

1

Einführung

H. Greim

1.1

Einleitung

Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift sei (Dosis facit venenum).

Paracelsus 1493–1541

Die Toxikologie ist die Wissenschaft zur Identifizierung und Bewertung toxischer Eigenschaften von Stoffen und der Beschreibung des gesundheitlichen Risikos einer Exposition. Das betrifft Industriechemikalien, Chemikalien in der Umwelt oder Nahrung, im Trinkwasser, in Innenräumen, Arzneimittel, Pflanzenschutzmittel, natürlich vorkommende Chemikalien usw. Damit hat die Toxikologie einen qualitativen und quantitativen Aspekt, der die Exposition berücksichtigt.

Nach dem Paradigma von Paracelsus gilt, dass Wirkungen und ihre Intensität dosisabhängig sind und mit toxischen Wirkungen zu rechnen ist, wenn die Chemikalien oder ihre Metaboliten in ausreichender Menge und über einen ausreichenden Zeitraum in den für die Toxizität empfindlichen Zielorganen vorliegen. Dies wird durch die verschiedensten Faktoren beeinflusst. Um die Gesundheitsgefährlichkeit einer Chemikalie abschätzen zu können, müssen daher neben den toxischen Wirkungen die zugrunde liegenden Mechanismen, der Expositionsweg, die Toxikokinetik, die Expositionshöhe und -dauer, die Dosis-Wirkungs-Beziehung und die Empfindlichkeit der exponierten Personen ermittelt und berücksichtigt werden.

Die Bewertung der Gesundheitsgefährlichkeit von Chemikalien erfordert damit die folgenden Informationen:

1. Kenntnis der gefährlichen Stoffeigenschaften (Hazard Identification),
2. Dosis-Wirkungs-Beziehung mit der Information, bei welcher Expositionshöhe die Wirkungen nicht vorhanden sind bzw. auftreten,

3. Expositionsabschätzung, d. h. Konzentration des Stoffes in den Expositionswegen wie Luft, Trinkwasser oder Nahrungsmittel als sog. äußere Exposition sowie Konzentrationen im Blut oder Urin als innere Exposition,
4. Risikobeschreibung, bei der die Informationen über die gefährlichen Stoffeigenschaften, die Dosis-Wirkungs-Beziehung und die Expositionshöhe in Beziehung gesetzt werden auch unter Berücksichtigung empfindlicher Personengruppen (Risk Assessment).

Die Ergebnisse der einzelnen Schritte müssen dokumentiert werden, vorzugsweise in Fachzeitschriften, die die eingereichten Manuskripte von Fachgutachtern überprüfen lassen. Viele, insbesondere von der Industrie durchgeführten Untersuchungen sind allerdings vertraulich und werden nur den Behörden vorgelegt.

Eine wichtige Aufgabe der Toxikologie ist die *Risikokommunikation*, d. h. die Information der Öffentlichkeit über bestehende oder nicht bestehende Risiken. Durch die ständig verbesserte Empfindlichkeit analytischer Verfahren lassen sich Chemikalien in geringsten Konzentrationen z. B. in Lebensmitteln nachweisen. Daher ist die Vermittlung des toxikologischen Grundprinzips entscheidend, dass nicht allein schon das Vorhandensein einer Chemikalie ein gesundheitliches Risiko darstellt, sondern die Konzentration und aufgenommene Menge pro Zeiteinheit das Risiko bestimmt.

1.2

Die Komponenten der Risikoabschätzung

1.2.1

Kenntnis der gefährlichen Stoffeigenschaften (*Hazard Identification*)

Die Kenntnis toxischer Wirkungen und Wirkungsmechanismen dient der Charakterisierung der gefährlichen Eigenschaften eines Stoffes. Dabei ist es für die Abschätzung des Risikos entscheidend, ob eine reversible oder irreversible Wirkung vorliegt. Bei Stoffen mit reversibler Wirkung besteht bei einer Exposition unterhalb einer Schwellendosis kein Risiko, während zumindest in der regulatorischen Toxikologie nach wie vor davon ausgegangen wird, dass bei den irreversibel wirkenden Stoffen wie genotoxischen Kanzerogenen jede Exposition mit einem bestimmten Risiko verbunden ist.

Abhängig von Reaktivität, Löslichkeit oder Metabolisierung können Chemikalien oder ihre Metaboliten eine Vielzahl toxischer Wirkungen auslösen. Lokale Wirkung wie Haut- oder Schleimhautreizung ist zu erwarten, wenn eine reaktive Substanz mit der Haut oder der Schleimhaut des Auges, des Magen-Darm-Traktes oder der Atemwege in Kontakt kommt. Die meisten Stoffe wirken jedoch systemisch. Voraussetzung dafür ist die Resorption, d. h. die Aufnahme in den Organismus, z. B. aus dem Magen-Darm-Trakt, aus der Atemluft oder durch die Haut,

und die Verteilung im Organismus hin zum Zielorgan. Die Vielzahl der möglichen toxischen Wirkungen wird in den folgenden Kapiteln ausführlich dargestellt. Sie lassen sich unterscheiden in akute Wirkungen nach kurzer Exposition und chronische Wirkungen bei wiederholtem, häufig langzeitigem Kontakt mit einem oder mehreren Stoffen. Akute Wirkungen betreffen zumeist Vergiftungen durch gewolltes oder ungewolltes (akzidentelles) Verschlucken, Einatmen oder Hautkontakt mit großen Mengen eines Stoffes. Chronische Wirkungen können einerseits auftreten, wenn es bei einem Unfall zu hoher Exposition gegen einen Stoff gekommen ist, der wie 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-*p*-dioxin nur sehr langsam wieder aus dem Organismus ausgeschieden wird. Andererseits kann es z. B. bei Sniffen, die regelmäßig Hexan inhalieren, zu langanhaltenden Schäden peripherer Nerven kommen. Hier bestimmt nicht die Verweildauer der Chemikalie im Organismus die Toxizität, sondern die Irreversibilität des Schadens. Eine weitere mögliche Ursache für das Auftreten chronischer Wirkungen ist die langdauernde Exposition gegenüber Stoffen, die sich im Körper anreichern. Eine andere Wirkung sind allergische Reaktionen. Sie können bereits bei sehr geringen Mengen eines Stoffes ausgelöst werden, wenn der Organismus vorher zumeist durch höhere Expositionen sensibilisiert worden ist. Von besonderer Bedeutung sind krebserzeugende Wirkungen, insbesondere wenn sie durch Stoffe ausgelöst werden, die das genetische System irreversibel verändern (vgl. Kapitel 7).

Histopathologische und biochemische Veränderungen in den kritischen Organen sind zumindest in Tierversuchen nach wie vor die wichtigsten Verfahren zum Nachweis von Toxizität. Dazu kommen substanzspezifische chemisch-analytische und molekularbiologische Verfahren, toxikokinetische Untersuchungen sowie die verschiedenen „omics“, die zum Verständnis des toxischen Wirkmechanismus, von Speziesunterschieden, individuellen Empfindlichkeiten sowie möglicher Unterschiede der Reaktion des Organismus bei hoher und niedriger Exposition beitragen.

1.2.2

Reversibilität-Irreversibilität

Für Stoffe, die reversible Schäden auslösen, lassen sich unwirksame Konzentrationen bzw. Dosen festlegen, während für irreversible, u. a. genotoxische Wirkungen, die bei jeder Exposition zu einer bleibenden Veränderung führen, zumindest aus regulatorischer Sicht jede Exposition mit einem bestimmten Risiko verbunden ist.

Von besonderer Bedeutung ist die Reversibilität der Wirkung. Sie ist abhängig von der Regenerationsfähigkeit der Zellen und subzellulären Strukturen, die betroffen sind. So besitzen Epithelien des Darms eine hohe Regenerationsfähigkeit. Diese beruht darauf, dass sich die nicht geschädigten Zellen rasch teilen können und damit abgetötete Zellen ersetzen. Der Schaden wird also beseitigt, die Wirkung ist

reversibel. Dagegen verlieren die hochspezialisierten Zellen des Nervensystems im Verlauf der fetalen Entwicklung die Fähigkeit sich zu teilen. Abgestorbene Nervenzellen werden daher beim Erwachsenen nicht wieder ersetzt und ein Schaden bleibt bestehen.

Mutagene, teratogene und kanzerogene Wirkungen von Stoffen, die auf einer Interaktion mit der DNA beruhen – sie werden als genotoxisch bezeichnet – werden ebenfalls als irreversibel angesehen. Der DNA-Schaden wird zwar durch spezielle Enzyme repariert, wie alle enzymatischen Reaktionen ist der Reparaturvorgang jedoch zeitabhängig und nie vollständig. Wiederholte Expositionen gegenüber genotoxischen Stoffen können daher zu einer Akkumulation von DNA-Schäden führen, mit der Konsequenz, dass in Abhängigkeit von Expositionshöhe, Expositionsdauer und Lebensdauer der betroffenen Zelle es zu Mutationen und Kanzerogenität kommt. Nach neueren Erkenntnissen kann aber auch bei diesen Wirkungen davon ausgegangen werden, dass von einer Dosis ohne Wirkung ausgegangen werden kann (vgl. Kapitel 8) und sich damit auch für genotoxische Kanzerogene ein NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) ableiten lässt.

1.2.3

Dosis-Wirkungs-Beziehungen

Einsetzen und Intensität einer toxischen Wirkung sind abhängig von der Dosis, eine grundlegende Erkenntnis, die Paracelsus bereits Anfang des 16. Jahrhunderts formuliert hat und damit das generell gültige Konzept einer Wirkungsschwelle beschreibt, das nach wie vor gilt.

Die *Dosis* wird in der Toxikologie zumeist als Menge pro Kilogramm Körpergewicht (KG) und Tag angegeben. Man unterscheidet dabei die Menge, die zur Exposition kommt, von der tatsächlich vom Organismus aufgenommenen Menge. Je nach Expositionsweg kann letztere sehr unterschiedlich sein, da sie von der Resorptionsrate abhängt. So wird in der Atemluft enthaltenes Cadmium zu etwa 50 % aufgenommen, das in der Nahrung vorhandene zu weniger als 10 %. Ein weiterer mit der Dosis zusammenhängender Begriff ist die *target dose*, d. h. die pro Zeiteinheit im kritischen Organ des exponierten Organismus vorhandene Menge eines Stoffes bzw. seiner toxischen Metaboliten.

Die *Dosis-Wirkungs-Beziehung* beschreibt die Stärke der biologischen Wirkung eines Stoffes in Abhängigkeit von der Menge, die im Tierversuch oder beim Menschen zur Exposition gekommen ist. Dem Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung entsprechend treten bei sehr niedriger Dosis keine Wirkungen auf, von einer bestimmten Dosis ab beginnen die Wirkungen, die dann dosisabhängig zunehmen und schließlich einen Maximalwert erreichen. Dies bedeutet, dass unterhalb einer bestimmten Dosis keine toxischen Wirkungen auftreten und oberhalb der Maximaldosis die Wirkungen nicht mehr zunehmen. Die Dosis knapp unterhalb der Wirkungsschwelle wird als Dosis ohne erkennbare schädliche Wirkung (NOAEL)

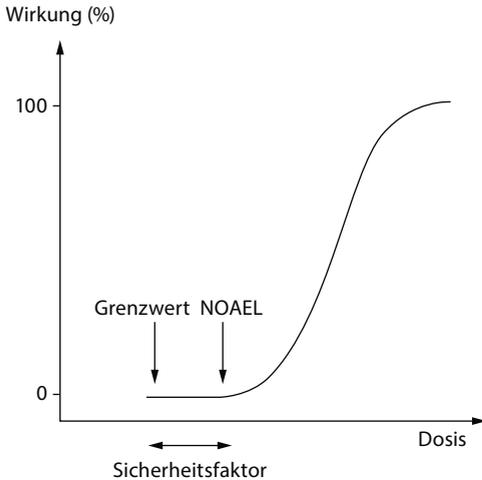


Abb. 1.1 S-förmiger Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurve. Wichtige Informationen sind die Steilheit der Kurve und der *no observable adverse effect level* (NOAEL) für die Ableitung eines Grenzwertes, wieweit eine zu bewertende Exposition von diesem Wert entfernt ist.

bezeichnet. Dieser für eine toxikologische Bewertung eines Stoffes sehr wichtige Wert wird im Tierversuch bestimmt oder aus Erfahrungen beim Menschen abgeleitet.

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung kann unterschiedlich steil verlaufen, stellt sich aber immer in einer S-förmigen Kurve dar (Abb. 1.1). Je nach Steilheit der Kurve und dem Ausmaß der toxischen Wirkungen bei einer bestimmten Dosis kann eine Verdoppelung der Dosis unterschiedliche Folgen haben: Bei sehr flach verlaufenden Dosis-Wirkungs-Kurven kommt es zu einer geringen Wirkungsverstärkung, bei steil verlaufender Kurve kann sich die Wirkung mehr als verdoppeln. Keine Wirkung ist bei einer hundertfachen Dosiserhöhung zu erwarten, wenn die Ausgangsdosis 1000-fach unter der Wirkungsschwelle liegt.

1.2.4

Abschätzung der Exposition

Da Toxizität abhängig ist von der Exposition, ist die Kenntnis über Höhe und Dauer der Exposition ein integraler Bestandteil der Beschreibung eines Risikos, d. h. der Gesundheitsgefährlichkeit eines Schadstoffes. Exposition beschreibt die Menge eines Stoffes, dem eine Population oder ein Individuum ausgesetzt ist, und wird zumeist definiert in mg einer Chemikalie pro kg Körpergewicht pro Tag.

Die Kenntnis der Dosis, d. h. der Konzentration einer Chemikalie oder eines anderen Schadstoffes, der ein Individuum oder eine bestimmte Gruppe der Bevölkerung pro Zeiteinheit ausgesetzt ist, ist ein essenzieller Bestandteil der Risikoabschätzung, denn allein das Vorhandensein einer toxischen Chemikalie ohne An-

gaben zur Konzentration und Häufigkeit der Exposition bedeutet noch keine Gesundheitsgefährdung.

Chemikalien – seien es natürliche wie Pflanzeninhaltsstoffe oder industriell hergestellte – sind in unterschiedlichen Konzentrationen in unserer Umwelt vorhanden. Ihr Nachweis ist zumeist nur eine Frage der Empfindlichkeit der Analytik. Zur Exposition kann es durch Hautkontakt (dermal), Inhalation mit der Atemluft (inhalativ) oder über Nahrung und Trinkwasser (oral) kommen. Am einfachsten ist die Abschätzung der Exposition am Arbeitsplatz, da sowohl Expositionshöhe, Dauer (8 h pro Tag, 40 h pro Woche bei 40 Arbeitsjahren) und Expositionsweg (inhalativ und dermal) bekannt sind bzw. leicht ermittelt werden können. Schwieriger ist die Expositionsabschätzung für die Bevölkerung, ihre möglicherweise empfindlicheren Untergruppen wie Kinder oder Schwangere, die oral über die Nahrung, dermal oder inhalativ in Innenräumen und der Aussenluft exponiert sein können – und das über unterschiedliche Zeiträume. Grundvoraussetzung ist die Kenntnis der Konzentration in den verschiedenen Kompartimenten wie Nahrung oder Atemluft. Weiterhin sind erforderlich Informationen zur Häufigkeit der Exposition und ihrer jeweiligen Dauer. Kinder sind wie Erwachsene über die Nahrung, Atemluft aber auch dermal exponiert. Dazu kommen Spiel-sachen, die über Mund- oder Hautkontakt zur Exposition beitragen wie auch der sogenannte Hand-zu-Mund-Kontakt gegenüber Hausstaub beim Krabbeln oder In-den-Mund-Stecken von Gegenständen und Erde beim Spielen im Freien. Wegen der vielen zu berücksichtigenden Parameter sind präzise Angaben zur Exposition kaum möglich, sodass zumeist vom ungünstigsten Fall ausgegangen wird und damit die Exposition häufig überschätzt wird. Präzise Daten zur Freisetzung von Schadstoffen aus Spielzeug oder Gegenständen, mit denen z. B. Kleinkinder in Kontakt kommen, lassen sich durch sogenannte Migrationsstudien ermitteln. Dabei wird die Freisetzung der Substanzen aus dem untersuchten Material pro Zeiteinheit und Oberfläche ermittelt. Indem man davon ausgeht, dass ein Kind den Gegenstand täglich 1 h lang in den Mund steckt, lässt sich zumindest die äußere Exposition bestimmen und unter Berücksichtigung der Resorptionsraten auch die innere Exposition abschätzen.

Die Unterscheidung zwischen äußerer und innerer Exposition ist insofern wichtig, als die äußere Exposition ja nur die Konzentration der Substanzen in den einzelnen Kompartimenten wie Nahrung oder Luft angibt, dies aber zumindest keine präzise Aussage über die tatsächliche Belastung des Organismus bedeutet. So wurde in Wohnungen, in denen der Hausstaub hoch mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) belastet war, abgeschätzt, dass Krabbelkinder durch Hand-zu-Mund-Kontakt und Verschlucken des Staubes hoch belastet sein müssen. Die Bestimmung der PAK im Urin der Kinder im Rahmen einer Biomonitoringstudie hat jedoch ergeben, dass die Konzentrationen im Vergleich zu nicht exponierten Kindern nicht erhöht waren. Diese Diskrepanz lässt sich mit einer Überschätzung der verschluckte Staubmenge, der Häufigkeit des Kontaktes und der Resorption der PAK aus dem Magen-Darm-Trakt erklären.

Damit ist das sogenannte **Biomonitoring** (vgl. Kapitel 26), d. h. der Nachweis der Substanz oder ihrer Metaboliten im Organismus, im Urin oder der ausgeat-

meten Luft das verlässlichste Verfahren, um die tatsächliche Exposition eines Individuums oder einer Bevölkerungsgruppe zu ermitteln. Denn wie in dem Technical Guidance Document der ECHA dargestellt, hat Biomonitoring die folgenden Vorteile:

- Es wird die gesamte Exposition über alle möglichen Aufnahmewege und Quellen berücksichtigt (Aggregate Exposure).
- Es erfasst die tatsächliche innere Exposition zur Zeit der Untersuchung, wie sie durch Resorption, Metabolisierung, Verteilung und Ausscheidung gegeben ist.
- Sie ermöglicht die Abschätzung der Target Dose, d. h. die Konzentration am empfindlichen Organ.

Voraussetzung für eine Risikoabschätzung, d. h. die Bewertung, ob die ermittelten Konzentrationen ein gesundheitliches Risiko darstellen, ist, dass auch für die innere Exposition die Dosis-Wirkungs-Beziehung bekannt ist und ein NOAEL abgeleitet werden kann.

Für eine Risikoabschätzung einer Substanz muss immer die gesamte Exposition ermittelt werden, d. h. die Exposition über die verschiedenen Aufnahmewege und alle Quellen (**Aggregate Exposure**). Dagegen ist **Cumulative Exposure** die gesamte Wirkung ähnlich wirkender toxischer Stoffe wie die gleichzeitige Anwesenheit von Ozon, NO_x und anderen oxidierenden Substanzen in der Atemluft, die zu oxidativem Stress führen können.

Noch schwieriger wird es, wenn Gemische vorliegen und die additive Wirkung der einzelnen Komponenten abzuschätzen ist.

1.2.5

Ermittlung des Risikos (*Risk Assessment*)

Das Risiko beschreibt die Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Schadens bei einer gegebenen Exposition. Die Risikoermittlung ist die quantitative Bestimmung der möglichen Gesundheitsgefährdung durch einen Stoff oder eines Stoffgemisches in Abhängigkeit von Wirkungsintensität, Expositionsdauer und Expositionshöhe.

Für die Abschätzung des gesundheitlichen Risikos einer Exposition wird die Exposition mit dem NOAEL verglichen, um den Abstand zwischen Exposition und dem NOAEL oder soweit vorhanden dem entsprechenden Grenzwert festzustellen. Je größer der Abstand zwischen dem aus Tierversuchen ermittelten NOAEL oder einem Grenzwert und der Exposition ist, desto unwahrscheinlicher ist ein Zusammenhang zwischen Exposition und dem Auftreten einer gesundheitlichen Störung. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass bei Substanzen mit reversibler Wirkung und einem Sicherheitsabstand (MOS: Margin of Safety) von 100 zwischen NOAEL und Exposition auch unter der Voraussetzung, dass innerhalb der Bevölkerung unterschiedliche Empfindlichkeiten bestehen, keine schädliche Wirkung zu erwarten ist. Dieser Sicherheitsabstand wird auch zur Festlegung des ADI-Wertes (Acceptable Daily Intake; duldbare tägliche Aufnahme) herangezogen.

gen, von dem wiederum die regulatorische Toxikologie z. B. Höchstmengen von Pflanzenschutzmitteln in Nahrungsmitteln ableitet.

Hinweise auf eine erhöhte Belastung ergibt auch der Vergleich einer gegebenen Exposition mit der sogenannten Hintergrundbelastung, d. h. der üblichen Belastung der Bevölkerung gegenüber einem Stoff. Herangezogen werden z. B. die üblicherweise vorhandenen Konzentrationen eines Stoffes in einem Umweltmedium wie Umgebungsluft, Luft in Innenräumen, im Boden, Hausstaub oder die durch Biomonitoring ermittelten sogenannten Referenzwerte, die einen Hinweis auf die übliche Exposition der Bevölkerung geben. Bei Überschreitungen solcher Werte wird dann eine Abschätzung des gesundheitlichen Risikos vorgenommen.

Die Risikoabschätzung für krebserzeugende Substanzen, die über einen genotoxischen Mechanismus wirken, ist sehr viel schwieriger, da für solche Wirkungen nach wie vor kein NOAEL abgeleitet wird. Hier wird zumeist linear von den zumeist sehr hohen, im Tierversuch verwendeten Dosen oder der abgeschätzten Exposition bei epidemiologischen Studien auf die zu bewertende Exposition extrapoliert (vgl. Kapitel 31). Das so ermittelte Risiko einer Exposition lässt sich dann mit anderen Risiken vergleichen.

Eine andere Vorgehensweise ist die Identifizierung des im Tierversuch ermittelten NOAEL der krebserzeugenden Wirkung, um dann anhand eines Sicherheitsfaktors von 1000 oder 10 000 einen Expositionswert abzuleiten, der mit einer gegebenen Exposition einer Bevölkerungsgruppe, am Arbeitsplatz oder mit der sogenannten Hintergrundbelastung, d. h. der üblichen Belastung der Bevölkerung, verglichen wird. Mit diesem „Margin of Exposure“ (MOE) wird zwar keine Aussage zum Risiko gemacht, die Information kann jedoch zur Prioritätensetzung von Maßnahmen verwendet werden. Je geringer der MOE, d. h. der Abstand zwischen NOAEL und Exposition, desto höher ist die Priorität für Maßnahmen zur Risikominderung. In anderen Fällen wird als Orientierungswert die TD_{25} ermittelt, d. h. diejenige Dosis, die im Tierversuch bei 25 % der behandelten Tiere Tumoren ausgelöst hat. Eine weitere Möglichkeit ist die Berechnung einer Benchmark-Dosis. Diese ergibt sich aus der Extrapolation der Dosis-Wirkungs-Beziehung der Tumorinzidenzen auf einen Wert von z. B. 0,1 oder 0,01.

Die Bewertung von Kombinationswirkungen wird in Kapitel 6 dargestellt.

Nicht allein schon das Vorhandensein einer Chemikalie stellt ein Gesundheitsrisiko dar, sondern es hängt von der Expositionshöhe ab, ob ein Risiko für Mensch und Umwelt gegeben ist. Dieser Zusammenhang zwischen gefährlichen Eigenschaften einer Chemikalie, der Dosis-Wirkungs-Beziehung und der Expositionshöhe ist tierexperimentell oder durch Erfahrung an Personen, die an Arbeitsplätzen bei akuten oder chronischen Vergiftungen exponiert waren, eindeutig belegt. Dies ist internationaler Sachstand, in den deutschen und ausländischen Lehrbüchern ausführlich beschrieben und z. B. in den *Technical Guidance Documents* der Europäischen Chemikalienbehörde (ECHA Europa) für die Risikoabschätzung von Chemikalien bindend festgelegt. Alle Behauptungen, dass dieser Grundsatz für bestimmte Wirkungen nicht gilt, sind wissenschaftlich nicht begründbar.

1.3

Ermittlung des Risikos versus Risikomanagement

Die Charakterisierung des Risikos einer Exposition gegenüber Chemikalien, Strahlen, Nahrungsmitteln oder Mikroorganismen wird durch naturwissenschaftliche Kriterien bestimmt. Sozioökonomische oder gesellschaftspolitische Gesichtspunkte sowie regulatorische Konsequenzen sollten dabei nicht berücksichtigt werden. Sie unterliegen anderen Kriterien und gehören in den Bereich des Risikomanagements. Diese Differenzierung zwischen Risikocharakterisierung und Risikomanagement wird auch im sogenannten von Wedel-Gutachten gefordert, das eine Empfehlung des Rates der Sachverständigen für Umweltfragen (SRU) aufgreift, der bereits 1996 eine Trennung der von naturwissenschaftlichen Kriterien bestimmten Aufgaben der Risikobewertung und denen des Risikomanagements gefordert hat.

Vorschläge zur Festlegung von Grenzwerten oder gesundheitliche Bewertungen bestimmter Expositionen können sowohl von der Industrie, Universitäten, Forschungsinstituten, einzelnen Sachverständigen oder von den zuständigen Behörden vorgelegt werden. Wegen der unterschiedlichen Interessenlagen, z. B. von Industrie und Behörden, sind Differenzen in der Bewertung der Datenlage und der sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen unvermeidlich. Daher werden häufig Gremien aus unabhängigen Sachverständigen mit der Erarbeitung entsprechender Vorschläge beauftragt. Der Vorteil von multidisziplinär zusammengesetzten Gremien aus ad personam berufenen Sachverständigen besteht darin, dass eine wissenschaftliche Diskussion unter Experten verschiedener Fachrichtungen geführt wird. Sogenannte Consultants oder Auftragsinstitute bieten diese Voraussetzungen weniger, und sie sind allein schon wegen ihrer finanziellen Abhängigkeit vom jeweiligen Auftraggeber nicht unabhängig. Daher wurden z. B. für die Bewertung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, von Pflanzenschutzmitteln oder Arzneimitteln Gremien unabhängiger Wissenschaftler (Arbeitsstoffkommission, auch MAK-Kommission genannt, Sachverständigenausschuss für Pflanzenschutzmittel, Arzneimittelkommission) eingerichtet, welche die Bewertung der Datenlage vornehmen und gegebenenfalls Regulierungsvorschläge erarbeiten.

Die strikte Trennung zwischen Ermittlung des Risikos und Risikomanagement stellt an die Disziplin der jeweils Beteiligten nicht immer bequeme Anforderungen. So sollten sich die Risikoermittler nicht darüber beklagen, wenn das Risikomanagement zu anderen Folgerungen kommt als vorgeschlagen. Voraussetzung ist dabei jedoch, dass die abweichende Entscheidung mit anderen als naturwissenschaftlichen Kriterien wie sozioökonomischen Gesichtspunkten oder politischen Vorgaben begründet wird. Andererseits sollte heftig protestiert werden, wenn das Risikomanagement die naturwissenschaftlich basierten Vorschläge bewusst oder unbewusst anders interpretiert und unter Berufung auf die Risikoermittler zu Entscheidungen kommt, die weder durch die toxikologische Bewertung abgedeckt sind noch sich daraus ableiten lassen.

1.4

Ermittlung der gefährlichen Stoffeigenschaften

Unabhängig von der Anwendung oder dem Vorkommen eines Stoffes sind für die Ermittlung der gefährlichen Stoffeigenschaften möglichst viele der aufgelisteten Informationen aus Tierversuchen und beim Menschen erforderlich:

- akute, subchronische und chronische Toxizität,
- Haut- und Schleimhautreizung und Fototoxizität,
- Sensibilisierung und Fotosensibilisierung,
- Genotoxizität (*in vitro* und *in vivo*),
- Kanzerogenität,
- Reproduktionstoxizität,
- Toxikokinetik,
- Wirkungsmechanismen.

Für die meisten dieser Untersuchungen gibt es klare Empfehlungen, die in Teil III, *Toxikologische Prüfverfahren*, dargestellt sind. Damit soll erreicht werden, dass die Studien die erforderliche Qualität haben und auch miteinander verglichen werden können.

In allen Fällen ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung zu ermitteln, um die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve, die Dosis ohne adverse Wirkung (no observed adverse effect level, NOAEL) und die niedrigste Dosis mit adverser Wirkung (lowest observed adverse effect level, LOAEL) zu bestimmen.

1.4.1

Akute Toxizität, subchronische und chronische Toxizität

Untersuchungen zur Ermittlung der akuten Toxizität sollen die letale Dosis nach einmaliger oraler oder dermalen Applikation ansteigender Dosen ermitteln. Die Tiere werden für ein bis zwei Wochen beobachtet, um sofortige oder verzögerte Wirkungen zu erfassen.

Nach Ermittlung der LD_{50} , d. h. der Dosis, bei der die Hälfte der Versuchstiere stirbt, werden Untersuchungen mit wiederholter Dosierung durchgeführt, zumeist an Ratten und Mäusen, je nach Fragestellung auch an Hunden oder Rhesusaffen. Dabei wird die zu untersuchende Substanz täglich im Futter, Trinkwasser oder per Gavage (Schlundsonde) appliziert, dermal oder im Inhalationsversuch. Als Versuchsdauer sind 28 (subakut) oder 90 Tage (subchronisch) üblich oder bei Kanzerogenitätsversuchen an Nagetieren zwei Jahre (chronisch) mit und ohne Nachbeobachtung. Während des Versuches werden jegliche Veränderungen der Tiere dokumentiert, bei Versuchsende die Tiere getötet und alle Organe makroskopisch und histopathologisch untersucht. Dazu kommen je nach Fragestellung biochemische und wirkungsmechanistische Untersuchungen.

Üblicherweise wird neben einer Kontrollgruppe die Testsubstanz in mindestens drei Dosierungen appliziert, wobei die niedrigste Dosis ohne Wirkung bleiben und damit den NOAEL ergeben soll, die mittlere Dosis den LOAEL und die

höchste Dosis die sogenannte Maximal Tolerated Dose (MTD). Diese Dosis soll bei den Versuchstieren am Versuchsende leichte toxische Wirkungen zeigen, z. B. eine Verminderung des Körpergewichts um 10 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die MTD soll nachweisen, dass ausreichend hoch dosiert worden ist und die verwendeten Versuchstiere geeignet sind, eine toxische Wirkung nachzuweisen. Das Problem mit der MTD ist jedoch, dass es sich um eine hohe Dosierung handelt, die zumeist weit über der möglichen Exposition des Menschen liegt. Sie kann zur Sättigung von Enzymen und damit Störungen der Entgiftung oder der DNA-Reparatur führen, die bei niedriger Exposition nicht gegeben sind. Daher ist die Bewertung der Relevanz dieser Befunde für den Menschen eine besondere Herausforderung.

1.4.2

Haut- und Schleimhautreizung und Fototoxizität

Diese Studien, die zumeist an Kaninchen durchgeführt werden, sollen haut- und schleimhautreizende einschließlich nekrotisierende Wirkungen erfassen. Diese Untersuchungen einschließlich der auf Augenreizung werden zunehmend durch Alternativverfahren ersetzt. Tests auf Fototoxizität werden durchgeführt, wenn die Substanz UV-Licht im Bereich von 290–400 nm absorbiert. Auch für diese Tests sind Alternativverfahren ausgearbeitet und validiert worden.

1.4.3

Sensibilisierung und Fotosensibilisierung

Diese Untersuchungen werden an Meerschweinchen (Bühler und Maximierungstest) oder an Mäusen mit dem Local Lymph Node Assay (LLNA) durchgeführt. Dem LLNA wird zwar abgesprochen, dass er sich für die Abschätzung der Stärke einer sensibilisierenden Eigenschaft für den Menschen eignet, er wird aber als Nachweis einer sensibilisierenden Eigenschaft akzeptiert und zum Vergleich der Wirkungsstärken der getesteten Substanzen herangezogen. Aufgrund dieser Einschränkungen wird für die endgültige Abklärung einer sensibilisierenden Wirkung ein Patch-Test beim Menschen gefordert. Zunehmend werden auch Verfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen die sensibilisierende Substanz eingesetzt.

Die Fotosensibilisierung wird geprüft, indem in Analogie zur Fototoxizität die Haut mit UV-Licht bestrahlt wird.

1.4.4

Genotoxizität (*in vitro* und *in vivo*)

Zur Prüfung auf Genotoxizität werden zunächst *in vitro* ein Mutationstest an Bakterien (zumeist Salmonellen) und ein Zytogenetiktests an Säugetieren durchgeführt (siehe Kapitel 23). Der Mikronukleustest erlaubt Hinweise auf aneugene und klastogene Wirkung. Sind die Tests an Bakterien und Säugetierzellen negativ und

liegen keine strukturellen Hinweise auf Genotoxizität vor, wird davon ausgegangen, dass die Substanz nicht genotoxisch ist. In Zweifelsfällen und bei positiven *In-vitro*-Tests werden die Ergebnisse an entsprechenden *In-vivo*-Tests überprüft (siehe Kapitel 24).

1.4.5

Kanzerogenität

Das Studiendesign der Kanzerogenitätstests entspricht dem der chronischen Studien mit der Kontrolle und den drei Dosierungen einschließlich der MTD, aber je 50 männliche und weibliche Tiere – zumeist Ratten oder Mäuse – pro Dosis. Für weitergehende Untersuchungen, z. B. zur Klärung des Wirkmechanismus, werden zusätzliche Tiere eingesetzt, die innerhalb der Versuchsdauer von zwei Jahren für zusätzliche Untersuchungen wie biochemische Veränderungen oder für spezielle Untersuchungen verwendet werden. Es ist sinnvoll Stämme zu verwenden, für die historische Kontrolldaten vorliegen. Dies ist dann von Vorteil, wenn die Daten der Kontrollgruppe des spezifischen Versuchs höher oder niedriger als erwartet sind, und weil die Tumorzinzenzen der Kontrolltiere je nach Stamm sehr unterschiedlich sein können. Da es generell schwierig ist, aus den sogenannten Dosis-Findungs-Studien, d. h. Studien bis zu 90 Tagen, die MTD für die Zweijahresstudie abzuschätzen, kommt es häufig bei der höchsten Dosierung zu erheblichen toxischen Organschäden und vorzeitigem Absterben der Tiere. Wenn die Tumorzinzenzen nur unter solchen Bedingungen erhöht sind, stellt dies eine besondere Herausforderung für die Bewertung der Versuchsergebnisse dar.

1.4.6

Reproduktionstoxizität

Die entsprechenden Untersuchungen sollen die Wirkung der Testsubstanz auf die männliche und weibliche Fertilität und die prä- und postnatale Entwicklung einschließlich der Stillzeit prüfen (Kapitel 9). Da die erforderlichen Tierzahlen für die Ein- oder Mehrgenerationsstudien sehr hoch sind, wird zunehmend versucht, die erforderlichen Daten anhand von Screening-Tests wie dem OECD 421 zu erarbeiten oder mit Tests zur Ermittlung der chronischen Toxizität zu verbinden.

1.4.7

Toxikokinetik

Toxikokinetische Untersuchungen erarbeiten Informationen zur Resorption, Verteilung im Organismus, Metabolisierung und Ausscheidung einer Substanz (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion, ADME; Kapitel 2). Sie sind für die Interpretation der Versuchstierdaten und ihrer Relevanz für den Menschen besonders wichtig, da Speziesunterschiede in der Toxikokinetik vorliegen und es damit zu unterschiedlichen, d. h. speziesabhängigen Wirkungen kommen kann. Wie die sehr vereinfachte Abb. 1.2 zeigt, kann eine Substanz über den Magen-

Darm-Trakt, die Haut oder die Lunge aufgenommen werden, wobei die Resorptionsrate von der Wasserlöslichkeit, der Molekülgröße, der Stabilität, der Expositionsdauer usw. abhängt.

Nach oraler Exposition wird sie, wenn nicht schon in den Epithelzellen der Darmwand metabolisiert, aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und über die Pfortader zur Leber transportiert. Dort wird sie – je nach strukturellen Eigenschaften – im sogenannten First Path Effect durch Phase-I- und Phase-II-Enzyme metabolisch aktiviert oder inaktiviert. Größere Metaboliten wie Glukuronide mit einem Molekulargewicht (MG) von mehr als 500 Da können über die Gallenwege in den Darm gelangen, werden entweder ausgeschieden oder nach Spaltung des Glukuronids wieder resorbiert (enterohepatische Zirkulation). Aus der Leber treten die Substanzen oder ihre Metaboliten in das Blut über und verteilen sich über den großen Blutkreislauf im Organismus. Wasserlösliche Substanzen werden über die Nieren ausgeschieden, lipophile im Fett abgelagert oder in den Organen – je nach Kapazität – metabolisiert. Reaktive Metaboliten werden mit Organkomponenten reagieren.

Soweit keine Metabolisierung in der Lunge oder der Haut stattfindet, gelangen inhalierte oder dermal aufgenommene Substanzen ohne den „First Path Effect“ direkt in das Blut und werden über den Kreislauf verteilt, reagieren mit Organkomponenten und werden dabei je nach physiologischer Bedeutung der Interaktion inaktiviert oder lösen Toxizität aus. Wegen der hohen Perfusionsrate der Leber gelangt ein Teil in die Leber und wird dort effektiv metabolisiert.

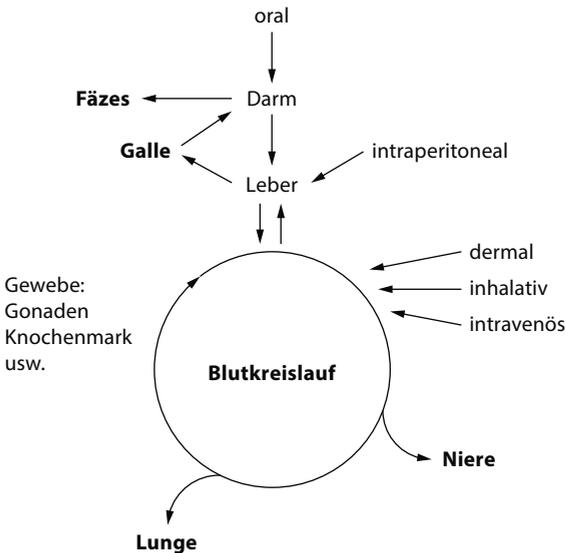


Abb. 1.2 Vereinfachte Darstellung für Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Stoffen.

1.5

Strategien für die Zusammenstellung von Daten

Die Vorgehensweise bei der Erarbeitung dieser Informationen hängt jedoch davon ab, ob eine

- toxikologische Bewertung neuentwickelter Chemikalien oder
- Bewertung bereits verwendeter Chemikalien (Existing Chemicals)

vorgenommen werden soll. Die unterschiedlichen Vorgehensweisen werden im Folgenden dargestellt.

1.5.1

Experimentelles Vorgehen bei neu entwickelten Substanzen

Die experimentelle Vorgehensweise zur Erarbeitung von Daten zur Risikoeermittlung hat sich im Laufe der letzten 50 Jahre nicht grundlegend gewandelt. Zunächst beschränkte man sich auf relativ kurzzeitige Tierversuche, zu denen später Langzeitversuche hinzukamen und die durch zusätzliche Prüfverfahren, z. B. zur Erfassung reproduktionstoxischer Eigenschaften, ergänzt wurden. Man untersuchte Wirkungen, ohne Wert darauf zu legen, die Ursachen der Wirkungen zu verstehen, d. h. die Mechanismen aufzuklären. In der modernen Toxikologie zielen die Untersuchungen darauf ab, zusätzlich zu den Studien zur akuten und chronischen Toxizität Informationen über Wirkungsmechanismen und Toxikokinetik zu erarbeiten. Dabei gibt es immer wieder Bemühungen, die Vorgehensweise zu standardisieren. So richtet sich der Umfang der toxikologischen Prüfung im Rahmen des Chemikaliengesetzes und auch von REACH (s. Kapitel 33) nach der jährlich in den Verkehr gebrachten Menge eines Stoffes. Je höher die jährlich produzierte und in Verkehr gebrachte Menge ist, desto größer ist der Umfang der erforderlichen Prüfungen. Man kann dies als Prioritätensetzung verstehen allerdings bei dem entscheidenden Nachteil, dass z. B. Chemikalien, deren Produktion weniger als eine Tonne beträgt, praktisch nicht untersucht werden müssen und damit Stoffe mit hoher Toxizität oder krebserzeugender Wirkung gar nicht erfasst werden.

Wegen der vielfältigen Wirksamkeit und der unterschiedlichen Wirkungsmechanismen einzelner Chemikalien hält die moderne Toxikologie aus wissenschaftlicher Sicht ein stufenweises Vorgehen für angemessener. In der Praxis wird allerdings zur Zeitersparnis zumeist gleichzeitig mit mehreren Untersuchungen begonnen, die erfahrungsgemäß immer durchgeführt werden müssen.

Ein Modell für ein schrittweises Vorgehen wurde bereits 1978 vom Britischen Food Safety Council vorgeschlagen (Abb. 1.3). Dieses Vorgehen wird grundsätzlich für die Bewertung von Chemikalien angewendet. Es bezieht in einem frühen Stadium die Toxikokinetik ein. Damit erhält man Informationen über die Bioverfügbarkeit der Substanz, ihren Verbleib im Organismus, mit deren Hilfe eine Abschätzung der in den empfindlichen Organen bzw. an den kritischen Rezeptoren unter bestimmten Expositionsbedingungen erreichbaren Konzentrationen möglich ist.

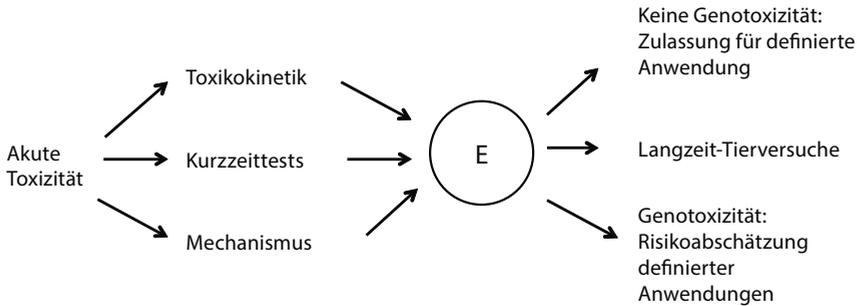


Abb. 1.3 Experimentelle Vorgehensweise für eine toxikologische Bewertung. Nach Vorliegen der Daten aus Prüfungen der akuten Toxizität und zur Pharmakokinetik, *In-*

vitro-Kurzzeittests und Mechanismus wird die Entscheidung (E) getroffen, ob weitergehende Untersuchungen durchgeführt werden.

Der Umfang der experimentellen Untersuchungen richtet sich nach der vorgegebenen Fragestellung. Wenn es darauf ankommt, bei der Entwicklung von Chemikalien, z. B. von Arzneimitteln oder Pflanzenschutzmitteln, gefährliche, d. h. für die vorgesehene Verwendung unbrauchbare Substanzen, zu identifizieren und von der Weiterentwicklung auszuschließen, sind wenige orientierende Versuche, wie die Bestimmung der akuten Toxizität und die Überprüfung auf genotoxische Wirkungen, ausreichend. Dies trifft ebenso zu für die orientierende Überprüfung der Toxizität von Verunreinigungen, die bei einem Syntheseverfahren anfallen, oder wenn Prioritäten für weitergehende Untersuchungen mehrerer Chemikalien gesetzt werden sollen. In diesen Fällen ist es sinnvoll, sowohl die Untersuchungen der akuten Toxizität als auch der Genotoxizität an dafür geeigneten *In-vitro*-Testsystemen vorzunehmen. Ist dagegen mit einer wiederholten oder langfristigen Exposition von Personen zu rechnen, muss das gesundheitliche Risiko bei kurzfristiger, wiederholter und langdauernder Exposition abgeklärt werden. Im Besonderen muss geklärt werden, ob es sich bei den auftretenden Wirkungen um reversible oder irreversible Veränderungen handelt.

Die Prüfung auf **akute Toxizität** nach einmaliger Applikation einer Substanz soll die Symptome, ihre Reversibilität, mögliche Spätschäden, Todesursachen sowie die toxische und letale Dosis ermitteln. Weiterhin wird die haut- und schleimhautreizende Wirkung überprüft.

Ist die akute Toxizität der Chemikalie für die vorgesehene Anwendung tolerabel, wird an *In-vitro*-Systemen getestet, ob Hinweise auf **genotoxische Wirkungen** bestehen. Sinnvoll sind die Verwendung von Bakterien und Säugetierzellen und die Erfassung mehrerer Endpunkte, wie Punktmutationen und zytogenetische Effekte. Der obligate Zusatz metabolisierender Systeme und die Möglichkeit, gezielt Kofaktoren für einzelne enzymatische Reaktionen einzusetzen, ermöglicht Rückschlüsse auf die an der metabolischen Aktivierung und Inaktivierung beteiligten Mechanismen. Fragliche genotoxische Wirkungen lassen sich durch die Überprüfung unspezifischer oder spezifischer kovalenter Bindung reaktiver Me-

taboliten an Proteine oder die DNA in den Zielorganen sowie der DNA-Reparaturaktivität *in vitro* und *in vivo* abklären.

Anhand der so gewonnenen Information lässt sich das Gefährdungspotenzial eines Stoffes abschätzen und beispielsweise bei in der Entwicklung befindlichen Chemikalien beurteilen, ob grundsätzliche Bedenken gegen eine mögliche Exposition des Menschen bestehen. Ist dies nicht der Fall, werden zur Absicherung der vorliegenden Information und Charakterisierung des toxischen Wirkungsspektrums Tierversuche mit wiederholter Applikation über Monate durchgeführt. Die bereits erarbeiteten Daten zu **Toxikokinetik, Metabolismus und Wirkungsmechanismus** können die Wahl der Spezies für die Versuche erleichtern.

Zumeist wird die Wahl der Versuchstiere von rein praktischen Aspekten bestimmt, beispielsweise von der Verfügbarkeit ausreichender Mengen biologischen Materials, wie Blut, Urin, Fäzes, Fett und anderer Gewebe für weitergehende Untersuchungen, Homogenität des Stammes, um geringe Abweichungen zwischen den unbehandelten und behandelten Gruppen unterscheiden zu können. Nicht zuletzt spielen bei der Wahl der Versuchstiere die Erfahrungen mit dem Stamm oder der Spezies eine wichtige Rolle, um die sogenannten historischen Kontrollen, d. h., die aus langjähriger Verwendung gewonnenen Erkenntnisse über spontan auftretende Erkrankungen, mit einzubeziehen.

Die **subakuten und subchronischen Studien**, die vier Wochen bis zu sechs Monate dauern, dienen einschließlich reproduktionstoxischer Untersuchungen der Bewertung einer längerfristigen Exposition des Menschen, aber auch der Dosisfindung für die Langzeitversuche. Die Untersuchungen mit wiederholter Dosis (28 oder 90 Tage) erfordern tägliche Applikationen der Prüfsubstanz, wobei das gesamte toxische Wirkungsspektrum der Substanz und die höchste unwirksame Dosis, z. B. für die Festlegung des NOAEL, bestimmt werden. Wenn die bis dahin vorliegenden Untersuchungen Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung geben oder wenn eine Langzeitexposition des Menschen gegeben ist, wird schließlich die Prüfung auf Kanzerogenität durchgeführt, bei der die Versuchstiere i. A. zwei Jahre bzw. während ihrer gesamten Lebenszeit exponiert werden.

1.5.2

Zusammenstellung vorhandener Daten bei bereits verwendeten Substanzen

Wird eine Substanz bereits verwendet, kann davon ausgegangen werden, dass Informationen zur toxischen Wirkung vorliegen, die zunächst zusammengestellt werden müssen. Hierzu eignen sich besonders die verschiedenen Informationssysteme für toxikologische Daten. Insgesamt werden alle Wirkungen berücksichtigt, die oben dargestellt sind.

Sehr wichtig ist die Bewertung der vorliegenden Informationen. So ist zu prüfen, ob die verwendeten Tierspezies in der Lage waren, die vermutete Wirkung zu erfassen, ob die Versuchstierzahl für eine sichere Aussage ausreicht, der Applikationsweg (oral, per Magensonde, im Trinkwasser, im Futter, dermal, per Inhalation, intraperitoneal usw.) dem Weg der Exposition des Menschen entspricht oder zumindest ein für die Bewertung relevantes Ergebnis liefert.

Auch die Art und Weise der Versuchsdurchführung und ihre Dokumentation müssen kritisch überprüft werden. Wichtige Parameter dafür sind Zahl und Überlebensrate der Tiere, Erkrankungen, wie Infektionen, die das Ergebnis des Tierversuchs beeinträchtigt haben könnten, sowie die Qualität und das Ausmaß der klinisch-chemischen, makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen während der Versuchszeit und bei Versuchsende sowie die Dokumentation der Einzeldaten.

Weiterhin ist die Sensitivität der verwendeten Methoden zu überprüfen, d. h., ob die Voraussetzungen gegeben sind, bestimmte Wirkungen qualitativ und quantitativ zu erfassen. So können leichtere Beeinflussungen des Hormonsystems unerkannt bleiben, wenn nur das Gewicht einzelner hormonproduzierender Organe, nicht jedoch die Hormone, z. B. im Blut, bestimmt wurden. Auch die biologische Bedeutung der vorliegenden Daten gilt es zu betrachten. So wird das Auftreten von Lebernekrosen für die Bewertung oder die Festlegung eines Grenzwertes ein anderes Gewicht haben als eine geringe Lebervergrößerung oder der Nachweis einer induzierenden Wirkung auf Phase-I- oder Phase-II-Enzyme der Leber, die bis zu einem bestimmten Ausmaß adaptiv sind und ohne toxikologische Konsequenzen sein können. So wird vorgeschlagen, eine Lebervergrößerung bis zu 20 % als nicht advers anzusehen, wenn keine histopathologischen Veränderungen der Leber nachweisbar sind.

1.6

Festlegung von Grenzwerten

Substanzwirkungen sind generell dosisabhängig. Für viele Wirkungen lässt sich eine Dosis ermitteln, unterhalb der keine Effekte auftreten (Abb. 1.1). Oberhalb dieser sogenannten Wirkungsschwelle nimmt die Wirkung dosisabhängig zu. Die Festlegung der Wirkungsschwelle wird von der Empfindlichkeit der verwendeten Untersuchungsmethode bestimmt, daher bezeichnet man die Schwellendosis auch als Dosis ohne erkennbare adverse Wirkung (NOAEL). Der NOAEL muss die empfindlichste Versuchstierspezies und das empfindlichste Organ berücksichtigen und mit Methoden, die dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen, erarbeitet worden sein. Je umfassender die Information, desto sicherer sind der NOAEL und damit ein Grenzwert, der davon abgeleitet wird.

Für die Festlegung von Grenzwerten, z. B. für Chemikalien in Lebensmitteln, wird zunächst vom NOAEL die duldbare tägliche Aufnahme (DTA; engl. *acceptable daily intake*, ADI) unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors errechnet (Abb. 1.1). Die DTA bezeichnet diejenige Menge eines Stoffes, die ein Mensch unter Berücksichtigung seines Körpergewichtes täglich und lebenslang ohne erkennbares Risiko aufnehmen kann. Die Höhe des Sicherheitsabstandes richtet sich nach der biologischen Bedeutung der toxischen Wirkungen und nach dem Umfang der Kenntnisse über die Substanz. Je mehr die Dosis-Wirkungs-Beziehungen, Wirkungsmechanismen und Toxikokinetik, d. h. Aufnahme der Substanz in den Organismus, Verteilung, Abbau und Ausscheidung bei Tier und Mensch

übereinstimmen, desto geringer kann der Sicherheitsabstand zwischen NOAEL und DTA angesetzt werden. In den meisten Fällen stehen jedoch keine oder nur unzureichende Informationen z. B. über Wirkung und Toxikokinetik beim Menschen zur Verfügung, insbesondere, wenn es sich um neue Stoffe handelt, bei denen noch keine Erfahrungen beim Menschen vorliegen. Um bei der Abschätzung von Grenzwerten Inter- und Intraspeziesunterschiede zu berücksichtigen, werden bestimmte Sicherheitsfaktoren eingeführt: Der NOAEL im chronischen Tierversuch wird mit dem Sicherheitsfaktor von 100 dividiert, um die Inter- und Intraspeziesvarianz – einschließlich sensitiver Personen – zu berücksichtigen. Vereinfacht bedeutet dies: Es wird ein Faktor 10 für die Berücksichtigung von Unsicherheiten bei der Extrapolation vom Versuchstier auf den Menschen verwendet, ein weiterer Faktor 10 für die Variationsbreite der menschlichen Population. Nach Renwick (1991, 1993) beinhaltet jeder dieser Faktoren den Faktor 2,5 für die Toxikodynamik und einen Faktor 4 für die Toxikokinetik. WHO/IPCS (1994) verwenden für beide den Faktor 3,2. Bei entsprechender Information können die Faktoren reduziert werden.

Die mithilfe des Sicherheitsfaktors 100 ermittelte DTA eines Stoffes wird anteilig auf die Nahrungsmittel verteilt, die mit dem Stoff kontaminiert sein können. Die Festsetzung der Grenzwerte für die einzelnen Nahrungsmittel orientiert sich an den Verzehrgewohnheiten der Bevölkerung, d. h., es werden die durch regelmäßige Warenkorbanalysen ermittelten täglich gegessenen Mengen der Nahrungsmittel berücksichtigt.

Bei den Chemikalien, für die Grenzwerte in Nahrungsmitteln festgelegt werden, handelt es sich um Zusatzstoffe, Rückstände oder Verunreinigungen.

Die Grenzwerte für Trinkwasser werden nicht nach toxikologischen Kriterien abgeleitet, sondern entsprechen der Forderung, dass im Trinkwasser keinerlei Verunreinigungen enthalten sein sollen. Bis auf wenige Ausnahmen orientieren sie sich daher an der analytischen Nachweisgrenze, sodass diese Grenzwerte einen großen Abstand zu toxikologisch relevanten Konzentrationen aufweisen. So beträgt der Grenzwert für Atrazin 0,1 µg/l, die DTA beträgt 0,7 µg/kg.

Die Grenzwerte (Höchstmengen für Zusatzstoffe und Rückstände, Richtwerte für Verunreinigungen, Grenzwerte für Trinkwasser) werden veröffentlicht, und die zuständigen Untersuchungsämter müssen durch regelmäßige Kontrollen überprüfen, ob die Werte eingehalten werden. So teilte das BgVV bereits im Jahre 2002 mit, dass nur bei 1,5 % der untersuchten Proben die Höchstmengen überschritten waren. Damit bieten unsere Nahrungsmittel hinsichtlich schädlicher Stoffe ein Höchstmaß an Sicherheit, und es stellt sich die Frage, ob man sich durch die Bevorzugung von Produkten z. B. aus dem alternativen Landbau tatsächlich gesünder ernährt.

Für sensibilisierende Stoffe, also Stoffe, die eine Allergie auslösen, und krebs-erzeugende oder erbgutverändernde Stoffe lassen sich im Allgemeinen keine unwirksamen Mengen ermitteln und damit auch keine Grenzwerte festlegen. Solche Stoffe werden daher entweder für eine Verwendung in Nahrungsmitteln nicht zugelassen oder, wenn es sich um bereits vorhandene und nicht vermeidbare Stoffe

handelt, entsprechend gekennzeichnet. Eine früher erteilte Zulassung wird widerrufen, wenn diese Eigenschaften erst später erkannt werden.

1.7

Praktische Bedeutung der Grenzwerte

Aus der Vorgehensweise bei der Festlegung von Grenzwerten und ihrer Überwachung ergeben sich mehrere Konsequenzen. Die als duldbare tägliche Aufnahme errechnete Menge einer Substanz wird auf die, den üblichen Verzehrgewohnheiten der Bevölkerung entsprechenden Nahrungsmittel und ihrer üblicherweise täglich aufgenommenen Menge verteilt. Daraus ergibt sich, dass die Überschreitung des Grenzwertes einer Substanz in einem Nahrungsmittel bei geringer Konzentration in den übrigen kein gesundheitliches Problem darstellt. Dagegen kann bei sehr einseitiger Ernährung eine Überschreitung in dem bevorzugten Nahrungsmittel durchaus zu einer Überschreitung der DTA-Menge führen. Es ist also wenig sinnvoll, sich einseitig zu ernähren, sondern man sollte sich an den üblichen Verzehrgewohnheiten der Bevölkerung orientieren.

Die Untersuchungsämter sind gehalten, die Einhaltung der festgesetzten Grenzwerte zu überprüfen. Stoffe, die nicht geregelt sind, werden nur überprüft, wenn sich aufgrund von Zufallsbefunden oder detektivischer Aktivitäten des Amtes oder anderer Erkenntnisse Hinweise auf eine Kontamination bestimmter Nahrungsmittel ergeben.

1.8

Kritische Faktoren bei Kindern

Als kritische Faktoren bei Kindern sind die Exposition, die kinetischen Daten und besondere Empfindlichkeiten zu berücksichtigen. Bei der Exposition spielen ein spezifisches Verhalten wie Hand-zu-Mund-Kontakt, die Kumulation und besondere Produkte für Kinder eine Rolle. Besondere Empfindlichkeiten bei Kindern bestehen bezüglich des Knochenwachstums, der Lungenentwicklung, bezüglich Immunsystem und Thymus, der Geschlechtsreifeentwicklung und des ZNS.

Kinder können sich in den Parametern Aufnahme, Metabolismus, Verteilung und Ausscheidung von Erwachsenen unterscheiden. Gesichert ist, dass insbesondere Kinder unter einem Jahr einen geringeren Metabolismus, eine erhöhte Hautresorption, ein kleineres Fettkompartiment und damit einen größeren Wasserverteilungsraum aufweisen als Erwachsene. Daraus ist jedoch nicht generell zu schließen, dass Kinder aufgrund ihrer zum Teil langsameren und schlechteren metabolischen Kapazität gefährdeter sind als Erwachsene, wie einige Beispiele zeigen.

Erfahrungen mit Arzneimitteln zeigen, dass bei Kindern die Elimination von Fremdstoffen größer ist als bei Erwachsenen. Kinder weisen daher bei gleicher täglicher Aufnahme (mg/kg Körpergewicht) zumeist eine geringere innere Be-

lastung auf als Erwachsene. Eine höhere Clearance kann damit zumindest teilweise eine geringere Enzymaktivität und eine mögliche höhere Empfindlichkeit bestimmter Organe kompensieren.

So kommt eine Studie zu dem Ergebnis, dass die Extraktionsrate der Leber trotz geringerer Metabolismuskapazität bei Kindern für Dichlormethan, Tetrachlorethylen, Toluol, *m*-Xylol, Styrol, CCl₄, Chloroform, Trichlorethylen im Vergleich zu Erwachsenen keine Unterschiede aufweist: „This study suggests that no adult-children differences in the parent chemical concentrations of the VOCs are likely to be observed during inhalation exposures.“ Dies wird damit erklärt, dass die Perfusionsrate der kindlichen Leber höher ist als bei Erwachsenen und damit pro Zeiteinheit größere Substratmengen angeliefert werden als bei Erwachsenen.

1.9

Polymorphismen metabolisierender Enzyme

Die innere Belastung, z. B. Blutkonzentrationen oder DNA-Addukte, ist abhängig vom Ausmaß der Metabolisierung einer Chemikalie. Diese Parameter können auf genetisch bedingtem Polymorphismus von Phase-I- und Phase-II-Enzymaktivitäten beruhen (Einzelheiten siehe Kapitel 3 und 4).

Davon abzugrenzen sind Enzyminduktion und postnatale Defizienz der Glukuronidierung. So induziert Phenytoin seine eigene, Cytochrom P-450-abhängige Hydroxylierung zu inaktiven Metaboliten. Die Folge ist ein Wirkungsverlust während der Therapie. Die postnatale Defizienz der Glukuronidierung, die zum postnatalen Ikterus und zur Toxizität von Substanzen wie Chloramphenicol führt, liegt vor allem daran, dass postnatal durch den Abbau des fetalen Hämoglobins große Mengen an Bilirubin anfallen, die die Kapazität der Glukuronidierung überfordern. Da Chloramphenicol durch Glukuronidierung eliminiert wird, ist eine Therapie mit diesem Antibiotikum in der postnatalen Phase kontraindiziert.

Umwelttoxikologische Relevanz der Genexpression:

Fachärzte für Innere Medizin/Umweltmedizin bescheinigen Patienten in einem Notfallausweis, dass sie aufgrund eines GSTM1-Defizits „hochempfindlich auf Antibiotika, Formaldehyd, Alkohole, Glykole, Reinigungs-, Desinfektionsmittel und zahlreiche Medikamente“ seien. Diese Aussage ist wissenschaftlich nicht haltbar.

Die Gene von Enzymen lassen sich zwar leicht mit molekularbiologischen Methoden bestimmen. Wie im Kapitel 4 dargestellt, hat eine verminderte oder fehlende Genexpression ohne Untersuchung der entsprechenden Enzymaktivitäten jedoch keinen Krankheitswert und ist – zumindest bei niedriger Exposition – ohne diagnostische Bedeutung.

Allerdings kann die Exposition bei Arzneimitteltherapie und an unzureichend kontrollierten Arbeitsplätzen auch bei normaler Expression im Enzym-Substrat-

Sättigungsbereich liegen, sodass bei niedriger Enzymexpression mit adversen Wirkungen zu rechnen ist.

Umweltbelastungen sind dagegen zumeist niedrig und führen daher auch bei niedriger Enzymexpression nicht zu einer Enzym-Substrat-Sättigung, sodass nicht mit unerwarteten schädlichen Wirkungen zu rechnen ist.

1.10

Die Bedeutung standardisierter Testverfahren (Test Guidelines)

Um die in der Toxikologie verwendeten Testverfahren zu vereinheitlichen und vor allem vergleichbar, reproduzierbar und auch besser bewertbar zu machen, müssen heute die Standardtests nach einer vorgeschriebenen Methodik durchgeführt werden, wie sie z. B. von der OECD ausgearbeitet worden sind (Kapitel 22). Für REACH verlangt die European Chemicals Agency (ECHA) Testverfahren, die in der Commission Regulation (EC) Nr. 440/2008 festgelegt sind oder anderen, international akzeptierten Kriterien wie den OECD Guidelines entsprechen. Für Arzneimittel hat die International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ausführliche Richtlinien für die Bewertung von Arzneimitteln festgelegt (www.ich.org Safety Guidelines). Die Richtlinien für die Testverfahren entsprechen den Guidelines der OECD, der US Food and Drug Administration (FDA) bzw. der European Medicine Agency (EMA) und enthalten Hinweise für die Interpretation der Ergebnisse.

Darüber hinaus müssen die Untersuchungen den Kriterien der guten Laborpraxis (good laboratory praxis, GLP) entsprechen, die generelle Versuchsbedingungen, statistische Kriterien zur Optimierung der Aussagefähigkeit der zu erwartenden Ergebnisse, Definition der Testsubstanzen, Qualifizierung des Personals, Haltung der Tiere sowie eine unabhängige Qualitätskontrolle beschreiben. Diese Kriterien sind z. B. von der FDA (http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/glp/78fr-glpfinalrule.pdf) und der OECD (http://www.oecd.org/document/63/0,2340,en_2649_201185_2346175_1_1_1_1,00.html) festgelegt worden.

1.11

Berücksichtigung von Unsicherheiten

Bei der Bewertung von Versuchsergebnissen und der daraus abgeleiteten Daten für die Risikoabschätzung einer Exposition ist zu überprüfen, welche Unsicherheiten die Datenlage beinhaltet. So kann der ermittelte NOAEL wegen einer zu geringen Versuchstierzahl nicht dem tatsächlichen NOAEL entsprechen. Oder er kann sehr konservativ sein, wenn die nächst höhere Dosis, d. h. der LOAEL, 10-fach höher liegt und nur schwache Wirkungen aufgetreten sind. Während erfahrene Toxikologen sich dieser Unsicherheiten bewusst sind, tendiert die regulatorische Seite dazu, die Werte als solche zu verwenden. So empfiehlt das ECHA Guidance Document, dass auch bei Vorliegen mehrerer Studien mit unterschied-

lichen NOAEL der niedrigste NOAEL für die Ableitung von Grenzwerten (z. B. des Derived No Effect Level, DNEL) heranzuziehen ist. Da eine nur geringe Überschreitung eines unter diesen Bedingungen abgeleiteten Grenzwertes zu regulatorischen Konsequenzen führt, sollte immer die Unsicherheit der für regulatorische Entscheidungen herangezogenen Daten beschrieben und berücksichtigt werden. Methoden zur Beschreibung von Unsicherheiten hat z. B. die EFSA 2006 zusammengestellt.

1.12

Das Threshold-of-Toxicological-Concern(TTC)-Konzept

Das TTC-Konzept ist ein Verfahren, das tolerable Konzentrationen von Chemikalien festlegt, bei denen eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für schädliche Wirkungen auf den Menschen besteht. Es stützt sich auf die Information von toxikologisch gut untersuchten Chemikalien und soll für Stoffe mit unzureichender oder fehlender Datenbasis angewendet werden, für die eine nur geringe Exposition des Menschen zu erwarten ist. Basierend auf der Information aus mehreren Datenbanken sind die folgenden Werte vorgeschlagen worden:

- für Stoffe mit strukturellen Hinweisen auf Genotoxizität 0,15 µg/Person und Tag (0,0025 µg/kg KG und Tag),
- für Stoffe mit geringer Toxizität ohne Hinweis auf Genotoxizität 1800 µg/Person und Tag (30 µg/kg KG und Tag),
- für alle anderen Stoffe ohne Hinweis auf Genotoxizität 90 µg/Person und Tag (1,5 µg/kg KG und Tag).

Das Konzept soll nicht angewendet werden bei

- Substanzen, deren Struktur auf starke kanzerogene Wirksamkeit wie Aflatoxine, Azoxy- oder *N*-Nitrosoverbindungen, Benzidine und Hydrazine hinweist,
- Metalle und Substanzen wie die polyhalogenierten Dibenzo-*p*-dioxine und Dibenzofurane, die im Körper akkumulieren,
- stark wirksame Hormone wie Steroide,
- Radioisotope,
- Stoffe mit hohem MG wie Polymere, da für diese Strukturen keine Daten vorliegen,
- Proteine,
- Stoffe mit pharmakologischer Wirkung,
- unlösliche Partikel und Nanomaterialien,
- Stoffe mit Strukturelementen, die in der Datenbasis nicht enthalten sind.

Eine Diskussion über die Vor- und Nachteile des TTC-Konzeptes haben die drei wissenschaftlichen Komitees der Generaldirektion Gesundheit 2012 vorgelegt (SCCS/SCHER/SCENIHR, 2012)

1.13

Das Problem der Risikokommunikation

Aus toxikologischer Sicht sind das Problem bei der Risikokommunikation weniger die fachlichen Wissenslücken als die fehlende Bereitschaft der Öffentlichkeit, komplizierte Sachverhalte nachzuvollziehen und zu akzeptieren. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass eine eingehende Darstellung der Risikocharakterisierung das Verständnis und damit auch die Risikoakzeptanz verbessern und damit auch zu einer Rationalisierung beitragen. Hilfreich wäre allerdings eine öffentliche Diskussion und ein Konsens über ein akzeptables Risiko. Problematisch ist auch, dass Fachkompetenz auf der Basis einer fundierten Ausbildung und langjähriger Tätigkeit in der Toxikologie von der Allgemeinheit unzureichend gewürdigt wird. Daher wird eine Bewertung, dass kein erkennbares Risiko besteht, oft gleichgesetzt mit Abwiegung oder es wird selbst kompetenten Behörden Befangenheit unterstellt. Dies kann Entscheidungen der Behörden und der Politik beeinflussen und zu wissenschaftlich nicht nachvollziehbaren Regelungen führen.

Die besondere Schwierigkeit einer alle überzeugenden Risikokommunikation zeigt das Beispiel Acrylamid.

Im April 2002 berichtete die schwedische Nahrungsmittelbehörde, dass bestimmte Nahrungsmittel insbesondere aus Kartoffeln hergestellte frittierte Produkte wie Chips oder Pommes frites hohe Mengen an Acrylamid enthalten. Acrylamid ist neurotoxisch, vor allem aber mutagen und kanzerogen und wäre damit in Nahrungsmitteln nicht zulässig. Die nahe liegende regulatorischen Konsequenz wäre daher ein Verbot acrylamidhaltiger Nahrungsmittel. Gegenwärtig gibt es jedoch keine Möglichkeit, die genannten Produkte ohne gleichzeitige Bildung von Acrylamid herzustellen. Daher hat das BfR eine vorläufige Höchstmenge von 1000 µg/kg vorgeschlagen und empfiehlt besondere Sorgfalt bei Babynahrung.

Gleichzeitig musste eine Risikoabschätzung vorgenommen werden. Für die Exposition wurde bei üblichen Verzehrsgewohnheiten ein längerfristige tägliche Aufnahme von 1 µg/kg ermittelt, woraus sich ein Krebsrisiko von 1 : 1000 errechnet. Ein NOAEL für die krebserzeugende Wirkung ist nicht definierbar, der LOAEL aus Tierversuchen beträgt 1 mg/kg. Der NOAEL für reproduktionstoxische Wirkungen beträgt 5 mg/kg, der für die Neurotoxizität 0,5 mg/kg. Die daraus ermittelten Sicherheitsabstände betragen für die Kanzerogenität 1000, für die Reproduktionstoxizität 5000, für die Neurotoxizität 500. Daraus ist zunächst ersichtlich, dass die Neurotoxizität den empfindlichsten Endpunkt darstellt, die Reprotoxizität den am wenigsten empfindlichen. Die praktische Bedeutung dieser Information ist schwer vermittelbar. Sinnvoller erscheint die Aussage, dass man täglich lebenslang 60 kg Chips mit 1000 µg Acrylamid/kg verzehren muss, um die Menge aufzunehmen, die im Tierversuch Tumoren erzeugt hat.

1.14

Arbeitsgebiete der Toxikologie

Die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten von Chemikalien, beispielsweise als Arzneimittel, Pflanzenschutzmittel oder Nahrungsmittelzusatzstoffe, haben innerhalb der Toxikologie zu Spezialisierungen geführt. Die Spezialgebiete der Toxikologie unterscheiden sich weniger durch die toxikologischen Bewertungskriterien als dadurch, dass für die unterschiedlichen Anwendungsbereiche von Chemikalien unterschiedliche gesetzliche Regelungen und damit Anforderungen an die Durchführung von Untersuchungen gegeben sind.

1.14.1

Arzneimitteltoxikologie

In der Arzneimitteltoxikologie wird zunächst in der sogenannten vorklinischen Prüfung mithilfe von Tierexperimenten oder durch *In-vitro*-Untersuchungen festgestellt, welche unerwünschten bzw. toxischen Wirkungen eine Substanz neben der gewünschten Wirkung besitzt. So werden erste Hinweise auf die sogenannte therapeutische Breite, d. h. die Spanne zwischen gewünschter und toxischer Wirkung, erarbeitet. In den tierexperimentellen Bereich gehören auch die Aufklärung der Ursachen von Nebenwirkungen, die bei der Anwendung des Arzneimittels aufgetreten sind, und die Beschreibung der Symptome bei akuten Vergiftungen.

1.14.2

Klinische Toxikologie

Zu den Aufgaben der klinischen Toxikologie gehört die Erkennung und Behandlung akuter und chronischer Vergiftungen, meist durch Unglücksfälle verursacht; dazu gehört auch der Nachweis der Gifte im Körper, eine Aufgabe, die zusätzlich von der Gerichtsmedizin wahrgenommen wird. Viele für die Bewertung von Chemikalien wichtige Erkenntnisse über die Wirkung von Chemikalien beim Menschen, wie Vergiftungssymptome, toxische Dosis, Zeitraum bis zum Einsetzen der Vergiftung oder Abklingen und Reversibilität der Symptome, stammen aus der klinischen Toxikologie. Es ist daher besonders wichtig, dass Ursache und Verlauf der Vergiftungen dokumentiert und veröffentlicht werden.

1.14.3

Gewerbetoxikologie

Für die Gewerbetoxikologie, zu deren Aufgaben es gehört, Erkrankungen durch den Umgang mit Chemikalien am Arbeitsplatz zu erkennen und zu verhindern, ist die Dokumentation über akute und chronische Vergiftungen bei Unfällen bzw. langfristigen Umgang mit Arbeitsstoffen ebenfalls wesentlich. Aus diesen Erkenntnissen werden Maßnahmen zur Expositionsminderung am Arbeitsplatz

entwickelt. Unter Berücksichtigung von Ergebnissen aus der experimentellen Toxikologie und der Arbeitsmedizin werden *Grenzwerte* in der Luft am Arbeitsplatz und in biologischem Material erarbeitet.

1.14.4

Nahrungsmitteltoxikologie

Die Nahrungsmitteltoxikologie untersucht die schädlichen Auswirkungen natürlicher und synthetischer Inhaltsstoffe nach oraler Aufnahme mit der Nahrung und dem Trinkwasser. Dazu gehören die große Zahl der natürlichen Pestizide und Mykotoxine und die Nahrungsmittelzusatzstoffe, wie Emulgatoren, Farbstoffe, Füllstoffe oder Konservierungsmittel, aber auch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln oder Düngemitteln, die auch für das Trinkwasser Bedeutung haben.

1.14.5

Kosmetikatoxikologie

Die Kosmetikatoxikologie befasst sich mit den toxischen Eigenschaften von Substanzen, die in Kosmetika enthalten sind. Dies betrifft sowohl die in diesem Bereich besonders wichtige lokale als auch die systemische Verträglichkeit. Deren Untersuchung erfordert Tierversuche, die in der Öffentlichkeit sehr kritisch gesehen werden. Das bestehende Verbot von Tierversuchen für Kosmetika ist aus toxikologischer Sicht nicht akzeptabel, solange neue Inhaltsstoffe entwickelt und eingesetzt werden.

1.14.6

Umwelttoxikologie

Die Umwelttoxikologie befasst sich mit den Wirkungen von Chemikalien auf die Umweltkompartimente Luft, Boden und Wasser und die darin lebenden Pflanzen und Tiere und mit den Auswirkungen auf den Menschen. Wichtige Aspekte hierbei sind die Exposition gegenüber relativ niedrigen Konzentrationen, meist über einen längeren Zeitraum, und das Zusammenwirken vieler verschiedener Stoffe. Für die in der Luft enthaltenen Chemikalien werden Grenzwerte für den Schutz des Menschen, aber auch für Pflanzen und Tiere festgelegt und Minimierungsmaßnahmen für die Belastung von Luft, Boden, Grund- und Trinkwasser entwickelt. Beispielhaft sind die Emissionsbegrenzungen von Anlagen zur Verbrennung von Hausmüll oder Sondermüll, um die Belastung von Mensch und Umwelt mit Inhaltsstoffen des Rauchgases weitestgehend zu vermindern. Die Toxikologie von Luftverunreinigungen ist ein wichtiges Teilgebiet.

1.15

Einige Bewertungsbeispiele

1.15.1

Diethylenglykol im Wein

Diethylenglykol ist bekanntlich ein Frostschutzmittel. Vor einigen Jahren wurde es zufällig in einigen Weinen gefunden, denen es wegen seines süßen Geschmacks bis zu 10 ml/l zugesetzt worden war; die meisten so behandelten Weine enthielten weniger als 1 ml/l.

Obwohl eine Qualitätsverbesserung von Weinen mit Diethylenglykol natürlich nicht zulässig ist, waren Gesundheitsschäden nicht zu befürchten. Chronische Intoxikationen durch Diethylenglykol beim Menschen sind nicht bekannt. Die akut toxische Dosis liegt bei 1 ml/kg KG und führt zu akuten Störungen der Nierenfunktion. Bei einem 70 kg schweren Erwachsenen sind dies 70 ml, die in 70 l eines mit 1 ml/l kontaminierten Weines enthalten sind. Der Sicherheitsabstand (Margin of Safety, MOS) ist also relativ groß.

1.15.2

Chlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane in Hühnereiern

Es kommt immer wieder zu Berichten über erhöhte PCDD/PCDF-Konzentrationen z. B. in Hühnereiern. So enthielten Hühnereier bis zu 1000 pg Toxizitätsäquivalente (TE)/g Fett. Die Berechnung der zusätzlichen inneren Belastung durch den Verzehr eines kontaminierten Hühnereis ergibt Folgendes:

- Hühnerei: Gewicht 60 g, Fettgehalt 10 %, Kontamination 1000 pg/g Fett.
- 1 Ei enthält damit 6000 pg TE bzw. 6 ng.
- Daraus resultierende Aufnahme bei 70 kg Körpergewicht: 86 pg/kg Körpergewicht.
- Duldbare tägliche Aufnahme: 1 pg/kg Körpergewicht.
- Erhöhung der inneren Belastung (Körperfett): 20 kg Fett bei 70 kg Körpergewicht,
- übliche TE-Menge in 20 kg Fett: 30 ng/kg, d. h. insgesamt 600 ng Fett bei einem 30 Jahre alten Erwachsenen.
- Ein Ei mit 6 ng erhöht damit die Gesamtmenge von 600 auf 606 ng bzw. von 30 auf 30,3 ng/kg Fett.
- 30 Tage je ein Ei erhöhen auf 39 ng/kg, 90 Tage auf 57 ng/kg
- Übliche TE-Belastung altersabhängig: 10–80 ng/kg Körperfett

Bei der Berücksichtigung von Kindern muss bedacht werden, dass Kinder eine kleinere relative Menge an Fett aufweisen und die Dioxinbelastung altersabhängig ist, d. h. im Laufe des Lebensalters ansteigt.

Fazit: Gelegentlich ein hoch kontaminiertes Ei erhöht die innere Belastung nur unwesentlich und hat damit auch keine gesundheitlichen Konsequenzen.

1.15.3

Permethrin und Pentachlorphenol in einem Teppichboden

Eine Familie führte einen Prozess gegen die Teppichfirma, die ihr Teppichböden verkauft und verlegt hatte. Grund dafür waren hohe Gehalte im Teppich an Pentachlorphenol (7–9 mg/kg Teppich) und Permethrin (von 6–15 mg/kg Teppich).

Die Hausärztin attestierte 1993 eine nachgewiesene Belastung durch Holzschutzmittel und stellte fest, dass der Wachstums- und Entwicklungsrückstand des einjährigen Kindes auch bei Pentachlorphenol-belasteten Kindern beobachtet werde. Von der Ärztin veranlasste Untersuchungen zur Belastung gegenüber Pentachlorphenol ergaben folgende Werte:

- Kind 7 Jahre: 1,5 µg/l Harn,
- Kind 1 Jahr: 4,3 µg/l Harn,
- Mutter 37 Jahre: 14,4 µg/l Harn.

Zum Vergleich: Normalwert 1991: < 25 µg/l Harn, Wirkungsschwelle > 300 µg/l.

Fazit: Weder Kinder noch Mutter waren höher belastet, sodass die gesundheitlichen Probleme nicht mit Emissionen aus dem Teppich erklärbar sind.

1.15.4

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) im Hausstaub

Früher an die US Army vermietete Wohnungen enthielten relativ hohe Konzentrationen an PAK im Hausstaub, da teerhaltige Parkettkleber verwendet worden waren. Die Mieter hatten vor allem wegen der Gesundheit ihrer Kinder Befürchtungen und verlangten vom Vermieter (Kommunen, Länder und Bund) eine Sanierung der Wohnungen. Dies wurde abgelehnt, da es keine Hinweise auf Gesundheitsstörungen gab.

Das zuständige Gesundheitsamt führte umfangreiche Untersuchungen durch, um die Belastung der Bewohner abzuschätzen.

Biomonitoring zur Abschätzung der Exposition:

Metabolit 1-Hydroxypyren (µg 1-Hydroxypyren/g Kreatinin) im Harn bei exponierten und unbelasteten Personen:

- In den Wohnungen lebende Personen:
Kinder 0,09–0,57 µg/g, erwachsene Nichtraucher: 0,1–0,2 µg/g.
- Übliche Belastung der Bevölkerung: 0,5 µg/g.

Fazit: Die Untersuchungen der inneren Exposition haben keinen Zusammenhang zwischen den PAK-Konzentrationen in Parkettkleber, Hausstaub und in der Innenraumluft und den im Urin gefundenen Konzentrationen an 1-Hydroxypyren (als Leitkomponente für PAK) ergeben. Damit wurde kein Zusammenhang zwischen erhöhter Staubkonzentration und gesundheitlichen Störungen festgestellt.

1.16

Zusammenfassung

Zur Erkennung der gefährlichen Eigenschaften chemischer Stoffe nutzt die Toxikologie Erkenntnisse und Methoden vieler Fächer der Naturwissenschaft und der Medizin. Die unterschiedlichen Anwendungsgebiete von Chemikalien und dadurch bestimmt die spezifischen Stoffeigenschaften und auch die Aufnahme- wege haben zu einer anwendungs- und expositionsorientierten Spezialisierung in der Toxikologie geführt. Gemeinsame Aufgabe aller Teilgebiete ist jedoch die Beschreibung der toxikologisch relevanten Stoffeigenschaften von Chemikalien und die Abschätzung des gesundheitlichen Risikos, das von der Höhe und Dauer der Exposition des Menschen gegenüber den Chemikalien bestimmt wird. Bei der Zusammenstellung der Informationen über einen Stoff ist zu überprüfen, ob der Kenntnisstand für eine Risikoabschätzung ausreicht oder ob die Kenntnislücken durch weitere Untersuchungen geschlossen werden müssen.

Weiterführende Literatur

- EFSA (2006) Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA related to uncertainties in dietary exposure assessment. *EFSA J.*, **438**, 1–54.
- Morselli, P.L., Franco-Morselli, R. und Bosi, L. (1980) Clinical pharmacokinetics in newborns and infants: Age related differences and therapeutic implications. *Clin. Pharmacokin.*, **5**, 485–527.
- Pelekis, M., Gephart, L.A. und Lerman, S.E. (2001) Physiological-model-based derivation of the adult and child pharmacokinetic intraspecies uncertainty factors for volatile organic compounds, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, **33**, 12–20.
- Renwick, A.G. (1991) Safety factors and establishment of acceptable daily intakes. *Food Add. Contam.*, **8**, 135–149.
- Renwick, A.G. (1993) Data-derived safety factors for the evaluations of food additives and environmental contaminants. *Food Add. Contam.*, **10**, 275–305.
- Renwick, A.G. (1998) Toxicokinetics in infants and children in relation to ADI and TD. *Food Add. Contam.*, **15**, 17–35.
- SCCS/SCHER/SCENIHR (2012) Opinion on Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Approach for Human Safety Assessment of Chemical Substances with focus on Cosmetics and Consumer Products. European Commission, Scientific Committees, SCHER-opinions, SCCP/1171/08, 08 June 2012. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_092.pdf (06.01.2017).
- SRU (Rat der Sachverständigen für Umweltfragen) (1996) *Umweltgutachten 1996*, Kapitel 4.3.3, Metzler-Poeschel, Stuttgart.
- WHO (1994) Environmental Health Criteria 170, Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-Based Exposure Limits. IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva (WHO-Verlag).