-Butylmercaptan
Krebsauslöser	Kohlenstofftetrachlorid, Trichloroethylen, 1,1,2,2-Tetrachloroethan, Perchloroethylen, Methylenchloride, Benzol
visuelle System	Methanol

Die leichte Verfügbarkeit sowohl im Gewerbe als auch in Haushaltsprodukten und die schnelle Wirkungen im Nervensystem, fördern die Verwendung von Lösungsmitteln als berauschende Droge. Das Einatmen von Lösungsmitteln zum Entspannen kann Euphorie, visuelle und auditive Halluzinationen auslösen. Wie oben bereits erwähnt, führen wiederholte Gaben hoher Lösungsmittelmengen zu bleibenden Hirnschäden. Jenseits der gewollten Inhalation zur Auslösung direkter Nervensystemeffekte, gibt es die versehentliche Exposition. Das Nervensystem der Kinder, die versehentlich Möbelpolitur oder ein anderes Lösungsmittel enthaltendes Haushaltsprodukt trinken, ist besonders anfällig und möglicherweise kann auch eine Pneumonie entstehen.

Expositionsreduzierung

Aus gesundheitlicher Sicht gibt es nur wenig rechtfertigende Eigenschaften für den Einsatz von Lösungsmittel, außer wenn sie als Anästhetika eingesetzt werden. Es ist klar, dass die einfache Empfehlung lautet, die Exposition zu vermeiden, außer für medizinische Zwecke. Am Arbeitsplatz sollte für eine ausreichende Belüftung und persönliche Schutzmaßnahmen an Ort und Stelle zu jeder Zeit gesorgt werden. Es gibt zahlreiche nationale und internationale Vorschriften zur Lösungsmittlexposition am Arbeitsplatz. Einsatz weniger toxischen Lösungsmitteln in Herstellungsverfahren und Produkten kann das Risiko verringern.

Gesetzliche Grenzwerte

Für Arbeitsplätze sind die Normen und Expositionsempfehlungen komplex, denn Sie müssen sowohl Höhe und die Dauer der Exposition berücksichtigen. Im Folgenden sind einige der häufigsten Begriffe, die sich in Expositionsempfehlungen durchgesetzt haben, genannt.

STEL – (Short term exposure limits) Kurzzeitexpositionsgrenzwerte (15 Minuten Exposition) - Schutz gegenüber akute Wirkungen --- Schutz vor Verlust des Bewusstseins oder der Leistung – bei einer Notwendigkeit für kurzfristige Exposition in Notsituationen

TLV – (Threshold Limit Value) Schwellengrenzwert

TWA – (Time Weighted Average) durchschnittliche Wartezeit (für einen 8 Stundentag, 40 Stunden pro Woche)

TLV-C – (Threshold Limit Value-C) Schwellengrenzwert, (Höchstgrenze, die nicht überschritten werden darf)

Empfehlungen und Konsequenzen

Lösungsmittel kommen allgemein in Wohnungen und am Arbeitsplatz vor. Wie bei den meisten giftigen Substanzen, besteht die beste Politik darin, diese durch weniger toxische Produkte zu ersetzen und wenn dies nicht möglich ist, die Exposition durch Lüftung und Schutzausrüstung zu verringern. Das Einatmen von Lösungsmittel ist aufgrund des raschen Austauschs in der Lunge und des schnellen Anflutens im Nervensystem besonders problematisch. Lösungsmittelinhalation verursacht vorhersagbare kurzfristige Auswirkungen, aber die längerfristigen Auswirkungen bei wiederholter Lösungsmittlexposition sind nicht gut erforscht.

Weitere Informationen und Nachweise

Bilderpräsentation

- A Small Dose of Solvents presentation material and references online:
<http://www.toxipedia.org> or <http://www.toxipedia.org/display/toxipedia/Solvents>
Web site contains presentation material related to the health effects of solvents.

Europäische, asiatische und Internationale Behörden

- United Nations Office on Drugs Control and Crime (UNODC). Online: <<http://www.unodc.org/>> (accessed: 16 April 2009).

Nordamerikanische Behörden

- US Department of Labor – Occupational Safety & Health Administration (OSHA). Online: <<http://www.osha.gov/SLTC/solvents/>> (accessed: 16 April 2009).
This site has extensive information on solvents in the workplace.
- US Agency for Toxic Substance Disease Registry (ATSDR). Online: <<http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaq.html>> (accessed: 16 April 2009).
Site contains fact sheets and case studies on many common solvents.
- US National Institute on Drug Abuse (NIDA). Online: <<http://www.nida.nih.gov/DrugPages/>> (accessed: 16 April 2009).
Site contains information on inhalants and solvents as drugs of abuse.
- US Environmental Protection Agency (EPA) Ozone Layer Depletion - Alternatives / SNAP: <<http://www.epa.gov/Ozone/snap/lists/>> (accessed: 16 April 2009).
Site has comprehensive information on alternatives to ozone and other solvents for products and processes.
- US National Library of Medicine. Tox Town – Solvents. Online: http://toxtown.nlm.nih.gov/text_version/chemicals.php?id=28. (accessed: 16 April 2009).
Address various areas where solvents can be found from city to farm, and work place.

- US National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Organic Solvents. Online: <http://www.cdc.gov/niosh/topics/organsolv/>. (accessed: 16 April 2009).
Excellent information on a wide range of solvents.

Regierungsunabhängige Organisationen

- Anesthesia Nursing & Medicine. Online: <<http://www.anesthesia-nursing.com/>> (accessed: 16 April 2009).
Site has in-depth information on the history and current practice of anesthesia.
- American Lung Association. Solvents in the Workplace. Online: http://www.lungusa.org/site/c.dvLUK9O0E/b.23040/k.91E2/Solvents_in_the_Workplace.htm. (accessed: 16 April 2009).
General information on the health effects of solvents in the work place.
- The Wood Library-Museum of Anesthesiology. Online: <<http://www.woodlibrarymuseum.org/>> (accessed: 16 April 2009).
The objective of the Wood Library-Museum of Anesthesiology is to collect and preserve literature and equipment pertaining to anesthesiology and to make available to the anesthesiology community, others in the medical profession and the public the most comprehensive educational, scientific and archival resources in anesthesiology

Referenzen

- Charles Darwin The Autobiography of Charles Darwin 1809-1882. by Charles Darwin, Nora Barlow (Editor), W.W. Norton & Company, New York, NY, 1993, 253 pages.
- MMWR (2001). n-Hexane--Related Peripheral Neuropathy Among Automotive Technicians -- California, 1999—2000. Vol 50, No 45;1011, 11/16/2001. Online: <<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5045.pdf>> (accessed: 16 April 2009).
- Dick, FD. (2006). Solvent neurotoxicity. Occup Environ Med. 63(3): 221–226. doi: 10.1136/oem.2005.022400.
- Feldman, RG, Ratner, MH, and Ptak, T. (1999). Chronic toxic encephalopathy in a painter exposed to mixed solvents. Environ Health Perspect. 107(5): 417–422.