



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Untersuchungen zur Mutagenität des Insektizids Deltamethrin
sowie dessen Kombinationswirkungen mit Benzo(a)pyren im in
vitro Mikrokerntest mit metabolisch kompetenten Hepatomzellen
(HepG2)**

Autor: Constantin Mirea
Institut / Klinik: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Doktorvater: Prof. Dr. med. V. Mersch-Sundermann

Zur Beobachtung gentoxischer Effekte durch das Pyrethroid Deltamethrin wurden als biologisches Modell metabolisch kompetente HepG2-Zellen zu in vitro Versuchen herangezogen. Aufgrund der Ähnlichkeit der metabolischen Eigenschaften ihrer exprimierten Enzyme mit denen humaner Hepatozyten eigneten sie sich zum Nachweis mutagener und antimutagener Effekte im in vitro Mikrokernelinduktionstest. Der beobachtete zytogenetische Endpunkt war die Bildung von Mikrokernen. Diese entstanden aus Chromosomen-Fragmenten infolge gentoxischer Wirkung der eingesetzten Substanzen Deltamethrin (Pyrethroid) und Benzo(a)pyren (ubiquitär vorkommender polyzyklisch-aromatischer Kohlenwasserstoff).

Beim Vergleich der Deltamethrin-Konzentrationen mit der Negativkontrolle zeigte sich nur eine minimale Kumulation der gentoxischen Effekte von Deltamethrin mit anschließender Benzo(a)pyren-Einwirkung.

Die Mikrokernzahl in den mit Benzo(a)pyren nachbehandelten Deltamethrin-Proben lag um das Doppelte höher als bei der Negativkontrolle, was auf die starke gentoxische Wirkung von Benzo(a)pyren hinwies. Die Gentoxizität nahm bei fallenden Deltamethrin-Konzentrationen von 1000 $\mu\text{mol/l}$ bis 1 $\mu\text{mol/l}$ ab, bis das Niveau der Negativkontrolle erreicht wurde. Im Vergleich zur Positivkontrolle konnten die geringeren Mikrokernzahlen als antigentoxische Wirkung von Deltamethrin bei diesen Konzentrationen interpretiert werden. Weiter sinkende Konzentrationen von 0,1 $\mu\text{mol/l}$ bis 0,001 $\mu\text{mol/l}$ gingen mit einer Umkehrung der Dosis-Wirkungsbeziehung und Erhöhung der Mikrokernzahl einher, ohne die Werte der Positivkontrolle oder der höheren Deltamethrin-Konzentrationen von 1 $\mu\text{mol/l}$ bis 1000 $\mu\text{mol/l}$ wieder zu erreichen. Dies bedeutete eine wieder steigende Gentoxizität der kombinierten Substanzen Deltamethrin und Benzo(a)pyren mit weiter fallenden Deltamethrin-Konzentrationen.

Andererseits führten die mittleren und niedrigsten Deltamethrin-Konzentrationen zu einer Reduktion der durch Benzo(a)pyren induzierten Mikrokernfrequenz. Dies war als Abschwächung der gentoxischen Wirkung von Benzo(a)pyren zu deuten und wies somit auf eine antimutagene Wirkung des Insektizids gegenüber Benzo(a)pyren hin. Diese Ergebnisse zeigten deutlich, wie komplex in der Praxis die Frage der anti-/gentoxischen Effekte bei Kombinationen zweier oder mehrerer Fremdstoffe sein kann.

Der Sicherheitsabstand zwischen der in dieser Arbeit untersuchten Höchstkonzentration von 1000 $\mu\text{mol/l}$ Deltamethrin und der im schlimmsten Fall aufgenommenen Deltamethrin-Menge (p.o., dermal und inhalativ) betrug ca. 1:22.700 bzw. > 105 und konnte damit als hinreichend sicher bezeichnet werden. Im Vergleich mit bekannt gewordenen Deltamethrin-Expositionen im Rahmen eines worst case Szenarios ergab sich aus dieser Arbeit somit kein Anhalt für ein Risiko von mutagenen Effekten beim Menschen durch dieses Insektizid.