

# Die toxikologische Bedeutung von Furocoumarinen in pflanzlichen Lebensmitteln = Toxicological evaluation of furocoumarins in vegetable foods

Autor(en): **Schlatter, J.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène**

Band (Jahr): **79 (1988)**

Heft 1

PDF erstellt am: **12.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-982579>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Die toxikologische Bedeutung von Furocoumarinen in pflanzlichen Lebensmitteln

Toxicological Evaluation of Furocoumarins in Vegetable Foods

*J. Schlatter*

Bundesamt für Gesundheitswesen, Bern

### Einleitung

Phytoalexine sind chemische Abwehrstoffe, die von Pflanzen als Reaktion auf verschiedene äussere Stimuli wie Infektionskeime, mechanische Beschädigung, Schwermetalle oder Herbizide (Pflanzenstressfaktoren) produziert werden. Sie tragen zur Krankheitsresistenz der Pflanzen bei und sind aus dieser Sicht erwünscht. Die Vielfalt solcher Stoffe ist gross, aber meist ist wenig über deren Toxizität gegenüber Säugetieren bekannt. Eine frühere Arbeit (1), in der Daten zum Vorkommen und zur Toxikologie von Phytoalexinen der wichtigsten Stoffgruppen zusammengetragen wurden, hatte das Ziel, Schwerpunkte für weitere Abklärungen zu setzen. Einer dieser Schwerpunkte ist, aufgrund der Toxizität und der Bedeutung einer Pflanze als Nahrungsmittel, das Vorkommen von Furocoumarinen in Sellerie und anderen Gemüsen (Psoralen, 8-Methoxypsoralen, 5-Methoxypsoralen, Abb. 1). *Chaudhary* (2) fand, dass der Gehalt an Furocoumarinen in Sellerie während der Lagerung (3–4 Wochen bei 4 °C) drastisch anstieg. Als Auslöser kam Pilzbefall in Frage. Die gleiche Arbeitsgruppe hat in einer anderen Arbeit (3) ebenfalls einen Anstieg von Furocoumarinen in Karotten beschrieben.

Als Folge dieser Schwerpunktsetzung wurde eine orientierende Untersuchung zum Vorkommen von Furocoumarinen in Kosmetika und Nahrungsmitteln, die auf dem Schweizer Markt erhältlich sind, durchgeführt. Die Resultate liegen nun vor (4): Das Vorkommen von Furocoumarinen in pflanzlichen Lebensmitteln konnte bestätigt werden. Die höchsten Gehalte wiesen Proben von gelagertem Sellerie (essbarer Anteil bis 25 mg/kg), Pastinake (etwa 40 mg/kg) und Petersilie (15 mg/kg) auf, während Furocoumarine in Fenchel, Karotten und Feigen nicht nachgewiesen werden konnten. Erhitzen des Selleries führte nur zu einer unwesentlichen Abnahme des Gehaltes. 4 Proben von pasteurisiertem Beutelsalat sowie 3 Proben von Selleriesaft wiesen geringe Furocoumarinkonzentrationen auf (meist unter 1 mg/kg).

Die Aufnahme von Furocoumarinen durch den Genuss pflanzlicher Lebensmittel, insbesondere von gelagertem Sellerie, kann somit im Bereiche von eini-

gen Milligrammen pro Mensch und Mahlzeit liegen. Mögliche Auswirkungen einer Aufnahme von Furocoumarinen mit pflanzlichen Lebensmitteln sind lokale, fototoxische Hautreaktionen in Form von Hautrötungen (Erytheme) und Blasenbildung an den lichtexponierten Stellen, wie sie bei «Sellerie-Arbeitern» seit langem bekannt sind (5). Eine tumorogene Wirkung wird diskutiert. Die Toxikologie dieser Stoffe ist heute recht gut bekannt, weil sie seit einigen Jahren gezielt zu therapeutischen Zwecken beim Menschen eingesetzt werden (Behandlung von Psoriasis und Vitiligo). Eine Risikoabschätzung für die nicht willentliche Aufnahme von Furocoumarinen mit der Nahrung bei Gesunden ist nicht einfach, da die Effekte Kombinationswirkungen zweier Komponenten darstellen, nämlich Furocoumarine *und* Lichteinwirkung. Zudem ist bei Sonnenlichtexposition immer auch ein Anteil an ultravioletter Strahlung (UVB) eingeschlossen, welcher allein praktisch dieselben Effekte beim Menschen zu erzeugen vermag wie die erwähnte Kombinationswirkung.

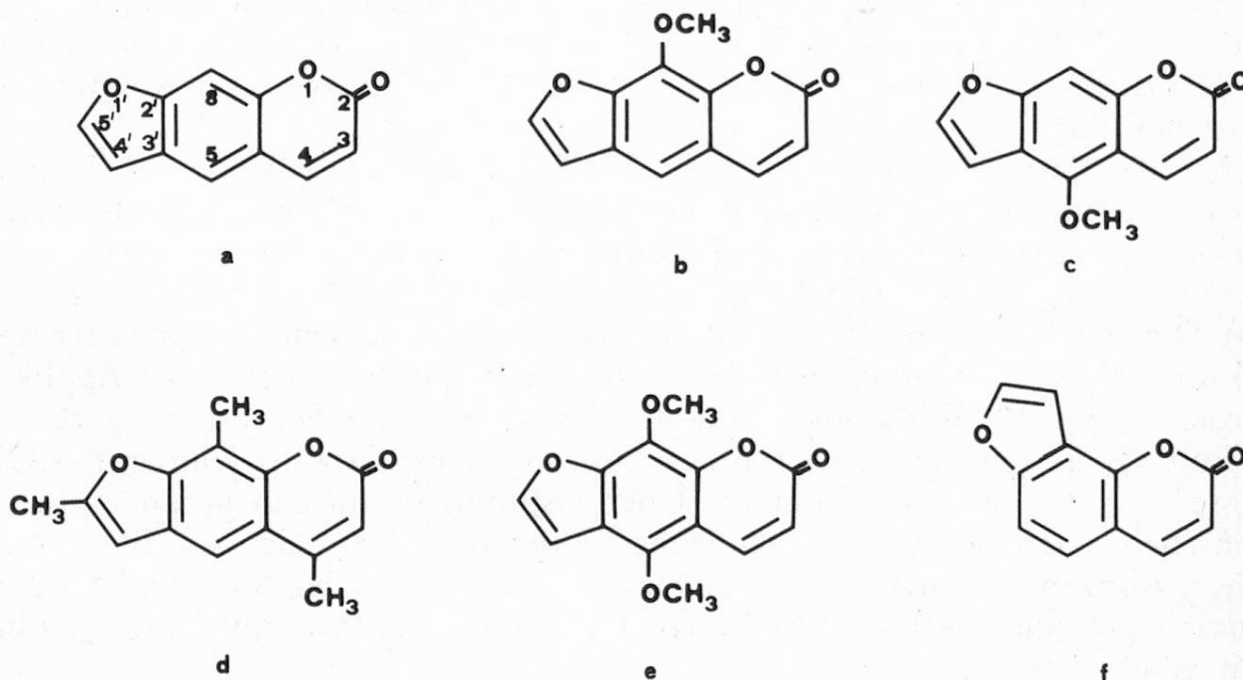


Abb. 1. Strukturformeln und Synonyma einiger Furocoumarine

Lineare Furocoumarine: a) Psoralen (CAS: 66-97-7); b) 8-Methoxypsoralen, 8-MOP, Xanthotoxin, Methoxsalen (CAS: 298-81-7); c) 5-Methoxypsoralen, 5-MOP, Bergapten, Heraclin (CAS: 484-20-8); d) 4,5', 8-Trimethylpsoralen, TMP (CAS: 3902-71-4); e) 5,8-Dimethoxypsoralen, Isopimpinelin (CAS:) Angulares Furocoumarin: f) Angelicin (CAS: 523-50-2)

Da eine Aufnahme von Furocoumarinen im Bereiche von einigen Milligrammen pro Mensch und Mahlzeit nahezu der bei Psoriatikern zu therapeutischen Zwecken verwendeten Dosis entspricht, soll im folgenden zunächst die Toxikologie der Furocoumarine eingehend beleuchtet und anschliessend die Bedeutung der Aufnahme von einigen Milligrammen dieser Stoffe mit der Nahrung abgeschätzt werden.

## Metabolismus

Die meisten Untersuchungen wurden mit 8-MOP durchgeführt. 8-MOP wird beim *Menschen* nach oraler Gabe rasch resorbiert. Dosen von 40–50 mg/Mensch führen zu Serumkonzentrationen von 1–1,5  $\mu\text{g/ml}$  (6), nach anderer Quelle (7) liegen diese Konzentrationen jedoch tiefer (0,3–0,5  $\mu\text{g/ml}$ ). Spitzenkonzentrationen werden nach etwa 2 Stunden erreicht. 80% der applizierten Dosis wurden innert 8 Stunden via Urin ausgeschieden. Es wurde kein unverändertes 8-MOP gefunden (hydroxylierte Derivate, Glucuronide).

Bei Freiwilligen wurde 10 mg 8-MOP oral verabreicht, entweder allein oder in Kombination mit 40 mg 5-MOP, 30 Minuten vor der 8-MOP Gabe. Die Kombination der beiden Furocoumarine führte zu einer doppelt so hohen 8-MOP Serumkonzentration, verglichen mit der 8-MOP Gabe allein (7). Dies wurde mit einem «first-pass» Effekt von Furocoumarinen in der Leber erklärt, also einer Sättigung der metabolisierenden Enzyme. Ob andere Furocoumarinderivate, wie beispielsweise 5,8-Dimethoxypsoralen (Isopimpinelin) oder Angelicin (mit angulärer Struktur), ebenfalls zu einem solchen «first-pass» Effekt führen können, ist nicht bekannt.

Bei *Meerschweinchen* wurden bei gleicher Dosis nach oraler Gabe von 5-MOP deutlich geringere Plasmaspiegel als bei 8-MOP erreicht (8), was möglicherweise auf eine geringere oder verzögerte Resorption von 5-MOP hinweist. Dies erklärt auch die geringe akute orale Toxizität von 5-MOP gegenüber 8-MOP (siehe unten). Die gleichen Autoren fanden keine solchen Unterschiede bei topischer Applikation; 5-MOP scheint sogar aktiver zu sein als 8-MOP. Bei dieser Applikationsart hängt die Wirksamkeit allerdings stark von der Formulierung ab.

Eine rasche Resorption nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem 8-MOP wurde auch bei der *Ratte* gefunden. Übereinstimmend mit den Befunden beim Menschen traten Serum-Spitzenkonzentrationen nach 2 Stunden auf. Etwa 6mal höhere Konzentrationen als im Blut wurden in der Leber, der Niere und der Nebenniere gefunden, während die Konzentrationen in der Haut mit derjenigen im Blut vergleichbar war (6).

Bei *Hunden* wurden Spitzenplasmakonzentrationen bereits 30 min nach oraler Gabe beobachtet. Innert 72 Stunden nach einer iv-Applikation wurden 45% der Radioaktivität via Urin eliminiert, 40% via Fäzes. Dabei wurden weniger als 2% unverändertes 8-MOP ausgeschieden. 4 Metaboliten wurden im Urin nachgewiesen, bei 3 Metaboliten wurde der Furanring geöffnet (6).

## Systemische Toxizität von Furocoumarinen

Da Furocoumarine oral aufgenommen werden können, soll zunächst die Frage der Toxizität dieser Substanzen per se, also ohne Lichteinwirkung, betrachtet werden: *Akut* sind Furocoumarine mässig bis wenig toxisch, die orale  $\text{LD}_{50}$  bei

der Ratte beträgt für 8-MOP etwa 800 mg/kg Körpergewicht (KG), bei der Maus 400–700 mg/kg KG (6,9). Die oralen LD<sub>50</sub>-Werte für 5-MOP sind deutlich höher und betragen für die Ratte > 30 000 mg/kg KG, die Maus 8100 mg/kg KG und das Meerschweinchen 9000 mg/kg KG (10).

Untersuchungen zur *subchronischen* und *chronischen* Toxizität von Furocoumarinen allein sind nur einzelne vorhanden (6, 10, 11). An Ratten wurden fünf Dosierungen von 8-MOP während 90 Tagen getestet (25 bis 400 mg/kg KG sondiert). Neben erhöhter Mortalität in der höchsten Dosisgruppe und reduzierter Gewichtszunahme waren hauptsächlich die Leber, in geringerem Masse auch die Hoden und Nebennieren Zielorgane einer toxischen Wirkung (11). Aus dieser Arbeit kann unter Ausschluss von Lichteinwirkung eine vorläufige Dosis ohne schädliche Wirkung («No Adverse Effect Level») von 50 mg/kg Körpergewicht abgeleitet werden.

Dunnick et al. (12) fanden auch keine systemischen Effekte bei haarlosen Mäusen nach oraler Applikation verschiedener Furocoumarine, wenn anschliessend eine UVA-Bestrahlung erfolgte (beispielsweise 8-MOP und 5-MOP, je 6 und 12 mg/kg KG, nach 30 Minuten 48 J/cm<sup>2</sup> UVA). Es kann somit davon ausgegangen werden, dass sich Effekte von Furocoumarinen, ausser im hohen Dosisbereich, praktisch ausschliesslich auf die lichtexponierten Stellen der Haut beschränken.

### Ultraviolette Bestrahlung und Fototoxizität

Furocoumarine sind fototoxische Substanzen. Dies bedeutet, dass Licht zur Aktivierung notwendig ist und Schädigungen an den belichteten Hautstellen auftreten. Die Wellenlängen des Lichtes, welche Furocoumarine aktivieren können, liegen im *ultravioletten Strahlungsbereich*, welcher wie folgt unterteilt wird:

Als UVA wird die Strahlung im Wellenlängenbereich von 320 (315)–400 (380) nm bezeichnet. UVB entspricht dem Wellenlängenbereich von 280–320 (315) nm und UVC 200 (100)–280 nm. Sonnenlicht enthält das ganze Spektrum. Eine Unterscheidung der UV-Strahlung nach der Wellenlänge ist von Bedeutung, da diese die biologische Wirkung bestimmt: Bezüglich hautschädigender Wirkung der *UV-Strahlung allein* ist UVB der wichtigste Bereich und erzeugt beim Menschen je nach Dosis Erytheme, Ödeme und Blasenbildung. Die Erythemwirksamkeit nimmt im UVA-Bereich rasch ab (13). Der UVC-Anteil des Sonnenlichtes ist bezüglich biologischer Wirkung deshalb von geringer Bedeutung, weil Strahlung dieses Wellenlängenbereiches kaum die Biosphäre erreicht: Ozonmoleküle in der Stratosphäre absorbieren in diesem Wellenlängenbereich besonders stark. Die untere Wellenlängengrenze am Erdboden variiert zwischen 288 und 305 nm (14).

UVB wird auch für das Auftreten von Hauttumoren in verschiedenen Tierspezies und beim Menschen verantwortlich gemacht (15–18). Dies ist von grosser Bedeutung, da Hauttumore zu den häufigsten malignen Tumoren bei Menschen

mit heller Hautfarbe zählen. Dies dürfte auch für die Schweizer Bevölkerung zutreffen. Daten sind erst auf kantonaler Ebene teilweise verfügbar. So war beispielsweise im Kanton Waadt beim Mann in der Zeitperiode von 1974–1978 Hautkrebs mit 20% aller Krebsfälle der häufigste maligne Tumor: Die jährliche Inzidenz betrug 92 pro 100 000, davon waren 8,2/100 000 Melanome (19, 20). Bei der Frau war im gleichen Zeitraum nur die Inzidenz von Brustkrebs (111/100 000) höher als die des Hautkrebses (17% aller Krebsfälle, jährliche Inzidenz 73/100 000, davon 8,8/100 000 Melanome). Basalzell- und Plattenepithelkarzinome, welche eine wesentlich günstigere Prognose haben als Melanome und nur selten zum Tode des betroffenen Menschen führen, überwiegen bei beiden Geschlechtern (21). Diese Tumore traten hauptsächlich an den lichtexponierten Stellen des Körpers auf, ein Zusammenhang mit einer chronischen UV-Einwirkung scheint sehr wahrscheinlich (19, 21). Melanome, welche eine schlechte Prognose haben und oft zum Tode des Betroffenen führen, könnten hingegen mit einer *wiederholten, akuten, erythemwirksamen UVB-Einwirkung* assoziiert sein (19, 22). In letzter Zeit wurde diesem Phänomen vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt, da aus verschiedenen Ländern bekannt ist, dass insbesondere die Melanom-Sterberate von Jahrzehnt zu Jahrzehnt ansteigt. In Australien, mit der höchsten Melanom-Sterberate der Welt, stieg diese von 8,5/100 000 in der Dekade von 1931–1940 auf 31,9/100 000 in der Dekade von 1961–1970 an (22). Eine Verdoppelung der Melanom-Sterberate von 0,51/100 000 auf 1,02/100 000 zwischen 1950 und 1967 wurde aber auch in England und Wales festgestellt (21). In Anbetracht dieser Situation könnten vermehrter Tourismus und sonstige Freizeitaktivitäten, die die wenig pigmentierte Haut akuten, hohen UV-Dosen aussetzen, mitverantwortlich für einen solchen Anstieg sein.

### *Fotoaktivierung von Furocoumarinen*

Während für die Hautschädigung durch Sonnenlicht also insbesondere UVB-Strahlung relevant ist, werden Furocoumarine am stärksten bei Wellenlängen im UVA-Bereich fotochemisch aktiviert. Die *maximale Fotosensitivität* von 8-MOP beim Menschen und Meerschweinchen (Erythembildung, siehe unten) liegt für 8-MOP bei 350–365 nm, für 5-MOP bei 335 nm. Dieser maximal effektive Wellenlängenbereich bezüglich Erythembildung stimmt nicht mit der Wellenlänge der maximalen Absorption des chemischen Moleküls überein: Dieses Maximum liegt im UVB-Bereich (je nach Substanz 220–300 nm (23, 24)). Untersuchungen über die Wirkung von Furocoumarinen werden deshalb meist in Kombination mit UVA durchgeführt (= PUVA). Die genaue Angabe der Wellenlänge (nm) und der Strahlendosis (Joule/cm<sup>2</sup>) ist dabei wichtig. Es kann entweder eine fixe Dosis eines Furocoumarins verabreicht und anschliessend die UVA-Dosis variiert werden, oder die Furocoumarindosis wird variiert bei konstanter Strahlendosis. Weiter können Furocoumarine oral oder aber dermal verabreicht werden.

Der *Aktivierungsmechanismus* und damit der *Wirkungsmechanismus* der Furocoumarine ist weitgehend bekannt (23–25): Durch Lichtabsorption im oben er-

wählten Wellenlängenbereich wird das Furocoumarinmolekül in einen angeregten Zustand versetzt. Dieser sehr reaktive Zustand ist von kurzer Dauer, die absorbierte Energie kann wieder durch Fluoreszenz respektive Phosphoreszenz abgegeben werden. Ist dies nicht der Fall, können zwei unterschiedliche, unabhängige Reaktionen auftreten, welche aber gleichzeitig ablaufen können:

1. In Abwesenheit von Sauerstoff reagiert das Molekül mit biologischen Substraten (DNS, RNS, Proteine, Membranen, Dimerbildung von Furocoumarinen). Im Vordergrund stehen DNS-Schäden.
2. Das angeregte Furocoumarinmolekül überträgt die absorbierte Energie auf Sauerstoff unter Bildung von Singulett-Sauerstoff oder Radikalen. Diese reagieren dann weiter mit biologischen Substraten (Inaktivierung von Enzymen, Oxidation von Membranen). Im Vordergrund stehen Membranschäden, Erythem- und Ödembildung.

Es ist anzunehmen, dass beide Prozesse in der Haut des Menschen prinzipiell möglich sind.

Furocoumarine sind allgemein von der Struktur her interkalierende Substanzen, können sich also in die DNS einer Zelle einlagern. Kommt es nach der Komplexbildung des Furocoumarinmoleküls im Grundzustand mit der DNS zu einer Lichtabsorption durch UVA-Bestrahlung, kann das Molekül kovalent an DNS binden (25). Es entstehen entweder 3,4-Addukte oder 4',5'-Addukte mit Pyrimidinbasen (Thymin, Cytosin, Uracil). Keine Addukte werden mit Purinbasen gebildet. Beim 4',5'-Addukt bleibt die Coumarinstruktur erhalten, das Molekül kann daher weitere Strahlungsenergie absorbieren und mit einer zweiten (auf dem komplementären DNS-Strang liegenden) Pyrimidinbase reagieren (DNS-crosslinks). So erklärt sich auch die fehlende crosslink-Aktivität angularer Furocoumarine (wie Angelicin) durch sterische Hinderung. Generell sind lineare Furocoumarine aktiver als solche mit angularer Struktur. Auch lineare Furocoumarine mit einer Methylgruppe in 5-Position interferieren sterisch mit der Methylgruppe des zweiten Thymins. Während DNS-Schäden in Form von Monoaddukten durch «Exzision-Repair» praktisch fehlerfrei behoben werden können, ist bei «crosslinks» nur eine fehlerhafte Reparatur möglich (23, 25, 26).

### *Akute, fototoxische Effekte*

50 mg 8-MOP *oral* durch Freiwillige eingenommen, führte nach Sonnenlichtexposition zu Rötung, Ödembildung und späterer Bräunung. 75 mg und Sonnenlichtexposition führten zu Blasenbildung (27).

Brickl (7) gibt für den Menschen eine 8-MOP-Erythem-Schwellendosis von 14 mg (= 0,24 mg/kg KG) an. Allerdings führten bereits 10 mg *oral*, kombiniert mit UVA ( $\geq 4 \text{ J/cm}^2$ ), zu einem starken Erythem beim Menschen, wenn vorher 5-MOP *oral* gegeben wurde. Ohne vorangehende 5-MOP-Gabe war diese Kombination 8-MOP + UVA ohne Wirkung. Somit muss damit gerechnet werden, dass die minimale fototoxische Dosis von 8-MOP im Gemisch mit anderen Furocoumarinen, wie sie in Lebensmitteln gefunden werden (4), deutlich tiefer liegt (siehe Ab-

schnitt Metabolismus), möglicherweise im Bereiche von 1 mg pro Mensch ( $\approx 15 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ ).

Furocoumarine werden klinisch zur Therapie von Vitiligo (Pigmentdefekt) und Psoriasis beim Menschen verwendet. Bei Vitiligo wird mit einer PUVA-Therapie die Aktivierung der Melanozyten ausgenutzt, bei Psoriasis der hemmende Effekt der PUVA auf die abnorm gesteigerte Zellteilungsrate. Typischerweise wird heute zur Behandlung von Psoriatikern in etwa 18 Sitzungen meist 8-MOP in Dosen von 20–50 mg/Mensch (0,5–0,6 mg/kg KG) oral verabreicht, gefolgt von einer variablen UVA-Exposition (Vermeidung von Erythemen): Die Dosis beträgt am Anfang  $0,5 \text{ J}/\text{cm}^2$ . Es kann bis etwa  $7 \text{ J}/\text{cm}^2$  gesteigert werden (Wellenlängenbereich 315–400 nm, Maximum bei 355 nm). Bei einer solchen Applikation liegt die minimale *phototoxische Strahlendosis* je nach Hauttyp bei  $1\text{--}2 \text{ J}/\text{cm}^2$  (hellhäutig) oder  $4\text{--}8 \text{ J}/\text{cm}^2$  (dunkelhäutig (23)). Diese vergleicht sich mit einer Schwellenbestrahlung für das *UVA-Erythem* (ohne Furocoumarine) von  $20\text{--}30 \text{ J}/\text{cm}^2$  (hellhäutig), respektive  $30\text{--}60 \text{ J}/\text{cm}^2$  (dunkelhäutig (13)).

Die Schwellenbestrahlung für das *UVB-Erythem* (290–320 nm) ist um Größenordnungen kleiner und liegt je nach Hauttyp zwischen  $0,02 \text{ J}/\text{cm}^2$  und  $0,08 \text{ J}/\text{cm}^2$  (13). Dies bedingt, dass bei Untersuchungen der Wirkung von Furocoumarinen in Kombination mit UVA sehr streng auf die Abwesenheit von UVB geachtet werden muss.

Typische Dosen bei experimentellen Untersuchungen mit *dermaler Applikation* (Meerschweinchen, Mensch) sind  $2,5\text{--}10 \mu\text{g}$  8-MOP/ $\text{cm}^2$  mit anschließender UVA-Bestrahlung, wobei  $0,5\text{--}2 \text{ J}/\text{cm}^2$  genügen, um Hautreaktionen auszulösen (23). 5-MOP war bei Konzentrationen von  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  (in Ethanol) noch phototoxisch (10).

Als *Zielzellen* kommen neben Epithelzellen (sowie Cornea und Linse) auch periphere Lymphocyten in Frage. So wurde bei 10 Freiwilligen durch PUVA ( $0,6 \text{ mg}$  8-MOP/kg oral, 2 Stunden später Ganzkörperbestrahlung mit der einfachen oder doppelten, individuell ermittelten minimalen erythemwirksamen UVA-Dosis) eine dosisabhängige Reduktion der T-Lymphocyten festgestellt (28). Dieser Effekt war auch vorhanden, wenn kein oder nur ein minimales Erythem auftrat. Das Wirkungsmaximum wurde 12–16 Stunden nach der Exposition erreicht, Effekte waren nach 48–72 Stunden nicht mehr feststellbar. In menschlichen Lymphocytenkulturen hatte UVA allein ( $1 \text{ J}/\text{cm}^2$ ) oder 8-MOP respektive 5-MOP allein ( $0,2, 1, 5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) keinen Effekt auf die Vitalität der Zellen (29). Die Kombination hingegen hatte eine konzentrationsabhängige Zunahme der avitalen Zellen zur Folge. In einer anderen Studie (30) wurde ebenfalls die Zerstörung peripherer Lymphocyten durch PUVA in menschlichen Lymphocytenkulturen untersucht. Hier wurde der Einfluss der UVA-Dosis ( $0,01\text{--}10 \text{ J}/\text{cm}^2$ ) bei einer konstanten 8-MOP-Konzentration von  $5 \mu\text{M}$  ( $1,09 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) untersucht. Bereits  $0,05\text{--}0,1 \text{ J}/\text{cm}^2$  führten zu signifikant mehr toten Zellen, verglichen mit derselben Dosis ohne 8-MOP, während ab  $1 \text{ J}/\text{cm}^2$  ein markanter, exponentieller Anstieg der Anzahl toter Zellen festgestellt wurde.



In Abwesenheit von UV-Licht sind Furocoumarine nur schwach mutagen. Sowohl 8-MOP als auch 5-MOP sind in Kombination mit UVA-Bestrahlung in verschiedenen Testsystemen mutagen und im Tierversuch kanzerogen (6, 10, 31). Bei topischer Applikation von 10  $\mu\text{g}$  Psoralen, 8-MOP oder 5-MOP pro  $\text{cm}^2$  Haut bei weiblichen Albinomäusen, die 15 Minuten später mit 1,8  $\text{J}/\text{cm}^2$  UVA bestrahlt wurden (5 Tage/Woche, 23 Wochen), traten bei 97%, 92% respektive 85% der Tiere Tumore auf nach einer mittleren Latenzzeit von 9,3, 13,5 respektive 16 Monaten (10). Psoralen oder UVA alleine war nicht tumorigen.

Widersprüchliche Resultate bezüglich einer kanzerogenen Wirkung einer PUVA-Therapie beim Menschen sind publiziert (27). Eine Wertung ist jedoch schwierig: Eine genaue Kontrolle der Bestrahlung fehlt, da bei zusätzlicher Sonnenlichtexposition der Mensch immer auch UVB-Strahlung ausgesetzt ist und diese allein bereits kanzerogen wirkt. Zudem basieren diese Studien meist auf kleinen Fallzahlen und sind an Psoriatikern mit abnormer Haut durchgeführt worden, die möglicherweise weniger empfindlich auf PUVA reagieren als Gesunde (32). Da die PUVA-Therapie erst seit etwas mehr als 10 Jahren eingeführt wurde, ist es auch fraglich, ob ein allfälliger kanzerogener Effekt in dieser Zeit bereits nachweisbar ist. Weiter ist zu bedenken, dass neben einer direkten kanzerogenen Wirkung einer PUVA-Behandlung via Genotoxizität auch eine indirekte Wirkung durch eine Hemmung der Immunabwehr möglich scheint, welche als «Pseudopromotorwirkung» bezeichnet wurde (33).

### Quantitative Aspekte der natürlichen UV-Belastung des Menschen

Die UV-Dosis, die der Mensch durch die *Sonneneinstrahlung* erhält, ist stark unterschiedlich und schwer bestimmbar, da diese von verschiedenen Faktoren wie Wellenlänge der Strahlung, Tageszeit, Jahreszeit (Sonnenstand), Witterung, Aerosolgehalt der Luft, Meereshöhe oder geographischer Breite abhängt.

Für UVA ergaben Messungen in Davos (34, 35) bei hohem Sonnenstand eine Leistungsdichte der Strahlung ( $\geq 320$  nm) von etwa  $2 \cdot 10^{-5} \text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ , welche kaum abhängig war von der Jahreszeit. Bei einer vierstündigen Expositionszeit bei hohem Sonnenstand ( $60^\circ$ ; 10–14 Uhr) ergibt dies eine Dosis von etwa 20–25  $\text{J}/\text{cm}^2$ . Dies entspricht dem Integral der Leistungsdichte über den UVA-Wellenlängenbereich, multipliziert mit der Expositionszeit. 4 Stunden wurden angenommen, da auch im Winter während 4 Stunden diese Leistungsdichte vorhanden ist. Ausserdem dürfte bei ungeschütztem Aufenthalt an der Sonne nach 4 Stunden ein allfälliger Sonnenbrand manifest werden, so dass eine längere Bestrahlungsdauer kaum anzunehmen ist. Bei dieser Strahlung handelt es sich um gestreute Sonnenstrahlung, die als Himmelsstrahlung bezeichnet wird. Zu dieser Strahlung addiert sich noch die reflektierte Strahlung, die Summe wird als Glo-

balstrahlung bezeichnet. Die reflektierte Strahlung kann auch Hautstellen erreichen, die normalerweise im Schatten der Direktstrahlung liegen. Das Verhältnis der einfallenden Strahlung zur reflektierten Strahlung (Albedo) in Davos wurde im Sommer mit 0,15, im Winter (oder auf Wasser) mit 0,75 angegeben (34, 35). Somit beträgt die integrierte UVA-Dosis der Globalstrahlung etwa 30–45 J/cm<sup>2</sup>. Diese Abschätzung stimmt recht gut mit Angaben für Deutschland überein, wo die Dosis durch 4 Std. UVA-Globalstrahlung im Sommer mit 55–60 J/cm<sup>2</sup> angegeben wurde (14).

Es ist wichtig festzuhalten, dass Ozon zwar ein effizienter Filter für UVB und UVC darstellt, nicht jedoch für UVA. Ebenfalls keinen grossen Einfluss auf die Himmelsstrahlung im UVA-Bereich haben Wolken (34, 35).

Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass ein Aufenthalt im Freien bei hohem Sonnenstand von 5–30 Minuten genügt, um an den unbedeckten Hautstellen die bei der PUVA-Therapie verwendete UVA-Dosis zu erreichen.

Die Ermittlung einer *UVB-Dosis* ist schwieriger: Während die Erythemwirksamkeit der UVB-Strahlung, wie bereits erwähnt, unterhalb 310 nm etwa konstant bleibt (13), ist die Leistungsdichte der Himmelsstrahlung in diesem Wellenlängenbereich stark von der Wellenlänge abhängig: Unterhalb 290 nm ist sie praktisch 0, bei 310 nm kann diese aber bereits 5·10<sup>-6</sup> W/cm<sup>2</sup>/nm betragen (34). Ausserdem treten ausgeprägte jahreszeitliche Schwankungen mit einem Maximum während den Sommermonaten auf. Das Ergebnis der Integration über den Wellenlängenbereich ist deshalb stark von den getroffenen Annahmen abhängig. Es erstaunt daher wenig, dass Angaben zur UVB-Dosis stark variieren: Die IARC (15) beschränkt ihre Angaben zunächst auf 307,5 nm und auf Jahresdosen: 50 J/cm<sup>2</sup> in Nordskandinavien und 450 J/cm<sup>2</sup> bei wolkenlosem Himmel in Äquatornähe werden angegeben. Daraus lassen sich aber keine akuten Strahlendosen errechnen. Die *monatliche* UVB-Belastung von Arbeitern in Innenräumen in Schweden wurde in den Monaten Juni und August mit 0,2–0,4 J/cm<sup>2</sup> angegeben und für Arbeiter im Freien mit 1,2–1,5 J/cm<sup>2</sup> (15). Unter der Annahme einer gleichmässigen täglichen Belastung könnte daraus eine tägliche UVB-Dosis von 0,007–0,01 J/cm<sup>2</sup> respektive von 0,04–0,05 J/cm<sup>2</sup> abgeleitet werden. Aus der Arbeit von *Schreiber* (14) kann im Sommer bei hohem Sonnenstand auf Meereshöhe aber eine Dosis von 0,4 J/cm<sup>2</sup>/Stunde abgeleitet werden. In den Empfehlungen des Bundesgesundheitsamtes (13) wird die Eigenschutzzeit der Haut in der Sonne gegen das UV-Erythem mit 10–20 Minuten bei hellem Hauttyp, mit 40 Minuten bei dunklem Hauttyp angegeben. Unter der Annahme, dass dieses UV-Erythem allein durch UVB verursacht würde und die UVB-Erythemschwelldosis 0,02–0,08 J/cm<sup>2</sup> beträgt, ergibt sich eine stündliche UVB-Strahlendosis von etwa 0,12 J/cm<sup>2</sup>. Die am Arbeitsplatz zulässige Energiedichte auf Haut und Augen pro Tag für *künstliche* UV-Quellen (MAK-Wert) beträgt 1 J/cm<sup>2</sup> (UVA, 315 nm) respektive 0,01 J/cm<sup>2</sup> (UVB, 300 nm (36)).

Insgesamt dürfte die Belastung des Menschen mit UVB, verglichen mit UVA, wesentlich variabler sein.

## Bedeutung der Furocoumarinaufnahme mit der Nahrung

Furocoumarine sind akut wenig toxisch. Es ist auch anzunehmen, dass durch die Aufnahme weniger mg Furocoumarine pro Mensch und Tag keine systemischen Effekte auftreten werden. Wichtig hingegen sind Effekte auf die Haut. Es wird allgemein angenommen, dass das Risiko für das Auftreten von Hauttumoren durch eine Bestrahlung der menschlichen Haut mit Licht im UVA-Bereich allein (ohne Furocoumarine) im Gegensatz zu Licht im UVB-Bereich gering ist. Eine Kombination von Furocoumarinen mit UVA kann hingegen zu fototoxischen Effekten führen sowohl nach topischer Furocoumarin-Applikation wie auch nach oraler Aufnahme. *Akuteffekte* in Form von sonnenbrandähnlichen Hautreaktionen (Erythem) und *chronische* Effekte (Hauttumoren) sind mögliche Folgen. Eine mögliche Gefährdung des Menschen hängt von der Menge zugeführter Furocoumarine *und* der UVA-Dosis ab.

Die *Zufuhr von Furocoumarinen* mit der Nahrung dürfte hauptsächlich durch den Verzehr von gelagertem Sellerie und Petersilie bestimmt sein, da der Gehalt von frischem Sellerie und anderen pflanzlichen Lebensmitteln doch wesentlich tiefer liegt (4). Der Beitrag von Furocoumarinen aus Pastinake und Grappa dürfte vernachlässigbar klein sein, da die Verzehrsmenge sehr gering ist. Insgesamt dürfte die tägliche Aufnahme von Furocoumarinen starken Schwankungen unterworfen sein, es ist aber in Abhängigkeit der Essgewohnheiten mit Aufnahmen im Bereiche von wenigen mg pro Mensch zu rechnen. Damit erreicht diese durch Nahrungsmittel aufgenommene Menge an Furocoumarinen nahezu die bei der Fotochemotherapie (PUVA) von Psoriatikern verwendete Dosierung. Bei der PUVA-Therapie wird zwar nur ein Furocoumarin, meist 8-MOP, verwendet, es gibt in der Literatur jedoch Hinweise darauf, dass eine Kombination von 8-MOP mit 5-MOP synergistisch wirken könnte. Es kann deshalb angenommen werden, dass ein Gemisch von Furocoumarinen bezüglich Fototoxizität möglicherweise wirksamer sein könnte als die Gabe gleicher Dosen der Einzelsubstanzen. Bei genügender UVA-Bestrahlung der Haut dürfte in einzelnen Fällen die Aufnahme von Furocoumarinen im erythemwirksamen Bereich liegen. Dies wird um so eher der Fall sein, je empfindlicher die Haut des Betroffenen ist, und das Ausmass um so grösser, je grösser die exponierte Körperoberfläche ist. Normalerweise dürfte nicht der ganze Körper UVA ausgesetzt sein, sondern nur die Haut der Hände und des Gesichtes, die meist am stärksten pigmentiert und damit aber besser geschützt sind.

Die natürliche *Strahlungsintensität* im UVA-Bereich ist in der Schweiz recht hoch, insbesondere ganzjährig in den Mittagsstunden, auf Wasser oder Schnee, so dass die bei der PUVA verwendete Strahlendosis bei einem Aufenthalt im Freien an den unbedeckten Hautstellen bereits nach 5–30 Minuten erreicht wird und dies möglicherweise auch bei bewölktem Himmel. Bei vierstündigem Aufenthalt im Freien kann an den unbedeckten Hautstellen das zehnfache bis hundertfache der bei der PUVA angewendeten Dosis erreicht werden.

Aufgrund dieser Überlegungen muss mit dem Auftreten akuter, fototoxischer Hautreaktionen durch den Verzehr von gelagertem Sellerie bei anschliessendem

Aufenthalt im Freien gerechnet werden. Im konkreten Fall dürfte es allerdings schwierig sein, einen Kausalzusammenhang zwischen der Furocoumarinaufnahme durch die Nahrung mit anschliessender UVA-Bestrahlung und dem Auftreten eines Erythems zu beweisen, da der UVB-Anteil der Sonnenbestrahlung allein ebenfalls erythemwirksam sein kann. Die UVB-Dosis, die ein Mensch pro Tag akkumuliert, ist zudem sehr variabel. Sie ist insgesamt zwar erheblich geringer als die UVA-Dosis, die Erythemwirksamkeit von UVB ist aber um Grössenordnungen höher als die von UVA.

Es ist heute üblich, für tumorigene Substanzen in der Nahrung, die sich nicht vermeiden lassen, eine «virtuell sichere Dosis» zu berechnen. Diese Berechnung basiert auf einer mathematischen Extrapolation in den tiefen Dosisbereich, ausgehend von tierexperimentellen Daten. Dabei wird ein Risiko von einem zusätzlichen Tumor pro Jahr auf eine Million lebenslänglich Exponierter als akzeptierbar angenommen. Eine solche Extrapolation ist jedoch aufgrund der vorhandenen tierexperimentellen Kanzerogenesedaten nicht möglich (Kombinationswirkung, Einfluss der Bestrahlungsart, Strahlendosis).

Für die tumorigene Wirkung einer UVB-Bestrahlung des Menschen werden spektrale Wirkungsfunktionen diskutiert. Gemäss einer Expertenkommission des Bundesgesundheitsamtes (BRD) gibt es Hinweise dafür, dass dieser spektrale Wirksamkeitsverlauf für die Kanzerogenese ähnlich demjenigen des UV-Erythems ist. Deshalb kann die Erythemwirksamkeit als Mass für das Hautkrebsrisiko gelten. In Analogie dazu könnte angenommen werden, dass dies auch bei der Tumorigenität von Furocoumarinen, kombiniert mit UVA, zutrifft. Eine mögliche Gefährdung des Menschen im Hinblick auf das Auftreten von Hauttumoren durch den Verzehr furocoumarinhaltiger Lebensmittel ist aufgrund der vorliegenden Daten nicht auszuschliessen.

Allgemein sollte daher die Aufnahme von Furocoumarinen mit der Nahrung so gering als möglich gehalten werden. Sie sollte mindestens deutlich unter der minimalen erythemwirksamen Dosis liegen. Diese ist für die gleichzeitige kombinierte orale Aufnahme verschiedener Furocoumarine nicht bekannt. Infolge möglicher Synergismen der verschiedenen Furocoumarine dürfte die minimale erythemwirksame Dosis des *Gemisches* in einem Bereiche liegen, der beim Konsum dieses Gemisches zu einer 8-MOP-Dosis von deutlich weniger als 10 mg/Mensch führt (entsprechend  $\ll 150 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ ).

Um eine mögliche Gefährdung des Menschen durch furocoumarinhaltige Lebensmittel zu reduzieren, sollte mehrere Stunden vor einer voraussehbaren, intensiven UVA-Exposition (Aufenthalt auf Schnee, Eis oder Wasser, Besuch eines Bräunungsstudios) solche Lebensmittel vorsichtshalber gemieden werden. Es ist weiter insbesondere nach Lagerbedingungen für Sellerie zu suchen, die den teilweise drastischen Anstieg der Furocoumarinkonzentrationen verhindern. Es wäre auch wünschenswert, die minimal fototoxische Dosis typischer, in Lebensmitteln vorkommender Furocoumarinkombinationen zu bestimmen.

## *Dank*

Herrn Hermann *Jossen*, SUVA, Sektion Physik, sei für die Hilfe und Anregungen bei der Bereitstellung der Unterlagen zur UVA-Belastung des Menschen herzlich gedankt. Herrn Dr. Georges *Schüler*, Krebsregister, Universitätsspital Zürich, seien die Angaben zur Hauttumorzinzidenz verdankt.

## *Zusammenfassung*

Die Arbeit gibt einen Überblick über die Toxikologie von Furocoumarinen. Die Wirkungsmechanismen und die Bedeutung einer täglichen Aufnahme weniger Milligramme Furocoumarine durch den Menschen mit der Nahrung werden diskutiert. Eine Abschätzung der natürlichen UVA-Belastung des Menschen in der Schweiz ergab, dass die zur Aktivierung der Furocoumarine notwendige UVA-Strahlung kein limitierender Faktor einer fototoxischen Hautreaktion darstellt, weder im Sommer noch im Winter. Ein Aufenthalt im Freien von 5–30 Minuten zwischen 10 und 14 Uhr dürfte ausreichen, um an den unbedeckten Hautstellen in Anwesenheit von Furocoumarinen die minimale fototoxische UVA-Dosis zu erreichen. Dies wird zusammen mit der UVB-Belastung des Menschen im Hinblick auf die Entstehung von Hauttumoren diskutiert, welche in der Schweiz zu den häufigsten malignen Tumoren zählen.

## *Résumé*

Ce travail donne un aperçu de la toxicologie des furocoumarines. Les mécanismes d'action de ces substances et la signification de l'absorption journalière par l'homme de quelques milligrammes de furocoumarines avec la nourriture sont discutés. Une estimation de la dose des UVA naturels reçue par l'homme en Suisse a démontré que les radiations UVA nécessaires à l'activation des furocoumarines ne sont ni en hiver ni en été un facteur limitant la réaction phototoxique cutanée. En présence de furocoumarines, 5–30 minutes à l'extérieur entre 10 et 14 heures devraient suffire pour atteindre aux endroits exposés de la peau une dose phototoxique minimale d'UVA. Le rôle des furocoumarines combinées avec les radiations UVA et UVB est discuté en tant que facteur dans l'étiologie des tumeurs cutanées, qui sont parmi les tumeurs malignes les plus fréquentes en Suisse.

## *Summary*

An overview of the toxicology of furocoumarins is presented. The mechanism of the phototoxicity of these substances and the significance of a daily intake of a few milligrams in the human diet are discussed. An estimation of the natural UVA-dose received by persons in Switzerland showed that the UVA-radiation necessary to activate the furocoumarins is neither in summer nor in winter a limiting factor for phototoxic skin reactions. A period of 5–30 minutes outdoors between 10 a. m. and 2 p. m. may be sufficient to reach the minimal phototoxic UVA-dose if furocoumarins are present. The relevance of UVA and UVB radiation in the etiology of skin cancer, one of the most frequent malignant tumors in the Swiss population, is discussed.

## Literatur

1. Schlatter, J. und Lüthy, J.: Vorkommen und Toxizität von Phytoalexinen in pflanzlichen Lebensmitteln. Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. 77, 404–419 (1986).
2. Caudhary, S. K., Ceska, O., Warrington, P. J. and Ashwood, M. J.: Increased furocoumarin content of celery during storage. J. Agric. Food Chem. 33, 1153–1157 (1985).
3. Ceska, O., Chaudhary, S. K., Warrington, P. J. and Ashwood, M. J.: Furocoumarins in the cultivated carrot, *Daucus carota*. Phytochemistry 25, 81–83 (1986).
4. Baumann, U., Dick, R. und Zimmerli, B.: Orientierende Untersuchung zum Vorkommen von Furocoumarinen in pflanzlichen Lebensmitteln und Kosmetika. Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. 79, 112–129 (1988).
5. Scheel, L. D., Perone, V. B., Larkin, R. L. and Kupel, R. E.: The isolation and characterization of two phototoxic furocoumarins (psoralens) from diseased celery. Biochemistry 2, 1127–1131 (1963).
6. International Agency for Research on Cancer: Methoxsalen. IARC-Monograph, Vol. 24, 101–124 (1980) und Suppl. 4, 158–160 (1982).
7. Brickl, R., Schmid, J. and Koss, F. W.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psoralens after oral administration: considerations and conclusions. Natl. Cancer Inst. Monogr. 66, 63–67 (1984).
8. Kornhauser, A., Wamer, W. G. and Giles, A. L.: Difference in topical and systemic reactivity of psoralens: Determination of epidermal and serum levels. Natl. Cancer Inst. Monogr. 66, 97–101 (1984).
9. Lewis, R. L. and Sweet, D. V.: Registry of toxic effects of chemical substances, 1983–84 suppl. U. S. Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH Publication No. 86–103, Cincinnati, Ohio 45226 1985.
10. International Agency for Research on Cancer: 5-Methoxypsoralen. IARC-Monograph, Vol. 40, 327–347 (1986).
11. Dunnik, J. K., Davis, W. E., Jorgenson, T. A., Rosen, V. J. and McConnell, E. E.: Subchronic toxicity in rats administered oral 8-methoxypsoralen. Natl. Cancer Inst. Monogr. 66, 91–95 (1984).
12. Dunnik, J. K., Forbes, P. D., Davies, R. E. and Iverson, W. O.: Toxicity of 8-methoxypsoralen, 5-methoxypsoralen, 3-carbethoxypsoralen, or 5-methylisopsoralen with ultraviolet radiation in the hairless (HRA/Skh) mouse. Toxicol. Appl. Pharmacol. 89, 73–80 (1987).
13. Bundesgesundheitsamt BRD: Empfehlungen zur Begrenzung gesundheitlicher Strahlenrisiken bei der Anwendung von Solarien und Heimsonnen. Bundesgesundheitsblatt 30, 19–29 (1987).
14. Schreiber, O. H.: Schutz vor ultravioletter Strahlung. 4. Natürliche UV-Strahlung 19–22. ISBN 3-88314-252-9.
15. International Agency for Research on Cancer: Appendix: ultraviolet radiation. IARC-Monograph Vol. 40, 379–404 (1986).
16. Scotto, J. and Fraumeni, J. F.: Chapter sixty, Skin (other than Melanoma). In: Schottenfeld, D. and Fraumeni, J. F., Cancer epidemiology and prevention, p. 996–1011. W. B. Sanders 1982.
17. Scott, E. L. and Straf, M. L.: Ultraviolet radiation as a cause of cancer. In: Hiatt, H. H., Watson, J. D. and Winsten, J. A., Origins of human cancer, p. 529–546. Cold Spring Harbor 1977.

18. *Scotto, J., Kopf, W. and Urbach, F.*: Non-melanoma skin cancer among caucasians in four areas of the United States. *Cancer* **34**, 1333–1338 (1974).
19. *Levi, F. G. and Chapallaz, S.*: Les cancers de la peau dans le canton de Vaud. *Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)* **70**, 1120–1130 (1981).
20. *International Agency for Research on Cancer*: Cancer incidence in five continents, Vol. **40**. IARC Scientific Publications No 42, Lyon 1982.
21. *Emmett, E. A.*: Ultraviolet radiation as a cause of skin tumors. *Crit. Rev. Toxicol.* **2**, 211–255 (1973).
22. *Holman, C. D. J., Mulrone, C. D. and Armstrong, B. K.*: Epidemiology of preinvasive and invasive malignant melanoma in western Australia. *Int. J. Cancer* **25**, 317–323 (1980).
23. *Scott, B. R., Pathak, M. A. and Mohn, G. R.*: Molecular and genetic basis of furocoumarin reactions. *Mut. Res.* **39**, 29–74 (1976).
24. *Pathak, M. A.*: Mechanisms of psoralen photosensitization reactions. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* **66**, 41–46 (1984).
25. *Gossweiner, L. I.*: Mechanisms of psoralen photosensitization reactions. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* **66**, 47–54 (1984).
26. *Cleaver, J. E., Killpack, S. and Gruenert, D. C.*: Formation and repair of psoralen-DNA adducts and pyrimidin dimers in human DNA and chromatin. *Environm. Health Perspect.* **62**, 127–134 (1985).
27. *Fitzpatrick, T. B. and Pathak, M. A.*: Research and development of oral psoralen and longwave radiation photochemotherapy: 2000 B. C. – 1982 A. D. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* **66**, 3–11 (1984).
28. *Morison, W. L., Parrish, J. A., Bloch, K. J. and Krugler, J. I.*: The in vivo effect of PUVA on lymphocyte function. *Brit. J. Dermatol.* **104**, 405–413 (1981).
29. *Barth, J., Gast, W., Rytter, M., Hofmann, C. und Young, A. R.*: Letale Lymphozytenschädigung durch anguläre Psoralenderivate. *Dermatol. Monatsschr.* **169**, 525–528 (1983).
30. *Meffert, H., Böhm, F. und Sönnichsen, N.*: Zerstörung peripherer Lymphozyten durch 8-MOP + UVA. *Dermatol. Monatsschr.* **166**, 244–246 (1980).
31. *Schimmer, O.*: Die mutagene und canzerogene Potenz von Furocoumarinen. *Pharmazie in unserer Zeit* **10**, 18–28 (1981).
32. *Löber, G., Kittler, L., Beensen, V., Schaarschmidt, H. and Knopf, B.*: Differential effects of treatment with UV-light (365 nm) and 8-methoxypsoralen on chromosomes of healthy persons and psoriatic patients. *Biomed. Biochim. Acta* **45**, 343–351 (1986).
33. *Bridges, B. A.*: Interaction of ionizing radiation and 8-methoxypsoralen photosensitization: some implications for risk assessment. In: Woodhead, A. D., Shellabarger, C. J., Pond, V. and Hollaender, A., *Assessment of risk from low-level exposure to radiation and chemicals*, p. 307–318. Plenum Press, New York 1985.
34. *Bener, P.*: Spectral intensity of natural ultraviolet radiation and its dependence on various parameters. In: Urbach, F., *The biologic effects of ultraviolet radiation*, p. 351–358. Pergamon Press, Oxford 1969.
35. *Bener, P.*: Approximate values of intensity of natural ultraviolet radiation for different amounts of atmospheric ozone. Final Technical Report, European Research Office, U. S. Army, London 1972.
36. *Schweizerische Unfallversicherungsanstalt*: Zulässige Werte am Arbeitsplatz 1987.

Dr. Josef Schlatter	c/o Institut für Toxikologie
Bundesamt für Gesundheitswesen	Schorenstrasse 16
Abteilung Lebensmittelkontrolle	CH-8603 Schwerzenbach