Zeitschrift: Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und

Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit

**Band:** 89 (1998)

Heft: 6

Artikel: Mikrobielle und chemische Risiken des Trinkwassers = Microbial and

chemical risks of drinking water

Autor: Daniel, Otto

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-983160

#### Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

#### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

#### Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF: 21.10.2025** 

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

# Mikrobielle und chemische Risiken des Trinkwassers\*

Microbial and Chemical Risks of Drinking Water

Key words: Cholera, Giardia, Cryptosporidium, Microcystin, Chloroform

Otto Daniel
Bundesamt für Gesundheit, Abteilung Lebensmittelwissenschaft,
Fachstelle Toxikologie, Zürich

### Einleitung

Der Begriff Risiko umschreibt die Möglichkeit, dass ein Unternehmen einen negativen Ausgang nehmen kann, beziehungsweise mit einem Wagnis verknüpft ist. Nicht umsonst heisst es aber auch: «Das grösste Risiko geht derjenige ein, der nie ein Risiko eingeht», oder «Wer nichts wagt, gewinnt nichts». Jegliche Unternehmung, jegliches Tun ist mit einem Risiko verknüpft, aber zugleich auch Grundpfeiler des Fortschritts, ja des Lebens schlechthin. Deshalb gilt es, vor einer Unternehmung Risiko und Gewinnaussichten abzuschätzen und miteinander zu vergleichen.

Art und Grösse der Risiken haben sich im Verlauf der Geschichte, bedingt durch eine sich wandelnde Umwelt und Gesellschaft, verändert. Traditionelle Risiken wie Tod durch Hunger und Seuchen sind in den entwickelten Ländern durch ökonomische, politische und technische Fortschritte reduziert worden. Dafür tauchten als Folge der Technisierung neue Risiken auf, wie beispielsweise Autounfälle,

Flugzeugunglücke, atomare Zwischenfälle oder Umweltverschmutzung.

Auch beim Trinkwasser kann zwischen den eher traditionellen und den in der Folge der technischen Fortschritte bei der Trinkwasseraufbereitung auftauchenden Risiken unterschieden werden. Mikrobielle Risiken ergeben sich durch Mikroorganismen wie Bakterien, Protozoen und Algen, die durch die Ausscheidung von toxischen Stoffen im Darm des Menschen oder in die als Trinkwasser genutzten Oberflächengewässer gesundheitsschädigend sind. Diese mikrobiellen Risiken können durch eine chemische Trinkwasserbehandlung reduziert werden (1). Da aber bei der Trinkwasserbehandlung durch chemische Reaktionen neue chemische

<sup>\*</sup> Vortrag gehalten an der 110. Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Lebensmittel- und Umweltchemie, Horw, 4. September 1998

Stoffe entstehen, die möglicherweise für den Menschen toxisch sind, entsteht durch die Reduktion des mikrobiellen Risikos ein chemisches Risiko. Für eine umfassende Beurteilung des Nutzens der Trinkwasseraufbereitung müssen daher mikrobielle und chemische Risiken gegeneinander abgewogen werden (1, 2).

# Mikrobielle Risiken

### Überblick

Mikrobielle Risiken beim Trinken von Wasser werden unter anderem durch Bakterien, Protozoen oder Algen verursacht. Die Risiken umfassen gesundheitliche Schäden unterschiedlichen Ausmasses, die von leichten Verdauungsstörungen bis zum Tod durch Dehydration oder andere Ursachen reichen (3). Gewisse Bakterien und Protozoen, die mehrheitlich über den Fäzes von Mensch oder Tier ins Wasser gelangen können, wirken als Pathogene, indem sie den menschlichen Darm besiedeln, sich dort vermehren und die Darmfunktionen beeinträchtigen. Verschiedene Algenarten können Toxine produzieren, die in Muscheln, Krebstiere und Fische gelangen und diese vergiften können. Meerestiere, die solche Toxine akkumuliert haben, können beim Menschen schon nach einer Mahlzeit zu schweren Vergiftungen wie dem neurotoxic shellfish poisoning, paralytic shellfish poisoning, amnesic shellfish poisoning oder ciguatara fish poisoning führen (4). Auch im Süsswasser leben Algen, die Toxine ins Wasser abgeben. Insbesondere Blaualgen sind dafür bekannt, dass sie bei Algenblüten grosse Mengen Microcystine ins Wasser freisetzen und so Mensch und Tier gefährden können (5).

Das Risiko, welches von pathogenen Bakterien ausgeht, ist schon seit längerem bekannt. Um dieses Risiko zu minimieren, wurden schon anfangs des 20. Jahrhunderts verschiedene hygienische Massnahmen getroffen und das Wasser durch Verfahren wie Erhitzen, Filtration und chemische Behandlung vor dem Trinken aufbereitet. Chemische Behandlungen beruhen auf den oxidierenden Eigenschaften von Verbindungen wie Chlor und Ozon. Durch diese Verbindungen können Bakterien im Wasser abgetötet werden (3). Zysten von Protozoen hingegen sind resistenter gegenüber der Chlorung. Sie können durch eine Ozonung in genügendem Ausmass abgetötet werden (6). Algen werden durch Chlor und Ozon abgetötet. Da erst durch die Zelllyse die Toxine in grossen Mengen ins Wasser gelangen, ist die Frage der Inaktivierung der freigesetzten Toxine durch die oxidierende Wirkung wichtig (7).

### Vibrio cholerae

Das Bakterium Vibrio cholerae sezerniert im Darm ein Enterotoxin, welches den Natriumtransport in die Zellen blockiert und durch Interaktionen mit den Chloridkanälen eine massive Abgabe von Chloridionen induziert (8). Dadurch

entsteht im Darm eine osmotische Dysbalance, die sich in Diarrhoe, Dehydration und Muskelkrämpfen äussern kann. Eine zu starke Dehydration kann zum Tod führen. Die Infektionswahrscheinlichkeit ist aufgrund mehrerer Faktoren nicht bei allen Menschen gleich. Menschen, in denen das Gen für zystische Fibrose heterozygot vorliegt, haben eine erhöhte Resistenz gegenüber Cholera. Dieses Gen verursacht eine Reduktion der funktionierenden Chloridkanäle, die im Falle der Heterozygotie zu einer Resistenz gegenüber Cholera, im Falle einer Homozygotie aber zu zystischer Fibrose führt. Auch die unterschiedliche Produktion von Magensäure oder eine unterschiedliche Infektiosität verschiedener Stämme kann zu variablen Infektionsraten beitragen. Im Durchschnitt ist für eine Infektionswahrscheinlichkeit von 1% die Aufnahme von mehr als 1000 Bakterien nötig (1).

Die Cholera ist in den unterentwickelten Ländern eine der häufigsten infektiösen Erkrankungen. Noch heute erkranken weltweit laut WHO etwa 581 000 Personen pro Jahr, wobei 18 000 sterben (9). Im 19. Jahrhundert grassierten auch in Europa und den USA mehrere Epidemien, die unzählige Todesopfer forderten. Die Bedeutung des Trinkwassers als Überträger wurde 1855 von John Snow in London entdeckt. Seine Entdeckung führte dazu, dass das Trinkwasser vor dem Konsum aufbereitet und die hygienischen Massnahmen verbessert wurden. In der Schweiz wurden von 1980 bis 1989 nur vier infizierte Personen registriert. Die Infektionen

erfolgten aber nicht in der Schweiz (10).

In Peru fand 1991 ein grosser Choleraausbruch statt. Die peruanischen Behörden hatten, alarmiert durch Studien über die potentielle Kanzerogenität des bei der Chlorung entstehenden Chloroforms, die Chlorung des Trinkwassers mehrheitlich gestoppt. Der Erreger Vibrio cholerae, der auch natürlicherweise in Süss- und Salzwasser lebt, wurde möglicherweise durch ein asiatisches Schiff in die Küstenregion von Peru eingeschleppt, gelangte ins Trinkwassersystem und konnte sich dort vermehren. Dadurch entstand eine zentral- und südamerikanische Epidemie, die bis heute mehr als 10 000 Menschenleben gefordert haben soll.

## Giardia / Cryptosporidium

Giardia ist ein mehrgeissliger Flagellat, der den oberen Dünndarm eines breiten Spektrums von Haus- und Nutztieren sowie des Menschen parasitieren kann (8). Die Rolle von Katzen und Hunden als Reservoirwirte ist noch unklar. Infektionen erfolgen über Zysten, die sich im Darm zu Trophozoiten entwickeln. Häufig verlaufen Infektionen symptomlos. In wenigen Fällen, vorwiegend bei Kindern, alten Menschen und immundefizienten Personen, aber werden im Darm entzündliche Reaktionen und eine Auflösung des Mikrovillisaums beobachtet. Die Infektion kann während Monaten bestehen und mit Diarrhoe, Malabsorption, Gewichtsverlust und Müdigkeit einhergehen.

In den USA sind viele Oberflächengewässer mit Zysten von Giardia spp. kontaminiert. In einer Übersichtsstudie wurden in 257 Wasserproben aus 17 Staaten in 16% der Proben durchschnittlich 3 Giardia-Zysten/100 Liter gefunden (11). In einer anderen Studie mit 66 Wasserproben in 14 Staaten wurden in 81% der Proben

Giardia-Zysten entdeckt (12). Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion bei der Exposition mit einer einzigen Zyste beträgt theoretisch 2% (1). Wenn Trinkwasser mit Giardia lamblia kontaminiert ist, sollte die Kontaminationsursache festgestellt und ausgeschaltet werden. Dies ist aber nicht immer einfach. Im county Luzerne in Pennsylvania, USA, erkrankten im Jahr 1983 beispielsweise 370 Personen an Giardiose (13). Es dauerte mehr als 9 Monate, bis beinahe 25 000 Personen ihr Trinkwasser vor dem Gebrauch nicht mehr abkochen mussten.

Cryptosporidien sind Sporozoen, die den Darm von verschiedenen Wirbeltieren parasitieren. Bei den Säugetieren ist Cryptosporidium parvum die wichtigste Art (8). Cryptosporidien bilden Oozysten mit einem Durchmesser von 4,5–5,5 Mikrometer, die vom Wirt mit den Fäzes abgegeben werden. Die Hauptquelle für Infektionen des Menschen bilden Oozysten aus jungen Kälbern und Lämmern und aus immundefizienten Menschen. Aus den Oozysten werden Sporozoiten freigesetzt, welche in die oberflächlichen Darmzellen eindringen, sich in verschiedenen sexuellen und asexuellen Fortpflanzungsstadien vermehren und wiederum Oozysten bilden. Häufig verlaufen Infektionen symptomlos oder erzeugen nur eine milde Erkrankung. In wenigen Fällen, vorwiegend bei Kindern, alten Menschen und immundefizienten Personen, kann es zu einer Ausbreitung der Infektion kommen. Die Parasitierung führt zu Epithelschäden und starker Diarrhoe.

Oozysten verschiedener Arten von Cryptosporidien können in 4,5 bis fast 100% der Oberflächengewässer vieler Länder gefunden werden (14). Die Anzahl der Oozysten liegen im Bereich von 0,12–48 400 Oozysten/100 Liter. Oft sind die Genotypen der Cryptosporidien nicht bekannt, und es ist unklar, in welchem Ausmass sie humanpathogen sind. Die Aufnahme von 30 infektiösen Oozysten führt bei 20% der exponierten Personen zu einer Erkrankung, d.h. die Infektionswahrscheinlichkeit bei der Aufnahme einer Oozyste beträgt theoretisch 0,7%. Die Übertragung über das Trinkwasser ist in Mitteleuropa wahrscheinlich seltener als in anderen Gegenden der Erde. Möglicherweise ist die Bedeutung einer direkten Übertragung von Mensch zu Mensch wichtiger. Beispielsweise wurde bei Kleinkindern in der Stadt Basel und Umgebung gezeigt, dass der Kontakt mit einer Person, die Diarrhoe hatte, der grösste Risikofaktor für eine Cryptosporidiose war (15).

Häufig können in kontaminiertem Wasser sowohl Giardia spp. als auch Cryptosporidium spp. nachgewiesen werden (11). Zwar können Zysten und Oozysten ohne grossen Aufwand von ähnlich aussehenden Algen unterschieden werden. Dennoch gibt es Fehldiagnosen wie im Falle von Sydney in Australien (ca. 400 000 Einwohner), wo wegen des wahrscheinlich falschen Verdachts einer Kontamination mit Giardia sp. und Cryptosporidium sp. die Bevölkerung das Trinkwasser abkochte, Mineralwasser kaufte und die Zahnärzte vorübergehend ihre Praxen schlossen (16, 17). Die wesentlichen Probleme beim Nachweis der Protozoen liegen in anderen Bereichen. Weil schon wenige Zysten oder Oozysten zu einer Infektion führen können, muss die Nachweisgrenze der Methode tief sein. Dies wird meist nur durch aufwendige Anreicherungsverfahren erreicht. Giardia sp. und Cryptosporidium sp. können unterschiedlicher Herkunft sein und eine kleine oder grosse Pathogenität haben. Um diese Unterschiede zu erfassen, müsste der Geno-

typus dieser Protozoen charakterisiert werden. Eine andere wichtige Abklärung betrifft die Lebensfähigkeit der Zysten und Oozysten. PCR-Techniken, die entweder auf DNA-Fragmente oder auf für spezifische Proteine kodierende mRNA der Protozoen angewandt werden, versprechen in naher Zukunft eine Verbesserung der Nachweismöglichkeiten (18).

### Microcystis

Microcystis, aber auch andere Blaualgen (Cyanobakterien) wie Oscillatoria sp. und Anabaena sp., synthetisieren Microcystine (19). Dies sind zyklische Peptide aus 7 Aminosäuren. Es existieren über 40 Kongenere, die sich durch zwei variable L-Aminosäuren – beispielsweise enthält Microcystin-LR Leucin und Arginin – und eine unterschiedliche Methylierung unterscheiden. Da die Microcystine bis zu 20% des Gewichtsanteils von Chlorophyll a in Microcystis aeroginosa erreichen, wird ihnen eine biologische Funktion zugeschrieben. Es ist jedoch unklar, ob es sich um eine Abwehrfunktion gegen algenfressende Tiere handelt, oder ob andere

biologische Interaktionen beeinflusst werden.

Akute gesundheitliche Schädigungen nach einer Exposition mit Microcystin entstehen beim Säugetier primär in der Leber. Microcystine werden möglicherweise im Dünndarm durch die Transportmechanismen der Gallensäureabsorption aufgenommen und in die Leber transportiert (20). Immunohistochemische Untersuchungen zeigten, dass Microcystine v.a. in den zentrilobulären Hepatozyten akkumulieren. Leberzellen sowie Darmzellen erscheinen im Mikroskop deformiert, weil die intermediären Filamente sowie die Mikrotubuli und Aktin-Mikrofilamente des Zytoskeletts geschädigt werden (20, 21). Der biochemische Mechanismus beinhaltet eine Hemmung von spezifischen Phosphatasen, wodurch eine Hyperphosphorylierung der Proteinuntereinheiten der Filamente resultiert. Studien mit Proteinphosphatase 2A haben gezeigt, dass Microcystine die Aktivität der Phosphatasen durch eine Hemmung der Methylierung beeinflussen (22).

In der australischen Stadt Armidale wurde in einer Studie gezeigt, dass das Auftreten von erhöhten Werten von γ-Glutamyltransferase – einem biochemischen Marker von Hepatitis in der Bevölkerung – mit der Applikation von Kupfersulfat zur Lyse einer Algenblüte von Microcystis sp. in einem Trinkwasserreservoir zusammenhing (20). Im Jahre 1996 zeigte sich in Brasilien, dass Microcystine die Gesundheit des Menschen akut schädigen können. Dort wurde in einem Spital Wasser für Dialysen aus einem Reservoir verwendet, welches Blaualgen und Microcystine enthielt. Offenbar war das Wasser weder gefiltert noch gechlort worden. Da die Patienten pro Behandlung mit bis zu 150 Liter Wasser in Kontakt kamen, war die Exposition mit Microcystinen und möglicherweise auch mit anderen Substanzen gross. Nach den Dialysen hatten 101 von 124 Patienten Leberschäden,

50 von ihnen sind gestorben (23).

Microcystin-LR induzierte in vivo bei Dosen von 0,5, 1 und 2 x der LD<sub>50</sub> in der Mausleber DNA-Fragmentation und DNA-Degradation (24). In tieferen Dosen ist Microcystin ein Tumorpromotor (20). Die Wirkung von Microcystinen erfolgt

wahrscheinlich nicht nur über eine Zerstörung des Zytoskelettes, sondern auch über andere Mechanismen wie beispielsweise die Bildung von Addukten an Proteinen (25). Das kanzerogene Potential von Microcystinen ist noch nicht genügend bekannt; aber es wird ein Zusammenhang zwischen Microcystinbelastung und der Entstehung von Lebertumoren vermutet. Die existierenden epidemiologischen Studien über die Auswirkungen einer Exposition des Menschen mit Microcystin genügen kaum, um kausale Zusammenhänge zu beweisen und können auch nicht

für eine Risikoabschätzung herangezogen werden (26).

Die Risikoabschätzung für Microcystine basiert zurzeit auf wenigen Studien mit Mäusen und Schweinen. Im subchronischen Tierversuch mit Schweinen wurde ein LOEL von 280 Mikrogramm Toxin/(kg KG Tag) bestimmt. Um die Unsicherheiten durch die Übertragung vom Schwein auf den Menschen, die Unterschiede zwischen den Menschen, die Möglichkeit einer Tumorpromotion und die Extrapolation einer subchronischen Studie auf Lebenszeit zu berücksichtigen, kann ein Sicherheitsfaktor von 10 000 auf den LOEL (Lowest observable effect level) angewandt werden. Mit der so berechneten unschädlichen Dosis ergibt sich für das Trinkwasser eine maximal zulässige Konzentration von ungefähr 1 Mikrogramm/Liter (Körpergewicht 60 kg, 2 Liter Wasser pro Tag) (20). Diese toxikologischen Abklärungen sind aber ungenügend. Es sollte weiter abgeklärt werden, ob bei der Trinkwasseraufbereitung Microcystin abgebaut wird und ob toxikologisch relevante Metaboliten gebildet werden. Biomarker für Exposition und Schäden wären für weitere Abklärungen hilfreich.

## Chemische Risiken

## Überblick

Die Trinkwasserchlorung als Methode der Trinkwasseraufbereitung ist seit der ersten Verwendung anfangs des 20. Jahrhunderts in Chicago weltweit in Gebrauch. In den 70er Jahren wurde entdeckt, dass als Nebenprodukte der Chlorung verschiedene halogenierte organische Verbindungen entstehen (27). Es sind über 1000 solche Verbindungen, die meist in Konzentrationen < 1 Mikrogramm/Liter vorkommen, bekannt (28). Organische Extrakte aus gechlortem Wasser sind mutagen (Ames-Test, TA98, TA100) (29). Insbesondere MX (3-Chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanon) zeichnete sich als potentes, ohne metabolische Aktivierung wirkendes Mutagen aus (28, 30). In einer Plethora von epidemiologischen Studien, die in verschiedenen Bevölkerungsgruppen und in verschiedenen Regionen durchgeführt wurden, wurde ein Zusammenhang zwischen der Trinkwasserchlorung und der Inzidenz von Krebs in der Bevölkerung aufgezeigt. Eine Metaanalyse solcher Studien zeigte eine positive Assoziation zwischen dem Konsum von gechlortem Trinkwasser und der Häufigkeit von Blasen- sowie Mastdarmkrebs (27).

Die Ozonung des Wassers ist eine alternative Möglichkeit zur Trinkwasseraufbereitung (31). Auch bei dieser Methode entstehen Nebenprodukte (6, 32). Organische Extrakte von ozoniertem Wasser sind kaum mutagen (Ames-Test, TA98, TA100) (29). Bei der Ozonung von bromidhaltigem Wasser entsteht aber Bromat (33). Die IARC stuft Bromat im Tierversuch als kanzerogen ein (34). Chloroform, MX und Bromat sind somit Nebenprodukte der Trinkwasserbehandlung, die in hohen Mengen die Gesundheit des Menschen gefährden können. Um das Gefährdungspotential abzuschätzen, muss ihre Wirkungsweise verstanden werden und die Dosis/Wirkungsbeziehungen bekannt sein.

## Trihalogenmethane

Im Jahr 1974 wurde entdeckt, dass als Nebenprodukt der Chlorung im Wasser Chloroform gebildet wird (27). Nach der Aufnahme wird ein Teil des Chloroforms als Gas abgeatmet, ein anderer Teil wird metabolisiert und ausgeschieden. In der Leber induziert Chloroform Cytochrom P450-Enzyme und führt zu zentrilobu-

lären Schädigungen.

Die IARC hat Chloroform als möglicherweise für die Menschen kanzerogen eingestuft. Bei Mäusen (B6C3F1) führte Chloroform, welches mit der Magensonde in Maisöl gelöst verabreicht wurde, in einem Dosisbereich von 100–500 mg/(kg KG Tag) zu Leberkarzinomen. Im Trinkwasser verabreicht, führte Chloroform in einem Dosisbereich von 34–263 mg/(kg KG Tag) beim gleichen Mausstamm aber zu keinen Tumoren. Bei männlichen Ratten (Osborne-Mendel) stieg die Inzidenz von Adenomen und Adenokarzinomen in den Nierentubuli (Dosierungen: 0, 19, 38, 81, 160 mg/(kg KG Tag)) von 2% (Kontrolle) auf 14% (höchste Dosierung). Wird mit einem linearisierten Multistage (LMS) Modell in den tiefen Dosisbereich extrapoliert, resultiert bei lebenslangem Konsum von Trinkwasser mit 20 Mikrogramm Chloroform/Liter, das heisst einer Dosis von etwa 0,82 Mikrogramm/(kg KG Tag), die Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken von 10-6. Möglicherweise werden die Effekte im tiefen Dosisbereich mit den linearen Dosis/Effekt-Modellen aber überschätzt.

Ein anderes Konzept zur Abschätzung einer unschädlichen Dosis beruht auf dem NOAEL (No observable adverse effect level) in Tierversuchen und der Applikation eines Sicherheitsfaktors. Ausgehend vom NOAEL bezüglich Lebertumoren in Mäusen und einem Sicherheitsfaktor von 1000 kann ein TDI (tolerable daily intake) von 10 Mikrogramm/(kg KG Tag) berechnet werden. Für nicht kanzerogene Effekte (erhöhte Aktivität der Leberenzyme, Fettzysten in der Leber) bei Hunden ergibt sich ein TDI von 15 Mikrogramm/(kg KG Tag). Bei diesen Verfahren ist die Schätzung einer unschädlichen Dosis 12- bis 18mal höher als mit dem LMS-Modell, d. h. bei 240–360 Mikrogramm Chloroform/Liter.

In der Schweiz wurde für Chloroform ein Grenzwert von 40 Mikrogramm/Liter festgelegt (35). Die mittleren Chloroformgehalte im aufbereiteten Wasser in der Schweiz, vor allem, wenn das Wasser nicht gechlort, sondern mit Ozon behandelt wurde, liegen weit unter dem Grenzwert (Mittel im Zürcher Roh- und Reinwasser:

< 0,5 Mikrogramm/Liter (36)). Diese Belastungen durch Chloroform im Trinkwas-

ser sind gesundheitlich unbedenklich.

Andere Trihalogenmethane wie Bromoform und Bromdichloromethan, die in Ratten Adenome und Adenokarzinome in Dick- und Mastdarm erzeugten, sind möglicherweise von grösserer Bedeutung (37). Solche Verbindungen entstehen vor allem bei hoher Bromidkonzentration im Rohwasser, d. h. eher in Küstenregionen.

### MX

MX entsteht während der Trinkwasseraufbereitung durch die Reaktion von Chlor mit gelöster organischer Substanz (DOC). Wichtige Komponenten der DOC bei der Bildung von MX sind Fulvosäuren, Huminsäuren und neutrale hydrophobe organische Verbindungen (38). MX ist im Ames-Test (Salmonella typhimurium, TA 100) eines der potentesten ohne metabolische Aktivierung wirkenden Mutagene (30). Die Analyse eines 285 Basenpaar langen DNA-Fragmentes, welches mit 14 mM MX exponiert wurde, ergab eine präferentielle Bindung von MX an Guanin (39). In DNA aus CHO-Zellen verursachte MX vor allem Mutationen durch Transversionen von GC zu TA (40). In vitro führte MX ausserhalb der S-Phase zu Reparatursynthese (unscheduled DNA synthesis) in Rattenhepatozyten (41), Schwesterchromatidaustausch in CHO-Zellen (42) und Mutationen in Maus-Lymphomazellen (43). Etwa 33% der Mutagenität durch organische Verbindungen in gechlortem Trinkwasser kann auf die Entstehung von MX während der Chlorung zurückgeführt werden (30).

Bei einer metabolischen Aktivierung mit S9 wurde die Mutagenität im Ames-Test mit TA 100 aber um 90% gesenkt (44). Auch die sehr tiefen Konzentrationen von MX im Urin von Mäusen und Ratten nach oraler Gabe deuten auf eine rasche und umfassende Metabolisierung hin (45, 46). Dies führte zur Hypothese, dass MX auch im Menschen schnell metabolisiert wird und seine genotoxische Aktivität eher

Bis vor kurzem waren keine Langzeitstudien über die Kanzerogenität von MX verfügbar. Eine neue Kanzerogenitätsstudie mit Ratten (Wistar, 104 Wochen) hat nun gezeigt, dass MX in hohen Dosen unter anderem die Inzidenz von Adenomen und Karzinomen der Schilddrüse und von Cholangiomen in der Leber erhöht (48). Es wurde aber keine erhöhte Inzidenz von Tumoren in Blase oder Mastdarm beobachtet. Bei einer Dosis von 1,3 mg/(kg KG Tag) war die Inzidenz von follikulären Karzinomen in der Schilddrüse um 10% gegenüber den Kontrolltieren erhöht. Die Wahrscheinlichkeit 10-6 für die Entwicklung eines follikulären Karzinomes der Schilddrüse entspricht demnach einer Dosis von 13 ng/(kg KG Tag). Unter den Annahmen eines KG von 60 kg, eines Trinkwasserkonsums von 2 Liter pro Tag und der Absorption von 50% des MX sind etwa 195 ng MX/Liter im Trinkwasser tolerierbar.

In verschiedenen Ländern liegen die MX-Konzentrationen im Trinkwasser im Bereich von 2–70 ng/Liter (47). Das Wasser in der Schweiz enthält weniger hohe Mengen an organischen Substanzen als beispielsweise in Finnland gemessen wer-

bescheiden ist (47).

den. Daher ist damit zu rechnen, dass die MX-Konzentrationen in der Schweiz im unteren Bereich liegen und die gesundheitlichen Risiken gering sind.

#### Bromat

Bromat ist in bakteriellen Testsystemen, dem Chromosomenabberationstest und dem Micronucleustest in unterschiedlichem Ausmass mutagen (49, 50). Kaliumbromat erzeugt in Ratten Nierentumore (Adenome und Adenomkarzinome), Mesotheliome des Peritoneums und Schilddrüsentumore (49, 51). Es hat sowohl initiierende als auch promovierende Wirkung. Die promovierende Wirkung zeigt sich beispielsweise in den proximalen Tubuli der Nieren von weiblichen Ratten, in denen die Zellteilung bei einer Exposition mit Hydroxyethylnitrosamin stärker erhöht ist, wenn zusätzlich Kaliumbromat aufgenommen wird (52). Die Wirkung von Kaliumbromat in männlichen Ratten ist möglicherweise stärker als in weiblichen, da es die Akkumulation von α2μ-Globulin in den Nieren induziert und

dadurch die Tumorentwicklung zusätzlich stimulieren könnte (52).

Die initiierende und promovierende Wirkung von Bromat beruht auf der Bildung von verschiedenen reaktiven Sauerstoffspezies (·O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ·OH) (53). Bei hohen Dosen werden mehrfach ungesättigte Fettsäuren zu Peroxylipiden oxidiert. Dadurch erniedrigt sich die Fluidität und erhöht sich die Permeabilität von Zellmembranen. Die Peroxylipide sind relativ unstabil und zerfallen in verschiedene Aldehyde und Ketone. Malonaldehyd beispielsweise dient als Biomarker für Lipidperoxidationen. Wahrscheinlich als Folge der Lipidperoxidation wird auch die DNA in den Mitochondrien und im Zytoplasma oxidiert (50, 54). 8-Hydroxyguanin, welches durch Oxidation von Guanin gebildet wird, ist ein Biomarker der vielfältigen oxidativen Schäden der DNA. Die oxidativen Schäden am Guanin können durch das Enzym 8-OH Guaninglycosylase spezifisch repariert werden (55). Bei fehlender Reparatur werden durch GC-TA-Transversionen Punktmutationen erzeugt, die am Anfang von neoplastischen Entwicklungen stehen.

Ausgehend von Daten über die dosisabhängige Zunahme von Nierentumoren durch Bromat wurde für ein theoretisches Tumorrisiko von 10-6 durch lineare Extrapolation (LMS-Modell) eine Konzentration im Trinkwasser von 0,3 Mikrogramm/Liter berechnet (3). Erfolgt die Extrapolation aber nach dem Probit-Modell, ergibt sich eine Konzentration von 588 Mikrogramm/Liter (53). Die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, die Lipidperoxidation und die Bildung von 8-Hydroxiguanin wird durch Glutathion und andere Antioxidantien oder Enzyme reduziert. Solange dieses «Abwehrsystem» nicht gesättigt ist, ist eine schädigende Wirkung von Bromat unwahrscheinlich. Deshalb wird mit einer linearen Extrapolation der Daten das Risiko überschätzt. Die WHO hat für Kaliumbromat im Trinkwasser einen provisorischen Richtwert von 25 Mikrogramm/Liter festgelegt (WHO, 1996). Die Environmental Protection Agency der USA und die Europäische Union schlagen einen Grenzwert von 10 Mikrogramm/Liter vor (50).

Die Bromidkonzentrationen im Trinkwasser der USA betragen im Durchschnitt 100 Mikrogramm/Liter (56). Mineralwässer enthalten oft noch höhere

Konzentrationen an Bromiden. In Mineralwasser, welches für die Abfüllung in Flaschen mit Ozon behandelt wurde, wurde Bromat bis zu 40 Mikrogramm/Liter nachgewiesen (57). Die wichtigsten Faktoren, welche die Bildung von Bromat beeinflussen, sind Ozonungsstärke, Bromidkonzentration und pH. Beispielsweise führt eine Ozonbehandlung mit 4 mg/(Liter min) und einer anfänglichen Bromidkonzentration von 200 Mikrogramm/Liter bei pH 8,5 zu einer Bromatkonzentration von 25 Mikrogramm/Liter (33). Bei einer Erniedrigung von einer oder mehreren der drei Einflussgrössen wird weniger Bromat gebildet. Da die Bromidkonzentration im Zürich- und Bodensee nur 3 Mikrogramm/Liter beträgt (33), ist in diesem Wasser nur mit einer geringen Bromatbildung durch die Ozonung zu rechnen.

### Beurteilung der Risiken

Die Entscheidung, ein Risiko einzugehen, ist immer begleitet vom Abwägen zwischen Nutzen- und Schadenspotential. Technisch gesehen setzen sich diese Potentiale aus der Eintrittswahrscheinlichkeit und der Grösse von Nutzen oder Schaden zusammen. In der Risikoabschätzung werden die Potentiale quantifiziert, so dass sie miteinander verglichen werden können. Für die Wahrnehmung und Beurteilung der Risiken sind aber nicht nur objektive, sondern auch gesellschaftliche und psychologische Faktoren wichtig (58). Einer dieser Faktoren ist die Gerechtigkeit der Verteilung von Nutzen und Schaden. Wird der Schaden beispielsweise als Verlust an Lebensdauer quantifiziert, entspricht der Verlust von 19 Lebensjahren bei einem einzelnen Menschen rechnerisch dem Verlust von 1 Minute Lebensdauer bei 10 Millionen Menschen. Die Verteilung des Risikos auf eine Person ist aber ungerecht. Andere Faktoren sind die Freiwilligkeit (Risiken des Autofahrens haben eine hohe Akzeptanz) und die Wahrnehmbarkeit (Risiken des Rauchens wirken sich verzögert aus).

Die Geschichte der Cholera und anderer Infektionskrankheiten in Europa und den USA und die in den letzten Jahrzehnten immer wieder auftretenden Probleme mit der Trinkwasserhygiene in Zentralamerika, Südamerika und Afrika zeigen, dass pathogene Bakterien ein grosses Schadenspotential haben und die Gefahr erneuter Infektionen keineswegs für immer gebannt ist. Auch gewisse Protozoen können die Gesundheit der Menschen, vor allem von Kindern, alten Menschen und immundefizienten Personen, gefährden. Für eine zuverlässige Risikoabschätzung muss die qualitative und quantitative Erfassung der Protozoen durch die Verwendung molekularbiologischer Methoden verbessert werden. Bei den Algen führen geringe Dosen von Algentoxinen nicht zu einer unmittelbaren Gesundheitsgefährdung. Erst mehrere Jahrzehnte einer solchen Exposition können theoretisch die Gesundheit gefährden. Um das Schadenspotential genauer zu erfassen, müssen toxikologische Studien über die Langzeiteffekte durchgeführt werden. Das von den Protozoen und Algen ausgehende Risiko scheint in Mitteleuropa geringer zu sein als in Amerika oder Australien, sollte aber dennoch eingehend abgeklärt werden. Der

Nutzen der chemischen Trinkwasserbehandlung für die Hygienisierung des Trinkwassers ist enorm. Bei einem Verzicht auf diese prophylaktische Massnahme wären Bevölkerungsschichten mit mangelnder medizinischer Versorgung, immundefiziente Personen, Kinder und ältere Menschen in besonderem Masse gefährdet.

Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass durch die Chlorung des Trinkwassers das Risiko, an Blasen- oder Mastdarmkrebs zu erkranken, erhöht wird. Der Stellenwert der epidemiologischen Studien in einer Risikoabschätzung ist oft unklar, da die Exposition zu wenig gut definiert ist und verschiedene bekannte und unbekannte Faktoren das Resultat beeinflussen. Toxikologische Studien mit Tieren, Zellen oder subzellulären Systemen konnten keine einzelnen Nebenprodukte der Trinkwasseraufbereitung eindeutig als Verursacher von gesundheitlichen Schäden identifizieren. Da hunderte verschiedene Verbindungen in kleinen Mengen entstehen, können aber nicht alle Verbindungen detailliert toxikologisch abgeklärt werden. Es besteht somit theoretisch die Möglichkeit, dass durch die Nebenprodukte der chemischen Trinkwasseraufbereitung, insbesondere der Chlorung, die Gesundheit langfristig gefährdet wird. Eine quantitative Abschätzung dieses Risikos ist aber sehr schwierig und mit grossen Unsicherheiten behaftet.

Weil sich die mikrobiellen Risiken rasch manifestieren und in kurzer Zeit lebensbedrohliche Situationen auftreten können, werden die mikrobiellen Risiken höher eingeschätzt als die chemischen. Die chemischen Risiken haben eine geringe Eintrittswahrscheinlichkeit, sind theoretischer Natur und manifestieren sich allenfalls erst nach Jahrzehnten der Exposition. In entwickelten Ländern, in denen im Falle von mikrobiellen Infektionen die medizinische Versorgung gesichert ist, die Bereitschaft immer mehr verschiedene chemische Substanzen aufzunehmen abnimmt und die Überalterung der Bevölkerung zunimmt (59), werden die chemischen Risiken zunehmend stärker gewichtet. Dies ist die Antriebsfeder der Suche nach neuen Techniken wie beispielsweise der Verwendung von Ozon anstelle von Chlor bei der chemischen Trinkwasserbehandlung. Wissenschaftliche Erkenntnisse, Technologie, Bevölkerung und deren Wertvorstellungen sowie ökonomische Gegebenheiten sind einem steten Wandel unterworfen. Daher ist es sinnvoll, die Trinkwasseraufbereitung ständig dem neusten Stand von Technik und Wissenschaft anzupassen, soweit dies ökonomisch sinnvoll ist. Aber – und dies darf in einer Zeit, in der vieles machbar erscheint, nicht vergessen werden - ein Null-Risiko kann nicht erreicht werden.

## Zusammenfassung

Das Risiko, welches von pathogenen Bakterien wie den Choleraerregern ausgeht, ist gut bekannt. Protozoen wie Giardia sp. und Cryptosporidium sp. können den menschlichen Darm parasitieren und zu Durchfall führen. Gewisse Blaualgen produzieren Microcystine, welche in hohen Dosen akut toxisch sind. Die Schädlichkeit bei langfristiger Belastung mit tiefen Dosen ist unklar. Diese mikrobiellen Risiken können mit guter Hygiene und durch chemische Behandlung mit Chlor oder Ozon massiv verringert werden. Durch chemische Reaktionen bilden sich neue chemische Stoffe wie Chloroform, MX und Bromat, die für den Menschen toxisch sein können. Somit entsteht durch die Reduktion des mikrobiellen Risikos

ein chemisches Risiko. Eine quantitative Abschätzung des kleinen chemischen Risikos ist schwierig und mit grossen Unsicherheiten behaftet. Der Nutzen der chemischen Trinkwasserbehandlung für die Gesundheit ist aber gross. Bei einem Verzicht auf diese prophylaktische Massnahme können Bevölkerungsschichten mit mangelnder medizinischer Versorgung, immundefiziente Personen, Kinder und ältere Menschen in besonderem Masse gefährdet sein.

### Résumé

Le risque émanant de bactéries pathogènes provoquant par exemple le choléra, est bien connu. Des protozoaires, comme Giardia sp. et Cryptosporidium sp. peuvent parasiter l'intestin humain et donner lieu à la diarrhée. Certaines algues bleues synthétisent des microcystins d'une toxicité aiguë lorsque les doses absorbées de ces substances sont élevées. La nocivité de petites doses pendant une longue durée est incertaine. Ces risques microbiens peuvent bien être diminués par une bonne hygiène et un traitement chimique avec du chlor ou de l'ozone. Par réaction chimique, de nouvelles substances se forment comme le chloroforme, le MX et le bromate, pouvant être toxiques pour les humains. La réduction du risque microbien entraîne donc une argumentation du risque chimique. La quantification de ce petit risque chimique est difficile et très incertaine. L'utilité du traitement chimique de l'eau potable pour la santé publique a été prouvée. Si l'on renonçait à ce traitement prophylactique, la santé des couches de la population ayant un service médical insuffisant, des personnes atteintes d'une immunodéficience, des enfants et des personnes agées serait en danger.

### Summary

The risk arising from pathogenic bacteria, inducing for example cholera, is well known. Protozoans such as *Giardia sp.* and *Cryptosporidium sp.* are able to parasitize the human intestine and cause diarrhoea. Some blue algae synthesize microcystins, which are acutely toxic in high doses. The long-term effects of low doses are unclear. These microbial risks can be reduced significantly by good hygiene and chemical treatment of the water with chlorine or ozone. Due to chemical reactions, new potentially toxic substances such as chloroform, MX and bromate are built. Thus, the reduction of the microbial risk is the reason for a new chemical risk. The quantification of the chemical risk, which is small, is difficult and bears many uncertainties. The utility of chemical treatment of drinking water for public health is huge. To dispense with this prophylactic measure would especially jeopardize the health of populations with insufficient medical care, immuno-deficient persons, children and the elderly people.

#### Literatur

1. Putnam, S. W. and Wiener, J.B.: Seeking safe drinking water. In: Graham, J.D. and Wiener, J.B. (eds), Risk vs. risk, p. 124–148. Harvard University Press, Cambridge 1997.

2. Craun, G.F., Bull, R.J., Clark, R.M., Doull, J., Grabow, W., Marsh, G.M., Okun, D.A., Regli, S., Sobsey, M.D. and Symons, J.M.: Balancing chemical and microbial risks of drinking water disinfection, Part I. Benefits and potential risks. J. Water SRT – Aqua 43, 192–199 (1994).

- 3. Anonymous: Guidelines for drinking water quality. WHO, Geneva 1996.
- 4. Tibbetts, J.: Toxic tides. Environ. Health Perspect. 106, A326-A331 (1998).
- 5. Bell, S.G. and Codd, G.A.: Detection, analysis and risk assessment of cyanobacterial toxins. In: Hester, R.E. and Harrison, R.M. (eds), Agricultural chemicals and the environment, p. 109–122. The Royal Society of Chemistry, Cambridge 1996.
- 6. Trussell, R.R.: Treatment for the control of disinfectant residuals and disinfection by-products. ILSI Press, Washington, D.C. 1998.
- 7. Hitzfeld, B. and Dietrich, D.R.: The effect of ozonation in drinking water treatment on the removal of cyanobacterial toxins. Bericht für die Schweizerische Eidgenossenschaft. Bundesamt für Gesundheit, Konstanz 1997.
- 8. Kayser, F.H., Bienz, K.A., Eckert, J. and Lindenmann, J.: Medizinische Mikrobiologie, 6 edition. Georg Thieme, Stuttgart 1989.
- 9. Craun, G.F.: Safety of water disinfection: Balancing chemical and microbial risks. International Life Sciences Institute Press, Washington, D.C. 1993.
- 10. Anonymous: Infektionskrankheiten. Bundesamt für Gesundheit, Bern 1996.
- 11. Rose, J.B., Gerba, C.P. and Jakubowski, W.: Survey of potable water supplies for cryptosporidium and giardia. Environ. Sci. Technol. 25, 1393–1400 (1991).
- 12. LeChevallier, M.W., Norton, W.D. and Lee, R.G.: Occurrence of Giardia and Cryptosporidium spp. in surface water supplies. Appl. Environ. Microbiol. 57, 2610–2616 (1991).
- 13. Clark, R.M., Hurst, C.J. and Regli, S.: Costs and benefits of pathogen control in drinking water. In: Craun, G.F. (ed), Safety of water disinfection: balancing chemical and microbial risks, p. 181–198. ILSI, Washington, D.C. 1998.
- 14. Smith, H.V. and Rose, J.B.: Waterborne cryptosporidiosis: current status. Parasitology Today 14, 14-22 (1998).
- 15. Egger, M., Mäusezahl, D., Odermatt, P., Marti, H.-P. and Tanner, M.: Symptoms and transmission of intestinal cryptosporidiosis. Arch. Disease Childhood 65, 445–447 (1990).
- 16. Anonymous: Parasiten in Sydneys Trinkwasser. Neue Zürcher Zeitung, 3. August, 18–18 (1998).
- 17. Anonymous: Water bugs are algae, says expert. The Age, 29. August (1998).
- 18. Morgan, U.M. and Thompson, R.C.A.: PCR detection of Cryptosporidium: The way forward? Parasitology Today 14, 241–245 (1998).
- 19. Codd, G.A.: Cyanobacterial toxins: occurrence, properties and biological significance. Wat. Sci. Tech. 32, 149–156 (1995).
- 20. Falconer, I.R.: Health problems from exposure to cyanobacteria and proposed safety guidelines for drinking and recreational water. In: Codd, G., Jefferies, T.M., Keevil, C.W., and Potter, E. (eds), Detection methods for cyanobacterial toxins, p. 3–10. The Royal Society of Chemistry, Cambridge 1994.
- 21. Ghosh, S., Khan, S.A., Wickstrom, M. and Beasley, V.: Effects of microcystin-LR on actin and the actin-associated proteins alpha-actinin and talin in hepatocytes. Nat. Toxins. 3, 405–414 (1995).
- 22. Li, M. and Damuni, Z.: Okadaic acid and microcystin-LR directly inhibit the methylation of protein phosphatase 2A by its specific methyltransferase. Biochem. Biophys. Res. Commun. 202, 1023–1030 (1994).
- 23. Jochimsen, E.M., Carmichael, W.W., An, J., Cardo, D.M., Cookson, S.T., Holmes, C.E.M., De C. Antunes, M.B., De Melio Filho, D.A., Lyra, T.M., Barreto, V.S.T., Azevedo, S.M.F.O. and Jarvis, W.R.: Liver failure and death after exposure to microcystins at a hemodialysis center in brazil. Ne. Engl. J. Med. 338, 873–878 (1998).

- 24. Rao, P.V. and Bhattacharya, R.: The cyanobacterial toxin microcystin-LR induced DNA damage in mouse liver in vivo. Toxicology 114, 29–36 (1996).
- 25. Nishiwaki, R., Ohta, T., Sueoka, E., Suganuma, M., Harada, K., Watanabe, M.F. and Fujiki, H.: Two significant aspects of microcystin-LR: specific binding and liver specificity. Cancer Lett. 83, 283–289 (1994).
- 26. Hunter, P.R.: An epidemiological critique of reports of human illness associated with cyanobacteria. In: Codd, G., Jefferies, T.M., Keevil, C.W., and Potter, E. (eds), Detection methods for cyanobacterial toxins, p. 11–18. The Royal Society of Chemistry, Cambridge 1997.
- 27. Morris, R.D., Audet, A.M., Angelillo, I.F., Chalmers, T.C. and Mosteller, F.: Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis. Am. J. Publ. Health 82, 955–963 (1992).
- 28. Meier, J.R.: Mutagens in chlorinated water. Mutation and the environment Part E, 11-19 (1990).
- 29. DeMarini, D.M., Abu-Shakra, A., Felton, C.F., Patterson, K.S. and Shelton, M.L.: Mutation spectra in Salmonella of chlorinated, chloraminated, or ozonated drinking water extracts: Comparison to MX. Environ. Mol. Mutagen. 26, 270–285 (1995).
- 30. Kronberg, L. and Vartiainen, T.: Ames mutagenicity and concentration of the strong mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone and of its geometric isomer E-2-chloro-3-(dichloromethyl)-4-oxo-butenoic acid in chlorine-treated tap waters. Mutat. Res. 206, 177–182 (1988).
- 31. Oxenford, J.L.: Disinfection by-products: current practices and future directions. In: Minear, R.A. and Amy, G.L. (eds), Disinfection by-products in water treatment, p. 3–16. CRC Press, Boca Raton 1996.
- 32. Weinberg, H.S. and Glaze, W.H.: An overview of ozonation disinfection by-products. In: Minear, R.A. and Amy, G.L. (eds), Disinfection by-products in water treatment, p. 165–186. CRC Press, Boca Raton 1996.
- 33. von Gunten, U. and Hoigné, J.: Ozonation of bromide-containing waters: bromate formation through ozone and hydroxyl radicals. In: Minear, R.A. and Amy, G.L. (eds), Disinfection by-products in water treatment, p. 187–206. CRC Press, Boca Raton 1996.
- 34. Anonymous: Potassium bromate. In: Anonymous (ed), IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, p. 207–220. WHO, Geneva 1998.
- 35. Anonymous: Verordnung über Fremd- und Inhaltsstoffe in Lebensmitteln. Eidgenössische Drucksachen- und Materialzentrale, Bern 1995.
- 36. Anonymous: Geschäfts- und Untersuchungsbericht. Wasserversorgung Zürich, Departement der Industriellen Betriebe, Zürich 1996.
- 37. Melnick, R.L., Dunnick, J.K., Sandler, D.P., Elwell, M.R. and Barrett, J.C.: Trihalomethanes and other environmental factors that contribute to colorectal cancer. Environ. Health Perspect. 102, 586–588 (1994).
- 38. Xu, X., Zou, H.X. and Zhang, J.Q.: Formation of strong mutagen [3-chloro-4(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone] MX by chlorination of fractions of lake water. Water Res. 31, 1021–1026 (1997).
- 39. Marsteinstredet, U., Brunborg, G., Bjorås, M., Soderlund, E., Seeberg, E., Kronberg, L. and Holme, J.A.: DNA damage induced by 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2[5H]-furanone (MX) in HL-60 cells and purified DNA in vitro. Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. 390, 171–178 (1997).

- 40. Hyttinen, J.M.T., Myöhänen, S. and Jansson, K.: Kinds of mutations induced by 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) in the hprt gene of Chinese hamster ovary cells. Carcinogenesis 17, 1179–1181 (1996).
- 41. Nunn, J.W., Davies, J.E. and Chipman, J.K.: Production of unscheduled DNA synthesis in rodent hepatocytes in vitro, but not in vivo, by 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2[5H]-furanone (MX). Mutat. Res. 373, 67–73 (1997).
- 42. Maki-Paakkanen, J., Jansson, K. and Vartiainen, T.: Induction of mutation, sister-chromatid exchanges, and chromosome aberrations by 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone in Chinese hamster ovary cells. Mutat. Res. 310, 117–123 (1994).
- 43. Harrington-Brock, K., Doerr, C.L. and Moore, M.M.: Mutagenicity and clastogenicity of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2 (5H)-furanone (MX) in L5178Y/TK<sup>+/-</sup>3.7.2C mouse lymphoma cells. Mutat. Res. Lett. **348**, 105–110 (1995).
- 44. Meier, J.R., Blazak, W.F. and Knohl, R.B.: Mutagenic and clastogenic properties of 3-chloro-4(Dichloromethyl)-5-hydroxy-2 (5H)-furanone: A potent bacterial mutagen in drinking water. Environmental and Molecular Mutagenesis 10, 411–424 (1987).
- 45. Komulainen, H., Huuskonen, H., Kosma, V.M., Lotjonen, S. and Vartiainen, T.: Toxic effects and excretion in urine of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2 (5H)-furanone (MX) in the after a single oral dose. Arch. Toxicol. 68, 398–400 (1994).
- 46. Meier, J.R., Monarca, S., Patterson, K.S., Villarini, M., Daniel, F.B., Moretti, M. and Pasquini, R.: Urine mutagenicity and biochemical effects of the drinking water mutagen, 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2 [5H]-furanone (MX), following repeated oral administration to mice and rats. Toxicology 110, 59–70 (1996).
- 47. Zimmerli, B. and Schlatter, J.: Vorkommen und gesundheitliche Bedeutung von Nebenprodukten der Trinkwasserchlorierung, speziell des Chlorhydroxyfuranons (MX). Mitt. Gebiete Lebensmittel. Hyg. 84, 662–676 (1993).
- 48. Komulainen, H., Kosma, V.M., Vaittinen, S.L., Vartiainen, T., Kaliste-Korhonen, E., Lotjonen, S., Tuominen, R.K. and Tuomisto, J.: Carcinogenicity of the drinking water mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2 (5H)-furanone in the rat [see comments]. J. Natl. Cancer Inst. 89, 848–856 (1997).
- 49. Kurokawa, Y., Maekawa, A., Takahashi, M. and Hayashi, Y.: Toxicity and carcinogenicity of potassium bromate a new renal carcinogen. Environ. Health Perspect. 87, 309–335 (1990).
- 50. Chipman, J.K., Davies, J.E., Parsons, J.L., Nair, J.O.G. and Fawell, J.K.: DNA oxidation by potassium bromate; a direct mechanism or linked to lipid peroxidation? Toxicology 126, 93–102 (1998).
- 51. Kurokawa, Y., Takayama, S., Konishi, Y., Hiasa, Y., Asahina, S., Takahashi, M., Maekawa, A. and Hayashi, Y.: Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite, and sodium chlorite conducted in Japan. Environ. Health Perspect. 69, 221–235 (1986).
- 52. Umemura, T., Sai, K., Takagi, A., Hasegawa, R. and Kurokawa, Y.: A possible role for oxidative stress in potassium bromate (KBrO3) carcinogenesis. Carcinogenesis 16, 593–597 (1995).
- 53. Kurokawa, Y., Aoki, S., Matsushima, Y., Takamura, N., Imazawa, T. and Hayashi, Y.: Dose-response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats after long-term oral administration. J. Natl. Cancer Inst. 77, 977–982 (1986).
- 54. Chung, F.-L., Chen, H.-J.C. and Nath, R.G.: Lipid peroxidation as a potential endogenous source for the formation of exocyclic DNA adducts. Carcinogenesis 17, 2105–2111 (1996).

55. Lee, Y.S., Choi, J.Y., Park, M.K., Choi, E.M., Kasai, H. and Chung, M.H.: Induction of oh8 Gua glycosylase in rat kidneys by potassium bromate (KBrO3), a renal oxidative carcinogen. Mutat. Res. 364, 227–233 (1996).

56. Westerhoff, P., Amy, G., Song, R. and Minear, R.: Evaluation of bromate formation and ozone decomposition kinetics. In: Minear, R.A. and Amy, G.L. (eds), Disinfection

by-products in water treatment, p. 255–281. CRC Press, Boca Raton 1996.

57. Warner, C.R., Daniels, D.H., Joe, F.L.Jr. and Diachenko, G.W.: Measurement of bromate in bottled water by high-performance 'liquid chromatography with post-column flow reactor detection. Food Addit. Contain. 13, 633–638 (1998).

58. Enderlin Cavigelli, R.: Von der Objektivität der Risikowahrnehmung. Neue Zürcher

Zeitung, 4. Juni (1996).

59. Kesselring, T.: Die demographische Zukunft Europas – eine Tabuzone. Neue Zürcher Zeitung, 25. Juli (1998).

Dr. Otto Daniel
Bundesamt für Gesundheit
Abteilung Lebensmittelwissenschaft
Fachstelle Toxikologie
c/o Institut für Veterinärpharmakologie
und -toxikologie
Winterthurerstrasse 260
CH-8057 Zürich