Prinzipien der Toxikologie
oder
Eine kleine Dosis Toxikologie

Ein Buchkapitel aus
Eine kleine Dosis Toxikologie – Einführung in die Geschichte der Toxikologie und die Lehren daraus
von

Steven G. Gilbert, PhD, DABT
Institute of Neurotoxicology & Neurological Disorders (INND)
Seattle, WA 98115

E-mail: sgilbert@innd.org

Supporting web sites
web: www.asmalldoseof.org - "A Small Dose of Toxicology"
web: www.toxipedia.org - Connecting Science and People

Lehren aus der Geschichte der Toxikologie 2
Einführung - Antike 2
Frühe Gifte 3
Toxikologische Wissenschaft 3
Gefahr erkannt – Gefahr gebannt? 4
Gesetzgebung 5
Schlußfolgerungen 5
History of Toxicology Resources 6

Lehren aus der Geschichte der Toxikologie

Einführung - Antike

Die Geschichte der Toxikologie ist reich an Persönlichkeiten, politische Intrigen, Kriege, Gesetzgebung und am wichtigsten an Erfahrungen. Sie beginnt mit der Notwendigkeit der frühen Menschen, möglichen Gefahren von Pflanzen und Tieren auf die sie stießen zu verstehen, um zu überleben. Experimente mit Pflanzen waren geleitet durch das Interesse, zahlreiche Krankheiten von Körper und Geist zu heilen. Von Shen Nung, dem Vater der chinesischen Medizin (ungefähr 2695 v. Chr.) wird berichtet, dass er 365 Kräuter probiert und an einer toxischen Überdosis gestorben sei. Er schrieb auch eine Abhandlung "Über medizinische Experimente zu Pflanzengifte". Diese Arbeit wurde im Laufe der Zeit verändert und trug letztlich dazu bei, China die Führungsposition in der Kräutermedizin zu sichern.

Meilensteine der Toxkologie – interaktives Poster
http://www.toxipedia.org/display/toxipedia/History+of+Toxicology

Der Ebers-Papyrus von etwa 1500 v. Chr. enthält auf etwa 110 Seiten das Wissen über Anatomie und Physiologie, Toxikologie, Zaubersprüche und Therapien. Der Papyrus hat eine faszinierende Geschichte: er wechselte seit seinem ersten Erscheinen 1862 mehrmals den Besitzer, ging verloren und wurde wieder gefunden. In diesem Dokument sind eine Vielzahl von toxischen Substanzen, wie der Schierling (das Staatsgift der Griechen) und

Eisenhut, der ein Gift enthält, welches die Chinesen zum Vergiften der Pfeilspitzen benutzten.

Frühe Gifte

Ein ganzes Giftarsenal wurde für Morde im Laufe der Geschichte aktiv eingesetzt. Mithridates VI, König von Pontus in Kleinasien (120-63 v. Chr.) nahm steigende Konzentrationen von verschiedenen Giften zu sich, um sich vor Giftangriffen zu schützen. Eine Legende besagt, dass Mithridates Selbstmordversuch scheiterte und er letztlich durch das Schwert starb.

Einige der ersten Gesetze, die im Zusammenhang mit der Toxikologie stehen, handeln über die Gifte. Sulla (138-78 v. Chr.) schuf Gesetze, wie die "Lex Cornelia de sicariis et veneficis". Diese legt fest, dass es illegal ist, Leute – auch Gefangene – zu vergiften. Ebenso sei es illegal, Gifte herzustellen, zu kaufen, zu verkaufen und zu besitzen.

1400 wurde Arsen als Gift populär. Manchmal wurde es von Frauen verwendet, um ihren unliebsamen Ehemann umzubringen und seinen Reichtum zu erben. Der Trend, Gifte für Morde zu verwenden, reicht weit bis in die Neuzeit. Ein Beispiel hierfür ist Alexander Litvinenko, der 2006 durch den exotischen radioaktiven Alphastrahler Polonium 210 vergiftet wurde. Auch steigt die Sorge, um die mögliche Verwendung von Biowaffen, um Menschen zu töten oder die Gesellschaft zu destabilisieren. Eine Milzbrandkultur des Bakteriums *Bacillus anthracis* tötete 1991 einige Bewohner in den USA. Milzbrand (Anthrax) hat eine interessante Geschichte und wurde als potenziell tödlich sowohl für Nutztiere als auch für Menschen erkannt. 1881 entwickelte Louis Pasteur einen Impfstoff gegen Milzbrand. Die Forschung entwickelte diesen weiter und produzierte noch wirksamere Impftoffe. Unglücklicherweise ging die Suche nach mächtigeren und exotischeren Giften mit den Fortschritten in Wissenschaft und Technik einher.

Toxikologische Wissenschaft

Als die wissenschaftliche Methodik fortschritt, wurden die toxikologischen Wissenschaften exakter. Von Paracelsus (1493-1541), der manchmal auch als der „Vater der Toxikologie" genannt wird, stammt das bekannte Zitat „die Dosis macht das Gift". Der erste Zusammenhang einer beruflichen Exposition und Krebs wurde 1775 von Parcival Pott, einem englischen Chirurgen, gefunden. Er beobachtete, dass mit Ruß exponierte Schornsteinfeger häufiger an Hodenkrebs erkrankten Mathieu J. B. Orfila (24. April 1787-12. März 1853), ein französischer Toxikologe und Chemiker, gilt als Begründer der modernen toxikologischen Wissenschaft, wegen seinen analytischen Arbeiten in der forensischen Toxikologie, insbesondere im Zusammenhang mit Arsen. Im 19. und 20. Jahrhundert stieg die Entdeckungen von Substanzen wie Koffein, Nitroglycerin, Cocain und Saccharin. Das deutsche Militär verwendete im Ersten Weltkrieg (22. April 1915) erstmalig Chlorgas (Ypern in Belgien), wobei schätzungsweise 5000 französische und algerische Soldaten starben. Die beginnende chemische Revolution wurde durch den Zweiten Weltkrieg gefördert und zeigt sich in der

Entwicklung starker Kampfgase. Die Vorräte an chemischen Waffen war ein zentraler Bestandteil des Wettrüstens während des kalten Krieges. Die Vernichtung der Waffen erwies sich als anspruchsvoll, teuer und zeitaufwändig. Das Chemiewaffenübereinkommen von 1993 ächtet die Produktion, Vorratshaltung und den Einsatz chemischer Waffen durch die Unterzeichner. Die Folgen des Zweiten Weltkriegs regten die Entwicklung einer Reihe von Pflanzenschutzmitteln und das Wachstum einer weltweiten chemischen Industrie an.

Gefahr erkannt – Gefahr gebannt?

Mit dem weit verbreiteten Einsatz von Chemikalien und Metalle wurde es offensichtlich, dass sie ökologische Schäden verursachen und Einfluss auf die menschliche Gesundheit haben. Fortschritte in der Analysetechnik regte die Forschung an nach den Reaktionsmechanismen der Chemikalien zu suchen. Fortschritte in der Medizin und in den toxikologischen Wissenschaften führten darüber hinaus zu einem besseren Verständnis auf die Auswirkungen der Gesundheit der Chemikalieneinwirkungen auf Individuen und Populationen.

Mehrere Zwischenfälle brachten die Gefahren durch Einwirkung von Chemikalien in die Öffentlichkeit. Während der amerikanischen Prohibition 1929 wurde ein alkoholisches Elixier –Ginger Jake genannt – mit Tri-Orthokresylphosphat verunreinigt. Diese, organische Phosphorverbindung ruft Lähmungen hervor. Dadurch wurden die Nervensysteme von schätzungsweise 50.000 Menschen beschädigt. Alice Hamilton (1869-1970) war das erste weibliche Mitglied der Harvard Medical School. Sie beschrieb die Auswirkungen auf die Gesundheit bei Expostionen von beispielsweise Blei. 1950 wurde Quecksilber in der japanischen Bucht von Minamata freigesetzt. Das Quecksilber wurde in Form von Methylquecksilber von Fischen aufgenommen. Die dortige Bevölkerung war von Fischen als Grundnahrungsmittel abhängig. Zusammen mit dem Fisch nahm sie das Gift auf. Dies hatte schwerwiegende Folgen auf Föten und auf einige Erwachsen. Das 1962 erschienene Buch „Stiller Frühling“ von Rachel Carson markierte in den Vereinigten Staaten einen Wendepunkt in dem Umgang mit Chemikalien und führte schließlich zum Verbot des Pestizids DDT. 1978 zeigte die Verschmutzung des Love Canal in New York anschaulich die Folgen beim sorglosen Umgang mit Chemikalienabfällen. Industrieunfälle, wie 1984 die Freisetzung des Methylisocyanat durch eine Tochtergesellschaft von Union Carbid, die Pestizide im indischen Bhopal herstellte, führte zu zum Tod von Tausenden und zur Schädigung von Hunderttausenden. Alle diese Ereignisse führten zur offensichtlichen Schädigungen auf viele Personen und auf die Umgebung mit Auswirkungen auf die zukünftige Generation. Heutzutage besteht die Herausforderung darin, die mehr verborgenen Effekte von Chemikalienexpositionen zu erkennen, die möglicherweise Krebs verursachen und sich auf das Nervensystem der Kinder auswirken. Daher ist es nötig, Gesetze zu erlassen, um verzögert auftretende Schäden oder Langzeitwirkung von Chemikalienexpositionen zu verhindern.

Gesetzgebung

Die erwähnten Zwischenfälle, sowie die unerwähnten, erzeugen eine öffentliche Empörung und politischen Druck, der manchmal die Politiker dazu zwingt, den Chemikaliengebrauch einzuschränken. 1906 wurde der „Pure Food and Drug Act“ mit Unterstützung des Chemikers Harvey W. Wiley vom Department of Agricluture erlassen. Dieses Gesetz bildete die Grundlage für die Food and Drug Administration (FAD), die den Verbraucher von möglichen gefährlichen Chemikalien und Nahrungsmitteln schützen. Darin ist festgelegt, dass der Verbraucher Warnungen über die Toxizität von Produkten erhalten soll. Die meisten Staaten übernahmen dieses Protokoll im Jahr 1925, um den Einsatz von Chemikalien und biologischen Waffen im Krieg zu begrenzen. Der „Federal Food, Drug, and Cosmetic Act“ (FD&C) wurde 1938 durch den Kongress erlassen. Damit wird die FDA ermächtigt, die Sicherheit von Lebensmitteln, Medikamenten und Kosmetika sicherzustellen. Diesem Vorstoß folgte 1937 die Einführung des Elixier Sulfanilamid, welches als Trägersubstanz Diethylenglykol enthielt. Über 100 Personen, einschließlich Kinder, starben als dieses ohne Tests oder Warnhinweise auf Schadstoffe verkauft und konsumiert wurde. Der am 29. Dezember 1970 verabschiedete „Occupational Safety & Health Act“ (OSHA) sollte jedem Arbeitnehmer einen sicheren Arbeitsplatz durch Verhinderung arbeitsbedingten Verletzungen, Krankheiten und Todesfälle gewährleisten. Dies wird durch die Ausgabe und Durchsetzung von Vorschriften (Standards) für Arbeitssicherheit und Gesundheit ermöglicht, die auch die Exposition gegenüber gefährlichen Chemikalien beinhaltet. Die Environmental Protection Agency (EPA) wurde als Folge eines Gesetzes des Jahres 1970 von der Nixon-Regierung gebildet. Die EPA sollte für die Luftreinhaltung, die Reinhaltung von Boden und Wasser, sowie für die Regulierung von Schadstoffen in der Umwelt verantwortlich sein. 1990 und in den folgenden Jahren ging die europäische Union mit einer umfassenderen chemischen Nutzung Politik mittels REACH (Registration, Evaluation, and Authorization of Chemicals) darüber hinaus. REACH verschob die Errungenschaften des Schutzes der menschlichen Gesundheit und der Umgebung von den Vereinigten Staaten nach Europa, denn die europäische Union legte ihren Schwerpunkt auf Vorbeugung im Umgang mit Chemikalien.

Schlußfolgerungen

Die Geschichte der Toxikologie bietet einen aufschlussreichen Einblick in das wissenschaftliche Verständnis, wie Chemikalien auf Gesundheit und Wohlbefinden einwirken und wie die Gesellschaft auf diese neuen Erkenntnissen und Erfahrungen reagiert. Das in Abb. 1 dargestellte interaktiv angelegte Poster, bietet Gelegenheit, mehr in die Tiefe der Forschung und die faszinierende Geschichte der Toxikologie einzudringen. Viele der gemachten Lehren gingen in die Gesetzgebung ein, um die menschliche Gesundheit und die Umwelt zu schützen.

Geschichte der toxikologischen Quellen

Es gibt eine Unzahl an Informationen über die Geschichte der Toxikologie, besonders im Internet (z.B. www.toxipedia.org). Die einführenden Kapitel in Lehrbüchern bieten ebenso eine hervorragende Quelle an Informationen.

Web-based References

- Toxipedia - History of Toxicology. Online: <http://www.toxipedia.org/display/toxipedia/History+of+Toxicology> (accessed: 4 August 2008).
  Toxipedia provides a comprehensive resource on the history of toxicology divided into different periods of history.
- Milestones of Toxicology – Interactive Poster – PDF file available online at: < http://www.toxipedia.org/display/toxipedia/History+of+Toxicology> (accessed: 4 August 2008).
  The Milestones of Toxicology interactive poster is a clickable pdf file that presents a colorful review of toxicology that allows the user to click on a topic for additional information. A high-resolution version suitable for printing is also available.

General References

- Gallo MA. History and Scope of Toxicology. In: Klaassen CD, editor. Casarett & Doull's Toxicology - The Basic Science of Poisons. 7th ed. New York: McGraw-Hill Company; 2008. p. 3-10.
- Hayes, AN and Gilbert, SG. Historical milestones and discoveries that shaped the toxicology sciences. In Molecular, Clinical and Environmental Toxicology. Volume 1: Molecular Toxicology Series: Experientia Supplementum , Vol. 99 Luch, Andreas (Ed.) 2009, XIV, 470 p. 90 illus., Hardcover. ISBN: 978-3-7643-8335-0.
- Stirling DA. History of toxicology and allied sciences: a bibliographic review and guide to suggested readings. Int J Toxicol 2006; 25(4):261-8.
- Watson KD, Wexler P, and Holmgren, S. Highlights in the History of Toxicology. In: Information Resources in Toxicology, Wexler, P, Hakkinen. PJ, Mohapatra, A., and Gilbert, SG 4th Ed. New York: Academic Press; 2009.