

**Dioxin: Elimination bei hoher Exposition rascher als erwartet - der Fall des Politikers Victor Juschchenko**

Anna Sonnenburg, Ralf Stahlmann  
 Institut für Klinische Pharmakologie und  
 Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Die Vergiftung des ukrainischen Oppositionsführers Victor Juschchenko ist wohl der prominenteste Fall einer schweren Dioxin-Intoxikation. Der Politiker klagte nach einem Essen mit dem damaligen Chef des ukrainischen Geheimdienstes am 5. September 2004 über gastrointestinale Beschwerden, Rückenschmerzen und andere Symptome. Vier Tage später wurde er in das Wiener Rudolfinerhaus eingeliefert. Erst im Dezember 2004 wurde offiziell bekannt gegeben, dass der Präsidentschaftskandidat an einer Dioxin-Intoxikation litt. Ende Dezember 2004 wurde Juschchenko Patient im Universitätsklinikum Genf. Dort stellten die Wissenschaftler um Jean Saurat im Januar 2005 bei ihm eine Konzentration von 108.000 pg 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) / g Blutfett fest. Dieser Wert liegt etwa 50.000fach höher als die Normalbelastung der Bevölkerung Mitteleuropas. Nun wurden Details der analytischen Untersuchungen veröffentlicht. Danach wurden Metaboliten des TCDD beim Menschen erstmals nachgewiesen, wie in einer aktuellen Publikation im LANCET berichtet wird.<sup>1,2</sup>

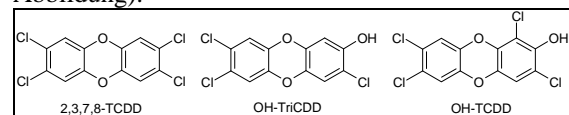
TCDD ist unter den polychlorierten Dioxinen und Furanen die Substanz mit der höchsten toxischen Potenz. Der Stoff entsteht vor allem bei der Verbrennung organischer Materialien und ist ubiquitär verbreitet. Aufgrund der hohen Lipophilie akkumuliert die Verbindung im Fettgewebe, die Elimination erfolgt nur langsam und ganz überwiegend in unveränderter Form mit dem Stuhl.

Die toxische Wirkung von TCDD wird auf seine hohe Affinität für den intrazellulären Arylhydrocarbon-Rezeptor (AhR, auch „Dioxin-Rezeptor“ genannt) zurückgeführt. Die Bindung an AhR verursacht zwar eine Induktion der Phase-I-Enzyme, wie z. B. die Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen CYP1A1, CYP1A2 und CYP1B1, die lateral angeordneten Chlorsubstituenten von TCDD verhindern bzw. verlangsamen jedoch die Bildung von polaren Metaboliten durch Oxidation und damit die Exkretion über den Harn.

Die Wissenschaftler beobachteten über 3 Jahre die Elimination von TCDD und den Metaboliten bei Victor Juschchenko, indem sie kontinuierlich Proben von Blutserum, Fettgewebe, Fäzes, Haut, Urin und Schweiß gaschromatographisch und massenspektrometrisch untersuchten. Während der Untersuchungsperiode nahm die Konzentration von TCDD in den Serumlipiden von 66.000 pg/g auf

38.000 pg/g ab, die Gesamtmenge im Körper wurde von 990 µg auf 740 µg reduziert. Aus ihren Daten errechneten die Autoren eine Eliminationshalbwertszeit von 15,4 Monaten. Die Elimination erfolgte also deutlich schneller als bei niedrig-exponierten Personen, bei denen die Halbwertszeit bei 5 bis 7 Jahren liegt, wie ein Selbstversuch des Schweizer Toxikologen H. Poiger bereits vor einigen Jahrzehnten zeigte.<sup>3</sup>

Die Autoren der Publikation diskutieren dafür zwei Gründe. Zum einen wurde der Patient während der Dauer der Untersuchungen mehr als 20 Mal kosmetischen Operationen unterzogen, um die Auswirkungen der stark ausgebildeten Chlorakne zu mildern. In den so gewonnenen Hautproben konnten die Wissenschaftler hohe Konzentrationen TCDD nachweisen, womit dieser „chirurgische Eliminationsweg“ in die Betrachtungen einbezogen werden muß. Zum anderen stellten sie fest, dass neben hohen Konzentrationen von TCDD in den Fäzes des Patienten zwei von fünf möglichen hydroxylierten Metaboliten vorhanden waren (siehe Abbildung).



**Abbildung: TCDD und die beiden erstmals beim Menschen nachgewiesenen Metaboliten**

2,3,7-Trichloro-8-hydroxydibenzo-p-dioxin (OH-TriCDD) und 1,3,7,8-Tetra-chloro-2-hydroxydibenzo-p-dioxin (OH-TCDD)

Die Konzentration der Metaboliten war im Stuhl deutlich höher als in den Blutproben. Dies wird als Hinweis darauf gewertet, dass die Abbauprodukte im Organismus des Patienten entstanden sind und nicht zusammen mit dem TCDD aufgenommen wurden. Bisher konnte die Metabolisierung von TCDD beim Menschen nicht nachgewiesen werden, so dass die Wissenschaftler davon ausgehen, dass für die Metabolisierung durch die Enzyme CYP1A1, CYP1A2 und CYP1B1, deren erhöhte Aktivität sie in der Haut und im Blutserum des Patienten nachweisen konnten, sehr hohe Dosen von TCDD erforderlich sind.

Die Intoxikation des Viktor Juschchenko ist damit nicht nur eine Nachricht in den Medien, sondern hat zu wesentlichen neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen geführt. Die Methoden zum Nachweis der TCDD-Metabolite sollten optimiert werden. Es war der ausdrückliche Wunsch des prominenten Patienten, dass sein Fall dazu beitrage, das Wissen über Dioxin-Intoxikationen zu verbessern.

- 1) Sorg, O. et al.  
Lancet 2009; 374:1179-1185
- 2) McKee, M.  
Lancet 2009; 374:1131-1132
- 3) Poiger, H., Schlatter, C.  
Chemosphere 1986; 15:1489-1494