

Die Pathobiochemie des Chroms

Nele Schumacher

13.5.2014

Inhalt

1. Einführung
2. Kommerzielle Verwendung von Chrom
3. Chrom im menschlichen Körper
4. Toxische Effekte auf den Menschen
5. Zusammenfassung
6. Literatur

1. Einführung - Gesundheitliche Gefährdung bei Gerberei-Arbeitern in Pakistan

Studie: *Toxicology and Industrial Health* 29, 2012, 209-215.

- ▶ Leder-Gerbung: Einsatz von Chrom[III]-salze
- ▶ Chrom[VI]-Bildung: Fehler beim Gerben, falscher Chemikalieneinsatz, mangelnde Nachbehandlung

→ **Arbeiter werden mit Cr(III) und Cr(VI) kontaminiert**

- ▶ Erhöhtes Risiko/erhöhte Anzahl an Krebserkrankungen der Atemwege
- ▶ 15% der Arbeiter haben Hauterkrankungen, 14% leiden unter chronischer Bronchitis
- ▶ Problem: Schlechte Aufklärung in Entwicklungsländern bei Umgang mit Gefahrstoffen

2. Kommerzielle Verwendung von Chrom

Ausgangsstoff	Verwendung
Chromerze	Metallurgie
Chromlegierungen	Stahlherstellung
Chrom-(III)-oxid Cr_2O_3	Korrosionsschutz
Chrom-(III)-Sulfate $\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3$	Gerbstoff
Chromsäure H_2CrO_4	Galvanische Hart- und Dekorverchromung
Alkalichromate und Alkalidichromate	Ausgangsprodukt für Chromchemikalien in der Textil- und Lederindustrie, Korrosionsschutz, Holzschutzmittel, Zusatz von Pigmenten

3. Chrom im menschlichen Körper

3.1. Überblick

- ▶ Im Körper:
 - ▶ Trivalentes Cr[III] und hexavalentes Cr[VI]
 - ▶ elementares Cr nicht relevant
- ▶ Cr[III] und Cr[VI] haben unterschiedliche chemische und biologische Eigenschaften
 - ▶ Generelle Regel: Cr[VI] ist weitaus giftiger als Cr[III]
 - ▶ Im Körper: spontane Reduktion von Cr[VI] zu Cr[III]
 - Schädigung durch Oxidation
 - ▶ Cr[VI] kann leicht Zellmembranen durchdringen
 - ▶ Cr[III] kann Zellmembranen nicht durchdringen

3.2. Chrom-Chemie

Chrom[VI]-Verbindungen (d^0)

- ▶ Wichtigste: Chromate (CrO_4^{2-}) und Dichromate ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$)
- ▶ $\text{pH} > 6$: gelbes tetraedrisch gebaute Chromat-Ion CrO_4^{2-}

Chrom[III]-Verbindungen (d^3)

- ▶ thermodynamisch stabilste Oxidationsstufe
- ▶ Oktaedrische Koordination
- ▶ In Komplexen: hohe Ligandenfeldstabilisierungsenergie
 - ▶ halb-besetztes t_{2g} -Level im Oktaeder

3. Chrom im menschlichen Körper

3.3. Chrom[III] als Spurenelement

- ▶ Menge im Körper eines Erwachsenen: 6 mg
- ▶ 50-200 µg/Tag für den Glucose-Metabolismus
- ▶ Wirkt beim Stoffwechsel des Zuckers zusammen mit Insulin
- ▶ Bestandteil des so genannten **Glucose-Toleranzfaktors**
GTF
 - ▶ Fähigkeit, den Blutzuckerspiegel zu senken oder ihn bei gesteigerten Energiebedarf zu erhöhen.
- ▶ Chrommangel: Diabetes, Bluthochdruck, Schlaganfall, Gewichtsprobleme, ein hoher Cholesterinspiegel, Probleme beim Fettstoffwechsel

3. Chrom im menschlichen Körper

3.4 Aufnahme und Verteilung

Cr[VI]

- ▶ Oral: erhöhte Aufnahme (10%)
- ▶ Über die Haut: stärkere Absorption, abhängig von der Verbindung
- ▶ Inhalativ: Aufnahme bewiesen, Rate hängt von der Verbindung ab.
 - ▶ Reduktion in der Alveolarmakrophage
- ▶ Verteilung: Aufnahme über rote Blutkörperchen, Reduktion zu Cr[III], Absorption an Hämoglobin
 - Blut als Transportmittel

3. Chrom im menschlichen Körper

3.4 Aufnahme und Verteilung

Cr[III]

- ▶ Oral: geringe Aufnahme (0,5%)
- ▶ Über die Haut: schlechte Absorption
- ▶ Inhalativ: Verstärkte Aufnahme, abhängig von der chemischen Verbindung
- ▶ Absorption an Plasma-Proteinen

Allgemein

- ▶ Aufnahmerate immer abhängig von der chemischen Verbindung
- ▶ kein Unterschied ob organisch und anorganisch komplexiert

4. Toxische Effekte auf den Menschen

4.1. Akute orale Toxizität

- ▶ letale Dosis von Cr[VI]: 50-70 mg pro Kilogramm Körpergewicht
- ▶ letale Dosis von Cr[III]: 1900-3300 mg pro Kilogramm Körpergewicht
- ▶ Je besser die Löslichkeit der Verbindungen, desto schneller Vergiftungserscheinungen
- ▶ Reduktion zu Cr[III] (extrazellulär) mindert Toxizität
- ▶ Anzeichen Chromvergiftung: orangegelbe Färbung im Mund
- ▶ Therapie: Erbrechen, Dialyse und Zufuhr von Ascorbinsäure

4.2. Spezielle toxische Effekte

Effekte durch Exposition der Haut:

- ▶ Chronische Geschwüre und akute Kontaktentzündung
- ▶ Ursache: großes Oxidationspotenzial von Cr[VI]

Effekte durch respiratorische Exposition:

- ▶ Nasenschleimhautentzündung, Bronchitis
- ▶ Reizung des Respirationstraktes, Geschwüre am und Perforation der Nasenscheidewand,
- ▶ Langzeitfolgen: sionasaler Krebs, erhöhtes Lungenkrebsrisiko

4. Toxische Effekte auf den Menschen

4.3. Allergische Reaktionen

- ▶ Cr[VI]-Verbindungen, speziell die wasserlöslichen, verursachen Sensibilisierung und allergische Reaktionen
- ▶ Keine allergischen Reaktion bei Cr[III]-Verbindungen

4. Toxische Effekte auf den Menschen

4.4 Mutagenität und Karzinogenität

- ▶ äußere Cr[III]-Zufuhr: keine genotoxische Effekte
- ▶ äußere Cr[VI]-Zufuhr: DNA-Schäden, Genmutation, chromosomale Abweichungen und Mutationen
- ▶ Aber: Genotoxische Effekte nur bei Anwesenheit von Reduktionsmitteln!
 - Cr[VI] nicht die genotoxische Spezies
 - Zwischenprodukte Cr[IV] und Cr[V], entstandene Radikale, sowie Cr[III] verantwortlich für Genotoxizität
- ▶ Geburtsfehler nicht bekannt

4. Toxische Effekte auf den Menschen

4.4. Mutagenität und Karzinogenität

Karzinogenität:

- ▶ Inhalation von Cr[VI] Krebs ist krebserzeugend
 - ▶ Einfluss der Intermediate und involvierte Mechanismen immer noch unklar
- ▶ Latenzzeit: 5- 58 Jahre (im Durchschnitt 25 Jahre)
- ▶ Empfohlenes Expositionslimit: $1 \mu\text{g} / \text{m}^3$

Einfluss der Löslichkeit:

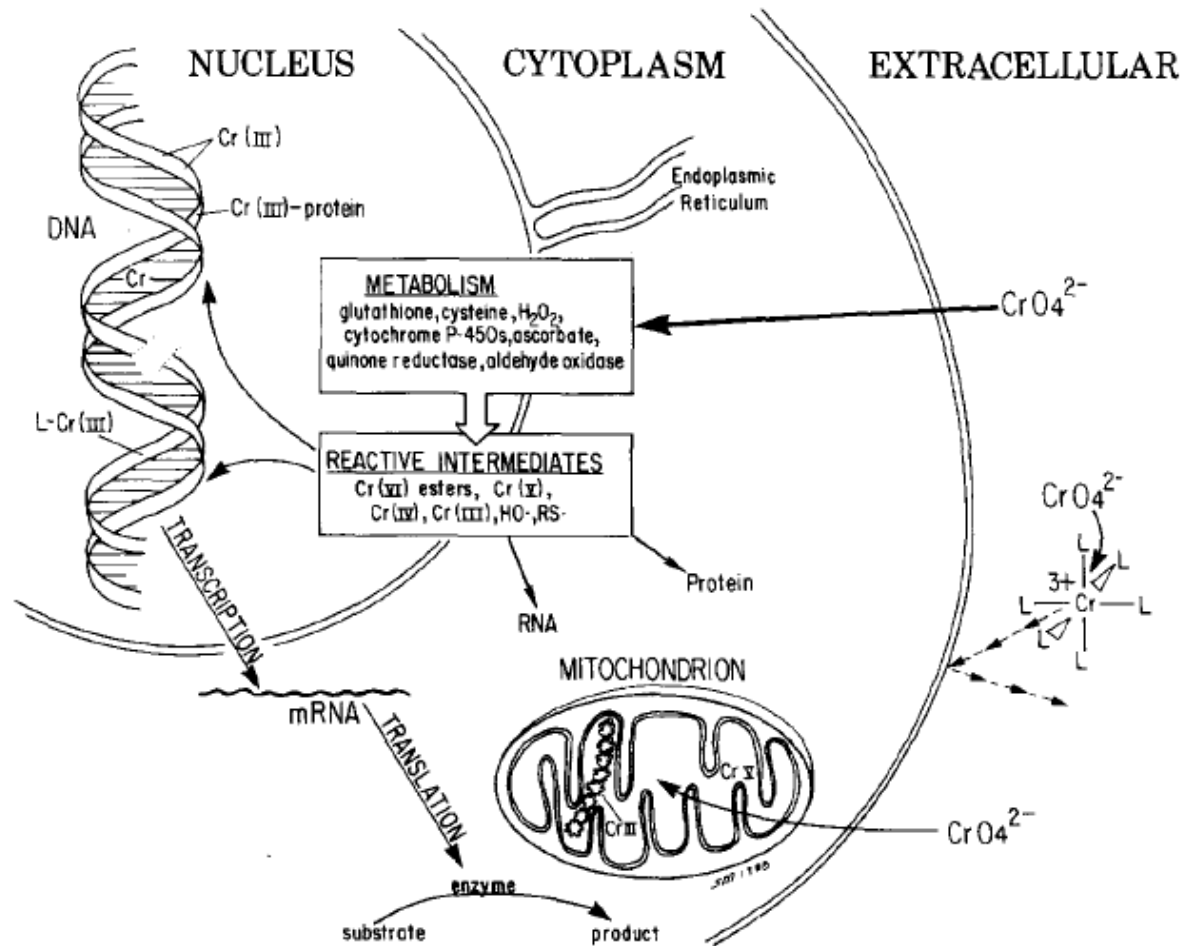
- ▶ Mittlere bis gute Löslichkeit: mutagen wirkend, toxisch
- ▶ Schlechte Löslichkeit: karzinogen

4.5. Aufnahme-Reduktionsmodell

- ▶ Cr[VI] kann als tetraedrisches CrO_4^{2-} die Zellwände durchdringen
- ▶ Reduktion zu Cr[III]
 - ▶ Bildung von kurzlebigen Cr[V] und Cr[IV]
 - ▶ Bildung von Radikalen ($\text{O}\cdot$, $\text{HO}\cdot$; $\text{RS}\cdot$)
- ▶ Reduktion: stark pH-Wert abhängig
 - ▶ nur langsam beim physiologischen pH-Wert
 - ▶ abhängig von der Verbindung

4. Toxische Effekte auf den Menschen

4.5. Aufnahme-Reduktionsmodell



4.5. Aufnahme-Reduktionsmodell

- ▶ **Koordination von Cr[III] mit Proteinen**
 - ▶ Hohe Komplexaffinität zu Aminosäuren und Nukleinsäuren
 - ▶ Cr[III]-Komplex kann Zelle nicht mehr verlassen
- ▶ **Bildung von intrazellulären Komplexen mit der DNA**
 - **Intrazelluläres Cr(III) als karzinogene Spezies!**
 - ▶ Möglicherweise auch Schädigung durch Cr[V] und Cr[IV] bzw. durch Hydroxyl- und Glutathionthiyl-Radikale

5. Zusammenfassung

Cr[III]

- ▶ Extrazellulär:
 - ▶ kaum toxisch
 - ▶ Wichtiges Spurenelement
- ▶ Intrazellulär: mutagen und karzinogen wirkend!

Cr[VI]

- ▶ Extrazellulär:
 - ▶ Toxisch durch hohes Oxidationspotenzial
- ▶ Intrazellulär:
 - ▶ Nicht toxisch, wenn keine Reduktionsmittel vorhanden sind
 - ▶ Reduktion zu Cr[III]

6. Literatur

Wetterhahn, and Hamilton, *The Science of Total Environment*, 86, 1989, 113-129.

Khan, Mushtaq, and Khan, *Toxicology and Industrial Health*, 29, 2012, 209-215.

Durcros, *Biological Trace Element Research*, 32, 1992, 65-77.

Baruthio, *Biological Trace Element Research*, 32, 1992, 145-153.

Dayan, and Paine, *Human and Experimental Toxicity*, 20, 2001, 439-451.

Katz, and Salem, *Journal of Applied Toxicology*, 13, 1993, 217-224.

„*Toxikologie*“, Wirth, Gloxhuber; Georg Thieme Verlag Stuttgart, 4. Auflage, 1985.

Die Pathobiochemie des Chroms

Nele Schumacher
13.5.2014