



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Aktuelle Fälle der Lebensmittelverunreinigungen mit
Chemikalien in China“

Verfasserin

Ning Li

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 474

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Ernährungswissenschaften

Betreuerin:

Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

Danksagung

Als Erster möchte ich mich herzlichst bei Frau ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber für die hilfreiche und nette Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken. Es war mir eine Ehre, die Arbeit unter ihrer Aufsicht verfassen zu dürfen.

Ich danke meinen Ehemann ChangxinGe für seine Liebe und Geduld mit mir. Er gab mir auch immer wieder Tipps, damit meine Diplomarbeit mehr „Deutsch“ klingt.

Ein besonderer Dank gilt für meine Eltern Xiuying Han und Yunhe Li. Obwohl sie in China leben und wir meistens nur mittels Telefon und Internet miteinander kommunizieren können, lassen sie nie zu, dass bei mir das Gefühl entsteht, ganz allein in Österreich zu sein. In allen schwierigen Situationen des Lebens standen sie mir bei und sprachen mir Mut zu.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG.....	1
2	MELAMIN.....	3
2.1	Vorkommen und Verwendung.....	3
2.2	Verunreinigungsfälle.....	4
2.2.1	Tierfutter.....	4
2.2.2	Nahrungsmittel.....	6
2.3	Toxikologie von Melamin.....	8
2.3.1	Toxikokinetik.....	8
2.3.2	Akute und Subakute Toxizität.....	10
2.3.3	Subchronische und Chronische Toxizität.....	11
2.3.4	Kanzerogenität.....	14
2.3.5	Genotoxizität.....	15
2.3.6	Reproduktionstoxizität.....	15
2.3.7	Entwicklungstoxizität.....	15
2.4	Melamin und Melamine Related Compounds (MARC)s.....	17
2.4.1	Cyanursäure.....	17
2.4.2	Melamin und Cyanursäure.....	18
2.4.3	Ammelin.....	21
2.4.4	Ammelid.....	22
2.5	Nachweismethode.....	23

2.6	Maßnahmen und Prävention.....	24
3	DI-2-ETHYLHEXYLPHTHALAT (DEHP).....	25
3.1	Vorkommen und Verwendung.....	25
3.2	Exposition des Menschen.....	26
3.2.1	DEHP-Skandal in Taiwan.....	26
3.2.2	Umweltbedingte Exposition.....	27
3.2.3	Exposition durch Nahrungs- und Verbrauchsprodukte.....	28
3.2.4	Exposition durch Migration und Medizinprodukte.....	29
3.3	Toxikologie von DEHP.....	31
3.3.1	Toxikokinetik bei Menschen.....	31
3.3.2	Akute Toxizität.....	32
3.3.3	Kurzzeit- und Langzeitexpositionsstudien.....	32
	Hepatotoxizität.....	32
	Nephrotoxizität.....	34
	Kardiotoxizität.....	34
	Neurotoxizität.....	35
	Respiratorische Toxizität.....	35
	Thyroidale Toxizität.....	36
3.3.4	Kanzerogenität.....	37
3.3.5	Genotoxizität.....	38
3.3.6	Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.....	38
3.4	Toxikologische Risikoabschätzung.....	42
3.5	Maßnahmen und Prävention.....	43

4	BLEI.....	44
4.1	Vorkommen, Verwendung und Expositionsquellen.....	44
4.2	Expositionssituation und Verunreinigungsfälle.....	45
4.2.1	<i>Globale Situation.....</i>	45
4.2.2	<i>China.....</i>	46
4.3	Typische Blei-Wirkungen bei Menschen.....	47
4.3.1	<i>Toxikokinetik.....</i>	47
4.3.2	<i>Gastrointestinale Toxizität.....</i>	48
4.3.3	<i>Hämatotoxizität.....</i>	49
4.3.4	<i>Kardiovaskuläre Toxizität.....</i>	50
4.3.5	<i>Nephrotoxizität.....</i>	52
4.3.6	<i>Neurotoxizität.....</i>	53
4.4	Maßnahmen und Prävention.....	55
5	SCHLUSSBETRACHTUNG.....	56
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	58
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	59
8	LEBENS LAUF.....	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel von Melamin und seinem Tautomer.....	3
Abbildung 2: Strukturen und Formation von Ammelin, Ammelid und Cyanursäure.....	8
Abbildung 3: Strukturformel von Cyanursäure und ihrer Tautomeren.....	17
Abbildung 4: Nierenveränderungen bei Ratten in einem oralen 3-Tage-Fütterungsversuch.....	19
Abbildung 5: Strukturformel des Melamin-Cyanursäure-Komplexes.....	20
Abbildung 6: Strukturformel von Ammelin und seinem Tautomer.....	21
Abbildung 7: Strukturformel von Ammelid und seinem Tautomer.....	22
Abbildung 8: Strukturformel von DEHP	25
Abbildung 9: Anteile der DEHP-Quellen an der Gesamtexposition der deutschen Bevölkerung.....	28
Abbildung 10: Bleiverteilung bei Menschen.....	47
Abbildung 11: Blei-Wirkungen auf Häm-Biosynthese.....	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anogenitalabstand in Beziehung zu Konzentration der DEHP-Metaboliten	41
Tabelle 2: Penisbreite, Hodendeszensus und Konzentration der DEHP-Metaboliten	41
Tabelle 3: Risikobewertung von DEHP	42
Tabelle 4: Bleiexposition: Weltweite Situation im Jahr 2004.....	45

Abkürzungsverzeichnis

ALA	Delta-Amino-Lävulinsäure
ALAD	5-Delta-Amino-Lävulinsäure-Dehydratase
ALAS	Delta-Amino-Lävulinsäure-Synthetase
CAR	konstitutiver Androstan-Rezeptor
DEHP	Di-(2-ethylhexyl)-phthalat
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit
IARC	International Agency for Research on Cancer
IQ	Intelligenzquotient
KG	Körpergewicht
LOAEL	Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level
MARCs	Melamin und Melamine Related Compounds
MEHP	Mono-(2-ethylhexyl)-phthalat
MEOHP	Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)-phthalat

MEHHP	Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)-phthalat
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect-Level
NTP	National Toxicology Program
PPARα	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor-alpha
PVC	Polyvinylchlorid
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
T₃	Trijodthyronin
T₄	Thyroxin
TDI	Tolerable Daily Intake / Tolerierte Tagesdosis
U.S.FDA	U. S. Food and Drug Administration
WHO	World Health Organization

1 Einleitung und Fragestellung

Der Lebensstandard der chinesischen Bevölkerung hat sich in den letzten Jahren als Folge des rasanten Wirtschaftswachstums schrittweise erhöht. Jedoch treten auch immer wieder Probleme im Bereich der Lebensmittelsicherheit auf. Entlang der Wertschöpfungskette können Lebensmittel während der Produktion, der Verarbeitung, der Lagerung, des Transports, des Handels oder der Zubereitung mit Schadstoffen kontaminiert werden, die die Gesundheit der Menschen auf verschiedenste Art gefährden. Außerdem werden viele Verunreinigungen durch illegalen Einsatz von unerlaubten Substanzen in den Nahrungsmitteln verursacht.

Obwohl Lebensmittelverunreinigung mit Chemikalien ein großes Thema in China ist, finden Leute stets neue Möglichkeiten um Ergebniskosmetik zu betreiben.

Im Jahr 2008 wurde der Skandal um mit Melamin gestrecktes Milchpulver öffentlich bekannt. Nahezu 300.000 Kindern waren an den Folgen des Missbrauchs von Melamin erkrankt, davon waren sogar sechs Säuglinge gestorben [WHO, 2008a]. Drei Jahre nachher wurde in Taiwan der Weichmacher Diethylhexylphthalat (DEHP) in Getränken entdeckt. Es handelte sich ebenfalls um Zusatz der unzulässigen Chemikalien. Inzwischen fliegen ständig Lebensmittelkontaminationen mit Schwermetallen auf, wobei die Bleibelastung am häufigsten vorkommt.

Diese Lebensmittelskandale schockieren nicht nur die chinesische, sondern auch die internationale Gesellschaft. Die Gesundheit und das Wohlbefinden der Bevölkerung werden stark beeinträchtigt. Neben den gesundheitlichen Schäden wird dadurch auch das Image chinesischer Produkte im In- und Ausland negativ beeinflusst. Es kommt auch zur Behinderung der Wirtschaftsentwicklung.

Als Konsequenz wird eine enorme Aufmerksamkeit für die Lebensmittelsicherheit erweckt. Menschen zweifeln an den Qualitätssicherungssystemen. Das Vertrauen der Konsumenten in Nahrungsmittel geht verloren. Daher ist es

dringend notwendig, die Sicherheit und Qualität der Nahrungsmittel sowie die Zuverlässigkeit und Glaubwürdigkeit der Produzenten zu verbessern.

Meine Diplomarbeit fokussiert auf die toxikologischen Aspekte der Chemikalien Melamin, DEHP und Blei unter Berücksichtigung der aktuellen Lebensmittelverunreinigungsfälle in China. Welche kurzfristigen und langfristigen Schäden sie hervorrufen sowie auf welchen Wirkungsmechanismen sie beruhen, sollen anhand wissenschaftlicher Studien diskutiert werden. Außerdem wird versucht, Überlegungen über Nachweismethoden, Kontrollmaßnahmen sowie Präventionsmöglichkeiten anzustellen.

2 Melamin

2.1 Vorkommen und Verwendung

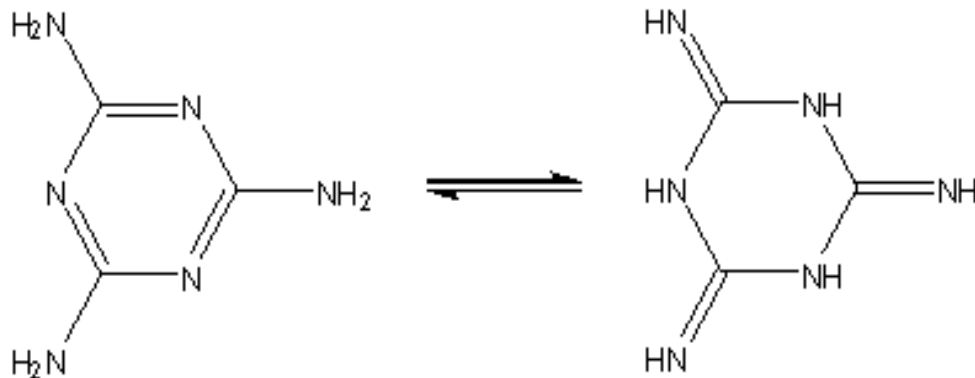


Abbildung 1: Strukturformel von Melamin und seinem Tautomer [U.S.FDA, 2007]

Melamin ($C_3H_6N_6$), eine vor allem häufig in der Industrie verwendete Chemikalie, ist auch unter den Bezeichnungen Cyanursäuretriamid oder 2,4,6-Triamino-1,3,5-triazin bekannt. Es enthält einen hohen Stickstoffanteil von 66.7%. Das organische Material ist geruchlos und geschmacklos. Bei Raumtemperatur liegt es als ein farbloses bis weißes Kristallpulver vor.

Melamin wird heute hauptsächlich bei der Erzeugung von Harzen, Laminat, Klebstoffen, Plastik, Flammenschutzmitteln und Farben etc. eingesetzt [EFSA, 2007]. Viele Haushaltsgegenstände bestehen aus Melaminharzen, die normalerweise als gesundheitlich unbedenklich gelten. Allerdings muss man beachten, dass diese nicht für Kochen, Braten sowie Erwärmen in der Mikrowelle geeignet sind, besonders in Gegenwart von sauren Nahrungsmitteln, weil beim starken Erhitzen über längere Zeitdauer eine Melamin-Abgabe erfolgt [Lund und Petersen, 2006].

In manchen Ländern ist Melamin aufgrund des hohen Stickstoffgehalts ein Bestandteil von Düngemitteln [U.S.FDA, 2008]. Zudem ist Melamin ein Abbauprodukt des Pestizids Cyromazin und kann sich somit in Pflanzen und Tieren wie z.B. Ratten, Hühnern oder Ziegen befinden [FAO, 2006].

2.2 Verunreinigungsfälle

2.2.1 Tierfutter

In den USA wurde 2007 eine Epidemie bei Haustieren ausgelöst. Tausende Katzen und Hunde litten an Nierenerkrankungen, viele davon starben durch akutes Nierenversagen [WHO, 2008b]. Für die Krankheitsform verantwortlich war das Weizengluten in Tierfutter, das aus China stammte und mit Melamin verfälscht wurde [Cornell, 2007; EFSA, 2007].

Die Chemikalie wurde zur Reduktion der Herstellungskosten durch Täuschung der Stickstoffmengen gesetzwidrig zum Einsatz gebracht. Um die Ausbreitung der Krankheit zu minimieren, fand eine Rückrufaktion der Haustierfuttermittel und des Weizengluten statt. Ungefähr 100 Tierfuttermarken hatten ihre Produkte zurückgezogen [Burns, 2007].

Nach kurzer Zeit wurde festgestellt, dass Melamin und Melaminderivate (Cyanursäure, Ammelin und Ammelid) in Reisproteinkonzentrat und Maisgluten vorhanden waren [EFSA, 2007]. Diese Pflanzenproteine wurden ebenfalls aus China eingeführt.

Einige Kontaminanten wurden ohne Absicht dem Fisch-, Schwein- und Geflügelfutter zugesetzt [U.S.FDA, 2007]. Dadurch können sie in den Tieren und dann längs der Nahrungskette in den Menschen gelangen. Dadurch ist es zwar selten aber doch möglich, zu gesundheitsschädlichen Auswirkungen bei Menschen durch Verzehr solch kontaminierter Nahrungsprodukte beizutragen [U.S.FDA, 2007].

Der Ausbruch des Tiernahrungsmittelskandals hatte zur exakten Überprüfung der verdächtigen Produkte mit chinesischer Herkunft geführt. Ein Import von pflanzlichen Proteinen aus China wurde von den Vereinigten Staaten ausnahmslos verboten, bis der Importeur beweisen konnte, dass weder Melamin noch Cyanursäure, Ammelin oder Ammelid in den Produkten anwesend waren [U.S.FDA, 2009].

In der EU wurden alle Mitgliedstaaten aufgefordert, eine genaue Kontrolle über Weizengluten, Maisgluten, Sojaprotein und Reisproteinkonzentrat, welche aus Drittstaaten und hauptsächlich aus China eingeführt wurden, sowie mögliche kontaminierten Nahrungsprodukte durchzuführen [EFSA, 2007].

Der Skandal um Haustierfuttermittel im Jahr 2007 ist jedoch nicht der erste Verunreinigungsfall durch Melamin. Bereits zwischen 2003 und 2004 trat eine ähnliche Situation mit renalen Schädigungen bei Hunden in Asien auf [Yhee et al., 2009]. Damals wurden Mykotoxine im Tierfutter primär als Auslöser des Nierenversagensverantwortlich gemacht, aber die Ursache der Entstehung von Kristallen oder Steinen im Harnapparat war unklar [Brown et al., 2007].

Nach dem durch Melamin verursachten Ausbruch von Nierenerkrankungen im Jahr 2007 verglichen Brown et al. [2007] die beiden Fälle. Sowohl aus histologischer Sicht als auch aus toxikologischer und klinischer Sicht hatten die durch Futtermittel erkrankten Hunde aus dem Jahr 2004 dasselbe renale Krankheitsbild wie die Tiere bei der Melaminexposition im Jahr 2007 [Brown et al., 2007]. Diese Ergebnisse wurden von Yhee et al. [2009] bestätigt. Es deutete alles darauf hin, dass die Tierfuttermittelverunreinigungen in den Jahren 2003 und 2004 auch auf Melamin und sein Derivat Cyanursäure zurückzuführen waren und dass dutzende Tiertodesfälle auf Melamin-assoziiertem Nierenversagen basierten [Yhee et al., 2009].

2.2.2 Nahrungsmittel

Im Frühling 2008 wurde ein Kleinkind ins Spital der Gansu Provinz Chinas gebracht. Bei ihm wurden Nierensteine diagnostiziert. Wenig später erkrankten wieder ein paar Kinder an Steinen in den Harnwegen. Seitdem nahm die Inzidenz der Nierenerkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern landesweit explosiv zu. Die Krankheitsfälle umfassten unter anderem Änderungen der Harnfarbe, Blut oder Kristalle im Harn und Kristalle im Harntrakt [MoH, 2008].

Über 22 Millionen Kinder wurden untersucht [MoH, 2008], und das Ergebnis war erschreckend. Bis Ende November 2008 betrug die Anzahl der betroffenen Kinder schon 294.000, während beim Großteil der Kinder keine Erscheinungen zu bemerken waren [Chen, 2009]. Es gab 6 Todesfälle durch Nierenversagen und mindestens 50.000 Leidende wurden klinisch behandelt [WHO, 2008a].

Epidemiologische Erhebungen zeigten, dass die meisten Kinder mit Milchpulver vom chinesischen Unternehmen Sanlu gefüttert wurden. In deren Milchnahrung wurden hohe Mengen von Melamin gefunden, das illegal zugesetzt wurde und Schuld für die Anhäufung der Nierenprobleme war [WHO, 2008a].

Melamin darf nicht als Lebensmittelzusatzstoff verwendet werden. Im Vergleich zum Milchpulver besitzt Melamin ein annähernd gleiches Aussehen, aber ist viel kostengünstiger. Der Zusatz mit stickstoffreichem Melamin ermöglicht es, beim Stickstoffgehalt der Lebensmittel zu schummeln, wodurch eine scheinbar bessere Proteinqualität vorgetäuscht und der Verbraucher betrogen wird.

Nachdem der Verunreinigungsfall von Sanlu-Milchpulver veröffentlicht wurde, kam es zu einer Prüfung aller auf dem Markt befindlichen Babymilchpulver. Insgesamt wurde bei 22 Lebensmittelproduzenten nachgewiesen, dass deren Formelprodukte Melamin enthielten [Chen, 2009]. Die Konzentrationen von Melamin in verschiedenen Milchpulvern waren sehr unterschiedlich, schwankend von 0.1 ppm bis zu mehr als 2500 ppm [U.S.FDA, 2008]. Sanlu-Milchpulver gehörte zu den am stärksten verunreinigten Produkten, die die Melaminkonzentration von 2500 ppm erreichten [WHO, 2008b].

Andererseits war das Milchpulver nicht die einzige Produktsorte der Verschmutzung. Melamin tauchte obendrein in anderen auf Milchpulverbasis produzierter Nahrungsmittel auf. Es wurde berichtet, dass es Spuren von Melamin in Milchbonbons, Milchgetränken, Schokoladen und Keksen gab [EFSA, 2008; U.S.FDA, 2008].

Die chinesische Regierung hatte sofort alle Unternehmen aufgefordert, sämtliche kontaminierte Lebensmittel zurückzurufen und zu vernichten. Personen, die verseuchtes Milchpulver gekauft hatten, sollten unverzüglich aufhören, ihre Kinder damit zu füttern.

Die kontaminierten Nahrungsmittel beschränkten sich nicht nur auf den Inlandskonsum in China, sondern wurden auch weltweit exportiert. Seit der Exposition hatten viele Länder Toleranzgrenzen für Melamin in pulverförmiger Säuglingsmilchnahrung von 1 mg/kg und in anderen Lebensmitteln von 2.5mg/kg verordnet [WHO, 2008b]. Innerhalb der EU wurde eine Einfuhr von chinesischen Milchprodukten für Säuglinge und Kleinkinder untersagt [Chan et al., 2008].

Es war leider nicht das Ende der Melaminexposition. 2010 wurde durch Medien bekannt, dass mit Melamin belastete Milchprodukte wieder aufgetaucht waren [Xinhua Net, 2010]. Die Bekämpfung der rechtswidrigen Anwendung von Melamin muss fortgeführt werden, um die Bevölkerung vor denkbaren Schäden zu schützen.

2.3 Toxikologie von Melamin

2.3.1 Toxikokinetik

Unter Toxikokinetik versteht man Liberation, Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion einer toxischen Verbindung in Organismen. Um die kinetischen Eigenschaften von Melamin zu untersuchen, wurden mehrere Tierarten herangezogen.

Melamin wird nach oraler, inhalativer oder dermaler Aufnahme schnell absorbiert und unterliegt einer inaktiven oder inerten Metabolisierung [FDA, 2007]. In Säugetieren oder Bakterien kann es unter bestimmten Bedingungen, wie in Abbildung 2 dargestellt, durch Deaminierung zu Ammelin, Ammelid und Cyanursäure hydrolysiert werden [EFSA, 2007; Muniz-Valencia et al., 2008]. Es wird ohne weitere Metabolisierung durch Blut transportiert und schließlich vorwiegend über den Urin eliminiert [WHO, 2008b].

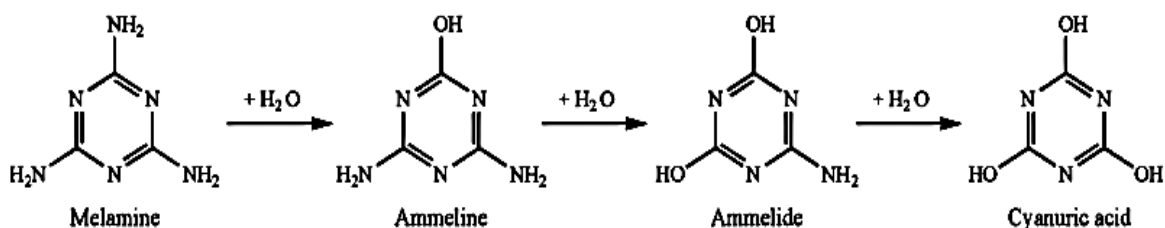


Abbildung 2: Strukturen und Formation von Ammelin, Ammelid und Cyanursäure [Muniz-Valencia et al., 2008]

Bei männlichen Fischer-344-Ratten hatten Mast et al. [1983] mit Hilfe des radioaktiven ¹⁴C festgestellt, dass sich Melamin in den Körperflüssigkeiten verteilte und die Blase die höchste Radioaktivität aufwies, gefolgt von Nieren. Die Ausscheidung erfolgte zu 90% mit dem Urin innerhalb der ersten 24 Stunden, nur geringe Mengen wurden ausgeatmet und im Stuhl ausgeschieden [Mast et al., 1983]. Die renale Melamin-clearance war 2.5 ml/min und die Halbwertszeit lag bei 2.7 Stunden in Plasma bzw. 3 Stunden im Urin, was bedeutet, dass Melamin in Säugetieren nicht metabolisiert oder gespeichert wurde [Mast et al., 1983; EFSA, 2007].

In Rhesusaffen, eine der menschenähnlichsten Tierspezies, wurden ebenso eine sofortige Absorption des oral aufgenommenen Melamins, eine Distribution im Körperwasser, eine kurze Halbwertszeit in Plasma von 4.41 Stunden und eine schnelle Ausscheidung im Harn beobachtet [Liu G et al., 2010].

Baynes et al. [2008] hatten die Pharmakokinetik von Melamin nach intravenöser Gabe bei fünf Schweinen erforscht und vergleichbare Werte zu den bei Ratten und Affen ermittelt. Mit der Halbwertszeit von 4.04 Stunden und einer Eliminationsrate von 0.11 L/h/kg, sowie dem Distributionsvolumen von 0.61L/kg war Melamin rasch und leicht von der Niere zu eliminieren, ferner wurden keine kennzeichnenden Bindungen in Geweben erfasst [Baynes et al., 2008].

Melaminexposition in der Spätschwangerschaft verursacht eine zusätzliche Verteilung über die Plazenta in Fetus und Fruchtwasser in der Gebärmutter bei Ratten [Chu et al., 2010; Jingbin et al., 2010]. Ein Test an menschlichen Plazenten mit Plazentaperfusion als Methode unterstützt die Aussage über die transplazentare Melaminübertragung [Partanen et al., 2012].

Darüber hinaus kann Melamin in Brustdrüsen während der Schwangerschaft angereichert und mit der Muttermilch sekretiert werden [Chu et al., 2010]. Laut einer Studie von Cruywagen et al. [2009] erscheint Melamin binnen 8 Stunden nach Fütterung der Kühe mit melaminkontaminierten Futtermitteln in der Kuhmilch. Eine Ausscheidung des Melamins von Mutterkörpern über die Muttermilch wurde detektiert [Cruywagen et al., 2009].

In Hinsicht auf eine kombinierte Aufnahme mit Cyanursäure werden die kinetischen Vorgänge von Melamin in Organismen durch Interaktion beeinflusst. Es führt zur Minderung der Melaminabsorption, Induktion der Akkumulation in der Niere und Verzögerung der Exkretion [Pang et al., 2011].

Die bisherig eruierten Daten werden vor allem aus Tierversuchen gesammelt. Es besteht eine Differenz wegen der Verschiedenheiten der Tierarten. Deshalb ist es nicht einfach, dadurch die Mechanismen in Menschen zu realisieren. Für eine optimale Darstellung der Toxikokinetik des Melamins müssen weitere Forschungen durchgeführt werden.

2.3.2 Akute und Subakute Toxizität

Die LD₅₀ für die akute orale Toxizität von Melamin beträgt 3161 mg/kg KG (Körpergewicht) bei männlichen Ratten bzw. 3828 mg/kg KG bei weiblichen [NTP, 1983]. Inhalativ wird die LD₅₀ mit 3248 mg/m³ für Ratten angegeben und dermal mit LD₅₀> 1000 mg/kgKG für Kaninchen [OECD, 1998]. Anhand dieser Werte wird die akute Toxizität von Melamin als niedrig definiert.

Bei direktem Kontakt mit Haut oder Augen der Kaninchen reagiert Melamin nicht ätzend, weiters zeigt Melamin keinen sensibilisierenden Effekt bei Menschen [OECD, 1998].

Das Ausmaß einer toxischen Wirkung von Melamin steht in Beziehung zur Höhe der zugeführten Menge. Mögliche Symptome bei betroffenen Tieren sind Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit, abgeschwächte Reflexe, Beunruhigung und erhöhte Atemfrequenz [Lin et al., 2008].

Puschner et al. [2007] fütterten Katzen mit 0.5% und 1% melaminhaltigem Nassfutter für 11 Tage und hatten keine Veränderung der renalen Funktionen entdeckt. Bei einem 14 Tage-Fütterungsversuch an Ratten führte Melamin in hohen Dosierungen zum Gewichtsverlust, zur Verringerung des Gewichtszuwachses und zu Kristallbildung in der Harnblase [NTP, 1983]. Auch in Wassertieren bewirkt orale Melaminzugabe eine Verminderung der Nahrungsaufnahme und eine Retardierung des Wachstums [Liu et al., 2009], was mit den Ergebnissen bei Ratten übereinstimmt.

In der Studie von Neerman et al. [2004] wurden Mäusen intraperitoneal Melaminlösungen injiziert. Niedrigere Melaminkonzentrationen wie 2,5 oder 10 mg/kg ergaben keine Organschäden, während höhere Konzentrationen ab 40 mg/kg Hepatotoxizität schon 2 Tage nach der Injektion hervorriefen. Stieg die Konzentration auf 160 mg/kg, starben Mäusen innerhalb von 12 Stunden [Neerman et al., 2004].

Nachgewiesen wurde auch, dass Melamin neurotoxisch ist, Zellapoptose induziert und unerwünschte Folgen auf den Hippocampus im Gehirn hat [Yang et al. 2012; Han et al., 2011; An et al. 2011]. 300 mg/kg KG Melamin wurden täglich den Ratten verabreicht. Nach 28 Tagen wurden Gewichtsabnahme, Hämaturie, Piloarrektion und eine deutlich höhere durchschnittliche Melaminkonzentration im Hippocampus bei mit Melamin behandelten Ratten festgestellt [An et al., 2011]. Melamin beeinflusst den Energiestoffwechsel im Hippocampus und beeinträchtigt die synaptische Signalübertragung von hippocampalen Neuronen [Yang et al., 2012]. Auf diese Weise kann Melamin kognitive Defizite verursachen sowie Gedächtnisfunktionen und Lernprozesse stören [An et al., 2011; Yang et al., 2012].

2.3.3 Subchronische und Chronische Toxizität

Obwohl Melamin nur gering akut toxisch ist, kann es bei fortgesetzter und häufiger Exposition zu schweren Gesundheitsschäden und im schlimmsten Fall sogar zum Tod führen.

Laut U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA) [2008] liegt der kleinste Wert des No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) aus publizierten Daten der Tierstudien bei 63 mg/kg KG/Tag. Das Hauptzielorgan der Toxizität durch andauernde Melaminaufnahme ist das Harnsystem. Die Probleme umfassen vielfältige, krankhafte Veränderungen des Harntrakts wie Blasensteine, Nierensteine und Entzündungen.

Renale Analysen weisen darauf hin, dass Melamin mit Harnsäure schwerlösliche Kristalle aufbauen kann, die eine wesentliche Rolle bei der Steinentwicklung spielen [Ogasawara et al., 1995; Wong und Chiu, 2008]. Die gebildeten Melaminkristalle kommen überwiegend in den Nierentubuli vor und begünstigen das Risiko der Entstehung von Nierenversagen nach langzeitiger Belastung [Lin et al., 2008].

Die Häufigkeit der Blasensteine nimmt mit steigendem Melamingehalt zu [Melnick et al., 1984]. Ausgehend von Nagetieren gibt es Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Melaminwirkung, wobei weibliche Tiere, beispielsweise Ratten und Mäuse, eher weniger von Blasensteinen betroffen sind [NTP, 1983; Melnick et al., 1984].

Zwar ist Melamin bei niedrigen bis mittleren Mengen nicht nephrotoxisch [Pang et al., 2011], aber es zeigt eine positive Neigung zur Lebernekrose, wenn eine genügend hohe Dosierung erreicht wird [Neerman et al., 2004]. Laut dem Bericht vom National Toxicology Program (NTP) im Jahr 1983 können sowohl akute als auch chronische Nierenentzündungen bei männlichen Mäusen sowie chronische Nierenentzündung bei weiblichen Ratten durch wiederholte Melamineinnahme über jahrelange Expositionsdauer auftreten [NTP, 1983]. Außerdem funktioniert Melamin diuretisch und induziert urotheliale Hyperplasie [OECD, 1998].

Die oben erwähnten Erkenntnisse über Melamin werden von tierischen Experimenten geliefert. Es existieren derzeit nur stark begrenzte Daten aus Studien am Menschen.

Nach dem Skandal um Babymilchpulver in China 2008 wurden zahlreiche Kinder stationär untersucht und betreut, wobei ein großer Anteil davon aus Kindern unter 3 Jahren besteht. Säuglinge sind besonders gefährdet, weil die renalen Funktionen nach der Geburt nicht vollständig ausgeprägt sind und die Nieren erst ausreifen müssen. Zu den bekanntesten Folgen zählen Hämaturie, Kristallurie, Urolithiasis, Nierensteine und akutes Nierenversagen. Trotzdem verläuft eine Melaminexposition in den meisten Fällen ohne Beschwerden.

Da Melamin hauptsächlich durch den Urin ausgeschieden wird, kann es im Harntrakt kristalline Verbindungen bilden [Ren et al., 2009]. Viele Melaminassoziierten Steine sind locker geformt und leicht zerbrechlich, sodass sie als Sand zusammen mit dem Urin aus dem Körper eliminiert werden und zur Trübung des Urins führen [Ren et al., 2009; Wong und Chiu, 2008].

Im Gegensatz dazu kann es durch Ansammlung größerer Melaminmengen zu einer Verstopfung von Harnwegen oder Nierenbecken kommen, und sogar Nierenversagen kann hervorgerufen werden. Eine Analyse der Steine zeigte deren Aufbau aus Melamin und Harnsäure [Sun et al., 2009]. Je länger die Melaminexposition dauert, desto wahrscheinlicher treten Nierensteine auf [Li et al., 2010].

Für die Entstehung der Urolithiasis bei exponierten Kindern kommen diverse Risikofaktoren kritisch ins Spiel. Kinder, bei denen Fieber, Erbrechen und Durchfall auftreten, ebenso wie Kinder, die sich nur von Babyformulanahrung ernähren, besitzen eine erhöhte Gefahr für Konkrementbildung [Guan et al., 2010; Zhang et al., 2009]. Hinzu kommen noch Risikofaktoren wie Frühgeburt, das männliche Geschlecht und hohe Melamindosen [Zhu et al., 2009; Guan et al., 2009; Guan et al., 2010]. Es wird auch vermutet, dass das Risiko mit zunehmendem Alter sinkt [Guan et al., 2010]. Ferner hat eine Fall-Kontroll-Studie von 15.577 Kindern einen signifikanten Zusammenhang zwischen unzureichender Wasserzufuhr und melamininduzierter Steinbildung im Harntrakt ermittelt [Zhang et al., 2009].

Li et al. [2010] verglichen die betroffenen Kinder mit und ohne Nierensteinen. Sehr interessant war das Ergebnis, dass eine Gesundheitsbedrohung für Säuglinge und Kleinkinder durch Entwicklung von Nierensteinen bereits mit einem täglichen Melaminverzehr unterhalb der von der World Health Organization (WHO) verordneten Tolerable Daily Intake (TDI) im Wert von 0.2 mg/kg KG/Tag besteht [Li et al., 2010].

In Hongkong, wo gestreckte Melaminmengen in Milchprodukten generell viel geringer waren als in Festland China, betrugen die Melaminmengen 1.4 mg/kg bis 68 mg/kg [CFS, 2008]. Mit diesen relativ niedrigen Expositionsmengen wurden mildere Krankheitsanzeichen erfasst. Die Diagnosen betrafen in erster Linie Hämaturie und renale Ablagerungen ohne Obstruktion des Harntrakts oder akutem Nierenversagen als Folge, was zeigte, dass Prävalenz und Heftigkeit der renalen Krankheiten durch den Melamingehalt bedingt sind [Lam et al., 2008].

Liu et al. [2010] hatten 7.933 Kindern mittels Ultraschall-Screening untersucht, die nicht älter als 36 Monate alt waren und das am stärksten kontaminierte Melaminhaltige Milchpulver als tägliche Nahrung bekommen hatten. 12% der an Nierensteinen oder Hydronephrose leidenden Kinder wiesen nach dem 6 monatigen Follow-up-Zeitraum eine Persistenz der Abnormitäten der Nieren auf, d.h., die schädlichen Einflüsse des Melamins auf die Gesundheit können bei Säuglingen und Kleinkindern langfristige Probleme bedeuten [Liu JM et al., 2010].

2.3.4 Kanzerogenität

Im Allgemein wirkt Melamin nicht krebserregend [EFSA, 2007]. Es gibt keine verfügbaren Beweise über die Kanzerogenität am Menschen. Die WHO International Agency for Research on Cancer (IARC) hat Melamin in die Kategorie 3 als „nicht klassifizierbar im Hinblick auf krebserzeugende Wirkung beim Menschen“ eingeordnet [IARC, 1999].

Melamin kann neoplastische und präneoplastische Veränderungen in den Übergangsepithelien der Harnwege in Ratten induzieren [Cremonezzi et al., 2004]. Langzeitstudien haben herausgefunden, dass Melamin das Transitionalzellkarzinom der Harnblase bei männlichen Ratten erzeugt, solange die zugegebene Menge hoch genug ist [NTP, 1983; Melnick et al., 1984; Okumura et al., 1992; Ogasawara et al., 1995]. Außerdem kann das Transitionalzellpapillom in der Blase erscheinen [NTP, 1983; Okumura et al., 1992; Ogasawara et al., 1995]. Nebenbei können sich durch hohe Melamindosen ein Karzinom und Papillom im Harnleiter entwickeln [Okumura et al., 1992].

Die meisten Ratten, bei denen ein Blasentumor auftaucht, leiden auch gleichzeitig an Blasensteinen. Das Auftreten des Blasentumors steht eindeutig in Verbindung mit der Anwesenheit von Blasensteinen [NTP, 1983; Melnick et al., 1984; Okumura et al., 1992]. Allerdings entsteht kein Karzinom bei Mäusen oder weiblichen Ratten [NTP, 1983; Melnick et al., 1984].

2.3.5 Genotoxizität

Melamin besitzt keine genotoxische Auswirkung sowohl *in vivo* als auch *in vitro* [WHO, 2008b]. Es verursacht keine maligne Zelltransformation, jedoch kann es DNA-Schäden der Spermien induzieren [Zhang et al., 2011]. Aus dem von Zhang et al. [2011] durchgeführten Mikronukleus-Test lassen sich keine toxischen Manifestationen von Knochenmark bei Mäusen ermitteln und die Mutagenität von Melamin ist weder in Prokaryoten noch in Eukaryoten nachweisbar.

2.3.6 Reproduktionstoxizität

Bis dato gibt es keine spezifischen Erhebungen über die Reproduktionstoxizität von Melamin. Bei Daphnien (*Daphnia magna*) ist Melamin nicht fruchtbarkeitsgefährdend [OECD, 1998]. Gu et al. [2011] sind der Meinung, dass Melamin die Fortpflanzungsfähigkeit der Mäuse nicht beeinträchtigt. Tierversuche an Ratten und Mäusen haben keine negativen Einflüsse auf Fortpflanzungsorgane wie Samenblasen, Prostata, Hoden, Gebärmutter, Brustdrüsen und Eierstöcke gezeigt [Melnick et al., 1984]. Destotrotz ist Melamin in der Lage, Beweglichkeit der Spermien zu herabsetzen, die Anzahl der Spermien im Nebenhoden zu vermindern und die Abnormitätsrate der Spermienformen zu erhöhen [Zhang et al., 2011].

2.3.7 Entwicklungstoxizität

Bezüglich der Entwicklungstoxizität sind Daten mangelhaft, insbesondere über Menschen. Der NOAEL-Wert beträgt ca. 400 mg/kg KG/Tag für die orale maternale Toxizität und 1060 mg/kg KG/Tag für die fetale Toxizität bei Ratten [OECD, 1998; U.S.FDA, 2007]. Gemäß dem Bericht der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) [2007] gilt Melamin als nicht teratogen.

Das Vorhandensein des Übertragungsweges des Melamins von der Mutter auf das Kind wird von Wissenschaftlern bestätigt. Wie schon besprochen, ist Melamin fähig, über die Plazenta in den fetalen Kreislauf zu gelangen [Chu et al., 2010; Partanen et al., 2012; Jingbin et al., 2010]. Eine Melaminexposition während der Schwangerschaft entspricht somit einer indirekten Exposition für Feten und kann trotz der geringen plazentaren Toxizität ungewollte Konsequenzen auf den Feten bewirken [Jingbin et al., 2010; Partanen et al., 2012].

Trächtige Mäuse wurde täglich Melamin zum Fressen angeboten. Nach der Geburt hatten Gu et al. [2011] Ballon-Degenerationen der Leber in Neugeborenen beobachtet. Damit ist gemeint, dass Melamin hepatische Schäden des Fetus in Abhängigkeit von der Dosis auslösen kann. Dem gegenüber wurde die Entwicklung von Herz, Lunge sowie Niere der neugeborenen Mäusen nicht gefährdet und es führte in keiner Weise zu teratogenen Veränderungen [Gu et al., 2011].

Zudem ist die Sekretion von Melamin mit Muttermilch möglich [Chu et al., 2010; Cruywagen et al., 2009]. Ob der Gesundheitsstatus eines Säuglings, dessen Mutter während der Stillzeit einer Melaminexposition unterliegt, dadurch nachteilig beeinflusst werden kann, ist leider unbestimmt.

2.4 Melamin und Melamine Related Compounds (MARCs)

Als Melamine Related Compounds nennt man Melaminanalogue, die strukturelle Ähnlichkeit aufweisen und von Melamin abgeleitet werden können. Genauer gesagt sind das die Cyanursäure, Ammelin und Ammelid [WHO, 2008b].

2.4.1 Cyanursäure

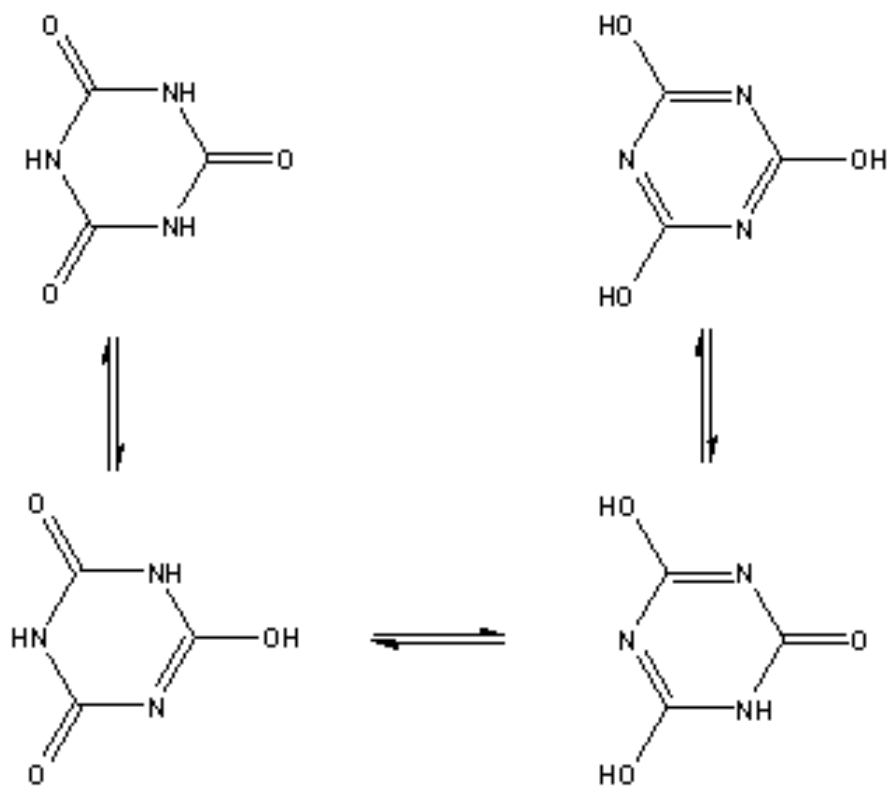


Abbildung 3: Strukturformel von Cyanursäure und ihren Tautomeren [U.S.FDA, 2007]

Cyanursäure ($C_3H_3N_3O_3$, 1,3,5-Triazin-2,4,6-triol) ist mit einer oralen LD_{50} von 7700 mg/kg KG als sehr gering akut toxisch bei Säugetieren eingestuft [OECD, 1999]. Augen- oder Hautkontakt löst eine Reizwirkung aus [U.S.FDA, 2007]. Der NOAEL liegt bei 150 mg/kg KG/Tag [OECD, 1999].

Nach der Aufnahme wird Cyanursäure schnell absorbiert und anschließend unmetabolisiert mit dem Urin ausgeschieden [EFSA, 2007; WHO, 2008b]. Infolge einer kurzzeitigen Exposition werden Nierenfunktionen nicht beeinflusst [Puschner et al., 2007]. Aber subchronische und chronische Studien haben gezeigt, dass eine Reihe von renalen Erkrankungen vielleicht aufgrund der Cyanursäurekristalle in den Nierentubuli zu tragen kommen, z.B. Hyperplasie oder Nekrose der Epithelien, Gewebeschäden, Diurese, Fibrose und Blasensteine [OECD 1999; Dobson et al., 2008]. Nach Angaben der EFSA [2007] ist Natriumcyanurat, eine in Cyanursäure umwandelbare Substanz, nicht teratogen, nicht genotoxisch, und auch nicht kanzerogen.

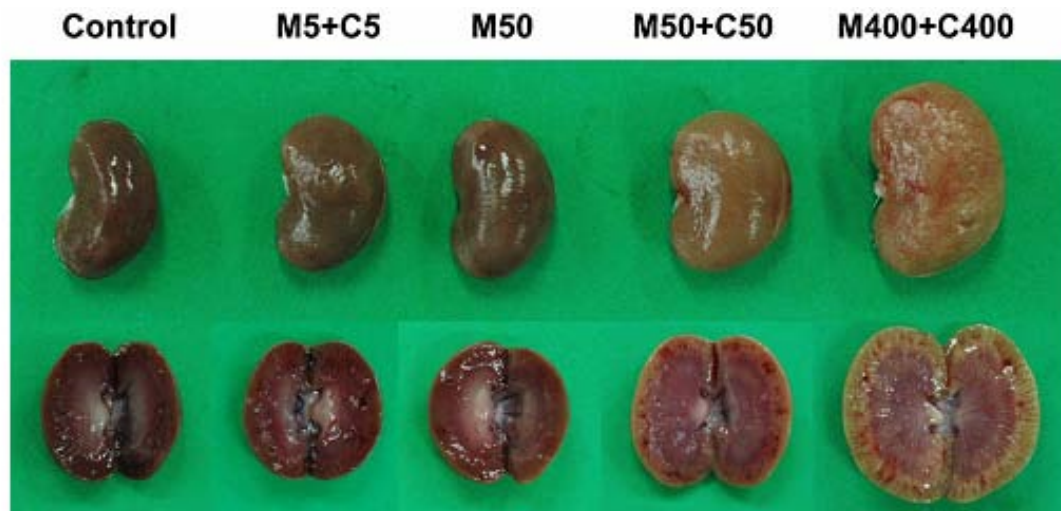
2.4.2 Melamin und Cyanursäure

Bei dem Tierfutterskandal 2007 um MARCs kamen über tausend Tiere ums Leben. Dafür verantwortlich war vor allem die Kombination von Cyanursäure und Melamin [Puschner et al., 2007; Dobson et al., 2008; Reimschuessel et al., 2008].

Eine parallele Zufuhr dieser beiden Stoffe verändert einerseits die toxikokinetischen Eigenschaften gegenseitig, andererseits werden die renalen toxischen Effekte erheblich verstärkt [Pang et al., 2011; Park et al., 2011].

In einem 3-tägigen Fütterungsversuch an Ratten wurden schwere Nierenschäden identifiziert [Park et al., 2011]. In Abb. 4 sieht man, dass bereits eine Mischung von jeweils 50 mg/kg KG eine deutliche Beeinträchtigung der Nieren binnen kurzem verursachen kann, wobei der NOAEL für Melamin von 63 mg/kg KG bzw. für Cyanursäure von 150 mg/kg KG nicht überschritten wurden.

Je höher die Dosis, umso schlimmer wird der Schaden [Puschner et al., 2007]. Histopathologische Untersuchungen entdeckten braune Kristalle in den distalen Tubuli und Sammelrohren, Hypereosinophilie, Schwellung und Verblässung der Nierentubuli usw. [Thompson et al., 2008; Puschner et al., 2007; Park et al., 2011]. Bei einer hohen Kombinationsdosis gab es zusätzlich Kristalle in degenerierten Glomeruli [Park et al., 2011].



- Control:** 1% Carboxymethylcellulose
- M5+C5:** 5mg/kg Melamin+5mg/kg Cyanursäure
- M50:** 50mg/kg Melamin
- M50+C50:** 50mg/kg Melamin+50mg/kg Cyanursäure
- M400+C400:** 400mg/kg Melamin+400mg/kg Cyanursäure

Abbildung 4: Nierenveränderungen bei Ratten in einem oralen 3-Tage-Fütterungsversuch [Park et al., 2011]

Trotz einer Senkung der Dosis auf je 32 mg/kg KG, ist ein akutes Nierenversagen bei Katzen zu beobachten [Puschner et al., 2007]. Für frisch abgestillte Schweine wird ein NOAEL in Bezug auf 1:1 Melamin-Cyanursäure-Gemisch von je 1 mg/kg KG/Tag, oder anders formuliert, je 25 ppm in Trockenfutter geschätzt [Stine et al., 2011].

Bei exponierten Haustieren traten 2007 Erscheinungen wie Erbrechen, Lethargie, Polyurie, Appetitlosigkeit, Depression, Azotämie, Urämie und Polydipsie auf [Cianciolo et al., 2008; Puschner et al., 2007; Brown et al., 2007]. Nierenentzündung, Tubulusschaden, Kristallurie, Steine und Kristalle im Harntrakt sowie akutes Nierenversagen wurden medizinisch festgestellt [Cornell, 2007; Puschner et al., 2007; Dobson et al., 2008; Brown et al., 2007].

Melamin sowie Cyanursäure wurden in der Niere der betroffenen Tiere gefunden und Studien haben festgestellt, dass die Kristalle aus diesen zwei Substanzen zusammengesetzt waren [Reimschuessel et al., 2008; Dobson et al., 2008]. Sie sind durch Wasserstoffbrückenbindung aneinander gebunden, wodurch ein unlöslicher Komplex mit Gitterstruktur entsteht [Dobson et al., 2008]. Der Komplex lagert sich in den Nierentubuli ab und übt die Kristallbildung aus [Dobson et al., 2008]. Die Kristalle sind meistens fächerartig, rund bis amorph und mit einer rauen Oberfläche gestaltet [Thompson et al., 2008]. Sind sie reichlich vorhanden oder ausreichend groß, um die tubuläre Strömung zu blockieren, entsteht ein akutes Nierenversagen [Dobson et al., 2008; Reimschuessel et al., 2008].

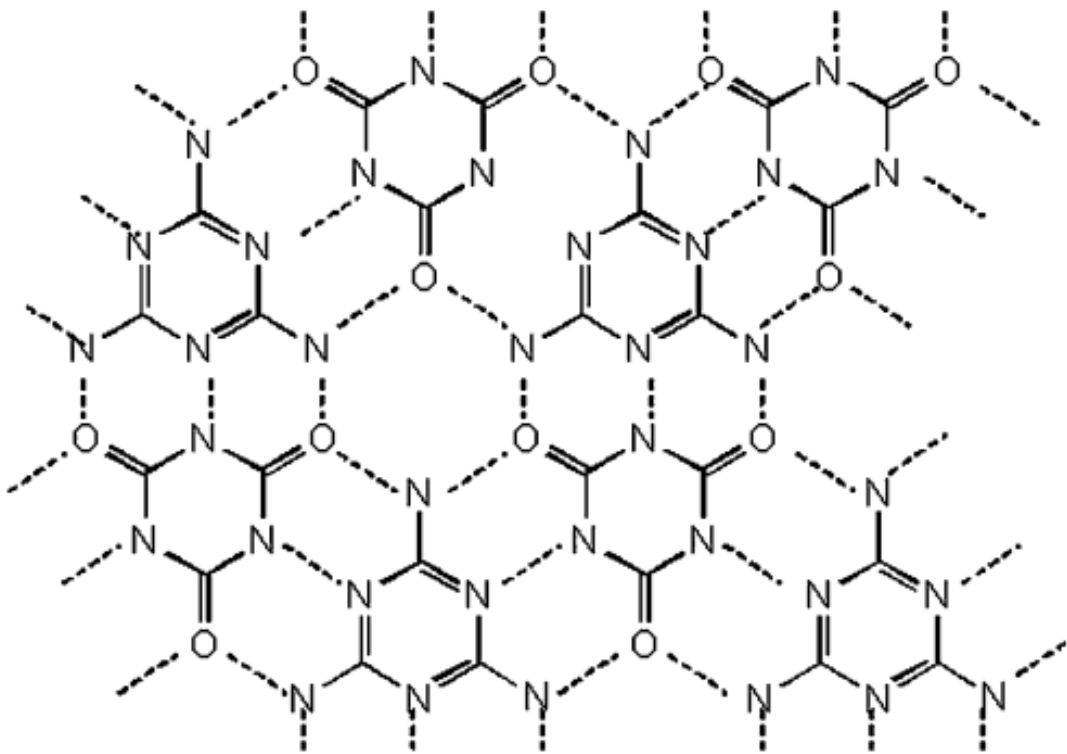


Abbildung 5: Strukturformel des Melamin-Cyanursäure-Komplexes [Dobson et al., 2008]

Deswegen kann eine Kombination von allen vier MARCs auch in Kristallen in Nephronen, renalen Beschädigungen und dem Auftreten eines akuten Nierenversagens resultieren [Dobson et al., 2008].

Außer der Vermehrung und Verschlechterung von Krankheitsbildern im Harnsystem kann es durch eine gleichzeitige Aufnahme von hochdosiertem Melamin und Cyanursäure zu Veränderungen der Expression bestimmter Gene kommen [Camacho et al., 2011].

Ferner evaluierten Wang et al. [2010] die Zytotoxizität des Melamin-Cyanursäure-Komplexes mit Hilfe der menschlichen Erythrozyten als *In-vitro*-Modell. Angesichts der Unlöslichkeit des Komplexes kann er Membranschäden auslösen, die Enzymaktivität hemmen und Hämolyse der Erythrozyten induzieren, obwohl Melamin oder Cyanursäure getrennt keine Auswirkung darauf haben [Wang et al., 2010].

Bei Laborversuchen an Säugetieren befinden sich Melamin-Cyanursäure-assoziierte Kristalle durchwegs nur innerhalb des Harntrakts. Aber Pirarat et al. [2012] hatten bei Froschwelsen (*Clarius batrachus*) Kristalle auch in Milz, Leber, Herz und Stannius-Korpuskeln detektiert. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Forschung an MARCs weitergeführt werden sollte. Besonders bei Wassertieren sollte augenmerk auf Metabolismus und Biotransformation von Melamin und Cyanursäure gelegt werden [Pirarat et al., 2012].

2.4.3 Ammelin

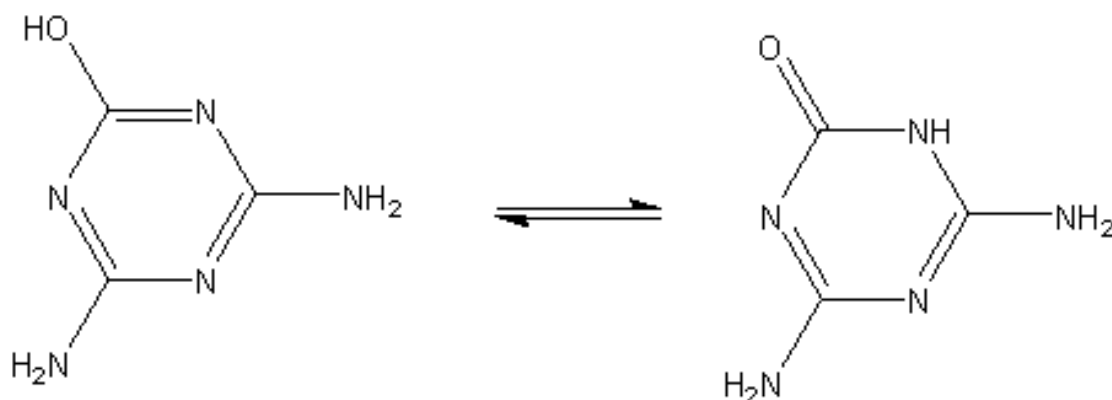


Abbildung 6: Strukturformel von Ammelin und seinem Tautomer
[U.S.FDA, 2007]

Ammelin ($C_3H_5N_5O$, 4,6-Diamino-2-hydroxy-1,3,5-triazin), ein Produkt der Melaminhydrolyse, ist weiß und pulverförmig unter Raumbedingungen.

Über seine Toxizität sind kaum Daten an Menschen oder Tieren vorhanden [EFSA, 2007]. Dobson et al. [2008] studierten die akute Toxizität von Ammelin und waren überzeugt, dass Ammelin kein zytotoxisches Potential auf Nierengewebe hat. Die *In-vivo*-Studie an Ratten durch Sondenfütterung mit Ammelinkonzentrationen von 10, 30 oder 100 mg/kg KG zeigte keine Veränderungen der renalen Parameter; demzufolge gilt Ammelin als nicht toxisch [Dobson et al., 2008].

2.4.4 Ammelid

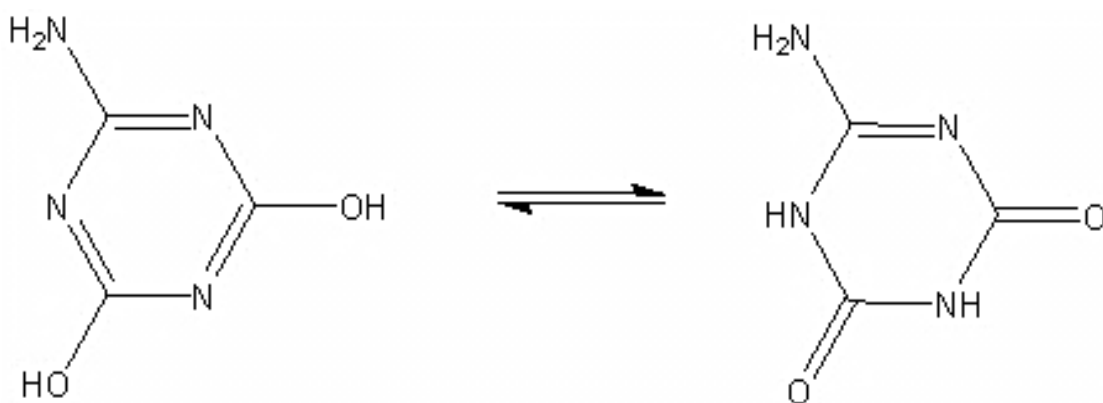


Abbildung 7: Strukturformel von Ammelid und seinem Tautomer
[U.S.FDA, 2007]

Ammelid ($C_3H_4N_4O_2$, 6-Amino-2,4-dihydroxy-1,3,5-triazin) ist wie Ammelin schwer wasserlöslich. Es gibt auch hier unzureichende Toxizitätsforschungen an Menschen und Tieren. Bei Ratten ist es weder zytotoxisch noch im Stande, renale Toxizität hervorzurufen [Dobson et al., 2008].

2.5 Nachweismethode

Die Skandale um Melamin haben uns beigebracht, dass gegenwärtig üblich verwendete Proteinbestimmungsmethoden wie Kjeldahl oder Dumas nicht zur Entdeckung und Quantifizierung der MARCs befähigen. Da sie alle Stickstoffquellen erfassen, egal ob die aus Protein stammen oder nicht, sind solche Verfahren verfälschungsanfällig. Spezifischere und empfindlichere Methoden werden gefordert.

Die U.S.FDA und viele Mitgliedsländer der EU haben im Jahr 2007 Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) benutzt, um MARCs in Weizengluten, Maisgluten, Sojaprotein, Reisprotein und verschmutzten Tierfuttermitteln zu überprüfen [EFSA, 2007].

Eine weitere Alternative für gleichzeitige Detektion aller vier MARCs stellt die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit Diodenarray-Detektor dar [Ehling et al., 2007; Muniz-Valencia et al. 2008]. Die Nachweisgrenze gilt für Cyanursäure von 90 µg/g bzw. für Melamin, Ammelin und Ammelid von 5 µg/g in Weizenmehl [Ehling et al., 2007]. Ihre Einsatzgebiete sind vor allem Weizen-, Mais- und Reismehl inklusive Reisproteinkonzentrate [Ehling et al., 2007; Muniz-Valencia et al. 2008].

Mit ELISA lässt sich die Existenz des Melamins in z.B. Milchprodukten einschließlich Milchpulver rasch erkennen, aber es liefert keine Information über Cyanursäure, Ammelin und Ammelid [Romer, 2008].

Flüssigchromatographie gekoppelt mit Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS) dient der Eruierung von Melamin und Cyanursäure nicht nur in Milchnahrung, sondern auch in Tieren und Pflanzen [Andersen et al., 2008; Filigenzi et al., 2008; Karbiwnyk et al., 2009; Sancho et al., 2005].

Es gibt natürlich noch andere Nachweisverfahren für MARCs. Je nach ihren Charakteristiken und Besonderheiten werden dafür geeignete Proben analysiert.

2.6 Maßnahmen und Prävention

Durch die enge Zusammenarbeit von Regierung und Krankenhäusern sind fast alle exponierten Kinder nach entsprechender Behandlung wieder gesund [MoH, 2008]. Trotzdem darf man die Toxizität von Melamin und ihren Analogen bei Menschen nicht unterschätzen.

Säuglinge, für die Milchpulver eine wichtige Ernährungsquelle ist, haben grundsätzlich ein erhöhtes Risiko. Pädiater schlagen eine regelmäßige und ausreichende Wasserversorgung vor, um die Ausscheidung der Kristalle zu erleichtern und das Risiko an Folgeerkrankungen zu reduzieren [Wong und Chiu, 2008]. Zudem ist Stillen empfehlenswert, um eine direkte Exposition möglichst zu vermeiden.

Die WHO [2008a] empfiehlt eine tolerierte Tagesdosis (TDI) von 0.2 mg/kg KG/Tag für Melamin alleine. Berücksichtigt werden auch Risikogruppen wie stillende Mütter, Schwangere, Kleinkinder und Säuglinge. Die TDI für Cyanursäure beträgt 1.5 mg/kg KG/Tag, während die Kalkulation für Ammelin und Ammelid nicht machbar ist [WHO, 2008a]. Im Rahmen eines kombinierten Verzehrs von MARCs wird die TDI von 0.5 mg/kg KG/Tag als Gesamtsumme ausgesprochen [EFSA, 2007].

In der Lebensmittelproduktion muss man verantwortungsbewusst sein und die Verordnung über obere Grenzwerte für Melamin einhalten. 1 mg/kg in Säuglingsmilchpulver, 0.15 mg/kg in flüssiger Milch sowie 2.5 mg/kg in restlichen Nahrungsmitteln und Tierfutter dürfen nicht überschritten werden [WHO, 2012].

Außer der Verbesserung des Lebensmittelsicherheitssystems ist die Beschränkung des industriell eingesetzten Melamingehalts auch für die Prävention der Melaminverunreinigung von ernsthafter Bedeutung.

3 Di-2-ethylhexylphthalat (DEHP)

3.1 Vorkommen und Verwendung

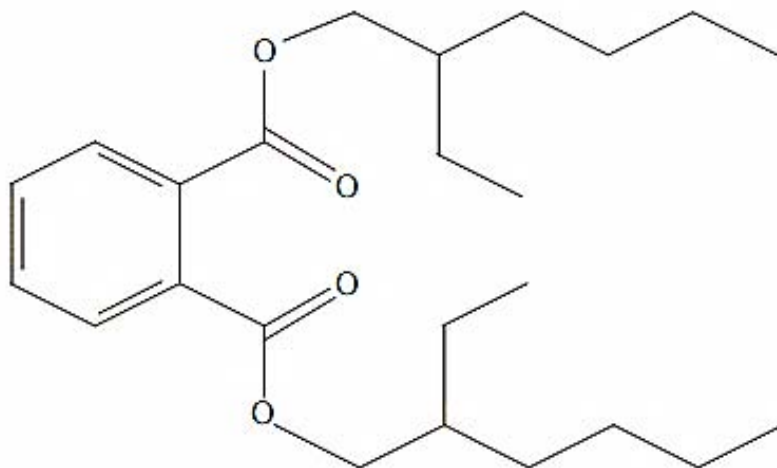


Abbildung 8: Strukturformel von DEHP [Howdeshell et al., 2008]

DEHP ($C_{24}H_{38}O_4$) nennt man auch Bis(2-ethylhexyl)phthalat oder Dioctylphthalat (DOP). Es ist weder flüchtig noch wasserlöslich. Diese geruchlose und farblose Flüssigkeit ist eine typische organische Verbindung von der Gruppe der Phthalatsäureester (PAE).

In der Industrie wird DEHP am häufigsten als Weichmacher für die Erzeugung des Polyvinylchlorids (PVC), ein sehr weit verbreiteter Kunststoff, verwendet [WHO, 2003]. Der Einsatz von DEHP macht es elastisch, dauerhaft und formbar, sowie passend für weitere Verarbeitung [Zhou et al., 2011]. Damit kommt DEHP in vielen aus Weich-PVC bestehenden Produkten vor. Mögliche Quellen sind Wohnungseinrichtungen, Baumaterialien, Spielzeug, Kabelisolierungen, Bekleidung, Lebensmittelverpackungen, Lacke und kosmetische Produkte [EFSA, 2005; Koniecki et al., 2011; Rudel et al., 2011; Yen et al., 2011].

DEHP ist auch im Medizinbereich verbreitet, z.B. in Blutbeuteln, Infusionsschläuchen, Handschuhen, Kathetern und gastrointestinalen Sonden [Latini et al., 2010; Von Rettberg et al., 2009].

3.2 Exposition des Menschen

3.2.1 *DEHP-Skandal in Taiwan*

Im Jahr 2011 erlangte DEHP in Taiwan Bekanntheit wie noch nie zuvor, denn es wurde in Getränken und Lebensmitteln in überhöhter Menge entdeckt. Als Auslöser dieses Lebensmittelskandals diente ein probiotisches Supplement, in dem zufällig 600 ppm DEHP gefunden wurden [Wu et al., 2012]. Das war jedoch kein Einzelfall. Die kontaminierten Produkte umfassten eine große Anzahl von Lebensmitteln und Getränken wie Marmelade, Joghurtpulver, Backwaren, Fruchtsäfte, Energie Drinks und Bubble Tea. Allerdings beinhalteten Nahrungsergänzungsmittel die höchsten Mengen [Wu et al., 2012].

Dafür schuldig waren die Emulgatoren, in denen preisgünstiges DEHP zugemischt wurde [Wu et al., 2012; Yen et al., 2011; Zhou et al., 2011]. Es ging hier um einen widerrechtlichen Gebrauch von DEHP, um Palmöl zu ersetzen und Herstellungskosten zu sparen [Zhou et al., 2011]. Die mit DEHP verseuchten Emulgatoren besaßen ein besseres Aussehen und eine längere Haltbarkeit [Taipei Times, 2011]. Sie wurden an unterschiedlichen Lebensmittelunternehmen weiterverkauft. Deshalb wurden sämtliche mit diesen Emulgatoren erzeugte Produkte durch DEHP verunreinigt.

Die Behörden in Taiwan überprüften sofort in Frage kommende Produkte. Bis Ende Mai 2011 betrug das Gewicht aller zurückgerufenen Produkte bereits mehr als 20 Tonnen [Wu et al., 2012]. Fast 1000 Produktsorte und über 300 Unternehmen waren betroffen [Wu et al., 2012]. Noch katastrophaler war der Fakt, dass DEHP schon seit 20 Jahren so illegal benutzt wurde, aber nie detektiert wurde [Taipei Times, 2011].

Infolge des DEHP-Skandals hatten das Festland China, Hongkong, Südkorea und viele andere asiatische Länder eine Importsperrung gefordert. Ab August

2011 befanden sich keine kontaminierten Lebensmittel oder Getränke mehr auf taiwanesischem Markt.

3.2.2 Umweltbedingte Exposition

DEHP gehört zu den meist auftretenden Umweltkontaminanten. Die Moleküle von DEHP und PVC-Kunststoffen sind nicht kovalent miteinander verknüpft, sondern durch dipolare oder Van-der-Waals-Wechselwirkungen [Fromme et al., 2004; Gao et al., 2011]. Sie sind relativ weniger anziehend als chemische Bindungen, so kann DEHP trotz der geringen Flüchtigkeit durch Emission, Auswaschen oder Verdampfen in die Luft, in die Niederschläge, auf die Erde und in Gewässer übergehen [Gao et al., 2011; WHO, 2003]. Dadurch kommt DEHP in der Umwelt und Nahrungskette vor. Menschen werden täglich indirekt exponiert.

Je nach geographischer Lage variieren die Expositionsmengen [Guo und Kannan, 2011]. Im Allgemeinen sind Kinder empfindlicher und stärker mit DEHP belastet [Wittassek et al., 2011; Wormuth et al., 2006].

Hausstaub und Innenraumluft stellen eine bedeutungsvolle Expositionsquelle dar, während DEHP im Freien nur geringfügig zu finden ist [Fromme et al., 2004; Sathyanarayana, 2008]. In der Studie von Fromme et al. [2004] machte die geschätzte DEHP-Exposition durch Hausstaub 25% der Gesamtmenge bei deutschen Kleinkindern aus. In den USA wurde der Anteil des im Staub befindlichen DEHP von 10–58% bzw. in China von 2-5% angegeben, bezogen auf verschiedene Altersgruppen [Guo und Kannan, 2011]. DEHP im Hausstaub und in der Innenraumluft wird hauptsächlich oral aufgenommen, ein kleiner Teil erfolgt durch Einatmen und Hautabsorption [Guo und Kannan, 2011; Sathyanarayana, 2008].

DEHP reicht sich auch im Trinkwasser an. In Shanghai liegt der DEHP-Level bei 0.472 µg/L [Zhou et al., 2011]. Verglichen mit der geschätzten Gesamtaufnahme von 5 µg/kg KG/Tag in China, ist die DEHP-Exposition im

Trinkwasser sowohl mengenmäßig als auch verhältnismäßig limitiert und unwesentlich [Fromme et al., 2004; Guo et al., 2011].

3.2.3 Exposition durch Nahrungs- und Verbrauchsprodukte

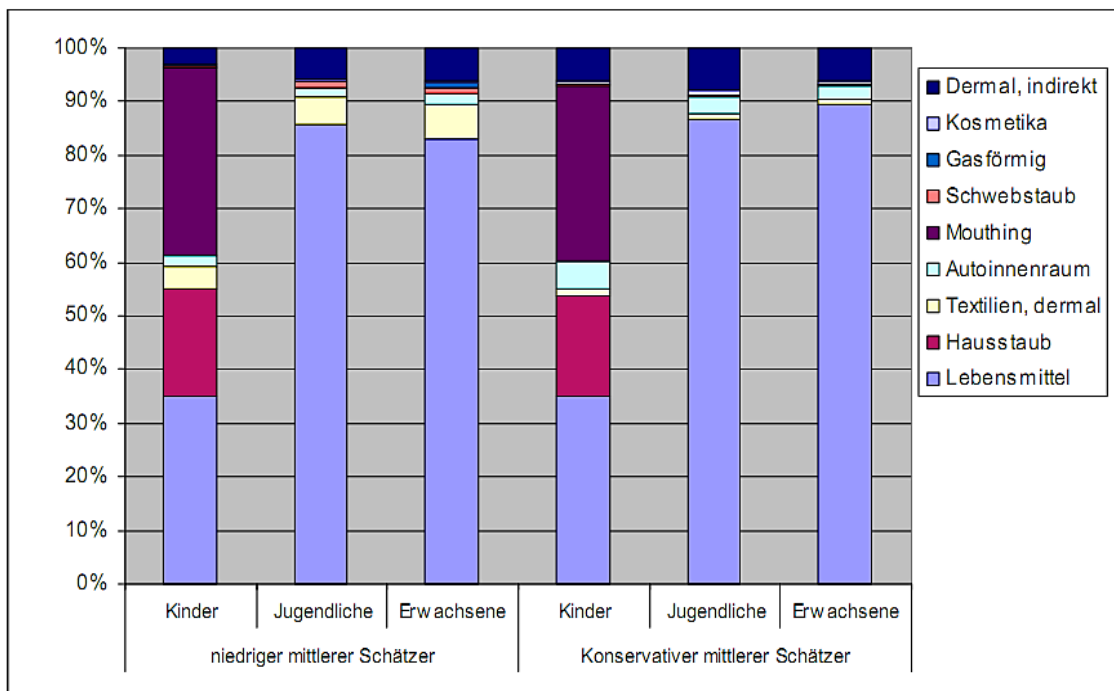


Abbildung 9: Anteile der DEHP-Quellen an der Gesamtexposition der deutschen Bevölkerung [Conrad und Heinemeyer, 2012]

Die Abb. 9 zeigt, dass der Verzehr von DEHP belasteten Lebensmitteln eine dominante Rolle in der Gesamtexposition in Deutschland spielt. Die Aussage über Nahrungsverzehr als Hauptexpositionsquelle lässt sich wissenschaftlich beweisen [Guo und Kannan, 2011; Wittassek et al., 2011; Wormuth et al., 2006]. Der Prozentsatz des Lebensmittelverzehrs an der Gesamtbelastung nimmt mit dem Alter zu [Guo und Kannan, 2011; Wormuth et al., 2006]. In Europa sind bei Kindern unter 3 Jahren die Hälfte der Expositionsmenge auf Nahrungszufuhr zurückzuführen, und bei der übrigen Bevölkerung sogar über 90% [Wormuth et al., 2006].

Der wichtigste Kontaminationspfad für Lebensmittel ist die Berührung mit DEHP enthaltenden Stoffen, vornehmlich die Verpackungsmaterialien [EFSA, 2005].

Hitze verstärkt die Migration des DEHP in die Nahrung [Chen et al., 2008]. Isst man nur frisch zubereitete Nahrungsmittel ohne PVC-Verpackungen, ist eine Abnahme der DEHP-Exposition möglich [Rudel et al., 2011].

Bezüglich der Verbraucherprodukte sind vor allem Kosmetika, Pflegeprodukte und Spielzeug nennenswert. Dabei ist die dermale Exposition nicht zu übersehen [Koniecki et al., 2011]. Mit Spielzeug oder Babyzubehör werden Kinder nicht nur dermal sondern auch oral gegenüber DEHP exponiert. Durch das Einführen von Spielwaren in den Mund kann ein zusätzlicher auffallender Beitrag von 8-9% zur Gesamtexposition bei Säuglingen und Kleinkindern erzielt werden [Wormuth et al., 2006].

3.2.4 Exposition durch Migration von Medizinprodukten

Einen besonderen Blick werfen wir auf die bedenkliche Exposition durch DEHP-haltige Medizinprodukte, in welchen der Gewichtsanteil des DEHP von 20-40% schwankt [Sathyanarayana, 2008]. Bei Anwendung dieser Produkte, insbesondere bei Kontakt mit lipophiler Lösung oder Blut, kann DEHP heraus migrieren und auf Patienten übertragen werden [Latini et al., 2010; Von Rettberg et al., 2009]. Die Migration erfolgt größtenteils innerhalb der ersten 24 Stunden [Loff et al., 2002].

Wärme begünstigt die Auslösung von DEHP und erhöht das Risiko einer intravenösen Exposition [Loff et al., 2002; Sathyanarayana, 2008]. Neben der Temperatur ist die Stoffwanderung auch von DEHP-Gehalt und Degradationsgrad der Medizinprodukte sowie Kontaktdauer oder Schüttelungsstärke beim Umgang mit einer Lösung abhängig [Latini et al., 2010; Loff et al., 2002].

Studien haben nachgewiesen, dass Therapieverfahren wie kardiovaskuläre Operation, Blutaustauschtransfusion und extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) die DEHP-Exposition von Patienten signifikant steigern [Rais-Bahrami et al., 2004]. Bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit totaler parenteraler

Ernährung (TPN) kann die Kombination von mehreren Medizinprodukten eine ausgeprägt hohe Expositionsmenge bis zu 10 mg/kg KG/Tag hervorrufen [Loff et al., 2000].

3.3 Toxikologie von DEHP

3.3.1 *Toxikokinetik bei Menschen*

Wird DEHP oral zugeführt, folgt eine schnelle und leichte gastrointestinale Absorption [EBCECB, 2008]. Wird es dermal aufgenommen, fällt die Absorptionsrate deutlich ab [NICNAS, 2010]. Bei inhaliertem DEHP steht die Lunge als Hauptabsorptionsorgan der Atemwege zur Verfügung [ECHA, 2012].

Durch den Blutkreislauf wird DEHP in vielen Organen wie z.B. Magen-Darm-Trakt, Lunge, Leber und Nieren sowie Fettgewebe abgegeben; ebenfalls kann es die Plazentaschranke durchdringen und in den Fötus transportiert werden [Latini et al., 2003; Von Rettberg et al., 2009; Zhang et al., 2003].

Der Metabolismus kann in drei Phasen gegliedert werden [Yen et al., 2011]. In der ersten Phase bevorzugt DEHP eine enzymatische Hydrolyse, wodurch die primären Metabolite 2-Ethylhexanol und Mono-2-ethylhexylphthalat (MEHP) entstehen [ECB, 2008]. Anschließende Prozesse wie Oxidation und Hydroxylierung in der zweiten Phase bauen MEHP zu sekundären Metaboliten um [Koch et al., 2004]. Insgesamt gibt es mehr als 10 DEHP-Metaboliten bei Menschen. Die Hauptmetaboliten sind MEHP, Mono-2-ethyl-5-oxohexylphthalat (MEOHP), Mono-2-ethyl-5-hydroxyhexylphthalat (MEHHP), Mono-2-ethyl-5-carboxypentylphthalat (MECPP) und Mono-2-carboxymethylhexylphthalat (MCMHP) [Koch et al., 2005]. Die dritte Phase des Metabolismus besteht aus Modifikationen, bei denen DEHP-Metabolite weiter in hydrophile Glukuronid-Konjugate umgewandelt werden, um die Ausscheidung mit dem Urin zu fördern [WHO, 2003; Yen et al., 2011].

Die Elimination des DEHP verläuft zum größten Teil über den Urin [Koch et al., 2005]. 24 Stunden nach oraler Verabreichung hatten Koch et al. [2005] zwei Drittel des DEHP in Form der oben genannten Hauptmetaboliten im Urin des Teilnehmers aufgespürt und einen Tag später stieg die Zahl auf 75%. Ein kleiner Teil von DEHP wird mit dem Fäzes ausgeschieden oder in die Muttermilch sekretiert [Fromme et al., 2011; Wormuth et al., 2006].

DEHP reichert sich generell im Körper nicht an, aber eine geringe Menge kann in Fettgewebe gespeichert werden [Shaz et al., 2011]. In Anbetracht der langen Halbwertszeit von sekundären Metaboliten ist die Anreicherung des DEHP noch diskutabel [Koch et al., 2006].

3.3.2 Akute Toxizität

Die akute Toxizität von DEHP wird mit einer oralen LD₅₀ über 20 g/kg KG bei Ratten und über 10 g/kg KG bei Mäusen als gering angesehen [ECB, 2008]. Laut der Angabe von Gesundheitsbehörden Australiens wirkt DEHP-Applikation durch Einatmen oder über die Haut auch gering akut toxisch, jedoch bei intravenöser Aufnahme genügen bereits 200 mg/kg KG um die LD₅₀ bei Ratten zu erreichen [NICNAS, 2010]. Bei Augen- oder Hautkontakt kann DEHP schwach reizend sein, aber es löst keine Ätzreaktion oder Hautsensibilisierung aus [ECB, 2008].

3.3.3 Kurzzeit- und Langzeitexpositionsstudien

Hepatotoxizität

Die Leber ist eines der labilsten Organe gegen DEHP-Toxizität, wobei vor allem Proliferation von Peroxisomen, Hyperplasie der Leberzellen und Hepatomegalie verursacht werden können [ECB, 2008; ECHA, 2012]. Der NOAEL für die Hepatotoxizität beträgt 28.9 mg/kg/KG/Tag [ECHA, 2012].

Kim et al. [2010] fütterten Ratten mit einer oralen Dosis von 500 mg/kg/Tag DEHP für 28 Tage und hatten die Lebergewichtserhöhung schon nach einer Woche bemerkt. Durch einen histopathologischen Test der Leber ließen sich Bildung von Vakuolen, Zellschwellung, Hepatozytenproliferation, Fettdegeneration sowie Nekrose erkennen [Kim et al., 2010]. Dieselben Ergebnisse hatten Chen et al. [2012] bei Mäusen erhalten.

Bei DEHP-exponierten Tieren wurde zusätzlich eine signifikante Senkung der Superoxid-Dismutase sowie eine Steigerung von Malondialdehyd und Wasserstoffperoxid eruiert, was einen Rückschluss auf oxidative Schäden durch Lipidperoxidation erlaubte [Chen et al., 2012]. Zudem wurden der Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor-alpha (PPAR α), Cytochrom 2B1 (CYP2B1), der konstitutive Androstan-Rezeptor (CAR) und der Pregnan-X-Rezeptor (PXR) in der Leber vermehrt exprimiert [Kim et al., 2010].

Es wird angenommen, dass die Effekte vorwiegend über die Wirkung auf die PPAR α -Aktivität zustande kommen [Lapinskas et al., 2005; Rusyn et al., 2006; Ward et al., 1998]. PPAR α ist ein nukleärer Rezeptor, der als Transkriptionsfaktor die Genexpression und den Fettsäurestoffwechsel steuern kann [Rusyn et al., 2006]. DEHP und MEHP funktionieren als Peroxisom-Proliferator und aktivieren PPAR α durch Ligandenbindung [Lapinskas et al., 2005; Rusyn et al., 2006]. Als Folge wird die Expression PPAR α -ausgewählter Gene sowie Proteine inklusive Enzyme verändert [Lapinskas et al., 2005]. Anzahl und Aktivität der Peroxisomen werden intensiviert, Enzymfunktionen werden beeinflusst, Organellen wie das Endoplasmatische Retikulum und Mitochondrien ändern sich, und schließlich werden schädliche Effekte erzielt [WHO, 2003].

Es ist bekannt, dass PPAR- α mit Speziesunterschieden ausgestattet ist [Rusyn et al., 2006]. Im Vergleich mit Nagetieren gelten Menschen als nicht so empfindlich wie Ratten oder Mäuse [WHO, 2003].

DEHP kann jedoch unabhängig von PPAR- α auf die Leber wirken. Eveillard et al. [2009] haben weitere Mechanismen über nukleäre Rezeptoren CAR, PXR und Rev-erb α ermittelt, die eine wichtige Rolle im Stoffwechsel von Lipiden, Kohlenhydraten, Aminosäuren und Energie spielen. Als Nachweis dient die Induktion von Zielgenen von CAR und PXR durch DEHP. So wurde eine DEHP-induzierte Zunahme der Expression von CYP 2b10 und CYP 3a11 festgestellt. Rev-erb α ist an der Regulierung der Hämsynthese beteiligt und wird auch durch DEHP-Exposition überexprimiert [Eveillard et al., 2009].

Nephrotoxizität

Nach Angaben der European Chemicals Agency (ECHA) [2012] sind unterhalb des kleinsten NOAEL von 28.9 mg/kg/KG/Tag keine nephrotoxischen Folgen von DEHP zu erwarten. Wird der Grenzwert überschritten, treten Nierenschäden auf. Flecken bilden sich in Tubuluszellen, die Größe und das Gewicht der Niere nehmen zu, Nierenpapillen verkalken und auch chronische Nierenentzündung kann auftreten [ECB, 2008; NICNAS, 2010].

Das Wirkprinzip der Nephrotoxizität ist teilweise noch offen. David et al. [2000] vermuteten, dass peroxisomale Proliferation für viele Nierenveränderungen verantwortlich war, während Ward et al. [1998] einerseits die Ansicht des PPAR α -beteiligten Wirkmechanismus unterstützten, aber andererseits auch DEHP-bedingte Nierenschäden in PPAR α -inaktiven (PPAR α -Null) Mäusen entdeckten. Außerdem taucht Glomerulonephritis bei PPAR α -Null-Mäusen nach DEHP-Verabreichung sogar häufiger auf als bei Wildtyp-Mäusen [Kamijo et al., 2007]. Das bedeutet, dass DEHP nicht nur in Anwesenheit sondern auch in Abwesenheit von PPAR α renale Beeinträchtigungen herbeiführen kann [Kamijo et al., 2007; Ward et al., 1998].

Kardiotoxizität

DEHP und MEHP können schädlich auf das Herzsystem wirken, indem sie Herzrhythmus- und Zellstoffwechselstörungen verursachen [Barry et al., 1989; Posnack et al., 2012].

In-vitro-Experimente an Herzmuskelzellen der neugeborenen Ratten zeigten, dass DEHP in klinisch relevanter Dosis zur Veränderung des synchronen Schlagrhythmus, Verzögerung der elektrischen Erregungsleitung, Entkopplung des kardialen Synzytiums sowie Beeinträchtigung der Expression von mRNA und Gap-Junction-Protein Connexin-43 führte [Gillum et al., 2009; Posnack et al., 2011].

Neurotoxizität

Bei intraperitonealer Applikation kann DEHP schon in geringen Mengen, wie es in Blutbeuteln vorliegt, die Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ herabsetzen, die Konzentration des intrazellulären Ca^{2+} steigern und die Degeneration des Gehirns bei Ratten bewirken [Dhanya et al., 2003].

In der Studie von Zhou et al. [2012] wurde Mäusen täglich DEHP per Magensonde verabreicht und deren geistiges Leistungsvermögen protokolliert. Als Ergebnis nahm die Merk- und Lernfähigkeit dosisabhängig ab, nebenbei war die emotionale Beherrschung zurückgegangen und viele Mäuse litten unter Depression [Zhou et al., 2012]. Analyse der Gehirngewebe ergab erhöhte Spiegel von Sauerstoffradikalen und Malondialdehyd, was auf oxidative Schäden im Gehirn hindeutet [Zhou et al., 2012].

Respiratorische Toxizität

DEHP ist fähig, sowohl allergische Erscheinungen zu stimulieren als auch Immunreaktionen zu ermöglichen [Choi et al., 2010; Larsen und Nielsen, 2009]. DEHP im Hausstaub steht im Zusammenhang mit der Verstärkung von asthmatischen Problemen bei Kindern [Bornehag et al., 2004].

Bei gegenüber Ovalbumin allergischen Ratten kann eine kombinierte Aufnahme mit DEHP zur Luftwegshypersensitivität und zu funktionellen Lungenschäden beitragen [Guo et al., 2012]. Nach 3-stündigem Einatmen von niedrig DEHP-haltigem Hausstaub setzt bei Erwachsenen mit Hausstaubmilbenallergie eine schleichende Entzündung ohne Anzeichen in der Nasenschleimhaut ein; hohe DEHP-Menge wie 2.09mg/g vermindern die Abwehrantwort des Körpers [Deutschle et al., 2008].

Ferner hatten Deutschle et al. [2008] Veränderungen der Cytokin-konzentrationen und Genexpression beobachtet. Viele Studien weisen darauf hin, dass DEHP und MEHP als Einflussfaktor für Immunzellen sowie Cytokine

fungieren und die Immunreaktionen durch Adjuvans-Effekt manipulieren [Bornehag und Nanberg, 2010]. Die Auswirkung hängt von der Expositions menge ab, wobei niedrige Konzentrationen zur Förderung neigen und hohe Konzentrationen zur Abschwächung [Deutschle et al., 2008; Guo et al., 2012]. Allerdings wird kaum eine Beeinflussung bei Gesunden, die keine Krankheitsgeschichte bezüglich allergischer Erkrankungen haben, nachgewiesen [Deutschle et al., 2008].

Thyroidale Toxizität

DEHP ist eine endokrin aktive Chemikalie und im Stande, gemeinsam mit den Metaboliten den Hormonhaushalt zu beeinflussen; neben den Sexualhormonen sind Thyroidhormone stark betroffen [Meeker et al., 2007; Shen et al., 2009].

DEHP steht in Verdacht eine Schilddrüs endysfunktion hervorzurufen [Gayathri et al., 2004]. Es wirkt antagonistisch an Thyroidhormonrezeptoren und kann deren Besetzung mit Schilddrüsenhormonen hemmen [Shen et al., 2009]. Weiters kann es auch auf den Natrium/Jodid-Cotransporter wirken und dadurch die Jodaufnahme mittels Follikelepithelzellen in der Schilddrüse begünstigen [Wenzel et al. 2005].

Meeker et al. [2007] hatten den Funktionsparameter der Schilddrüse von 408 männlichen Erwachsenen bestimmt und festgestellt, dass der MEHP-Spiegel im Urin umgekehrt mit dem Gesamt-Trijodthyronin (T_3)-Spiegel sowie dem ungebundenen Thyroxin (T_4)-Spiegel im Serum korrelierte. Die negative Assoziation der DEHP-Metaboliten bestand auch bei Thyreoglobulin bzw. Gesamt- T_4 in einer nachfolgenden Untersuchung [Meeker und Ferguson, 2011].

Hingegen wurde durch intravenöse DEHP-Exposition ein Anstieg von T_3 und T_4 im Serum der Ratten erzeugt [Gayathri et al., 2004]. Der Grund lag voraussichtlich in der Toxikokinetik infolge unterschiedlicher Expositionspfade [Meeker et al., 2007].

3.3.4 Kanzerogenität

In Tierversuchen an Ratten und Mäusen ist DEHP in hohen Dosierungen über einen längeren Zeitraum krebserzeugend [WHO, 2003]. Die Anhaltspunkte lieferte schon in den 80er Jahren eine zweijährige Studie, in der die orale DEHP-Zufuhr für das vermehrte Auftreten von Lebertumoren und des hepatozellulären Karzinoms verantwortlich gemacht wurde [NTP, 1982]. Die Aussage wird von aktuellen Studien bestätigt. Voss et al. [2005] verfütterten männlichen Ratten bis zu deren Tod täglich DEHP in Nahrungsmitteln. Sie beobachteten eine erhöhte Tumorrates in der Leber, vorzugsweise bei den Ratten, die mit der höchsten Dosis von 300 mg/kg KG/Tag belastet wurden. Je höher die aufgenommene DEHP-Menge war, desto wahrscheinlicher war es, dass die Tiere an einem hepatozellulären Adenom oder Karzinom erkrankten [Voss et al., 2005].

Der Grund des vermehrten Auftretens von Lebertumoren liegt vermutlich in der von PPAR α angeregten peroxisomalen Proliferation [EFSA, 2005]. Jedoch können andere Funktionsschemen nicht ausgeschlossen werden, seitdem auch eine erhöhte Inzidenz für hepatische Tumoren in PPAR α -Null-Mäusen gefunden wurde und das Ausmaß sogar stärker war als bei Wildtyp-Mäusen [Ito et al., 2007]. Die Ursache kann oxidativer Stress mit einhergehender Überexpression von Protoonkogenen und Hemmung der Apoptose sowie Beeinträchtigung des Zellzyklus sein [Ito et al., 2007; Takashima et al., 2008].

In der Studie von Voss et al. [2005] traten die Leydigzell-Tumoren in Hoden der Ratten auch dosisabhängig häufiger auf. Daneben wird in Langzeitstudien berichtet, dass DEHP das Azinuszell-Adenom des Pankreas und eine mononukleäre Zell-Leukämie bei Ratten induzieren kann [David et al., 2000; Moore, 1996]. In diesen Fällen sollten die Speziesunterschiede berücksichtigt werden und weitere Forschungen sind nötig, um die Wirkprinzipien tiefgründiger zu studieren um die Aussagekraft dieser Ergebnisse zu prüfen bzw. zu bestätigen.

Zwar ist die Empfindlichkeit der Menschen gegenüber PPAR α niedriger und es gibt keine Beweise für die Kanzerogenität von DEHP an Menschen, aber hinsichtlich der zahlreichen Hinweise aus Tierversuchen und noch unvollständigen Erkenntnissen über die Wirkprinzipien wird DEHP nach 11 Jahre wieder der Kategorie 2B als eine für den Menschen mögliche krebserzeugende Substanz zugeordnet [Grosse et al., 2011].

3.3.5 Genotoxizität

DEHP wird als nicht genotoxisch und nicht mutagen bewertet [ECB, 2008].

3.3.6 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Die Reproduktionstoxizität des DEHP durch nachteilige Effekte an Genitaltrakt und Endokrinsystem ist seit langem bekannt. Gemäß der EU-Verordnung Nr.143/2011 gehört DEHP als „fortpflanzungsgefährdend“ zur Kategorie 1B [REACH, 2011].

Betroffen sind vor allem männliche Geschlechtsorgane, wobei die Hoden am anfälligsten sind [ECB, 2008]. In Labortieren kann DEHP dosis- und zeitabhängig z.B. die Androgensekretion und Testosteronsynthese stören, die Proliferation der Leydigzellen stimulieren, Sertolizellen angreifen, die Anzahl und Qualität der Spermien verringern, testikuläre Schrumpfung verursachen sowie die Fortpflanzungsfähigkeit schädigen [Akingbemi et al., 2004; Ge et al., 2007; Heudorf et al., 2007]. Bei weiblichen Lebewesen ist es möglich, den Östruszyklus zu verlängern, die Aromataseexpression und die Östradiolsekretion zu vermindern, das Wachstum des Ovarialfollikels zu unterdrücken und sogar den Ausfall des Eisprungs herbeizuführen [Gupta et al., 2010].

In einer Querschnittsstudie an 36 gesunden volljährigen Bewohnern in Shanghai konnte gezeigt werden, dass die Spermaverflüssigungszeit positiv mit

dem in Spermien vorhandenen DEHP-Gehalt korrelierte, während das Spermavolumen negativ mit dem DEHP-Gehalt korrelierte [Zhang et al., 2003]. Mikroskopische Untersuchungen zeigten eine Vermehrung der fehlgeformten Spermien, was ebenso für die Beeinträchtigung der Spermienqualität durch DEHP-Belastung im Alltagsleben sprach [Zhang et al., 2003]. Huang et al. [2011] hatten herausgefunden, dass eine hohe Exposition am Arbeitsplatz zur Beweglichkeitsverzögerung und DNA-Schäden der Spermien führen konnte, indem die Gefahr für DNA-Fragmentierung und Denaturierung stieg. Zudem hatten Pan et al. [2006] die Konzentration der Sexualhormone im Blutserum getestet. Bei berufsbedingt DEHP-belasteten Fabrikarbeitern war der Serumspiegel von ungebundenem Testosteron eindeutig niedriger [Pan et al., 2006].

Besonders gefährdet sind Feten, Säuglinge und Kinder im Entwicklungsalter [Akingbemi et al., 2004; Wittassek et al., 2011]. Wird ein Muttertier in der Schwangerschaft und Stillzeit gegenüber DEHP exponiert, können schwere Folgen wie unerwünschter Fötusverlust, abgekürzte Schwangerschaftsdauer, reduziertes Geburtsgewicht, gestörte Knochen- und Organentwicklung beim Nachwuchs vorkommen [Heudorf et al., 2007; Latini et al., 2003]. Daher erregt die entwicklungstoxische Eigenschaft des DEHP immer mehr Besorgnis. Am häufigsten erforscht werden die histopathologischen und funktionellen Schädigungen des Genitaltrakts [Andrade et al., 2006; Grande et al., 2006; Song et al., 2006].

Bei neugeborenen männlichen Nagetieren beträgt der Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level (LOAEL) für Reproduktions- und Entwicklungstoxizität anhand der Versuchsergebnisse von Andrade et al. [2006] 5 mg/kg KG/Tag. Oberhalb dieses Grenzwertes ist Folgendes zu entdecken: Gewichtsverlust der Hoden und Samenblase, Verringerung der Spermienbildung, Veränderung der Gestalt der Leydigzellen und in hohen Dosen Zellvermehrung [Andrade et al., 2006; Song et al., 2006]. Der antiandrogene Charakter des DEHP kann sich auch in Beibehaltung der Brustwarze bei der Geburt, Verkürzung des Anogenitalabstands sowie Missbildungen wie Kryptorchismus, Hypospadie und

Nebenhodenfehlbildung äußern [Andrade et al., 2006; Foster, 2006]. Wu et al. [2009] sind der Meinung, dass die durch DEHP induzierte DNA-Methylierung neben der Hormonstörung ebenfalls für die Genitalschäden mitverantwortlich ist.

Diese schädlichen Effekte stehen in Verdacht, humanrelevant zu sein. Säuglinge, die pränatal gegenüber DEHP exponiert waren, wurden oft mit einem erniedrigten Gestationsalter geboren [Latini et al., 2003].

In einer Kohortenstudie an Buben hatte Swan [2008] über einen verminderten Anogenitalabstand und verkleinerte Penisgröße berichtet. Es wurde nachgewiesen, dass der Anogenitalabstand mit dem MEHP-, MEHHP- und MEOHP-Gehalt im Urin korrelierte (Tab. 1) bzw. die Penisbreite, gleich wie der Hodendeszendenz, in Zusammenhang steht mit dem MEHP-Gehalt (Tab. 2) [Swan, 2008]. Zudem kann das männliche Verhalten durch pränatale DEHP-Belastung beeinträchtigt werden [Swan et al., 2010].

Auch beim Weibchen wird die Entwicklungstoxizität diskutiert. Ding et al. [2010] gaben an, dass DEHP im Tierversuch fähig ist, geschlechtliche Unterentwicklung, Anomalie und angeborene Missbildungen wie Vaginalatresie hervorzurufen. Grande et al. [2006] verabreichten Ratten vom 6. Schwangerschaftstag bis zum 21. Laktationstag DEHP mit Sondenernährung. Bei weiblichen Neugeborenen beobachteten sie eine retardierte Vaginalöffnung sowie Anzeichen einer Verzögerung der ersten Brunst.

Anders als die Situation bei Exposition während der Schwangerschaft und Stillzeit, fanden die Vaginalöffnung und der erste Zyklus durch wiederholte Inhalation hochdosierter DEHP bei weiblichen Ratten im Alter von 3 Wochen verfrüht statt; demzufolge könnte eine präpubertäre DEHP-Exposition auch wesentliche Einflüsse auf die Geschlechtsreife haben [Ma et al., 2006]. Qiao et al. [2007] analysierten DEHP-Konzentrationen bei Mädchen in China mittels Gaschromatographie. Die Ergebnisse zeigten einen signifikant erhöhten DEHP-Spiegel im Durchschnitt bei frühreifen Mädchen, sowohl im Blutserum als auch

in Eierstock und Gebärmutter, was andeutet, dass DEHP-Belastung Frühreife bei Mädchen im Entwicklungsalter hervorrufen kann [Qiao et al., 2007].

Monoester Metaboliten	Koeffizient für $\log_{10}$ Metabolitenkonzentration	P-Wert für Koeffizient	%-Änderung des Anogenitalabstandes²
MEHP	-3.503	0.017	-4.4%
MEHHP	-4.977	0.002	-3.9%
MEOHP	-5.126	0.001	-4.5%

¹ Mixed Model für Berechnung der Perzentile von Alter und Gewicht

² Geschätzte Änderungen des Anogenitalabstandes durch Konzentrationserhöhung der DEHP-Metaboliten im Bereich von 25. Perzentil - 75. Perzentil

Tabelle 1: Anogenitalabstand in Beziehung zu Konzentration der DEHP-Metaboliten [Swan, 2008]

Monoester Metaboliten	Koeffizient für $\log_{10}$ Metabolitenkonzentration		P-Wert für Koeffizient	
	Penisbreite ¹	Hodendeszensus ²	Penisbreite ¹	Hodendeszensus ²
MEHP	-0.782	-1.258	0.005	0.048
MEHHP	-0.530	-1.417	0.080	0.054
MEOHP	-0.466	-1.350	0.120	0.064
ΣDEHP	-0.570	-1.447	0.072	0.052

¹ Mixed Model für Berechnung der Perzentile von Alter und Gewicht

² Logistische Regression für Berechnung der Perzentile von Alter und Gewicht

Tabelle 2: Penisbreite, Hodendeszensus und Konzentration der DEHP-Metaboliten [Swan, 2008]

3.4 Toxikologische Risikoabschätzung

Laut EFSA liegt der TDI-Wert von DEHP bei 0.05 mg/kg KG/Tag [EFSA, 2005]. Folgende Tabelle stellt einen Überblick über DEHP-Referenzwerte dar, die von anderen Behörden festgelegt wurden. Gemeinsam mit EFSA bieten sie eine Orientierungshilfe für die Bevölkerung an.

Region	Behörde	Jahr	Referenzwert	mg/kg KG/Tag	Anmerkung
USA	U.S.EPA	1991	RfD	0.020	Chronische Exposition
	ATSDR	2002	MRL	0.100	Mittelfristige Exposition
				0.060	Chronische Exposition
Kanada	Health Canada	1994	TDI	0.044	
EU	ECB/EU (RAR-DEHP)	2004	TDI	0.020	Für Säuglinge < 3 Monate, Frauen im gebärfähigen Alter
				0.025	Für Säuglinge 3 - <12 Monate
				0.048	Für die restliche Bevölkerung

(MRL: maximum residue level; TDI: tolerable daily intake; RfD: reference dose level)

Tabelle 3: Risikobewertung von DEHP [Heudorf et al., 2007]

3.5 Maßnahmen und Prävention

Weltweite massive Anwendung und vielfältige Expositionspfade machen die Vermeidung der DEHP-Belastung zur heutigen Zeit sehr schwierig. Um DEHP möglichst risikolos zu gebrauchen, werden entsprechende Regelungen erstellt.

DEHP befindet sich auf der Kandidatenliste von ECHA und muss bekanntgegeben werden, wenn dessen Gewichtsverhältnis in Produkten 0.1% überschreitet [ECHA, 2012]. Um Kinder besonders zu schützen, dürfen Spielzeuge und Kleinkinderartikel bis maximal 0.1% DEHP beinhalten; außerhalb dieses Bereichs sind sie verboten auf den Markt zu bringen [ECHA, 2012]. Außerdem ist es notwendig, den DEHP-Gehalt in Kosmetika und Pflegeprodukten sowie Lebensmittelkontaktstoffen weitergehend einzuschränken bzw. zu untersagen. Ab 2015 ist der Einsatz von DEHP nur mit einer ausdrücklichen Zulassung in der EU erlaubt [REACH, 2011].

Im Medizingebiet wird vorgeschlagen, alternative Materialien einzuführen, die eine niedrigere Migrationsrate oder geringere Toxizität aufweisen [Shaz et al., 2011]. Jedoch versprechen DEHP-freie Produkte keine 100%-ige Sicherheit und sollten auch achtsam benutzt werden.

Aus ernährungsbezogenem Aspekt wären folgende Maßnahmen für die Reduktion der DEHP-Gefahr sinnvoll: Händewaschen vorm Essen, regelmäßige Bewegung, ausgewogene und Ballaststoffreiche Ernährung sowie ausreichende Wasserzufuhr [Yen et al., 2011]. Weniger Verzehr von fettreichen Lebensmitteln und Innereien könnte ebenfalls hilfreich sein. Frisches Obst und Gemüse sind wichtige Quellen für die Aufnahme von Antioxidantien wie z.B. Vitamin C und E. Eine häufige Zufuhr wird zur Vorbeugung des oxidativen Stress sowie Beseitigung der DEHP-Belastung sehr empfohlen [Yen et al., 2011].

4 Blei

4.1 Vorkommen, Verwendung und Expositionsquellen

Blei ist ein ubiquitär vorkommendes Schwermetall, das über keine essentiellen Funktionen bei Menschen verfügt und zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen kann. Der weiche Mineralstoff hat eine schlechte Stromleitfähigkeit sowie eine gute Dehnbarkeit [EFSA, 2010].

Seine natürliche Quelle ist die Erdkruste. Aus Bleierzen wird Blei hauptsächlich in anorganischer Form von Bleisulfid, Bleisulfat sowie Bleicarbonat gewonnen und industriell für verschiedene Herstellungsprozesse gebraucht [WHO, 2011]. Somit ist es in Rohrleitungen, Farben, Porzellan, Keramik, Lacken, Kosmetika, Konservendosen und Batterien etc. vorhanden [EFSA, 2012; WHO, 2010]. Blei war in der Vergangenheit auch Bestandteil von Ottokraftstoffen, wird heute aber ausschließlich in für Oldtimer geeignetem Benzin eingesetzt [EFSA, 2012].

Während der Gewinnung, Produktion, Verarbeitung und Verwendung geht Blei in die Umgebung über. Man findet es nicht nur in der Luft, sondern auch im Staub, Wasser und Erdboden [WHO, 2010]. Entlang der Nahrungskette erweitert sich die Bleikontamination durch Ablagerung in Pflanzen auf Tiere und Menschen.

Blei wird in erster Linie durch Verzehr von kontaminierten Lebensmitteln aufgenommen [EFSA, 2010]. Auf EU-Ebene reicht die Bleikonzentration in Nahrungserzeugnissen von 0.3 µg/kg bis 4300 µg/kg, wobei der Median bei 21.4 µg/kg liegt [EFSA, 2012]. Hoher Bleigehalt existiert beispielsweise in Innereien, Meeresfrüchten und Getreide. Trinkwasser und Abgase stellen weitere wesentliche Quellen dar [WHO, 2010]. Für besonders empfindliche Altersgruppen wie Säuglinge und Kinder sind Hausstaub und Erde von relevanter Bedeutung, die sogar 50% der Gesamtexpositionsmenge ausmachen können [EFSA, 2010].

4.2 Expositionssituation und Verunreinigungsfälle

4.2.1 Globale Situation

Weltweit betrachtet ist die Bleiexposition vorwiegend in Entwicklungsländern problematisch [WHO, 2004]. In Tabelle 4 sieht man, dass die Bevölkerung in östlicher mediterraner Region am stärksten mit Blei belastet ist. Fast 80% der Menschen haben ein erhöhtes Risiko einer Bleigefährdung. Ein Drittel aller Kinder unter 5 Jahren, genauso wie ein Drittel der Erwachsenen, zeigt eine Überschreitung des Blutgrenzwertes von 10 µg/dl. Südostasien ist gekennzeichnet durch vergleichbar hohe Belastung auf Platz 2, gefolgt von Afrika, Westpazifik und Amerika (Tab. 4).

Region		Bleikonzentration im Blut			
		% der Kinder unter 5 Jahren	% der Kinder unter 5 Jahren	% der Personen ab 15 Jahren	% der Personen ab 15 Jahren
		> 5 µg/dl	> 10 µg/dl	> 5 µg/dl	> 10 µg/dl
Länder mit niedrigem und mittlerem Einkommen	Afrika	34	12	34	12
	Amerika (Kontinent)	36	9	38	10
	Östliches Mittelmeer	78	34	79	35
	Europa	17	2	20	3
	Südostasien	74	24	75	26
	Westpazifik	43	11	36	8
Länder mit hohem Einkommen (WHO Income)		5	1	6	1
Global (WHO Income)		49	16	42	13

Tabelle 4: Bleiexposition: Weltweite Situation im Jahr 2004 [WHO, 2004]

4.2.2 China

Die Bevölkerung in China hatte früher große Probleme mit hoher Bleiexposition infolge der raschen industriellen Entwicklung. In den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts schwankten die Bleikonzentrationen im Vollblut zwischen 21.8 und 67.9 µg/dl bei Kindern, die an verkehrsreichen Orten oder in Industriegebieten wohnten [Shen et al., 1996]. Auch wenn sämtliche Kinder für die Berechnung herangezogen wurden, wies jedes zweite Kind mit einem Bleispiegel von mehr als 10 µg/dl eine Bleiintoxikation auf [Shen et al., 1996].

Zudem besteht eine extrem hohe Belastung in bleiverarbeiteten Fabriken und Erzhöfen. Von 1990 bis 2002 litt ungefähr die Hälfte der Fabrikarbeiter zur Herstellung von Akkumulatoren und ein Drittel der Bleihöfenarbeiter unter berufsbedingter Bleiintoxikation [Ye und Wong, 2006].

Dank der Festlegung bleibezogener gesetzlicher Standards und Verwendung des bleifreien Treibstoffs wurde diese Situation verbessert. In einer 2006 veröffentlichten Studie wurde errechnet, dass der durchschnittliche Bleigehalt des Blutes aller Kinder 9.29 µg/dl betrug; davon war der Anteil der über 10µg/dl liegenden Werte 33.8% [Wang und Zhang; 2006]. Heutzutage haben chinesische Kinder 5.94 ± 1.58 µg/dl Blei im Blut und 12.74% befinden sich oberhalb des Grenzwerts [Dong et al., 2011].

Trotz der Statusverbesserung der Bevölkerung ist der Expositionslevel in China relativ hoch, insbesondere im Vergleich zu Industrieländern. Mittlerweile treten immer noch Verunreinigungsfälle auf. In GuiyuDorf wurde von einer Bleiverschmutzung durch elektronische Abfälle berichtet und überhöhte Blutbleiwerte bei 80% der Dorfkinder unter 6 Jahren medizinisch festgestellt [Huo et al., 2007]. Auch in anderen Gebieten Chinas, wie z.B. in den Provinzen Hunan und Shanxi, erkrankten hunderte Kinder und Erwachsene an Bleivergiftung durch sorglose Anwendung, unkontrollierte Entsorgung oder Wiederverwertung [Dong et al., 2011]. Daher ist Bleiexposition auch in gegenwärtiger Zeit ein großes Problem in China und man darf es nach wie vor nicht außer Acht lassen.

4.3 Typische Blei-Wirkungen bei Menschen

4.3.1 Toxikokinetik

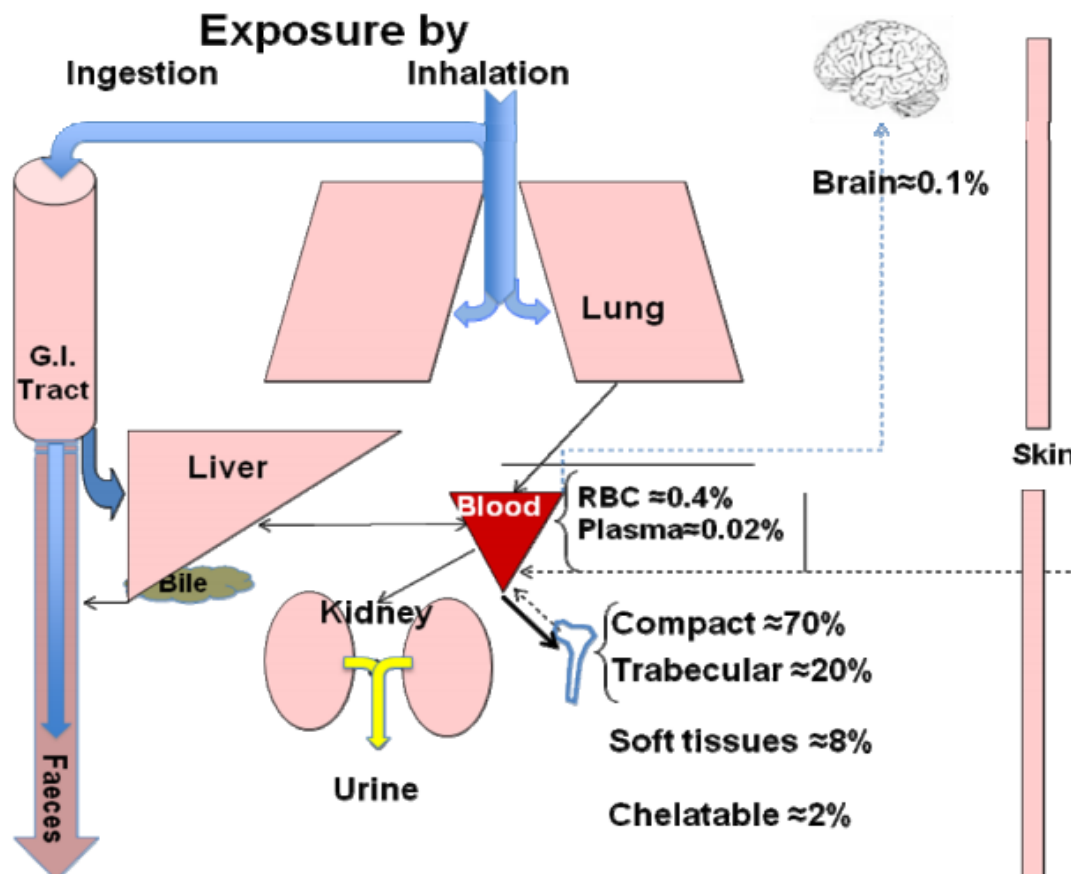


Abbildung 10: Bleiverteilung bei Menschen [EFSA, 2010]

Blei gelangt größtenteils durch den Mund und die Nase in den menschlichen Körper, aber kaum über die Haut [EFSA, 2010]. Nach oraler Aufnahme wandert Blei in den Magen-Darm-Trakt und erfährt dort die Absorption. Zum Unterschied von Erwachsenen, bei denen nur 10% des Bleis resorbiert wird, haben Kinder eine höhere Resorptionsrate von 40% [Rosin, 2009]. Wechselwirkungen mit anderen Nähr- und Mineralstoffen können die gastrointestinale Absorption beeinflussen, überdies hängt die Bleiabsorption auch von Alter und physiologischem Zustand des Individuums ab [Papanikolaou et al., 2005; WHO, 2011]. Z.B. fördern hohe Vitamin D-Zufuhr, Schwangerschaft, eiweißarme und kohlenhydratreiche Ernährung die Absorption, während Supplementierungen

von zweiwertigen Kationen wie Kalzium, Zink und Eisen zu den hemmenden Faktoren gehören [Choi und Kim, 2003; Dai und Fan, 2007; EFSA, 2010]. Bei inhalativer Aufnahme wird Blei je nach der Partikelgröße zu 30-40% über die Lunge absorbiert [Papanikolaou et al., 2005].

Nach der Absorption wird mehr als 95% des Bleis in Erythrozyten eingebaut und erreicht so die Zielorte [Rosin, 2009]. Mit der Blutzirkulation kommt Blei sowohl in die Leber und Niere, als auch ins Gehirn und Skelett [EFSA, 2010]. Blei kann außerdem die Plazentabarriere ungehindert passieren und sich im Fötus verteilen [WHO, 2011]. Aufgrund seiner kumulativen Eigenschaft lagert sich Blei im Körper ein, wobei rund 90% als Bleiphosphat in Knochen und Zähnen zu finden ist und dessen Gehalt im Laufe der Zeit steigt [Papanikolaou et al., 2005]. Blei verbleibt auch im Blut und in Weichgeweben. Die Halbwertszeit liegt bei ca. 30 Tagen im Blut, 40 Tagen in Weichteilen bzw. 20 Jahren in Knochen [Papanikolaou et al., 2005; Rosin, 2009].

Die Bleielimination dauert generell lang beim Menschen und erfolgt überwiegend durch den Urin mit Hilfe der passiven Diffusion, sowie über den Fäzes in kleinem Maße [Papanikolaou et al., 2005; EFSA, 2010]. Ferner wird Blei in geringfügigen Mengen in Nägeln, Haaren, Schweiß und Muttermilch abgesondert und damit eliminiert [EFSA, 2010].

4.3.2 Gastrointestinale Toxizität

Blei in hohen Dosen kann im Magen-Darm-Trakt zu pathologischen Veränderungen führen [Dong et al., 2011]. Eine typische Folge der starken Bleiintoxikation im gastrointestinalen Bereich wird als Bleikolik bezeichnet, wobei Bauchschmerzen bis heftige Darmkrämpfe als Krankheitsbilder erscheinen können [Patrick, 2006]. Diese Anzeichen zeigen sich oft gemeinsam mit Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust und hartnäckiger Verstopfung [U.S.ATSDR, 2007].

In dem Fallbericht von Shiri et al. [2007] hatten drei Keramikarbeiter unerklärlichen paroxysmalen Leibschmerz über mehrere Jahre. Stationäre Untersuchungen ergaben, dass die Blutbleiwerte von ihnen mit über 70 µg/dl ungewöhnlich hoch waren und eine berufsbedingte Bleivergiftung wurde schließlich als Ursache identifiziert [Shiri et al., 2007]. Bei einem ehemaligen Benzinverkäufer wurde eine erosive Gastritis infolge der chronischen Bleiintoxikation diagnostiziert; zugleich war sein Magen vergrößert und nach unten in das Becken gezogen [Begovic et al., 2008]. Durch Vermeidung der beruflichen Bleiexposition kehrte der Magen wieder zu der richtigen Position zurück und die Größe wurde auch wieder normal, was darauf hindeutet, dass Blei unter anderem auch eine Magenerweiterung hervorrufen kann [Begovic et al., 2008].

4.3.3 Hämatotoxizität

Es ist schon seit langem bekannt, dass Blei hämatotoxisch wirkt. Ein typisches Krankheitsbild der Bleivergiftung ist die mikrozytäre, hypochrome Anämie mit einer Anhäufung der Retikulozyten [EFSA, 2010].

Wie in Abb. 11 dargestellt, wird die Häm-Biosynthese durch Blei gestört, indem es einerseits die Aktivität von 5-Delta-Amino-Lävulinsäure-Dehydratase (ALAD), Koproporphyrinogen-Oxidase und Ferrochelatase hemmt, andererseits die Delta-Amino-Levulinsäure-Synthetase (ALAS) fördert [Patrick, 2006; EFSA, 2010]. Dadurch kommt es zur Beeinträchtigung der Hämoglobinbildung. Porphyrin, Koproporphyrin und Delta-Amino-Lävulinsäure (ALA) werden vermehrt mit dem Urin ausgeschieden, während Letztere auch in Plasma und Blut zunimmt [U.S.ATSDR, 2007].

Gleichzeitig induziert Blei die Zerstörung von Erythrozyten durch Membranschäden, die mit Hämolyse einhergehen und gemeinsam mit der blockierten Hämsynthese zu einer Anämie führen [EFSA, 2010; Ma et al., 2009; U.S.ATSDR, 2007].

al., 2006]. Blei ist auch in der Lage als Einflussfaktor für das gehäufte Auftreten einer linksventrikulären Hypertrophie und ischämischer Herzerkrankungen zu agieren [Jain et al., 2007; Schwartz, 1991]. Chronische Exposition verzögert die Herzmuskelkontraktion, verhindert die elektrische Reizleitung und steigert die Gefahr von Herzrhythmusstörungen [Böckelmann et al., 2002; Cheng et al., 1998]. Anhand von epidemiologischen Erhebungen ist ein Anstieg der Gesundheitsbedrohung durch kardiovaskuläre Krankheiten, wie z.B. Myokardinfarkt und Schlaganfall, sogar bei Personen mit Blutbleispiegeln unterhalb von 5 µg/dl beobachtbar [Menke et al., 2006; Navas-Acien et al., 2007].

Es wird bestätigt, dass ein Zusammenhang zwischen Bleikonzentration im Knochen und Veränderung des Elektrokardiogramms (EKG) vorliegt [Cheng et al., 1998]. Nahm der Bleiwert im Schienbein um 10 µg/g zu, wurde bei Männern unter 65 Jahren die QT-Dauer um 5.03 ms bzw. die QRS-Dauer um 4.83 ms verlängert; nebenbei wurde das Risiko, unter einen intraventrikulären Block zu leiden, um den Faktor 2.23 vervielfacht [Cheng et al., 1998].

Eine weitere kardiovaskuläre Gefährdung durch Bleitoxizität ist die nachteilige Beeinflussung des Blutdrucks. Sowohl akute als auch chronische Exposition können den Blutdruck erhöhen und zu einer Hypertonie führen [EFSA, 2010]. Die Beeinträchtigungen beschränken sich nicht nur auf überhöhte Expositionsmengen, sondern treten auch generell bei niedrigen Dosen auf [Patrick, 2006; U.S.ATSDR, 2007].

Wissenschaftler haben die ursächliche Verknüpfung zwischen Bleibelastung und Blutdruckerhöhung eruiert [Navas-Acien et al., 2007]. Beruhend auf den Ergebnisse der Längsschnittstudien, Querschnittstudien oder Metaanalysen korreliert der Bleistatus im Vollblut positiv mit dem systolischen Blutdruck [Glenn et al. 2003; Nash et al., 2003; Nawrot et al., 2002]. Ein Anstieg des Blutbleigehalts kann ebenso die Steigerung des Blutdrucks während der Herzdiastole bedeuten und zu einem größeren Hypertonie-Risiko führen [Nash et al., 2003; Navas-Acien et al., 2007].

Bezogen auf die Dosis-Wirkungs-Beziehung, ist Blutdruck der empfindlichste kardiovaskuläre Endpunkt gegenüber Bleibelastung [EFSA, 2010]. Mit einer Verdoppelung des Bleigehalts im Blut steigt der systolische Blutdruck um 1 mm Hg an, und der diastolische Blutdruck um 0.6 mm Hg [Nawrot et al., 2002]. Im Allgemeinen sind die negativen Effekte bei Jugendlichen weniger stark ausgeprägt als bei Personen mittleren Alters [U.S.ATSDR, 2007].

Um die langzeitige Blei-Wirkung auf den Blutdruck besser zu erforschen, wird auch hier der Bleispiegel im Knochen für die Analyse herangezogen [EFSA, 2010; U.S.ATSDR, 2007]. Glenn et al. [2003] und Cheng et al. [2001] hatten die Assoziation zwischen Blutbleiwert im Schienbein und dem systolischen Blutdruck nachgewiesen. Menschen, die mehr Blei in der Kniescheibe aufwiesen, waren eindeutig gefährdeter eine Hypertonie zu entwickeln [Cheng et al., 2001].

4.3.5 Nephrotoxizität

Die Blei-assoziierte Nephrotoxizität kann durch akute und chronische Schäden beschrieben werden, wobei die Effekte auch erst nach vielen Jahren auftauchen und andauernd sein können [Papanikolaou et al., 2005].

Akute Nierenschäden geschehen häufiger bei Kindern aufgrund einer kurzzeitigen Exposition gegenüber einer hohen Bleimenge, indem Funktionsstörungen des proximalen Nierentubulus und Abnormität der Mitochondrien verursacht werden [Ma et al., 2009]. Dadurch treten Erkrankungen wie Glukosurie, Aminosäureurie, Hyperphosphaturie und Hypophosphatämie in Erscheinung, die in der Regel reversibel ablaufen und unter dem Fanconi-Syndrom zu verstehen sind [Papanikolaou et al., 2005].

Im Gegensatz dazu löst langzeitige Bleibelastung meist chronische Nierenbeschwerden mit Irreversibilität aus [Ma et al., 2009; Papanikolaou et al., 2005]. Mögliche Folgen sind z.B. Azotämie, Tubulusatrophie, Proteinurie, Enzymurie, Veränderung der glomerulären Filtrationsrate, interstitielle Fibrose

und Glomerulosklerose [Ma et al., 2009; Papanikolaou et al., 2005; Rosin, 2009]. Ferner ist es vorstellbar, Hyperurikämie und Gicht hervorzurufen [Lin et al., 2002]. In weiteren Schritten ist die Niereninsuffizienz mitzurechnen [Ma et al., 2009; Yu et al., 2004].

Die glomeruläre Filtrationsrate kann durch Bleiexposition bis unterhalb des Schwellenwerts von 60ml/min/1.73m² vermindert werden, was einer chronischen Nierenerkrankung entspricht [EFSA, 2010]. Das Ausmaß der Herabsetzung der glomerulären Filtrationsrate und Kreatinin-Clearance, sowie der Zunahme des Serum-Kreatinins ist abhängig von der Bleikonzentration im Blut, vor allem wenn der Wert unter 20 µg/dl liegt [Tsaih et al., 2004; Muntner et al., 2003; Navas-Acien et al., 2009]. Dieser Zusammenhang ist noch ausgeprägter bei Menschen mit Bluthochdruck [Muntner et al., 2003; Tsaih et al., 2004]. Muntner et al. [2003] hatten die Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate bei den Untersuchten entdeckt, obwohl der Blutbleispiegel im Durchschnitt kleiner als 5 µg/dl war. Das bedeutet, dass Blei auch bei geringen Expositionsmengen nierentoxisch wirken kann [Ekong et al., 2006; Muntner et al., 2003].

Andererseits kann man eine Zunahme der glomerulären Filtrationsrate nicht ausschließen [EFSA, 2010]. Bei taiwanischen Batteriearbeitern wurde Serum-Kreatinin durch berufsbedingte Exposition erniedrigt, eine umgekehrte Korrelation konnte zwischen Blutbleiwert und Serum-Kreatinin ermittelt werden [Hsiao et al., 2001].

4.3.6 Neurotoxizität

Das Nervensystem ist das Hauptorgansystem, wo Blei seine Toxizität entfaltet. Feten, Neugeborene und Kinder haben die höchste Empfindlichkeit gegen die neurotoxischen Reaktionen [WHO, 2010].

Eine akute Bleiintoxikation durch sehr hohe Dosen kann krankhafte Einflüsse des Gehirns auslösen [EFSA, 2010]. Jedoch ist die chronische Belastung noch

gefährlicher und bildet abwechslungsreiche Verlaufsformen auch bei niedrigem Expositionslevel aus. Sowohl Bleienzephalopathie als auch periphere Neuropathie können hervorgerufen werden, wobei Kopfschmerz, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schwindel, Müdigkeit, Gedächtnisschwäche, Zittern, Depressionen, Wahrnehmungsstörungen, Sehstörungen, Hörverlust, Krampfanfälle und Bleilähmung usw. zu beobachten sind [Chen T et al., 2007; EFSA, 2010; U.S.ATSDR, 2007]. Im schlimmsten Fall werden Sterbefälle verursacht [Chen T et al., 2007].

Bei Kindern wirkt Blei nicht nur neurologisch schädlich, sondern auch entwicklungstoxisch [EFSA, 2010]. Außer den oben erwähnten Manifestationen können Retardierung der psychomotorischen und geistigen Entwicklung verbunden mit Verhaltensstörungen, beeinträchtigter Lernfähigkeit oder Intelligenzdefizite vorkommen [EFSA, 2010; U.S.ATSDR, 2007]. Zudem kann eine maternale Bleiexposition zu Fötusverlust, Totgeburt, Frühgeburt und fetalem Wachstumsangel führen [WHO, 2010].

Kinder, die stärker mit Blei belastet werden, haben häufiger Schwierigkeiten in der Schule [Chen A et al., 2007]. In einer Fallkontrollstudie an chinesischen Kindern im Alter von 4-12 Jahren zeigten Kinder mit höherem Bleigehalt im Blut eine gesteigerte Anfälligkeit an Hyperkinese, gekoppelt mit Aufmerksamkeitsdefizit, zu erkranken [Wang et al.; 2008]. Das Risiko bestand auch, wenn der Blutbleigehalt kleiner als 10µg/dl war [Wang et al.; 2008].

Lanphear et al. [2005] hatten eine Datenanalyse bei 1333 Kindern durchgeführt und nachgewiesen, dass der Intelligenzquotient (IQ) mit zunehmendem Blutbleispiegel abnimmt. Stieg der Bleigehalt von 2.4 auf 10 µg/dl, wurde der IQ-Wert um 3.9 vermindert. Eine weitere Steigerung des Bleigehalts um 10 µg/dl bzw. dann von 20 auf 30 µg/dl, resultierte in einer fortschreitenden Herabsetzung des IQ-Werts um 1.9 bzw. 1.1 [Lanphear et al., 2005]. Insbesondere wenn sich der Blutbleispiegel unterhalb von 7.5 µg/dl befand, konnte eine deutliche Korrelation zwischen Bleibelastung und Intelligenzdefizit festgestellt werden [Lanphear et al., 2005].

4.4 Maßnahmen und Prävention

Blei ist einer der giftigsten Umweltkontaminanten. Sogar geringe Mengen können den menschlichen Körper negativ beeinflussen [Navas-Acien et al., 2007]. Es gibt immer noch Regionen in China, wo die Bleibelastung überdurchschnittlich hoch ist, da in diesen Gebieten weit häufiger Bleiverschmutzungsfälle auftreten. Deswegen ist es von großer Notwendigkeit die Bleiexposition weitergehend zu senken, um Menschen vor bedenklichen Gesundheitsschäden zu schützen.

In Anbetracht der Bleitoxizität schlägt die WHO [2010] 10 µg/L im Trinkwasser bzw. 0.5 µg/m³ in der Luft als Grenzwerte vor. Allerdings ist es nicht möglich, den TDI-Wert für Blei zu evaluieren, weil keine sichere Wirkungsgrenze festgelegt werden kann [WHO, 2010].

Es ist auch sinnvoll, bleihaltige Produkte wie z.B. Farben und Kosmetika ständig zu prüfen, um mögliche Verunreinigungen rechtzeitig zu entdecken. Nebenbei ist eine sorgfältige Behandlung der industriellen Abgase, Abwässer und Abfälle ebenfalls eine wichtige Maßnahme, um Bleibelastung zu reduzieren [Huo et al., 2007].

Ausreichende Versorgung sowie Supplementierung von Kalzium, Eisen und Zink können Bleiabsorption verringern [Dai und Fan, 2007]. Ferner sollte man öfters am Tag die Hände waschen, aber auf jeden Fall vor dem Lebensmittelverzehr, um das Ausmaß der individuellen Bleiexposition zu vermindern.

5 Schlussbetrachtung

Nahrungsmittel sind eine der Grundvoraussetzungen für die menschliche Existenz. Jedoch werden in den letzten Jahren immer mehr Fälle von Lebensmittelverunreinigungen in China aufgedeckt. Dabei handelt es sich meistens um vorsätzlich mit böse Absicht geplante Lebensmittelverfälschungen, um auf diesem Wege den Profit zu steigern. Und es ist einfach schockierend zu sehen wie vielfältig die Methoden sind, die man verwenden kann um ans Ziel zu kommen.

Im Jahr 2008 wurde Melamin in Milchpulver entdeckt, 2011 fand man DEHP in verschiedenen Lebensmitteln und laufend werden Skandale um überhöhte Bleibelastungen aufgedeckt. All diese Skandale sind zwar nur der Gipfel des Eisberges, aber sie stellen nicht nur eine Bedrohung der Gesundheit der Menschen dar, sondern auch das Vertrauen der chinesischen Bevölkerung in die Nahrungsmittelsicherheit wird dabei erschüttert. Insbesondere die gravierende Gefährdung der Risikogruppen Säuglinge, Kinder und Schwangere erregt hohe Aufmerksamkeit der Gesellschaft; dadurch wurde vielen erst klar, wie lückenhaft das Lebensmittelsicherheitssystem ist. Somit wird die wichtigste Aufgabe der Behörde wohl sein: Die Menschen vor Lebensmittelverunreinigungen durch strengere Maßnahmen zu schützen und die Wiederherstellung des Vertrauens der Menschen in die Lebensmittelkontrollsysteme.

Vorrangig müssen die Lebensmittelgesetze weiterentwickelt und vervollständigt werden, mit Schwerpunkt auf Überwachung und Kontrolle der Lebensmittelproduktion. Sicherheit und Nachvollziehbarkeit der Lebensmittel sollten vor allen Dingen gewährleistet werden. Gleichzeitig sind eine kontinuierliche Senkung und regelmäßige Messung der Belastung durch Umweltkontaminanten ebenfalls bedeutsam für die Beseitigung der Lebensmittelverunreinigungen.

Zudem muss man die Lebensmittelproduzenten auffordern zu verstehen, dass kurzfristiger wirtschaftlicher Gewinn nicht alles ist, wonach man streben soll. Viel wichtiger ist es, nachhaltig sichere und hochqualitative Lebensmittel unter Einhaltung der Lebensmittelvorgaben herzustellen, und nicht nur um die Produktionskosten zu sparen, illegale Substanzen oder Zusätze in nicht erlaubten hohen Mengen zu verwenden.

Natürlich ist es auch sehr hilfreich die Menschen durch mehr Aufklärungsarbeit über die Schadstoffe zu informieren, z.B. deren Vorkommen, die möglichen Kontaminationsquellen und –pfade, sowie die toxikologischen Auswirkungen. Ziel ist es, die Gefahr durch Lebensmittelverunreinigung rechtzeitig zu erkennen und Gesundheitsschäden vorzubeugen.

Allein was Melamin, DEHP und Blei betrifft, gibt es weltweit zahlreiche Studien bezüglich deren Toxizität, aber es ist leider noch längst nicht alles entschlüsselt bzw. bestätigt worden. Eine Weiterforschung in diesen Bereichen wäre zukünftig sinnvoll.

6 Zusammenfassung

Melamin, eine industrielle Chemikalie, wurde wegen des hohen Stickstoffanteils Lebensmitteln illegal zugesetzt und rief Nierenschäden bei tausenden chinesischen Kindern hervor. Der Harntrakt ist das Hauptzielsystem der Melamintoxizität. Sowohl Konkreme als auch tödliches Nierenversagen können auftreten.

DEHP, als eine Umweltkontaminante, kann durch unvorsichtigen Umgang eine Gefahr für unsere Gesundheit darstellen. Es trägt zur Störung des Hormonhaushaltes und vermehrtem Auftreten allergischer Probleme bei. Auch Funktionen der Geschlechtsorgane, Leber, Nieren, des Herzens sowie Gehirns können beeinträchtigt werden.

Blei, ein sehr giftiges Schwermetall, ist im Stande sich im Körper anzureichern und Gesundheitsschäden zu verursachen; besonders problematisch ist die Bleivergiftung bei Kindern. Blei weist eine Multiorgantoxizität auf. Es kann nachteilige Einflüsse auf Nervensystem, Blut, Herz-Kreislaufsystem, Gastrointestinaltrakt und Niere usw. auslösen.

Die Lebensmittelverunreinigung durch Chemikalien ist bereits zu einer nicht zu verachtenden Bedrohung für die Gesundheit der Bevölkerung in der heutigen Gesellschaft in China angestiegen. Jedoch haben die meisten Verbraucher keine genaue Vorstellung von Lebensmittelsicherheit, und sie besitzen nur beschränkte Kenntnisse über die Tatsache, dass die Aufnahme von diesen Chemikalien zur schwerwiegenden Gesundheitsgefährdung führen kann. Deswegen ist es von großer Bedeutung, über deren Vorkommen, die Expositionssituation und die toxischen Auswirkungen zu diskutieren sowie vertiefend zu forschen.

7 Literaturverzeichnis

Akingbemi BT, Ge R, Klinefelter GR, Zirkin BR, Hardy MP. Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(3): 775-780.

An L, Li Z, Yang Z, Zhang T. Cognitive deficits induced by melamine in rats. *Toxicol Lett* 2011; 206(3): 276-280.

Andersen WC, Turnipseed SB, Karbiwnyk CM, Clark SB, Madson MR, Giesecker CM, Miller RA, Rummel NG, Reimschuessel R. Determination and confirmation of melamine residues in catfish, trout, tilapia, salmon, and shrimp by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 2008; 56(12): 4340-4347.

Andrade AJ, Grande SW, Talsness CE, Gericke C, Grote K, Golombiewski A, Sterner-Kock A, Chahoud I. A dose response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): reproductive effects on adult male offspring rats. *Toxicology* 2006; 228(1): 85-97.

Barry YA, Labow RS, Keon WJ, Tocchi M, Rock G. Perioperative exposure to plasticizers in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97(6): 900-905.

Baynes RE, Smith G, Mason SE, Barrett E, Barlow BM, Riviere JE. Pharmacokinetics of melamine in pigs following intravenous administration. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(3): 1196-1200.

Begovic V, Nozic D, Kupresanin S, Tarabar D. Extreme gastric dilation caused by chronic lead poisoning: a case report. *World J Gastroenterol* 2008; 14(16): 2599-2601.

Böckelmann I, Pfister EA, McGauran N, Robra BP. Assessing the suitability of cross-sectional and longitudinal cardiac rhythm tests with regard to identifying effects of occupational chronic lead exposure. *J Occup Environ Med* 2002;44(1):59-65.

Bornehag CG, Nanberg E. Phthalate exposure and asthma in children. *Int J Androl* 2010; 33(2): 333-345.

Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgren M, Hägerhed-Engman L. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2004; 112(14): 1393-1397.

Brown CA, Jeong KS, Poppenga RH, Puschner B, Miller DM, Ellis AE, Kang KI, Sum S, Cistola AM, Brown SA. Outbreaks of renal failure associated with melamine and cyanuric acid in dogs and cats in 2004 and 2007. *J Vet Diagn Invest* 2007; 19: 525-531.

Burns K. Recall shines spotlight on pet foods. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 230(9): 1285-1288.

Camacho L, Kelly KP, Beland FA, Gamboa da Costa G. Gene expression of biomarkers of nephrotoxicity in F344 rats co-exposed to melamine and cyanuric acid for seven days. *Toxicol Lett* 2011; 206(2): 166–171.

Centre for Food Safety (CFS): Frequently asked questions. 2008. Internet: www.cfs.gov.hk/english/whatsnew/whatsnew_fstr/whatsnew_fstr_Test_dairy_product_FAQ.html (Stand: 12.08.2012)

Chan EY, Griffiths SM, Chan CW. Public-health risks of melamine in milk products. *Lancet* 2008; 372: 1444-1445.

Chen A, Cai B, Dietrich KN, Radcliffe J, Rogan WJ. Lead exposure, IQ, and behavior in urban 5- to 7-year-olds: does lead affect behavior only by lowering IQ? *Pediatrics* 2007; 119: e650-658.

Chen JS. A worldwide food safety concern in 2008 – melamine contaminated infant formula in China caused urinary tract stone in 290 000 children in China. *Chin Med J* 2009; 122(3): 243-244.

Chen ML, Chen JS, Tang CL, Mao IF. The internal exposure of Taiwanese to phthalate--an evidence of intensive use of plastic materials. *Environ Int* 2008; 34(1): 79-85.

Chen T, Wei Y, Pan J. Risk Assessment on the Hazard of Pb in the Food to Human Body. *Food Nutr China* 2007; 2: 15-18.

Chen WJ, Dai H, Chen M, Wu MC, Liu P, Hu YL. Hepatotoxic Effect and Lipid Oxidative Damage of Diethylhexyl Phthalate (DEHP) on Mice. *Asian J Ecotoxicol* 2012; 07(1): 93-98.

Cheng Y, Schwartz J, Sparrow D, Aro A, Weiss ST, Hu H. Bone lead and blood lead levels in relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension: the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 2001;153(2):164-171.

Cheng Y, Schwartz J, Vokonas PS, Weiss ST, Aro A, Hu H. Electrocardiographic conduction disturbances in association with low-level lead exposure (the Normative Aging Study). *Am J Cardiol* 1998;82(5):594-599.

Choi H, Schmidbauer N, Sundell J, Hasselgren M, Spengler J, Bornehag CG. Common Household Chemicals and the Allergy Risks in Pre-School Age Children. *PLoS One* 2010; 5(10): e13423.

Choi JW, Kim SK. Association between blood lead concentrations and body iron status in children. Arch Dis Child 2003; 88(9): 791-792.

Chu CY, Chu KO, Chan JY, Liu XZ, Ho CS, Wong CK, Lau CM, Ting TL, Fok TF, Fung KP, Wang CC. Distribution of melamine in rat fetuses and neonates. Toxicol Lett. 2010; 199(3): 398-402.

Cianciolo RE, Bischoff K, Ebel JG, Van Winkle TJ, Goldstein RE, Serfilippi LM. Clinicopathologic, histologic, and toxicologic findings in 70 cats inadvertently exposed to pet food contaminated with melamine and cyanuric acid. J Am Vet Med Assoc 2008; 233(5): 729-737.

Conrad A, Heinemeyer G: Phthalatexposition der deutschen Bevölkerung. 2012. Internet: <http://www.bfr.bund.de/cm/343/phthalatexposition-der-deutschen-bevoelkerung.pdf> (Stand: 30.09.2012)

Cornell University (Cornell): Cornell Details Effect of Pet Food Contaminant, Melamine. Science Daily 2007.
Internet: <http://www.sciencedaily.com/releases/2007/04/070409185542.htm>
(Stand: 12.08.2012)

Cremonuzzi DC, Díaz MP, Valentich MA, Eynard AR. Neoplastic and preneoplastic lesions induced by melamine in rat urothelium are modulated by dietary polyunsaturated fatty acids. Food Chem Toxicol 2004; 42(12): 1999-2007.

Cruywagen CW, Stander MA, Adonis M, Calitz T. Hot topic: pathway confirmed for the transmission of melamine from feed to cow's milk. J Dairy Sci 2009; 92(5): 2046-2050.

Dai YH, Fan ZY. Lead poisoning in Chinese children: risk factors and preventive measures. World J Pediatr 2007; 3(2): 85-86.

David RM, Moore MR, Finney DC, Guest D. Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in rats. *Toxicol Sci* 2000; 55: 433–443.

Deutschle T, Reiter R, Butte W, Heinzow B, Keck T, Riechelmann H. A controlled challenge study on di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in house dust and the immuneresponse in human nasal mucosa of allergic subjects. *Environ Health Perspect* 2008; 116(11): 1487-1493.

Dhanya CR, Indu AR, Deepadevi KV, Kurup PA. Inhibition of membrane Na(+)-K+ ATPase of the brain, liver and RBC in rats administered di(2-ethyl hexyl) phthalate (DEHP) a plasticizer used in polyvinyl chloride (PVC) blood storage bags. *Indian J Exp Biol* 2003; 41(8): 814-820.

Ding Y, Gao Y, Shi R, Zhou YJ, Tian Y. Effects of in utero exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate on sexual development in female offspring. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2010; 44(2): 150-153.

Dobson RL, Motlagh S, Quijano M, Cambron RT, Baker TR, Pullen AM, Regg BT, Bigalow-Kern AS, Vennard T, Fix A, Reimschuessel R, Overmann G, Shan Y, Daston GP. Identification and Characterization of Toxicity of Contaminants in Pet Food Leading to an Outbreak of Renal Toxicity in Cats and Dogs. *Toxicol Sci* 2008; 106(1): 251-262.

Dong ZM, Wu SM, Hu JY. Health risk assessment for children due to lead exposure in some region of China. *China Environ Sci* 2011; 31(11): 1910-1916.

Ehling S, Tefera S, Ho IP. High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous detection of the adulteration of cereal flours with melamine and related triazine by-products ammeline, ammelide, and cyanuric acid. *Food Addit Contam* 2007; 24(12): 1319-1325.

Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence. *Kidney Int* 2006; 70(12): 2074-2084.

European Chemicals Agency (ECHA): Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates. 2012. Internet: <http://echa.europa.eu/documents/10162/77cf7d29-ba63-4901-aded-59cf75536e06> (Stand: 28.09.2012)

European Chemicals Bureau (ECB): European Union Risk Assessment Report Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): Summary Risk Assessment Report. Sweden 2008. Internet: <http://www.dehp-facts.com/upload/documents/webpage/DEHP%20RA%20report%20summary.pdf> (Stand: 28.09.2012)

European Food Safety Authority (EFSA): EFSA bewertet mögliche Risiken von Melamin in Lebensmitteln aus China. 2008. Internet: <http://www.efsa.europa.eu/de/focusfood/docs/focusfood02de.pdf> (Stand: 12.08.2012)

European Food Safety Authority (EFSA): EFSA's Provisional Statement on a Request from the European Commission Related to Melamine and Structurally Related Compounds such as Cyanuric acid in Protein-rich Ingredients Used for Food and Feed. Parma 2007. Internet: http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Statement/efsa_statement_melamine_en_rev1.pdf (Stand: 12.08.2012)

European Food Safety Authority (EFSA): Lead dietary exposure in the European population. Parma 2012. Internet: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2831.pdf> (Stand: 10.10.2012)

European Food Safety Authority (EFSA): Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavorings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials - Summary. 2005. Internet: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/243.pdf> (Stand: 28.09.2012)

European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion on Lead in Food. Parma 2010. Internet: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1570.pdf> (Stand: 10.10.2012)

Eveillard A, Lasserre F, de Tayrac M, Polizzi A, Claus S, Canlet C, Mselli-Lakhal L, Gotardi G, Paris A, Guillou H, Martin PG, Pineau T. Identification of potential mechanisms of toxicity after di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) adult exposure in the liver using a systems biology approach. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 236(3): 282-292.

Filigenzi MS, Puschner B, Aston LS, Poppenga RH. Diagnostic determination of melamine and related compounds in kidney tissue by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 2008; 56(17): 7593-7599.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO): Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Rome 2006. Internet: http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/JMPR/DOWNLOAD/2006_rep/report_2006jmpr.pdf (Stand: 12.08.2012)

Foster PM. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl* 2006; 29(1): 140-147.

Fromme H, Gruber L, Seckin E, Raab U, Zimmermann S, Kiranoglu M, Schlummer M, Schwegler U, Smolic S, Völkel W; HBMnet. Phthalates and their metabolites in breastmilk--results from the Bavarian Monitoring of Breast Milk (BAMBI). *Environ Int* 2011; 37(4): 715-722.

Fromme H, Lahrz T, Piloty M, Gebhart H, Oddoy A, Rüdén H. Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin (Germany). *Indoor Air* 2004; 14(3): 188-195.

Gao F, Zhang K, Wu XG, Song XT, Zhang JY. Study on Toxicity of Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate. *Occupation and Health* 2011; 27(17): 2019-2020.

Gayathri NS, Dhanya CR, Indu AR, Kurup PA. Changes in some hormones by low doses of di (2-ethyl hexyl) phthalate (DEHP), a commonly used plasticizer in PVC blood storage bags & medical tubing. *Indian J Med Res* 2004; 119(4): 139-144.

Ge RS, Chen GR, Dong Q, Akingbemi B, Sottas CM, Santos M, Sealfon SC, Bernard DJ, Hardy MP. Biphasic effects of postnatal exposure to diethylhexylphthalate on the timing of puberty in male rats. *J Androl* 2007; 28: 513–520.

Gillum N, Karabekian Z, Swift LM, Brown RP, Kay MW, Sarvazyan N. Clinically relevant concentrations of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) uncouple cardiac syncytium. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 236(1): 25-38.

Glenn BS, Stewart WF, Links JM, Todd AC, Schwartz BS. The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiology* 2003;14(1):30-36.

Grande SW, Andrade AJ, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate: effects on female rat reproductive development. *Toxicol Sci* 2006; 91(1): 247-254.

Grosse Y, Baan R, Secretan-Lauby B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Islami F, Galichet L, Straif K, WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of chemicals in industrial and consumer products, food contaminants and flavourings, and water chlorination byproducts. *Lancet Oncol* 2011; 12(4): 328-329.

Gu MN, Qu D, Liu DH, Zhong XY, Gu HQ. Effects of melamine to fetal organs in pregnant rats. *Guangdong Medical Journal* 2011; 32(15): 1950-1952.

Guan N, Fan Q, Ding J, Zhao Y, Lu J, Ai Y, Xu G, Zhu S, Yao C, Jiang L, Miao J, Zhang H, Zhao D, Liu X, Yao Y. Melamine-contaminated powdered formula and urolithiasis in young children. *N Engl J Med* 2009; 360(11): 1067-1074.

Guan N, Yao C, Huang SM, Hu BJ, Zhang DF, Fang QW, Fan QF, Xu GB, Zhu SN, Zhang AH, Liu H, Liu L, Zhang GM, Tao LY, Chang YM, Liu XY, Ai Y, Zhao YM, Ding J. Risk factors of melamine-contaminated milk powder related urolithiasis - a multicenter nested case-control study. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2010; 42(6): 690-696.

Guo J, Han B, Qin LJ, Li B, You HH, Yang JW, Liu DD, Wei CX, Nanberg E, Bornehag CG, Yang X. Pulmonary Toxicity and Adjuvant Effect of Di-(2-ethylhexyl) Phthalate in Ovalbumin-Immunized BALB/c Mice. *PLoS One* 2012; 7(6): e39008.

Guo Y, Kannan K. Comparative assessment of human exposure to phthalate esters from house dust in China and the United States. *Environ Sci Technol* 2011; 45(8): 3788-3794.

Guo Y, Wu Q, Kannan K. Phthalate metabolites in urine from China, and implications for human exposures. *Environ Int* 2011; 37(5): 893-898.

Gupta RK, Singh JM, Leslie TC, Meachum S, Flaws JA, Yao HH. Di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate inhibit growth and reduce estradiol levels of antral follicles in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 242(2): 224-230.

Han YG, Liu SC, Zhang T, Yang Z. Induction of apoptosis by melamine in differentiated PC12 cells. *Cell Mol Neurobiol* 2011; 31(1): 65–71.

Hernberg S, Nikkanen J. Enzyme inhibition by lead under normal urban conditions. *Lancet* 1970; 1: 63- 64.

Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210(5): 623-634.

Howdeshell KL, Rider CV, Wilson VS, Gray LE Jr. Mechanisms of action of phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats. *Environ Res* 2008; 108(2): 168-176.

Hsiao CY, Wu HD, Lai JS, Kuo HW. A longitudinal study of the effects of long-term exposure to lead among lead battery factory workers in Taiwan (1989–1999). *Sci Total Environ* 2001; 279: 151-158.

Huang LP, Lee CC, Hsu PC, Shih TS. The association between semen quality in workers and the concentration of di(2-ethylhexyl) phthalate in polyvinyl chloride pellet plant air. *Fertil Steril* 2011; 96(1): 90-94.

Huo X, Peng L, Xu X, Zheng L, Qiu B, Qi Z, Zhang B, Han D, Piao Z. Elevated blood lead levels of children in Guiyu, an electronic waste recycling town in China. *Environ Health Perspect* 2007; 115(7): 1113-1117.

International Agency for Research on Cancer (IARC): Melamine. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva 1999.

Internet: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/mono73-17.pdf>
(Stand: 04.09.2012)

Ito Y, Yamanoshita O, Asaeda N, Tagawa Y, Lee CH, Aoyama T, Ichihara G, Furuhashi K, Kamijima M, Gonzalez FJ, Nakajima T. Di(2-ethylhexyl)phthalate induces hepatic tumorigenesis through a peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent pathway. *J Occup Health* 2007; 49(3): 172-182.

Jain NB, Potula V, Schwartz J, Vokonas PS, Sparrow D, Wright RO, Nie H, Hu H. Lead levels and ischemic heart disease in a prospective study of middle-aged and elderly men: the VA Normative Aging Study. *Environ Health Perspect* 2007; 115(6): 871-875.

Jin Y, Liao Y, Lu C, Li G, Yu F, Zhi X, Xu J, Liu S, Liu M, Yang J. Health effects in children aged 3-6 years induced by environmental lead exposure. *Ecotoxicol Environ Saf* 2006; 63(2): 313-317.

Jingbin W, Ndong M, Kai H, Matsuno K, Kayama F. Placental transfer of melamine and its effects on rat dams and fetuses. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(7): 1791-1795.

Kamijo Y, Hora K, Nakajima T, Kono K, Takahashi K, Ito Y, Higuchi M, Kiyosawa K, Shigematsu H, Gonzalez FJ, Aoyama T. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against glomerulonephritis induced by long-term exposure to the plasticizer di-(2-ethylhexyl)phthalate. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(1): 176-188.

Karbiwnyk CM, Andersen WC, Turnipseed SB, Storey JM, Madson MR, Miller KE, Giesecker CM, Miller RA, Rummel NG, Reimschuessel R. Determination of cyanuric acid residues in catfish, trout, tilapia, salmon and shrimp by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 2009; 637(1-2): 101-111.

Kim NY, Kim TH, Lee E, Patra N, Lee J, Shin MO, Kwack SJ, Park KL, Han SY, Kang TS, Kim SH, Lee BM, Kim HS. Functional role of phospholipase D (PLD) in di(2-ethylhexyl) phthalate-induced hepatotoxicity in Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A* 2010; 73(21-22): 1560-1569.

Koch HM, Bolt HM, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after a single oral dose of deuterium-labelled DEHP. *Arch Toxicol* 2004; 78(3): 123-130.

Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J. New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. *Arch Toxicol* 2005; 79(7): 367-376.

Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results. *Int J Androl* 2006; 29(1): 155-165.

Koniecki D, Wang R, Moody RP, Zhu J. Phthalates in cosmetic and personal care products: concentrations and possible dermal exposure. *Environ Res* 2011; 111(3): 329-336.

Lam HS, Ng PC, Chu WC, Wong W, Chan DF, Ho SS, Wong KT, Ahuja AT, Li CK. Renal screening in children after exposure to low dose melamine in Hong Kong: cross sectional study. *Br Med J* 2008; 337: a2991.

Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, Canfield RL, Dietrich KN, Bornschein R, Greene T, Rothenberg SJ, Needleman HL, Schnaas L, Wasserman G, Graziano J, Roberts R. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 2005; 113(7): 894-899.

Lapinskas PJ, Brown S, Leesnitzer LM, Blanchard S, Swanson C, Cattley RC, Corton JC. Role of PPARalpha in mediating the effects of phthalates and metabolites in the liver. *Toxicology* 2005; 207(1): 149-163.

Larsen ST, Nielsen GD. Desensitization of ovalbumin-sensitized mice by repeated co-administrations of di-(2-ethylhexyl) phthalate and ovalbumin. *BMC Research Notes* 2009; 2:225. doi:10.1186/1756-0500-2-225.

Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect* 2003; 111(14): 1783-1785.

Latini G, Ferri M, Chiellini F. Materials degradation in PVC medical devices, DEHP leaching and neonatal outcomes. *Curr Med Chem* 2010; 17(26): 2979-2989.

Li G, Jiao S, Yin X, Deng Y, Pang X, Wang Y. The risk of melamine-induced nephrolithiasis in young children starts at a lower intake level than recommended by the WHO. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(1): 135-141.

Lin J-L, Tan D-T, Ho H-H, Yu Ch-Ch. Environmental lead exposure and urate excretion in the general population. *Am J Med* 2002; 113: 563-568.

Lin XM, Wang JF, Jia GL, Mei L, Wang Z. Toxicity of Melamine. *J Toxicol* 2008. 22(3): 216-218.

Liu G, Li S, Jia J, Yu C, He J, Yu C, Zhu J. Pharmacokinetic study of melamine in rhesus monkey after a single oral administration of a tolerable daily intake dose. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 56(2): 193-196.

Liu HY, Zhang W, Xue M, Qin YC, Wu XF, Zheng YH, Guo LY. Studies on Acute Toxicity of Melamine to Tilapia (GIFT *Oreochromis niloticus*). *Journal of Hebei Normal University* 2009; 33(5): 659-664.

Liu JM, Ren A, Yang L, Gao J, Pei L, Ye R, Qu Q, Zheng X. Urinary tract abnormalities in Chinese rural children who consumed melamine-contaminated dairy products: a population-based screening and follow-up study. *CMAJ* 2010; 182(5): 439-443.

Loff S, Kabs F, Subotic U, Schaible T, Reinecke F, Langbein M. Kinetics of diethylhexyl-phthalate extraction From polyvinylchloride-infusion lines. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26(5): 305-309.

Loff S, Kabs F, Witt K, Sartoris J, Mandl B, Niessen KH, Waag KL. Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers. *J Pediatr Surg* 2000; 35(12): 1775-1781.

Lund KH, Petersen JH. Migration of formaldehyde and melamine monomers from kitchen- and tableware made of melamine plastic. *Food Addit Contam* 2006; 23(9): 948-955.

Ma J, Wei YM, Guo BL, Pan JR, Shi JL. Lead toxicity in humans and animals. *Chinese Journal of Public Health* 2009; 25(3): 369-370.

Ma M, Kondo T, Ban S, Umemura T, Kurahashi N, Takeda M, Kishi R. Exposure of prepubertal female rats to inhaled di(2-ethylhexyl)phthalate affects the onset of puberty and postpubertal reproductive functions. *Toxicol Sci* 2006;93(1):164-171.

Mast RW, Jeffcoat AR, Sadler BM, Kraska RC, Friedman MA. Metabolism, disposition and excretion of [14C] melamine in male Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol 1983; 21(6): 807-810.

Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. Environ Health Perspect 2007; 115(7): 1029-1034.

Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. Environ Health Perspect 2011; 119(10): 1396-1402.

Melnick RL, Boorman GA, Haseman JK, Montali RJ, Huff J. Urolithiasis and bladder carcinogenicity of melamine in rodents. Toxicol Appl Pharmacol 1984; 72(2): 292-303.

Menke A, Muntner P, Batuman V, Silbergeld EK, Guallar E. Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults. Circulation 2006; 114(13): 1388-1394.

Ministry of Health of the People's Republic of China (MoH): Report on Sanlu Infant Milk Powder Incident and Medical Treatment Situation. 2008. Internet: <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohbgt/s3582/200812/38386.htm> (Stand: 10.07.2012)

Moore MR. Oncogenicity study in rats with Di (2-ethylhexyl)phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Corning Hazleton Incorporated (CHV), 9200 Leesburg Pike, Vienna, Virginia 22182-1699. Laboratory Study Identification: CHV 663-134; Sponsor: Eastman Chemical Company, First America Center, P.O. Box 1994 Kingsport, Tennessee 37662-5394. 1996.

Muniz-Valencia R, Ceballos-Magana SG, Rosales-Martinez D, Gonzalo-Lumbreras R, Santos-Montes A, Cubedo-Fernandez-Trapiella A, Izquierdo-Hornillos RC. Method development and validation for melamine and its derivatives in rice concentrates by liquid chromatography. Application to animal feed samples. *Anal Bioanal Chem* 2008; 392(3): 523-531.

Muntner P, He J, Vupputuri S, Coresh J, Batuman V. Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: results from NHANES III. *Kidney Int* 2003;63(3):1044-1050.

Muntner P, Menke A, DeSalvo KB, Rabito FA, Batuman V. Continued decline in blood lead levels among adults in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med* 2005; 165(18): 2155-2161.

Nash D, Magder L, Lustberg M, Sherwin RW, Rubin RJ, Kaufmann RB, Silbergeld EK. Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 2003; 289(12): 1523-1532.

National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS): Priority Existing Chemical Assessment Report No. 32 - Diethylhexyl Phthalate. 2010.

Internet: http://www.nicnas.gov.au/publications/car/PEC/PEC32/PEC_32_Full_Report_PDF.pdf (Stand: 30.09.2012)

National Toxicology Program (NTP): Carcinogenesis Bioassay of Di(2-ethylhexyl)phthalate (CAS no. 117-81-7) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1982; 217: 1-127.

National Toxicology Program (NTP): Carcinogenesis Bioassay of Melamine (CAS No. 108-78-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study). 1983.

Internet: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr245.pdf (Stand: 12.08.2012)

Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease-a systematic review. *Environ Health Perspect* 2007; 115(3): 472-482.

Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B, Weaver V. Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J Epidemiol* 2009; 170 (9): 1156-1164.

Nawrot TS, Thijs L, Den Hond EM, Roels HA, Staessen JA. An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2002; 16(2): 123-131.

Neerman MF, Zhang W, Parrish AR, Simanek EE. In vitro and in vivo evaluation of a melamine dendrimer as a vehicle for drug delivery. *Int J Pharm* 2004; 281(1-2): 129-132.

Ogasawara H, Imaida K, Ishiwata H, Toyoda K, Kawanishi T, Uneyama C, Hayashi S, Takahashi M, Hayashi Y. Urinary bladder carcinogenesis induced by melamine in F344 male rats: correlation between carcinogenicity and urolith formation. *Carcinogenesis* 1995; 16(11): 2773-2777.

Okumura M, Hasegawa R, Shirai T, Ito M, Yamada S, Fukushima S. Relationship between calculus formation and carcinogenesis in the urinary bladder of rats administered the non-genotoxic agents thymine or melamine. *Carcinogenesis* 1992; 13(6): 1043-1045.

Organisation for economic co-operation and development (OECD): Screening Information Dataset (SIDS) for Melamine.1998.Internet: <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/108781.pdf> (Stand: 10.08.2012)

Organisation for economic co-operation and development (OECD): Screening Information Dataset (SIDS) for isocyanuric acid. Paris 1999.

Internet: <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSEIDS/108805.pdf> (Stand: 10.08.2012)

Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S, Wang P, Tsukino H, Inoue K, Nakazawa H, Tsugane S, Takahashi K. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): A cross-sectional study in China. *Environ Health Perspect* 2006; 114(11): 1643-1648.

Pang J, Li GQ, Li CR, Yang XY, Lu X, Hu XX, Zhai QQ, Zhang WX, Jiang JD, You XF. Toxicokinetic study of melamine in the presence and absence of cyanuric acid in rats. *J Appl Toxicol* 2011; doi: 10.1002/jat.1764.

Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, Tzanakakis GN, Tsatsakis AM. Lead toxicity update. A brief review. *Med Sci Monit* 2005; 11(10): RA329-336.

Park D, Kim TK, Choi YJ, Lee SH, Bae DK, Yang G, Yang YH, Joo SS, Choi EK, Ahn B, Kim JC, Kim KS, Kim YB. Increased Nephrotoxicity after Combined Administration of Melamine and Cyanuric Acid in Rats. *Lab Anim Res* 2011; 27(1): 25-28.

Partanen H, Vähäkangas K, Woo CS, Auriola S, Veid J, Chen Y, Myllynen P, El Nezami H. Transplacental transfer of melamine. *Placenta* 2012; 33(1): 60-66.

Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev* 2006; 11(1): 2-22.

Pirarat N, Katagiri T, Chansue N, Ponpornpisit A, Endo M, Maita M. The Pathological Effects of Melamine and Cyanuric Acid in the Diet of Walking Catfish (*Clarius batrachus*). *J Comp Pathol* 2012; 1-8.

Posnack NG, Lee NH, Brown R, Sarvazyan N. Gene expression profiling of DEHP-treated cardiomyocytes reveals potential causes of phthalate arrhythmogenicity. *Toxicology* 2011; 279(1-3): 54-64.

Posnack NG, Swift LM, Kay MW, Lee NH, Sarvazyan N. Phthalate exposure changes the metabolic profile of cardiac muscle cells. *Environ Health Perspect* 2012; 120(9): 1243-1251.

Puschner B, Poppenga RH, Lowenstine LJ, Filigenzi MS, Pesavento PA. Assessment of melamine and cyanuric acid toxicity in cats. *J Vet Diagn Invest* 2007; 19(6): 616-624.

Qiao L, Zheng L, Cai D. Study on the di-n-butyl phthalate and di-2-ethylhexyl phthalate level of girl serum related with precocious puberty in Shanghai. *J Hyg Res* 2007; 36: 93–95.

Rais-Bahrami K, Nunez S, Revenis ME, Luban NL, Short BL. Follow-up study of adolescentsexposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as neonates on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. *Environ Health Perspect* 2004; 112(13): 1339-1340.

REACH: Verordnung (EU) Nr. 143/2011 der Kommission vom 17. Februar 2011 zur Änderung von Anhang XIV der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH). 2011. Internet: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:044:0002:0006:de:PDF> (Stand: 02.10.2012)

Reimschuessel R, Gieseke CM, Miller RA, Ward J, Boehmer J, Rummel N, Heller DN, Nochetto C, de Alwis GK, Bataller N, Andersen WC, Turnipseed SB, Karbiwnyk CM, Satzger RD, Crowe JB, Wilber NR, Reinhard MK, Roberts JF, Witkowski MR. Evaluation of the renal effects of experimental feeding of melamine and cyanuric acid to fish and pigs. *Am J Vet Res* 2008; 69(9): 1217-1228.

Ren FY, Wang Y, Hou XB, Zhang CR, Ma L. Clinical and imaging features in 16 infants exposed to food contaminated with melamine and cyanuric acid. *Am J Roentgenol* 2009; 192(3): 707-710.

Romer Labs (Romer): AgraQuant® melamine sensitive ELISA test kit. 2008. Internet: http://www.moniga.eu/system/files/pagefiles/RL-AgraQuant_Melamine_Sensitive_Method.pdf (Stand: 26.09.2012)

Rosin A. The long-term consequences of exposure to lead. *Isr Med Assoc J* 2009; 11(11): 689-694.

Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, Rizzo J, Nudelman JL, Brody JG. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect* 2011; 119(7): 914-920.

Rusyn I, Peters JM, Cunningham ML. Modes of action and species-specific effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate in the liver. *Crit Rev Toxicol* 2006; 36(5): 459-479.

Sancho JV, Ibanez M, Grimalt S, Pozo OJ, Hernandez F. Residue determination of cyromazine and its metabolite melamine in chard samples by ion-pair liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 2005; 530: 237-243.

Sathyanarayana S. Phthalates and children's health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008; 38(2): 34-49.

Schober SE, Mirel LB, Graubard BI, Brody DJ, Flegal KM. Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular disease, and cancer: results from the NHANES III mortality study. *Environ Health Perspect* 2006; 114(10): 1538-1541.

Schwartz J. Lead, blood pressure, and cardiovascular disease in men and women. *Environ Health Perspect* 1991; 91: 71–75.

Shaz BH, Grima K, Hillyer CD. 2-(Diethylhexyl)phthalate in blood bags: is this a public health issue? *Transfusion* 2011; 51(11): 2510-2517.

Shen O, Du G, Sun H, Wu W, Jiang Y, Song L, Wang X. Comparison of in vitro hormone activities of selected phthalates using reporter gene assays. *Toxicol Lett* 2009; 191(1): 9-14.

Shen X, Rosen JF, Guo D, Wu S. Childhood lead poisoning in China. *Sci Total Environ* 1996; 181(2): 101-109.

Shiri R, Ansari M, Ranta M, Falah-Hassani K. Lead poisoning and recurrent abdominal pain. *Ind Health* 2007; 45(3): 494-496.

Song XF, Wei GH, Deng YJ, Chen X, Liu X, Zhang DY. Di(2-ethylhexyl)phthalate affects the testes and Leydig cells of neonatal KM mice. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006; 12(9):775-779.

Stine CB, Reimschuessel R, Giesecker CM, Evans ER, Mayer TD, Hasbrouck NR, Tall E, Boehmer J, da Costa GG, Ward JL. A No Observable Adverse Effects Level (NOAEL) for pigs fed melamine and cyanuric acid. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011; 60(3): 363-372.

Sun N, Shen Y, Sun Q, Li XR, Jia LQ, Zhang GJ, Zhang WP, Chen Z, Fan JF, Jiang YP, Feng DC, Zhang RF, Zhu XY, Xiao HZ. Diagnosis and treatment of melamine-associated urinary calculus complicated with acute renal failure in infants and young children. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122(3): 245-251.

Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 2008; 108(2): 177-184.

Swan SH, Liu F, Hines M, Kruse RL, Wang C, Redmon JB, Sparks A, Weiss B. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. *Int J Androl* 2010; 33(2): 259-269.

Taipei Times: FOOD SCARE WIDENS: Tainted additives used for two decades: manufacturer. 2011.

Internet:

<http://www.taipeitimes.com/News/taiwan/archives/2011/05/29/2003504450>

(Stand: 28.09.2012)

Thompson ME, Lewin-Smith MR, Kalasinsky VF, Pizzolato KM, Fleetwood ML, McElhaney MR, Johnson TO. Characterization of melamine-containing and calcium oxalate crystals in three dogs with suspected pet food-induced nephrotoxicosis. *Vet Pathol* 2008; 45(3): 417-426.

Tsaih SW, Korrick S, Schwartz J, Amarasiriwardena C, Aro A, Sparrow D, Hu H. Lead, diabetes, hypertension, and renal function: the normative aging study. *Environ Health Perspect* 2004; 112(11): 1178-1182.

United States Agency for Toxic Substances and Disease Registry (U.S.ATSDR): Toxicological Profile for lead. U.S. Department of Health and Human Services. 2007. Internet: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf> (Stand: 20.10.2012)

U.S. Food and Drug Administration (U.S.FDA): Interim Melamine and Analogues Safety/Risk Assessment. 2007. Internet: <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/ChemicalContaminants/Melamine/ucm164658.htm> (Stand: 12.08.2012)

U.S. Food and Drug Administration (U.S.FDA): Interim Safety and Risk Assessment of Melamine and its Analogues in Food for Humans. 2008. Internet: <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/ChemicalContaminants/Melamine/ucm164522.htm> (Stand: 12.08.2012)

U.S. Food and Drug Administration (U.S.FDA): Melamine Pet Food Recall - Frequently Asked Questions. 2009. Internet: <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/RecallsWithdrawals/ucm129932.htm> (Stand: 12.08.2012)

Von Rettberg H, Hannman T, Subotic U, Brade J, Schaible T, Waag KL, Loff S. Use of di(2-ethylhexyl)phthalate-containing infusion systems increases the risk for cholestasis. *Pediatrics* 2009; 124(2): 710-716.

Voss C, Zerban H, Bannasch P, Berger MR. Lifelong exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces tumors in liver and testes of Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 2005; 206(3): 359-371.

Wang C, Qin X, Huang B, He F, Zeng C. Hemolysis of human erythrocytes induced by melamine-cyanurate complex. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402(4): 773–777.

Wang HL, Chen XT, Yang B, Ma FL, Wang S, Tang ML, Hao MG, Ruan DY. Case-control study of blood lead levels and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese children. *Environ Health Perspect* 2008; 116(10): 1401-1406.

Wang S, Zhang J. Blood lead levels in children, China. *Environ Res* 2006; 101(3): 412-418.

Ward J, Peters J, Perella C, Gonzalez F. Receptor and nonreceptor-mediated organ-specific toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-null mice. *Toxicol Pathol* 1998; 26(2): 240-246.

Wenzel A, Franz C, Breous E, Loos U. Modulation of iodide uptake by dialkyl phthalate plasticisers in FRTL-5 rat thyroid follicular cells. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 244(1-2): 63-71.

Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Brüning T. Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55(1):7-31.

Wong SN, Chiu MC. The scare of melamine tainted milk products. *HK J Paediatr* 2008; 13: 230-234.

World Health Organization (WHO): Di(2-ethylhexyl)phthalate in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Geneva 2003. Internet: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwg/chemicals/di2ethylhexyphthalate.pdf (Stand: 28.09.2012)

World Health Organization (WHO): Evaluation of certain food additives and contaminants. (Seventy-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No 960. Geneva 2011. Internet: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_960_eng.pdf (Stand: 10.10.2012)

World Health Organization (WHO): Expert meeting to review toxicological aspects of melamine and cyanuric acid - Executive Summary. Ottawa 2008a.

Internet:

http://www.who.int/foodsafety/fs_management/Exec_Summary_melamine.pdf

(Stand: 12.08.2012)

World Health Organization (WHO): Exposure to lead: A major public health concern. Geneva 2010. Internet: <http://www.who.int/ipcs/features/lead..pdf>

(Stand: 10.10.2012)

World Health Organization (WHO): Exposure to lead: Global situation and trends. 2004. Internet: <http://apps.who.int/gho/data/?vid=34600> (Stand:

10.10.2012)

World Health Organization (WHO): Melamine and Cyanuric acid: Toxicity, Preliminary Risk Assessment and Guidance on Levels in Food. Geneva 2008b.

Internet: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/Melamine.pdf (Stand:

12.08.2012)

World Health Organization (WHO): UN strengthens regulations on melamine, seafood, melons, dried figs and labeling. Rome 2012. Internet:

http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/codex_20120704/en/

(Stand: 20.09.2012)

Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K. What Are the Sources of Exposure to Eight Frequently Used Phthalic Acid Esters in Europeans? Risk Analysis 2006; 26: 803–824.

Wu MT, Wu CF, Wu JR, Chen BH, Chen EK, Chao MC, Liu CK, Ho CK. The public health threat of phthalate-tainted foodstuffs in Taiwan: The policies the government implemented and the lessons we learned. Environ Int 2012; 44: 75-79.

Wu SD, Zhu J, Li YS, Gan LQ, Yuan XG, Xu MD, Wei GH. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate increases the DNA methylation level of genomes in the mouse testis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2009; 15(10): 876-881.

Xinhua Net: Chinese Premier asks entrepreneurs to be more ethical. 2010.

Internet: http://news.xinhuanet.com/english2010/china/2010-02/27/c_13190700.htm (Stand: 10.07.2012)

Yang JJ, An L, Yang Z, Zhang T. Progress in mechanisms underlying melamine toxicity in central nervous system. *Sheng Li Xue Bao* 2012; 64(2): 238-244.

Ye X, Wong O. Lead exposure, lead poisoning, and lead regulatory standards in China, 1990-2005. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006; 46(2): 157-162.

Yen TH, Lin-Tan DT, Lin JL. Food safety involving ingestion of foods and beverages prepared with phthalate-plasticizer-containing clouding agents. *J Formos Med Assoc* 2011; 110(11): 671-684.

Yhee JY, Brown CA, Yu CH, Kim JH, Poppenga R, Sur JH. Retrospective study of melamine/cyanuric acid-induced renal failure in dogs in Korea between 2003 and 2004. *Vet Pathol* 2009; 46(2): 348-354.

Yu CC, Lin JL, Lin-Tan DT. Environmental exposure to lead and progression of chronic renal diseases: a four-year prospective longitudinal study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(4):1016-1022.

Zhang L, Wu LL, Wang YP, Liu AM, Zou CC and Zhao ZY. Melamine-contaminated milk products induced urinary tract calculi in children. *World J Pediatr* 2009; 5(1): 31-35.

Zhang QX, Yang GY, Li JT, Li WX, Zhang B, Zhu W. Melamine induces sperm DNA damage and abnormality, but not genetic toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011; 60(1): 144-150.

Zhang YH, Chen BH, Zheng LX, Wu XY. Study on the level of phthalates in human biological samples. *Chin J Prevent Med* 2003; 37: 429–434.

Zhou P, Jiang ZQ, Chuan MQ, Cheng JF, Shang S, Tang JQ, Yang X. Effect of di-(2-ethylhexyl)-phthalate exposure on neurobehavioral and lipid peroxidation of mice[J]. *Acta Scientiae Circumstantiae* 2012; 32(9): 2339-2345.

Zhou Y, Wang H, Chen Y, Jiang Q. Environmental and food contamination with plasticisers in China. *Lancet* 2011; 378(9803): e4.

Zhu SL, Li JH, Chen L, Bao ZX, Zhang LJ, Li JP, Chen JH and Ji KM. Conservative management of pediatric nephrolithiasis caused by melamine-contaminated milk powder. *Pediatrics* 2009; 123(6): 1099-1102.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Vor- und Nachname: Ning Li

Geburtsdatum: 29. 11. 1981

Geburtsort: Shandong, China

Staatsbürgerschaft: China

E-Mail: i_lning@msn.com

Schulbildung

1988-1994	Volksschule Taiping	Shandong, China
1994-2000	Gymnasium Nr.2 der Stadt Qingdao	Shandong, China
2001-2002	Vorstudienlehrgang der Universitäten	Wien, Österreich
Seit 2002	Universität Wien	Wien, Österreich
	Ernährungswissenschaften, Diplomstudium	

Berufstätigkeit

11/2004-06/2006	Aushilfskellnerin im Restaurant Kanton
05/2010-06/2010	Ernährungsberaterin in der Abteilung „Gesundheitsberatung“ von Hotel Larimar
07/2010	Ernährungsberaterin in der Abteilung „Küche“ von Hotel Larimar

Sprachkenntnisse

Chinesisch, Deutsch, Englisch

Hobbys

Lesen, Klavier