Prinzipien der Toxikologie
oder
Eine kleine Dosis Toxikologie

Ein Buchkapitel aus
Eine kleine Dosis Toxikologie – Die gesundheitlichen Effekte alltäglicher Substanzen

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

Einführung

Es gibt drei grundlegende miteinander vernetzte Prinzipien in der Toxikologie:
1. Dosis-Antwort-Beziehung,
2. Risiko X Exposition = Risiko und
3. Die individuelle Sensitivität (Empfindlichkeit z. B. gegenüber bestimmten Substanzen). Während diese Prinzipien seit Bestehen der Toxikologie allgemein anerkannt sind, kommt es doch zu Kontroversen, wenn es sich um eine spezifische Substanz handelt. Unstimmigkeit kann bei der Zuordnung der Wichtigkeit dieser Prinzipien entstehen, wenn die Folgen für die öffentliche Gesundheit bewertet werden soll. Die Bestimmung dieser Prinzipien ist ein wichtiger erster Schritt bevor eine Anwendung für eine bestimmte Substanz untersucht werden soll. Dieses Kapitel zeigt einige Details und Fragen bezügliche dieser Prinzipien auf. Zuerst soll aber der historische Kontext hergestellt werden.

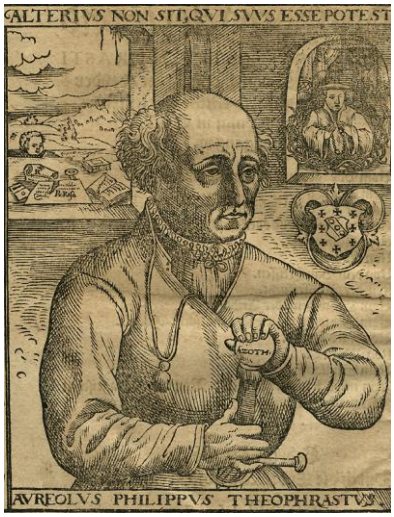
Grundlegendes Prinzip der Toxikologie
Dosis/Antwort
Risiko = Gefährlichkeit X Exposition
Individuelle Empfindlichkeit

Unsere frühen Vorfahren waren in ständiger Sorge, sich zu vergiften, sei es zufällig oder erwünscht. Die offizielle Forschung über Gifte (und damit der Toxikologie) begann vor 400 Jahren in dem Zeitalter der Renaissance, einer Periode die durch einen Wechsel und einer Herausforderung des traditionellen Denkens gekennzeichnet war. Philippus Aureolus wurde in der Schweiz 1493 geboren (Abb. 2.1), ein Jahr später nachdem Kolumbus 1492 lossegelte. Philippus nahm das Pseudonym Theophrastus Bombastus von Hohenheim an und etwas später nannte er sich Paracelsus. Dieser Name könnte den Wunsch ausdrücken, sich selbst in die Reihe des römischen Philosophen und medizinischen Autors Aulus Cornelius Celsus (* um 25 v. Chr.; † um 50 n. Chr.) zu stellen [von gr. para: neben, „Neben Celsus“, Anm. d. Ü.]. Dieser forderte Klarheit und empfahl das Waschen der Wunden mit Antiseptikum wie Essig. Paracelsus Beitrag zur Toxikologie ist, dass er in eleganter Weise das Dosis-Wirkungsprinzip formulierte: „All Ding' sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist.“ Dieses oft gebrauchte Zitat besagt, dass ein Zuviel irgendeines Stoffes, sogar das Trinken von Wasser, schädlich sein kann. (Es sollte erwähnt werden, dass auch ein Zuwenig schädlich sein kann.)

Was Paracelsus außer Acht ließ, ist die Empfindlichkeit des Einzelnen gegenüber bestimmten Substanzen. Ein Wespenstich oder eine Erdnuss kann für manche tödlich sein, während andere es nur als lästig empfinden oder - im Fall der Erdnuss - sogar gerne essen. Es gibt zahlreiche Beispiele, die zeigen, dass sich entwickelnde Kinder sehr empfindlich auf Gifte reagieren, die Erwachsene nicht schädigen. So kann Alkoholkonsum während der Schwangerschaft zu einem dauerhaften Schaden des Kindes führen, ohne jedoch die Mutter zu beeinträchtigen. Das Gehirn des sich entwickelnden

Kindes ist empfindlich auf geringe Bleikonzentrationen, welches nicht im gleichen Ausmaß für Erwachsene gilt. Eine andere Formulierung des Dosis-Wirkungsprinzips könnte folgendermaßen lauten: „Die Empfindlichkeit eines Individuums unterscheidet ein Gift von einem Heilmittel. Das grundlegende Prinzip der Toxikologie ist die individuelle Antwort auf eine bestimmte Dosis.“ Dieses Dosis-Wirkungsprinzip macht nur bei einer Hinzunahme der individuellen Empfindlichkeit einen Sinn.

Abbildung 2.1: Paracelsus



In diesem Portrait ist Paracelsus von einer Vielzahl philosophische Symobole umgeben. Aus Paracelsus: *Etliche Tractaten, zum ander Mal in Truck auszgangen. Vom Podagra und seinem Speciebus* (Coln, 1567). Washington University Collection. (http://www.nlm.nih.gov/exhibition/paracelsus/paracelsus_1.html)

Die individuelle Empfindlichkeit gegenüber einem Giftstoff hängt ab vom Alter, Genetik, Geschlecht, Krankheiten, Ernährung und der früheren Exposition von chemischen Stoffen. Das Alter - von den sehr Jungen bis zu den Alten - ist aus unterschiedlichen Gründen ein wichtiger Faktor. Das in der Entwicklung befindliche Nervensystem des Säuglings ist anfälliger gegenüber einer Reihe von Substanzen als das eines Erwachsenen. Die Entgiftung kann im Alter langsamer werden und der Körper wird anfälliger gegenüber den Substanzen. Das Geschlecht und die Genetik bestimmen die Geschwindigkeit des Abbaus oder, ob die Substanz überhaupt abgebaut wird. So wird z.B. in manche Individuen aufgrund ihrer Genetik Alkohol nur sehr langsam abgebaut. All diese Faktoren spielen daher bei der Empfindlichkeitsbetrachtung gegenüber Giftstoffen eine Rolle.

Es gibt vielerlei bekannte Gefahren in unserem Leben, wobei einige leichter zu beurteilen sind als andere. Ein Schadstoff oder eine Situation ist gefährlich, wenn sie einen unerwünschten Nebeneffekt verursachen. Gefährlichkeit ist eine Eigenschaft eines bestimmten Stoffes oder einer Situation. Früh in unserem Leben lernen wir die Gefahren beim Überqueren einer Straße oder den Sturz von einer Leiter, sowie das Stolpern über eine Treppe einzuschätzen. Das Lernen über Gefahren einer chemischen Substanz ist hingegen nicht so einfach. Um einen Giftstoffe beurteilen zu können, braucht man

Erfahrung in der Exposition ebenso, als auch das Wissen um experimentelle Modelle. Durch eigene Erfahrungen erlangen wir Kenntnisse über einige Stoffe, wie Alkohol oder Koffein.

In der Regel benützen wir Kenntnisse der Exposition und individuelle Sensitivität, um die Möglichkeit oder Risiko eines Schadens zu bewerten. Eine junge Person beurteilt die Geschwindigkeit eines sich nähernden Fahrzeuges und entscheidet sich über die Straße zu gehen, während eine ältere wartet bis die Ampel grün ist. Diese Entscheidung basiert auf der Kenntnis der Gefahr, von einem Auto überfahren zu werden. Ein erfahrener Bergsteiger wird das Risiko eines schwierigen Aufstiegs anders beurteilen als ein Laie. Die Risikobewertung einer Giftstoffschädigung ist sehr oft schwieriger, weil die Nebenwirkungen nicht sofort ersichtlich sein müssen oder abhängig von der persönlichen Sensitivität sind.

Die Fähigkeit eines Stoffes das Nervensystem zu schädigen oder an Krebs zu erkranken zehn Jahren nachdem die Exposition erfolgte, ist eindeutig nicht so offensichtlich. Die formale Bestimmung des Potenzials eines Giftstoffes wird Risikobewertung genannt. Die Risikobewertung selbst ist kompliziert und oft umstritten, weil benötigte Daten entweder nicht verfügbar oder widersprüchlich sind. In der Risikobewertung werden alle verfügbaren Informationen eines Giftstoffes kombiniert und die möglichen Schäden für Menschen, Tiere und die Umwelt abgeschätzt. Der nächste Schritt ist das Risikomanagement.

Das Risikomanagement verbindet die Risikobewertung mit wirtschaftlichen, politischen, der öffentlichen Meinung und andere Faktoren, um eine bestimmte Vorgehensweise zu bestimmen. Das Ergebnis einer Risikobewertung wird in den seltensten Fällen von allen akzeptiert. Die Prinzipien der Toxikologie bilden die Grundlage für die Risikobewertung und letztlich auch für die Entscheidungen im Risikomanagement. Individuelle und gesellschaftliche Teilnahme ist ein kritischer Punkt in dem Entscheidungsprozess einer soliden Politik, um das Risiko für Mensch und Umwelt zu senken.

Dosis / Wirkung

Die beiden wichtigsten Begriffe in der Toxikologie sind Dosis und Wirkung; mit anderen Worten: welche Menge einer Substanz erzeugt welche Reaktion? In der Toxikologie liegt der Fokus normalerweise in den Neben- und Schadwirkungen, aber ebenso wichtig ist es, die vollständige Spannbreite der Antworten von wünschenswert bis unerwünscht zu betrachten. Die Erfahrung zeigt, welche Dosis wir nehmen müssen, um den jeweiligen Effekt zu erzielen. Das Essen eines Apfels ist gut, aber das Verspeisen mehrerer Äpfel kann zu Magenschmerzen führen. Auch eine Tasse Kaffee am morgen kann gut sein, aber wenn man drei Tassen schnell hinunterspült, kann das bittere Folgen haben. Für hellhäutige Personen ist ein sorgfältiges Abschätzen der Sonnenexposition nötig, um ohne Sonnenbrand braun zu werden. Paracelsus bemerkte korrekt, dass die „... Dosis

unterscheidet das Gift vom Heilmittel“, jeder Einzelne muss ständig sich der Dosis und seiner jeweiligen Reaktion bewusst sein.

Die Festlegung der Dosis ist ein wichtiger Schritt in dem Bemühen eine Reaktion vorherzusagen. Die Dosis ist die Expositionsmenge einer Substanz, ein quantitatives Maß, welches mit dem Individuum in Beziehung steht. Für eine chemische Substanz oder ein Medikament steht die Dosis mit dem Körpergewicht in Beziehung. Normalerweise wird die aufgenommene Menge in Gramm (g) oder tausendstel Gramm (Milligramm, mg) angegeben, während das Körpergewicht in Kilogramm (kg), - 1 kg gleich 1000 g - angegeben wird. Die Dosis (in mg/kg) ist die aufgenommene Menge geteilt durch das Körpergewicht.

Berechnung der Dosis

Orale Dosis = Menge der konsumierten Substanz (mg) /Körpergewicht (kg)

Mit nur ein paar Fakten können wir nun aus der täglichen Aufnahme von Koffein die Dosis berechnen. In einer Tasse Kaffee sind ungefähr 100 mg Koffein. Die tatsächliche Menge des Koffeins hängt dabei von der Kaffeebohne, der Kaffeeherstellung und der Tassengröße ab. Ein Erwachsener wiegt ungefähr 70 kg und beim Trinken dieser einen Tasse Kaffee empfängt er eine Dosis von 100 mg geteilt durch 70 kg oder 1,4 mg/kg Koffein. Die Bedeutung der Berücksichtigung des Körpergewichts wird klar, wenn man ein Kleinkind mit einem Gewicht von 5 kg betrachtet. Wenn das Kind dieselbe Menge Kaffee trinkt, ist die Dosis 100 mg/5 kg oder 20 mg/kg. Dies ist ein zehnmal höherer Wert als beim Erwachsenen.

Der kritische Punkt der Dosisberechnung liegt oft in der Bestimmung der exakten Aufnahmemenge der Substanz. Die Koffeinmenge in einer Tasse Kaffee variiert je nach Bohne und dem Röstverfahren, ganz zu schweigen von der Tassengröße. Inzwischen stehen dem analytischen Chemiker sehr empfindliche Messinstrumente zum genauen Bestimmen von spezifischen Substanzen zur Verfügung. Wenn eine Substanz rein ist, so ist es verhältnismäßig leicht, die Menge im Ausgangsmaterial zu bestimmen. Einige Nahrungsmittel, wie Salz oder Zucker sind relativ rein und die Dosis lässt sich leicht durch Wiegen bestimmen. Verpackungshinweise geben normalerweise an, wieviel mg eines Wirkstoffs eine Pille enthält, daher kann die Dosis ermittelt werden. Die Rezeptur für Kinder enthält weniger Wirkstoff pro Pille, aber aufgrund des unterschiedlichen Gewichts zwischen einem Kind und einem Erwachsenen ist die Dosis gleich.

Die Ermittlung einer Dosis nach einer Arbeitsplatz- oder Umweltexposition kann weitaus schwieriger sein. Der Stoff befindet sich in der Luft, daher muss in der Berechnung nicht nur die Luftkonzentration, sondern auch die Expositionszeitdauer, die Atmungsrate und das Körpergewicht berücksichtigen. Die Menge an eingeatmeter Luft innerhalb eines

Zeitraumes wird aus Labordaten ermittelt. Aufgrund dieser Informationen ist es möglich, die Dosis nach folgender Formel zu berechnen:

Inhalierte Dosis (mg/kg) = Luftkonzentration des Stoffes (mg/ml) X Volumen der stündlich aufgenommenen Luft (ml/h) X Dauer der -Exposition (h) / Körpergewicht (kg)

Für nicht-chemische Einflüsse sind andere Variablen mit anderen Maßeinheiten erforderlich. Die Sonneneinstrahlung könnte beispielsweise in Stunden gemessen werden, aber um die Dosis zu bestimmen, werden auch die Intensität des Lichts und die freiliegende Hautoberfläche benötigt. Um die Dosis zu bestimmen, müssen z.B. die Expositionsdauer (in Stunden), die Lichtintensität und die Hautoberfläche bekannt sein.

Die Arbeits- und Umweltexpositionen finden oft wiederholt statt und halten über einen längeren Zeitraum an. Die gesundheitlichen Auswirkungen können sich von wiederholten Langzeitexpositionen gegenüber den Kurzzeitexpositionen sehr unterscheiden.

Expositionsdauer, Expositionshäufigkeit und die zwischen der Aufnahme liegende Zeit, sind wichtige Faktoren in der Dosis-Wirkungsbeziehung. Vier Flaschen Bier innerhalb einer Stunde zeigen eine andere Wirkung als vier Flaschen Bier über vier Tage verteilt. Alkoholeinwirkung in wiederholt hohen Mengen kann sowohl zu schwerem Leberschaden führen als auch zu anderen Gesundheitsproblemen, die sich von den Konsequenzen eines kurzfristigen Alkoholkonsums unterscheiden. *Akute Exposition* ist eine einzige oder geringe Anzahl einer kurzzeitigen Exposition. Die *chronische Exposition* ist hingegen eine wiederholte Exposition über einen längeren Zeitraum. Die Effekte einer akuten oder chronischen Exposition können, wie im Falle des Alkohols, sehr unterschiedlich sein. Wir nehmen häufig Schmerzmittel auf mit dem Wunsch, die Kopfschmerzen schnell zu stoppen. Langfristige, wiederholte Verwendung kann jedoch unerwünschte Nebenwirkungen auf den Magen oder die Leber haben. Tabakkonsumenten wünschen sich die akute Wirkung des Nikotins, leiden aber zwangsläufig an den chronischen Wirkungen des langfristigen Gebrauchs, wie Lungenkrebs und Herzerkrankungen. Es ist auch möglich eine verzögerte Wirkung auf eine akute Exposition zu haben. Z.B. starb ein Laborarbeiter sieben Monate nachdem er geringe Mengen an Methylquecksilber aufgenommen hatte. Detaillierte Kenntnisse der Gefährlichkeit eines Giftstoffes sind notwendig, zum Bewerten einer Exposition und dem Effekt, sowie der Dosis-Wirkungsbeziehung. Dies beinhaltet Informationen zu den Folgen einer akuten oder chronischen Exposition.

Oft gibt es eine Reihe von Reaktionen, die auf eine bestimmte Substanz hinweisen. Die auftretende Reaktion hängt von der Dosis, der Exposition und des Individuums ab. Die akute Reaktion einer Einzeldosis ist am einfachsten zu charakterisieren, aber die Reaktionen mehrerer Expositionen über einen längeren Zeitraum spielt eine größere Rolle. Das Urteilsvermögen eines Arbeiters im Katastrophenschutz kann durch Dämpfen

eines Lösungsmittels beeinträchtigt werden, was zu schwerwiegenden Fehlern führen kann. Diese Exposition hat keine Bedeutung, sofern der Arbeiter diesen Fehler überlebt. Wird hingegen eine Person längere Zeit Kohlenstaub ausgesetzt, so kann dies zu einer schwarzen Lunge und schwerwiegenden Beeinträchtigungen führen. Lange Zeit glaubte man, dass die einzige ernsthafte Komplikation einer Bleiexposition in der Kindheit der Tod aufgrund der hohen Exposition ist. Nachfolgende Forschungen ergaben jedoch, dass sogar geringe Mengen einer Bleiexposition während der Kindheit Hirnschäden hervorrufen können, die sich auf das ganze Leben auswirken. Die Bestimmung, welche Wirkung am wichtigsten ist, stellt ein zentraler Punkt in vielen toxikologischen Diskussionen dar.

Demonstration der Dosis Antwort - Beziehung

Im allgemeinen gilt für jeden einzelnen, dass je größer die Dosis, desto größer der Effekt. Dieses Konzept kann zu Hause oder im Klassenzimmer mit einfachen Mitteln demonstriert werden. Koffein ist hierfür ein gutes Beispiel für eine Dosis-Wirkung-Beziehung, da es sich gleichmäßig im Gesamtkörperwasser verteilt. Da wir ungefähr 70% aus Wasser bestehen, ist es wichtig zu wissen, ob sich die Substanz im Körperwasser verteilt. Eine Dose Cola enthält ungefähr 50 mg Koffein. Wird diese Dose ausgetrunken, so nimmt man eine Dosis von 50 mg pro Körpergewicht auf. Bei einer 100 kg schweren Person würde dies einer Dosis von 50/100 mg/kg oder 0,5 mg/kg entsprechen. Trinkt man drei Dosen Cola würde dies einer Dosis von 1,5 mg/kg Koffein ergeben und bei sechs Dosen eine Dosis von 6 mg/kg. In Abbildung 2.2 ist die Blutkonzentration des Koffeins durch die unterschiedliche Schattierung dargestellt. Die individuelle Reaktion auf Koffein variiert mit der Dosis und der entsprechenden zirkulierende Koffeinmenge.

Das rechte Bild (Abbildung 2.2) demonstriert die Wirkung der Körpergröße auf die Dosis. Wenn der Erwachsene und das Kind die gleiche Menge Koffein bekommen, dann ist die Exposition gleich, aber die Dosis ist unterschiedlich. Bei einem 10 kg schweren Kind ist die Dosis 5 mg/kg nach einer Dose Cola. Ein Erwachsener mit einem Gewicht von 100 kg muss 10 Dosen Cola trinken, um die gleiche Dosis zu erhalten. Die Körpergröße ist ein entscheidender Faktor bei der Dosisbestimmung und der weiteren Reaktion. Bei gleicher Substanzaufnahme, wie beispielsweise Blei oder einem Pestizid, wird das Kind eine viel höhere Dosis erhalten als der Erwachsene. Wie wir bereits feststellten, gibt es andere wichtige Faktoren, die Kinder auf Substanzeffekte empfindlicher machen als Erwachsene.

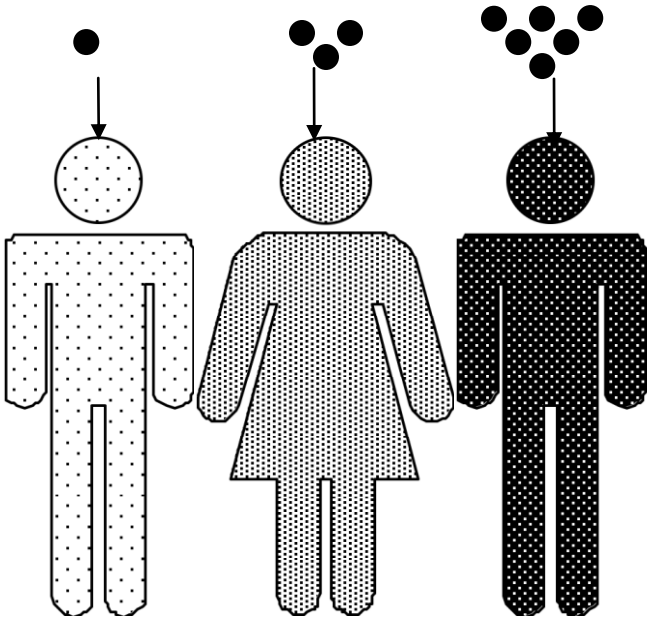
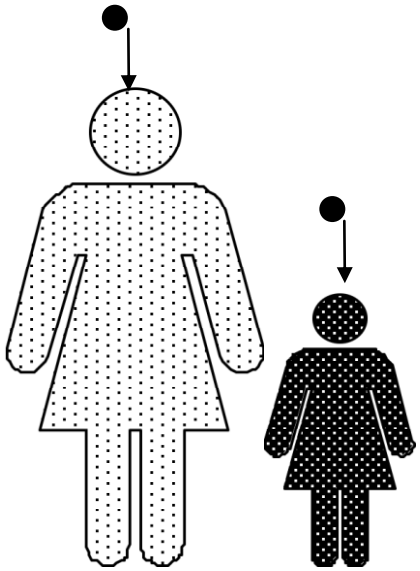
Die Beeinflussung der Dosis	Die Beeinflussung der Größe
	
Je größer die Dosis, desto größer ist der Effekt.	Je kleiner die Größe, desto größer ist der Effekt.

Abb2.2 Die Beziehung von Dosis und Körpergröße auf eine Reaktion
Für eine bestimmte Körpergröße, erzeugt eine größere Dosis eine größere Wirkung (links), und bei einer gegebenen Exposition erhält die Person mit einer geringeren Körpergröße eine größere Dosis und dadurch wird die Wirkung ebenfalls größer (rechts).

Die nächste Abbildung 2.3. veranschaulicht grafisch die Beziehung zwischen Dosis und Wirkung. Hier besteht die Wirkung in einer Gehschwierigkeit und die Dosis stellt die aufgenommene Menge Alkohol (Glas Wein) dar. Um von der Exposition zu der Dosis zu gelangen, benötigt man das Körpergewicht und die Menge Alkohol in einem Glas Wein. Wenn wir zufällig einer Person ein Glas Wein geben, so wird diese nach dem Austrinken (wahrscheinlich) keine Schwierigkeit haben zu gehen (abhängig von der Glasgröße). Die Anzahl der Personen bei denen sich der Alkohol bemerkbar macht, in diesem Fall Schwierigkeiten beim Gehen bekommen, berechnet sich als Prozentsatz der Gesamtanzahl der Teilnehmer an dieser Studie. Bei zunehmender Weinexposition werden immer mehr Personen Gehschwierigkeiten bekommen, bis am Ende alle Personen betroffen sind.

In der Toxikologie wird häufig die Dosis berechnet, bei der die Hälfte der Population betroffen ist, und diese wird zum Vergleich von unterschiedlichen Substanzen herangezogen. In diesem Beispiel sind 50% der Gesamtzahl bei einer Exposition von 4,5 Gläser Wein betroffen. Die vertikalen Balken stellen die Spanne innerhalb einer Gruppe dar. Wenn man dieses Experiment mit einer anderen Gruppe wiederholt, könnten die Punkte etwas abweichen, aber sie sollten in dem Bereich des vertikalen Balken oder Fehlerbalken liegen. Es gibt eine Vielzahl von Gründen für diese Unterschiede, wie Körpergewicht (mit einer Änderung der Dosis), Nahrungsaufnahme vor dem Trinken, vorherige Alkoholaufnahme, Genetik, Geschlecht, sowie noch weiterer Faktoren. Technisch stellt diese Abbildung eine Exposition-Wirkungs-Kurve dar, da die Dosis nicht berechnet ist, die Anzahl Gläser gibt das Maß für die Exposition an, nicht die Dosis.

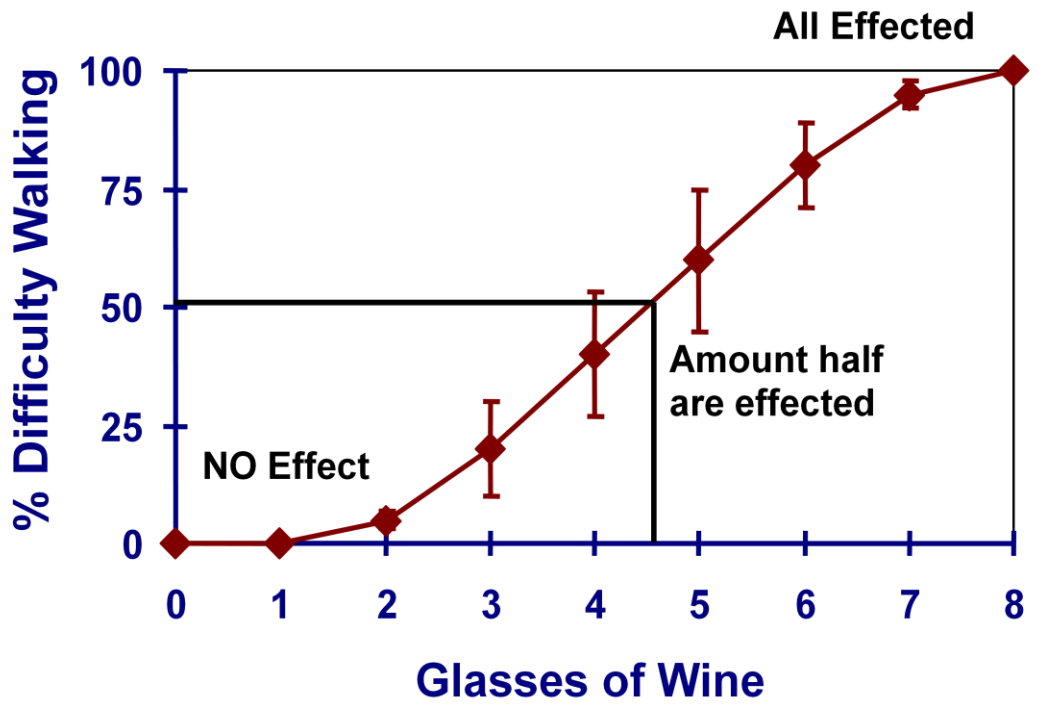
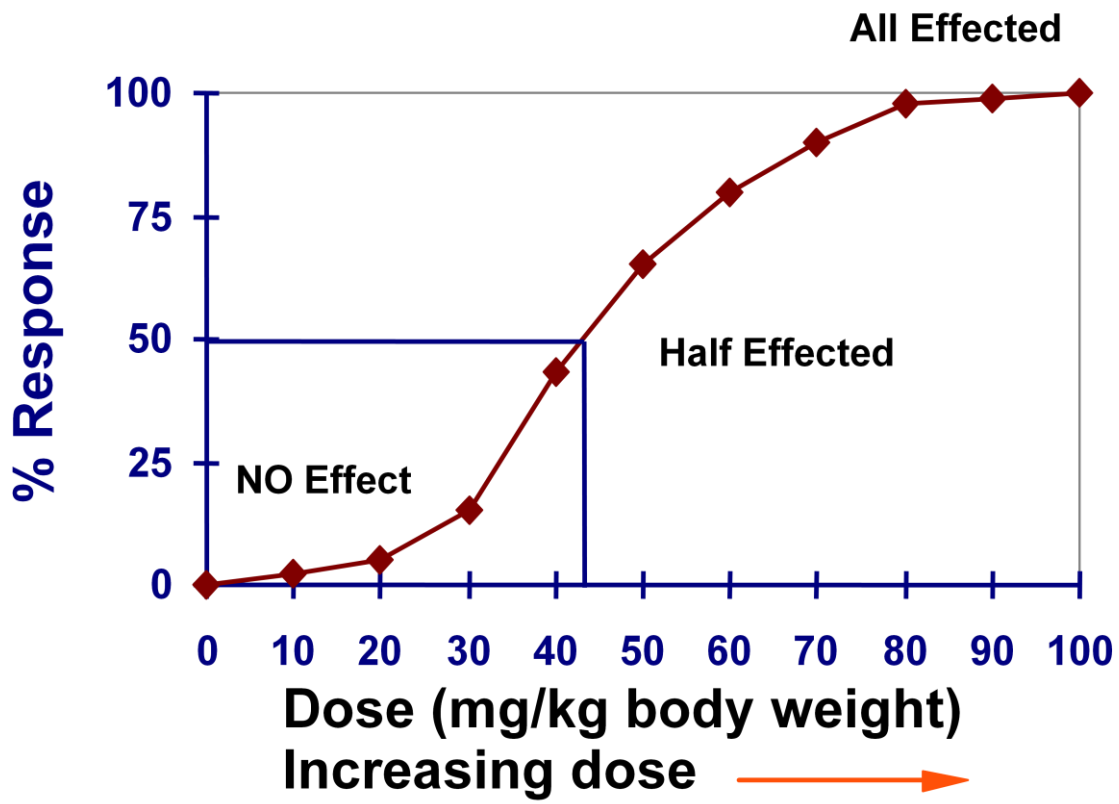


Abb. 2.3: Dosis-Wirkungsbeziehung beim Trinken von Wein



2.4: Eine idealisierte Dosis-Wirkungskurve

Auf die horizontale Achse ist die Dosis in mg / kg Körpergewicht, während auf der vertikalen Achse der Prozentsatz der maximalen Reaktion aufgetragen ist. Für sehr niedrige Dosis gibt es keine oder eine nur geringe Reaktion. Die Reaktion erhöht sich mit der Dosis bis die maximale Reaktion erreicht ist. Eine zusätzliche Erhöhung der Dosis hat keine zusätzliche Wirkung.

Abbildung 2.4 zeigt ein ‚S'-förmig idealisierte Dosis-Wirkungsdiagramm, welches typisch für die meisten Expositionsarten ist. In dieser Abbildung ist die Prozentzahl der Wirkung gegenüber der Dosis in mg/kg aufgetragen. Die ‚S'-Form zeigt, dass bei geringerer Dosis keine oder nur ein geringe Wirkung, wohingegen bei hohen Dosen alle Individuen einen Effekt zeigen. Die Linie bei 50% zeigt bei welcher Dosis 50% eine Wirkung auftritt. In diesem Fall tritt bei 50% eine Wirkung nach einer Dosis von 42 mg/kg auf und bei 99% nach einer Dosis von 90 mg/kg. Es ist wichtig zu betonen, dass bei einer Wiederholung dieses Experiments das Ergebnis etwas anders ausfallen würde. Jeder einzelne unterscheidet sich innerhalb eines Zeitraumes, aber die Unterschiede

zwischen den einzelnen Individuen sind größer. Diese Variabilität ist ein ständiges Thema in der Biologie, denn sie verkompliziert die Datenanalyse und die Interpretation der Ergebnisse. Diese Variationen führen zu der Notwendigkeit einer statistischen Datenauswertung.

Gefährlichkeit und Risiko

Die biologischen Wirkungen einer Substanz sind abhängig von der Dosis und der individuellen Konstitution und reichen oft von nützlich bis schädlich. Die wissenschaftliche Disziplin der Toxikologie stellt den Versuch dar, die möglichen Schäden und gefährliche Eigenschaften einer Substanz zu verstehen und zu charakterisieren. Das *Risiko* ist die Wahrscheinlichkeit einer Verletzung, Krankheit, Funktionsverlust oder der Tod für ein Individuum oder Population, die einer gefährlichen Substanz oder Situation ausgesetzt ist. Eine Substanz oder eine Situation, die einen Schaden oder Nebenwirkungen verursacht, ist eine *Gefahr*. Die Gefährlichkeit ist ein substanzeigenes Charakteristikum und jede Substanz hat ein Gefahrenspektrum, das von den spezifischen Bedingungen und den Umständen abhängt. Im Alltag sind wir einer Reihe möglicher Gefahren ausgesetzt, so beim Kochen mit Feuer, der Elektrizität, den Putzmittel im Haushalt, den Chemikalien für das Auto und den Wirkstoffen in Arzneimitteln. Diese Liste ließe sich beliebig fortsetzen. Wir benützen diese möglichen Schadstoffe, aber wir vermeiden sorgfältig die Bedingungen, die zu einer Schädigung führen könnten. Benzin ist ein gutes Beispiel für eine Substanz mit vielfältigen Schädigungsmöglichkeiten. Wir sind abhängig von seiner Entflammbarkeit um mit dem Auto fahren zu können, aber diese Eigenschaft stellt eine Gefahr bei offenem Feuer dar und das Benzinschnüffeln kann sich auf das Nervensystem schädlich auswirken. Bei falscher Einschätzung des Gefahrenpotenzials oder der Umstände, unter denen ein Schadstoff seine Wirkung entfaltet, können Probleme auftreten. Sie können auch auftreten, wenn das Produkt oder die Mechanik eines Systems funktionsuntüchtig ist.

In der Vergangenheit wurde die Gefährlichkeit einer Substanz dem direkten oder offensichtlichen Schaden zugeordnet. Mit zunehmendem Wissen und Erfahrung stieg auch die Erkenntnis, dass eine Substanz auch unerwartete Folge haben und Schaden produzieren kann. Man nehme als Beispiel das DDT, ein wirksames Pestizid zur Bekämpfung von Moskitos. Wie Rachel Carson zutreffend formulierte sucht DDT die Vogelpopulation nicht auf direktem Wege heim, sondern indirekt, indem es die Eierschalen brüchig macht. Dies führte zu einem Rückgang der Vogelpopulation, besonders für Vogel fressende Tiere. Später wurde erkannt, dass DDT eine sehr persistente Substanz und sehr gut löslich in Fett ist. Daher sammelt sich DDT in der Nahrungskette an und deshalb waren Vögel am Ende der Nahrungskette am stärksten betroffen. Menschen stehen ebenfalls am Ende der Nahrungskette und über unterschiedliche Wege landet DDT letztlich in der Nahrung und wird in Fett gespeichert. Sobald Mütter stillen wird das Fett und das DDT mobilisiert und wird zur Nahrung der Kinder. Für kleine Kinder stellt dies eine hohe Dosis dar. Wir wissen immer noch nichts über die Folgen einer verteilten DDT Exposition und seine Effekte auf den sich entwickelnden Organismus. Andere fettlösliche Substanzen, wie Dioxin und PTB sind

bekannt für eine Muttermilchkontamination. Blei ist ein anderes Beispiel für eine Gesundheitskatastrophe, die eintrat, weil die Konsequenzen geringer Werte einer Bleiexposition nicht richtig eingeschätzt wurden.

Das Erkennen möglicher Schadwirkungen einer Substanz aus Arzneien bis Pestizide, führte zu neuen Forschungstätigkeiten, sowie zur Bildung verantwortlicher Bundesbehörden zur Regulierung schädlicher Substanzen. Die „Food and Drug Admininstration“ (FDA) [in Amerika, d. Ü.] ist verantwortlich, dass Lebensmittelzusatzstoffe und Medikamente sowohl effektiv, als auch sicher sind. Auf Grundlagen toxikologischer Daten legt die „Occupational Health and Safety Adminstration (OSHA) [in Amerika, d. Ü.] die Regularien für eine Reihe Chemikalien fest, um die Exposition zu begrenzen und zu kontrollieren. Die „Consumer Products Safety Commission“ (CPSC) arbeitet [in Amerika, d. Ü.] daran, Verletzungen von Konsumprodukte zu verringern. Die US „Environmental Protection Agency“ (EPA) regelt die Freisetzung von Chemikalien in die Umwelt, Boden, Wasser und Luft zu schützen. Sie reguliert ebenso das Reinigen von Schadstoffen vor Freisetzen in die Umwelt.

Während die Wissenschaft eine wichtige Rolle bei der Charakterisierung schädlicher Stoffe spielt, wurde von der Gesellschaft Gesetze erlassen, um die bekannten Gefahrenexposition zu begrenzen. Der Tabak- und Alkoholkonsum ist trotz seiner bekannten Nebenwirkungen und den beträchtlichen Kosten für die Gesellschaft weiterhin legal. Vor nicht allzu langer Zeit zwang die Regierung die Tabakindustrie, die Nikotinsucht anzuerkennen und sie gewann einen Rechtsstreit über die Gesundheitskosten [in Amerika, d. Ü.]. Während die Auswirkungen übermäßigen Alkoholkonsums schon länger bekannt waren, konnte erst 1970 Geburtsfehler auf Alkoholkonsum während der Schwangerschaft zurückgeführt werden. Im Gegensatz dazu erklärt die US-Regierung Marihuana und viele anderen Freizeitdrogen auf Grundlage ihrer bekannten Gefahreneigenschaften für illegal. Offensichtlich ist dies ein umstrittenes Gebiet, an dem viele Menschen (und sogar Länder) mit sehr unterschiedlichen Meinungen an Gesetze beteiligt sind.

Gefahren und Schadwirkungen sind durch die Exposition verbunden, verringern der Gefahr, der Exposition oder beides kann das Risiko senken. Wenn es keine Exposition gibt, gibt es kein Risiko und auch keine Möglichkeit für einen Schaden. Das Wissen und die Erfahrung erlauben, das Potenzial eines Schadens oder Risikos einer Schadstoffexposition abzuschätzen. In diesem Sinne sind wir alle Toxikologen, denn wir wägen immer das Potenzial einer Gefahr oder eines Nutzens bei einer Exposition ab. Das ist oft leichter gesagt als getan, aber einer der Sache kundig sein, kann zu einer Strategie zur Schadenseingrenzung führen. Da man unmöglich alle Schadstoffwirkungen voraussehen kann, bleibt die Wahl weniger gefährlicher Substanzen ein wesentlicher Bestandteil der Risikominderung.

Die Verwendung von Strahlung ist eines der besten Beispiele, wie wesentlich eine sorgfältige Charakterisierung der Gefährdung für den sicheren Umgang ist. Eine radioaktive Substanz kann sicher gelagert und transportiert werden, wenn sie entsprechend verpackt ist. Abhängig von der Strahlungsart des Materials, kann es sicher gehandhabt werden, wenn geeigneten Abschirmung und Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden. Laborarbeiter tragen spezielle Plaketten, die die Strahlung messen, die sicherstellt, dass vorgegebene - als sicher geltende - Expositionswert nicht überschritten werden. Leider wurde auch nach 50 Jahren noch keinen Weg gefunden, um die radioaktiven Abfälle sicher zu entsorgen. Die Gefahren radioaktiver Strahlung werden in einem späteren Kapitel untersucht.

Früher wurden mögliche Giftstoffe durch ihre Letalität oder der Menge, die zum Tode führt, eingestuft. In diesem Verfahren wurde ein Giftstoff anhand der Todwirkung klassifiziert, offensichtlich ein sehr grobes Maßsystem für den Effekt einer Substanz. Wegen der individuellen Variabilität oder Empfindlichkeit, ist ein Standardmaß diejenige Dosis (in mg/kg), die den Tod bei der Hälfte der Individuen hervorruft, eine 50 % - Antwort. Dies nennt man LD_{50} oder letale Dosis für 50 % der Population. Die LD_{50} ist das Maß der Toxizität einer Substanz, ihre Fähigkeit, eine Krankheit oder den Tod herbeizuführen. Die LD_{50} wird in der Regel mit Versuchstieren – Ratten- oder Mäusepopulationen bestimmt. Die Bestimmung der LD_{50} legt eine einzige akute Exposition einer Substanz und eine einzige Reaktion zu Grunde, nämlich der Tod. Obwohl die LD_{50} nützlich beim groben Vergleich von Schadstoffe sein kann, spielt sie keine Rolle bei chronischer Exposition. Zum Beispiel ist die LD_{50} von Blei nicht besonders wichtig, da Nebenwirkungen auch bei niedrigen Expositionswerten im sich entwickelnden Nervensystem auftreten können. LD_{50} – Werte sind als einzige Angabe zur Substanzcharakterisierung irreführend. Aspirin ist ein häufig verwendetes verkäufliches Medikament, während DDT ein wegen seiner toxischen Effekt und Umweltpersistenz verbotenes Pestizid ist. Aber beide haben ähnliche LD_{50} – Werte.
In Tab. 2.1 sind die LD_{50}- Werte für eine Vielzahl bekannter Substanzen aufgezählt. Da die LD_{50} die Menge angibt, die nötig ist, den Tod herbeizuführen, bedeutet eine höhere LD_{50} eine geringere Toxizität und umgekehrt. Zu beachten ist die Größe des LD_{50} für Alkohol, welches angesichts des verbreiteten Konsums ein Glück ist. Dies erklärt, warum so wenige Menschen in der Folge eines akuten Alkoholkonsums sterben. In der Regel sterben die Menschen auch nicht direkt am Alkohol, sondern sie ersticken an ihren eigenen Erbrochenem, wenn der Körper versucht, den Giftstoff loszuwerden. Ebenso beachtenswert ist auch die geringe LD_{50} (hohe Toxizität) für Nikotin, das Suchtmittel in Zigaretten.

Tabelle 2.1. Ungefähre LD50-Werte einiger gebräuchlicher Substanzen

Substanz	LD-50 (mg/kg)
Ethylalkohol	10,000
Salz (Natriumchlorid)	4,000
Eisen (Eisensulfat)	1,500
Morphine	900
Mottenkugeln (Paradichlorobenzol)	500
Aspirin	250
DDT	250
Cyanid	10
Nicotin	1
Tetrodotoxin (aus Fische)	0.01
Dioxin (TCDD)	0.001 (for some species)
Botulinustoxin	0.00001

Inzwischen wird die LD_{50} glücklicherweise nicht mehr zur Beurteilung der Fähigkeit einer Substanz, Schaden zu verursachen, herangezogen. Toxikologen haben eine Reihe Tests entwickelt, um die nachteiligen Effekte zu bestimmen. Eine Vielzahl von Tests sind darauf abgestimmt einen möglichen Schaden auf Organsysteme zu bestimmen. Wenn ein Hauch eines Nebeneffektes beobachtet wird, werden weitere Tests durchgeführt, um den Effekt sorgfältig zu charakterisieren und zu verstehen. Letztlich muss die Beurteilung der Gefahr, die von der Substanz ausgeht, auch die Empfindlichkeit des Individuums berücksichtigen. Mäßiger Alkoholkonsum stellt eine geringe Gefahr für einen Erwachsenen dar, aber dieselbe Alkoholmenge kann den sich entwickelnden Fetus schädigen. Blei hat viele nützliche Anwendungen und die Gefahren waren lange Zeit bekannt, aber erst vor relativ kurzer Zeit wurden die schädlichen Auswirkungen auf das Nervensystem beschrieben. Ab welchem Punkt produziert Koffein unerwünschte Effekte und ab wann gilt es, eine weitere Tasse Kaffee zu vermeiden? Wie groß wird die Gefahr durch Koffein? Um diese Fragen zu beantworten, müssen wir mehr über die Stoffwechsel wissen und wie der Körper mit chemischen Substanzen umgeht.

Wege der Exposition und Absorption

Eine Substanz zeigt ihren Effekt, wenn sie in den Körper eindringt oder mit ihm in Kontakt kommt, in anderen Worten, wenn ein Individuum dieser Substanz ausgesetzt wird. Obwohl wir uns primär mit den Effekten auf Menschen befassen, gelten dieselben Prinzipien auch für alle lebenden Organismen und auch für die Umwelt. Die *Exposition* hat, wie viele andere Wörter der Toxikologie, verschiedene Aspekte, von denen die wichtigsten sind: 1. Aufnahmeweg, 2. Expositionsfrequenz und 3. die Expositionsdauer. Die Exposition wird auch durch die *Absorption* beeinflusst. Auch wenn wir mit der Substanz direkt in Berührung kommen, wird nur sehr wenig in den Körper aufgenommen (oder absorbiert) und folglich zeigt sich nur ein geringer Effekt. Metallisches Quecksilber zum Beispiel aus einem gebrochenen Thermometer, wird auch beim Verschlucken nur

gering im Darm absorbiert und mit dem Kot ausgeschieden. Wird Quecksilber jedoch verdampft und eingeatmet, gibt es ernsthafte gesundheitliche Probleme. Dieses Beispiel zeigt, dass der Metabolismus und die Extraktion die Absorption beeinflussen können. Was nicht direkt in den Körper gelangt (selbst wenn es z.B. über den Mund aufgenommen wurde) wird durch den Körper über unterschiedliche Wege, wie durch den Urin, Kot und Schweiß oder durch Abatmen ausgeschieden. Die *Exkretion* (Ausscheidung) verringert den Effekt, weil sie die toxische Menge im Körper verringert und dadurch die Exposition auf empfindliche Organe senkt.

Es gibt *drei Hauptwege der Exposition*:1. Durch die Haut (oder dermale Exposition), 2. über die Lunge (Inhalation) und 3. über den Magen-Darmtrakt (orale Exposition). Ein vierter Weg stellt die Exposition durch eine Spritze dar, die angewandt wird, um Drogen oder Medikamente, die nicht durch den Mund aufgenommen werden können, zu verabreichen. Die Verabreichung mittels Spritze (Injektion) kann an unterschiedlichen Stellen erfolgen. Eine Spritze direkt in ein Blutgefäß umgeht die meisten Aufnahmehindernisse und die Substanz hat direkten Zugang zu den meisten Organen des Körpers. Einige Medikamente werden direkt in den Muskeln gespritzt (intramuskulär oder i.m). Dies senkt die Absorption des Medikaments, da dieses nur sehr langsam durch den mit Blut versorgten Muskel aufgenommen wird. Schließlich können Spritzen auch direkt unter die Haut verabreicht werden (subcutan oder s. c). Diese Methode wird für den Allergietest oder Tuberculin-Test (TB) angewendet.

Die *Haut* ist das größte Organ des Körpers und leistet eine fantastische Arbeit, indem sie uns vor den meisten Schadstoffen schützt. Die Haut ist jedoch auch ein wichtiger Weg für die Exposition einiger Substanzen und ist ebenso der Ort für die meisten Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen zu hoher Sonneneinstrahlung sind allgemein bekannt. In vielen Fällen ist die Haut eine ausgezeichnete Barriere für Schadstoffe, aber einige Lösungsmittel können die Haut leicht durchdringen. Lösungsmittel, wie Benzin oder chemische Putzmittel, können die Ölschicht der Haut entfernen und dies führt zu Hautreaktionen, sowie zur chemischen Absorption. Auf den Etiketten vieler Pestizide steht, dass Handschuhe getragen oder andere Schutzmaßnahmen ergriffen werden sollen, wegen des Risikos der Pestizidabsorption durch die Haut oder allergische Reaktionen, wie Hautausschlag. Eine Reihe Medikamente können nun durch ein Hautpflaster verabreicht werden, wie das Nikotinpflaster, welches den Wunsch nach Zigarettenrauchen eindämmt. Der Vorteil eines Hautpflasters ist, dass der Wirkstoff in einer konstanten geringen Rate aufgenommen wird, welches die Blutwerte relativ konstant hält. Dieses System hilft dem Raucher, den Wunsch zu Rauchen einzudämmen, indem es die Nikotinblutwerte hoch und konstant hält.

Das *Einatmen (Inhalation)* ist ein ausgezeichneter Weg der Exposition für viele Substanzen, einschließlich des Sauerstoffs der für das Leben wesentlich ist. Die Lungen sind reich an Blut und dies erleichtert die Absorption des Sauerstoffs. Diese schnelle Aufnahme auch anderer Substanzen direkt in den Blutstrom, bewirkt einen sehr schnellen Effekt. Kohlenmonoxid ist ein potenziell tödliches Gas, das in der Wohnung bei schlecht

funktionierenden Heizungen, defekten Öfen entstehen kann oder in der Garage bei Autos im Leerlauf. Kohlenmonoxid wird schnell in die Blutzellen durch den gleichen Mechanismus wie Sauerstoff aufgenommen. Kohlenmonoxid bindet an Hämoglobin in dem Blutzellen tatsächlich besser als Sauerstoff. Daher kann diese Exposition bei mangelnder Sauerstoffaufnahme zu schwerwiegenden Beeinträchtigung und sogar zum Tod führen. Raucher werden abhängig von dem Nikotin im Tabakrauch, welches durch die Lungen aufgenommen wird. Marihuana-Raucher machen tiefe Atemzüge, um die Aufnahme des Wirkstoffs THC zu erleichtern. Die Lungen können auch Substanzen ausscheiden, auch wenn dies normalerweise nur in sehr kleinen Mengen geschieht. Die Ausscheidung des Alkohols bildet die Grundlage des Alkomats, der die Alkoholmenge des Körpers durch Bestimmen des ausgeatmeten Alkohols misst.

Die Nahrungsaufnahme von Substanzen über den Mund (*Ingestion*) ermöglicht die Absorption aus dem Magen und Darm. Dies ist ein kritischer Aufnahmeweg vieler Substanzen, wie Kohlenhydrate, Proteine und Vitamine, aber auch bewusst eingesetzter Pestizide und Blei. Alles was in den Magen gelangt, wird nicht notwendigerweise absorbiert und auch die Absorption ist altersabhängig. So wird zum Beispiel bei einem Erwachsenen nur 10 % des aufgenommenen Bleis absorbiert, während 50 % bei Kindern oder Schwangeren aufgenommen wird. Das nicht absorbierte Blei gelangt durch den Darm und wird im Kot ausgeschieden. Die steigende Absorption einiger Substanzen in unterschiedlichen Lebensabschnitten richtet sich nach dem Bedarf des Körpers für lebensnotwendige Elemente. In dieser Situation ist der Magen-Darm-Trakt fähig, sehr große Mengen an Calcium und Eisen aufzunehmen, daher wird Blei als schlechter Ersatz betrachtet (mehr dazu im Bleikapitel). Alkohol und Koffein, die die wichtigsten Drogen unserer Kultur sind, werden leicht im Magen aufgenommen. Nahrungsmittel und Trinkwasser werden ebenso oral aufgenommen und es ist unerlässlich, sauberes Wasser und eine sichere Nahrungsmittelversorgung zu haben. Es ist ebenfalls eine gute Vorsorge, vor dem Essen oder vor dem berühren der Nahrung die Hände zu waschen, so dass die Schmutzpartikel der Haut nicht in die Nahrung gelangen.

Die beiden anderen Aspekte der Exposition sind Frequenz und Zeitdauer. Die Frequenz gibt nicht nur die Zeitdauer der stattgefundenen Exposition an, sondern auch die Zeiträume zwischen den Expositionen. So ist zum Beispiel das Trinken von fünf Flaschen Bier innerhalb 15 Minuten etwas anderes als wenn man vier Flaschen Bier innerhalb vier Tage trinkt. Häufige Expositionen von kurzer Dauer haben einen erhöhten Blutwert einer jeden Substanz zur Folge (vorausgesetzt diese Substanz wird absorbiert). Zwei Tassen Kaffee, die morgens schnell getrunken werden, erhöhen die Koffeinblutwerte, wohingegen langsames Schlürfen einer Tasse Kaffee nicht denselben gewünschten stimulierenden Effekt hat. Es braucht ungefähr 30 Minuten, um das Koffein einer Tasse Kaffee zu absorbieren und den maximalen Koffein-Blutwert zu erreichen. Die Schädlichkeit oder toxischen Effekte einer Substanz sind oft abhängig von der Anzahl der Exposition und den Zeiten dazwischen.

Die Expositionsdauer ist ein wichtiger Faktor. In der Toxikologie wird die Zeitdauer in der Regel in drei Punkte unterteilt:
1. akute Exposition (normalerweise lediglich eine oder zwei Exposition von kurzer Dauer);
2. subchronische Exposition (mehrerer Expositionen über mehrere Tage oder Monate) und 3. chronische Exposition (Langzeit- oder lebenslange Exposition).
Die Bezeichnungen „akut“ und „chronisch“ werden auch verwendet, um die Zeitabschnitte zwischen den Exposition und dem Eintreten der Symptome zu kennzeichnen. Akute Effekte treten direkt nach erfolgter Exposition auf und sind normalerweise leicht auf die betreffende Substanz zurückzuführen. Die chronischen oder Langzeiteffekte einer Substanz können erst Jahre später auftreten und sind normalerweise schwieriger einer Ursache zuzuordnen. Die akuten Effekte von Alkoholkonsum -durch Trunkenheit verursacht - oder die Exposition eines Lösungsmittel im Klebstoff sind offensichtlich. Die Effekte einer chronischen Exposition dieser Substanzen sind, wie bei Alkohol, sehr unterschiedlich: insbesondere Leberzirrhose. Die chronischen Effekte einer Bleiexposition während der Kindheit kann das Lernen beeinträchtigten, welches das ganze Leben eines Individuums bestimmen kann. Die chronischen Auswirkungen der Lebensmittelzusatzstoffe und Pestizide werden während der Lebenszeit von Versuchstieren bestimmt und daraus die karzinogene Wirksamkeit dieser Substanzen (z.B. Krebsentstehung) ermittelt.

Es gibt zwei Arten von Expositionen die besondere Aufmerksamkeit verdienen: fetale Exposition während der Schwangerschaft und die Gehirnexposition. Lange Zeit glaubte man, dass die Plazenta dem sich entwickelnden Fetus einen guten Schutz von gefährlichen Substanzen bietet. Inzwischen weiß man, dass die Mehrheit der Substanzen leicht die Plazenta überwinden können und für den Fötus die gleiche Exposition darstellen wie für die Mutter. Die das Kind umgebenden Flüssigkeit (amniotische Flüssigkeit) hat die gleichen Werte wie die Blutwerte der Mutter. Dies gilt für Substanzen, die sich leicht im Körper Wasser verteilen, wie Koffein. So schwimmt das Kind buchstäblich in Koffein und seinen Metaboliten. Tatsächlich können die Mengen Methylquecksilber im Fötus höher sein als die der Mutter, weil das sich entwickelnde Kind als Speicher für mütterliches Quecksilber dient. Andererseits besitzt das erwachsene Gehirn besseren Schutz gegenüber Schadstoffe als der Fetus. Diese Barriere ist als Blut-Hirnschranke bekannt. Sie besitzt die Fähigkeit, die Substanzen in den Blutgefäßen dem Gehirngewebe fernzuhalten. Diese Schranke wirkt hauptsächlich auf große Moleküle, aber sie verhindert nicht, dass wasserlösliche Substanzen, wie Koffein, in das Gehirn eindringen und dort stimulierend wirken. Obwohl es offensichtlich gute Gründe für die Blut- Hirnschranke gibt, hat es sich als eine sehr starke Herausforderung erwiesen, erwünschte Medikamente in das Gehirn zu bringen, um Krankheiten zu heilen.

In wissenschaftlicher Sicht arbeiten wir nur mit einzelnen Dosen von Substanzen, um die Reaktionen des Körpers auf spezifische Substanzen zu verstehen. Im wirklichen Leben sind wir jedoch einer Vielzahl chemischer Substanzen ausgesetzt. Die unterschiedlichen Substanzen können interagieren und die Absorption oder die Körperreaktion auf

bestimmte Substanzen verändern. Der Körper hat ein ausgeklügeltes System, um die Substanzen Zuckerstoffwechsel oder aus dem Körper zu eliminieren; dieses System spielt eine wichtige Rolle im Schutz von Gefahrstoffen.

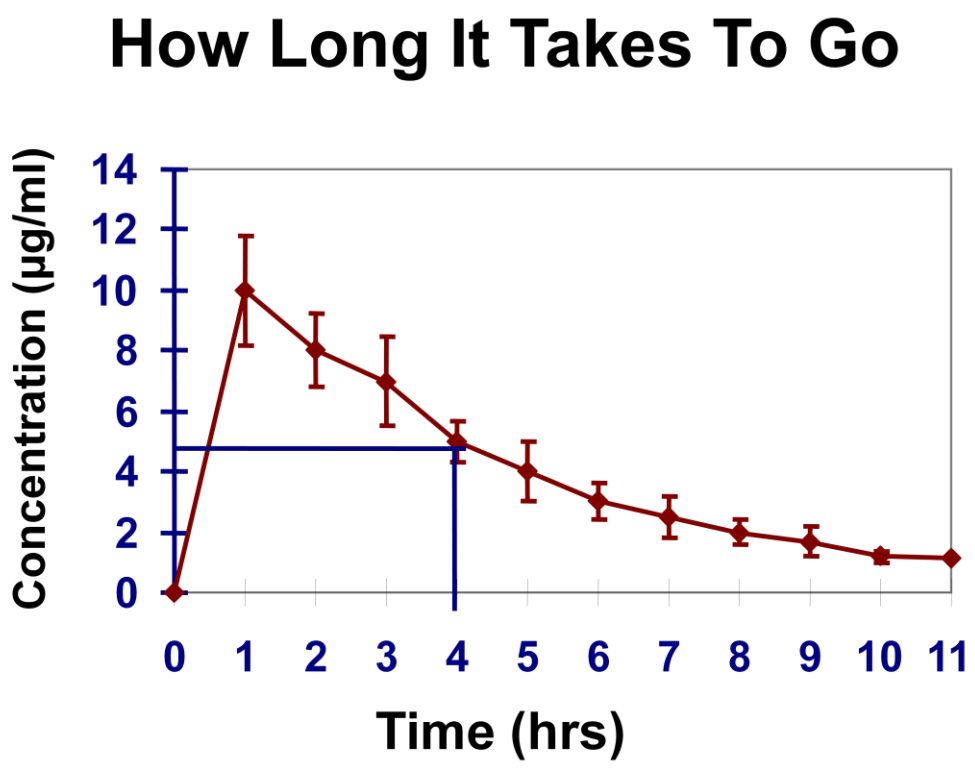
Metabolismus, Verteilung und Ausscheidung (Exkretion)

Glücklicherweise haben lebende Organismen ausgeklügelte Systeme entwickelt, um sich gegen Giftstoffe zu schützen. Der *Metabolismus* (Stoffwechsel) eines Organismus bezieht sich auf die Fähigkeit, eine Substanz in verschiedene Teile oder Metaboliten (Stoffwechselprodukte) zu zerlegen, die weniger toxisch sind. Der Körper metabolisiert (verstoffwechselt) die Nahrung, die wir aufnehmen, um daraus Energie und die Elemente zu gewinnen, die für das Wohlbefinden nötig sind. In der Toxikologie versteht man unter Metabolismus, die Fähigkeit des Körpers, eine Substanz in einen weniger schädlichen Stoffe umzuwandeln oder ein in Stoff, der leichter ausgeschieden werden kann. Dieser Prozess wird *Detoxifikation* (Entgiftung) genannt. Der häufigste Weg der Ausscheidung ist der über Urin, auch können einige Substanzen über den Kot, Schweiß oder durch ausatmen ausgeschieden werden. Für toxische Substanzen ist dieser Metabolismus von Vorteil, aber dieser Vorteil kann im Hinblick auf Medikamente eingeschränkt sein, die zur Genesung einer Krankheit notwendig sind. Die Verteilung (*Distribution*) gibt an, wo die Substanz im Körper hingelangt. Einige Substanzen, wie Pestizide und PCB, werden im Fett gespeichert. Andere wiederum lagern sich in den Knochen anstelle von Calcium ab. Die im Körper eingelagerten Stoffe werden nicht mehr ganz ausgeschieden; beim älter werden nimmt diese Last der angesammelten Substanzen wie PCB oder Blei zu. Metabolismus, Distribution und Exkretion sind wichtige Gesichtspunkte bei der Vorhersage von Nebeneffekte einer Substanz, da sie die das Risiko der Exposition bestimmen.

Obwohl die meisten Zellen des Körpers für den Metabolismus in Fragen kommen, ist die Leber das Hauptorgan zur Entgiftung. Die Leber hat eine Vielzahl spezialisierter Zellen, die Enzyme für den Metabolismus der toxischen Substanzen produzieren. Diese Enzyme können diese toxischen Substanzen in kleinere Bruchstücke zerlegen, wodurch diese weniger toxisch werden. In manchen Fällen werden diese Moleküle so verändert, dass sie leichter über die Niere gefiltert und über den Urin ausgeschieden werden können. Alkohol und Koffein werden beispielsweise in der Leber metabolisiert. Die Leber ist ein bemerkenswertes Organ, aber sie kann durch Krankheiten wie Hepatitis oder durch Langzeit-Alkoholgenuss dauerhaft geschädigt werden. Ein Leberschaden kann mittels des Blutes aufgespürt werden, indem man nach Produkten schaut, die von der Leber produziert werden. Versicherungen nutzen Leberfunktion Test, um die Möglichkeit eines chronischen Drogenkonsums zu beurteilen.

Nicht alle Substanzen können leicht verstoffwechselt werden. Die giftige Metalle Blei und Quecksilber sind Elemente, die nicht abgebaut werden können, aber vom Körper entfernt werden müssen. Ein weiterer Mechanismus zur Detoxifizierung ist die Anlagerung oder Bindung der Giftsubstanz an eine andere Komponente. Dies erleichtert die Filtrierung des Blutes in der Niere und die Ausscheidung in den Urin. Die

Hauptaufgabe der Niere ist es, im Blut nach Abfallstoffe Ausschau zu halten und sie im Urin zur Ausscheidung zu konzentrieren, wie im Falle des Quecksilbers. Koffein hat im Blut ungefähr die gleiche Konzentration wie im ausgeschiedenen Urin, weil die Niere das Koffein nicht konzentrieren kann. Vitamine können jedoch leicht konzentriert und der Überschuss schnell im Urin ausgeschieden werden.
Komplexbildner (*Chelatoren*) binden Metalle, so dass diese leichter in den Urin ausgeschieden werden können. In der Vergangenheit wurden Chelatoren routinemäßig Menschen mit erhöhten Blutbleiwerten verschrieben, um die Ausscheidung von Blei im Urin zu beschleunigen. Sind diese Blutwerte sehr stark erhöht, so wird in der aktuellen Behandlung die Quelle der Bleibelastung festgestellt und Gegenmaßnahmen ergriffen. Nachteilig bei Chelatoren ist, dass sie nicht spezifisch sind und auch an nützliche Substanzen, wie Calcium binden.



2.5. Darstellung der Halbwertszeit
Die Substanz wird zum Zeitpunkt null aufgenommen (zum Beispiel eine Tasse Kaffee und der Koffeinspiegel im Blut wird gemessen). Jede Stunde werden Blutproben genommen. Die Konzentration einer Substanz ist gegen die Zeit aufgetragen. Die schwarze Linie stellt die Halbwertszeit dar, wenn die Blutkonzentration des Maximums um die Hälfte abgenommen hat. In diesem Falle beträgt die Halbwertszeit 4 Stunden.

Die Fähigkeit einer Substanz, an ein spezifisches Organ des Körpers zu gelangen, bestimmt oft die Wirkung dieser zu Substanz. Zum Beispiel Alkohol und Kaffee würden nicht konsumiert werden, wenn sie nicht direkt in das Gehirn gelangen würden, um ihre Wirkung zu entfalten. Wie bereits erwähnt, kann Blei gegen Calcium ausgetauscht und in Knochen gespeichert werden, wohingegen viele Pestizide und PCP gespeichert werden. Dieses Verteilungsmuster und Speicherung von Substanzen im Körper kann ernsthafte toxikologische Folgen haben. Während einer Gewichtsabnahme können toxikologische Substanzen im Blut umverteilt werden, wenn Fett abgebaut wird. Das Blei in den Knochen kann ebenfalls mobilisiert werden, wenn erhöhte Nachfrage nach Calcium besteht, wie sie während der Schwangerschaft vorkommt. Um die Sache noch komplizierter zu machen, kann jeder Bereich im Körper – in diesem Falle Fett und Knochen – seine eigene Halbwertszeit haben, die sich vom Blut unterscheidet. Die Halbwertszeit auch von Blei im Blut wird in Tagen gemessen, wohingegen die in Knochen in Jahren gemessen wird.

Empfindlichkeit, Anfälligkeit und Variabilität

Die *Reizbarkeit, Disposition* (*Suszeptibilität*) bezieht sich auf die Unterschiede in der Reaktion auf toxischen Substanzen, deshalb zeigen manche Leute größere Effekte als andere trotz gleicher Exposition. Dies ist ein Hauptkonzept in der Toxikologie und in dem/der Risiko-Management/Analyse. Die Empfindlichkeit hängt von einigen Faktoren ab wie Alter, Geschlecht, Gesundheit und dem genetische Hintergrund. Die *Anfälligkeit* (*Sensitivität*) hängt von der Reizbarkeit ab und bezieht sich auf Fälle extreme Reizungen durch manche Substanzen auf das Individuum. Bei jemandem, der allergisch auf Bienenstiche reagiert, kann ein Stich fatale Folgen haben, während bei den meisten anderen diese Stich von geringer Bedeutung ist. Eine erhöhte Empfindlichkeit auf eine Substanz kann sich auch bei wiederholter Exposition zu dieser Substanz oder einer ähnlichen Substanz entwickeln. Allergien auf Tiere, wie Katzen und Hunde, sind Beispiele für eine spezifische Sensitivität auf Tierhaare. Andere Personen können eine Allergie auf Hausstaubmilben entwickeln.

Im Allgemeinen sind jüngere und ältere Menschen anfälliger auf Schadenswirkungen. Jüngere sind besonders anfällig, weil die Organe sich rasch entwickelnden und sich teilende Zelle besonders anfällig sind als reife Zellen. So beeinträchtigt Blei das sich entwickelnden Nervensystem in höherem Maße als das reife Gehirn. Das Gehirn wächst während und nach der Geburt sehr schnell, besonders in den ersten sieben Lebensjahren. Das Gehirn ist bis zur Adoleszenz noch nicht voll entwickelt. Der Stoffwechsel von Substanzen in der Leber ist während der ersten Lebensjahre ebenfalls reduziert. Dies ist der Grund, warum die Halbwertszeit von Koffein bei einem Neugeborenen in Tagen gemessen wird, während sie beim Erwachsenen Stunden beträgt. Ältere Menschen sind aufgrund des geringeren Stoffwechsels empfindlicher auf Schadstoffe und weil sie nicht in der Lage sind, diese Schadwirkungen zu kompensieren.

Das Geschlecht spielt auch eine wichtige Rolle bei der Empfindlichkeit gegenüber Substanzen, besonders aufgrund von hormonellen Einflüssen. Das klassische Beispiel ist

die Pille zur Geburtenkontrolle. Eine geringe Exposition eines spezifischen Hormons hat in diesem Falle einen sehr großen Einfluss auf die Fertilität. Andere Substanzen, wie PCBs (polychlorierte Biphenyle), scheinen ebenfalls Effekte auf einige der weiblichen Geschlechtsorgane zu haben. Manche Athleten benutzen Hormone – Steroide –, um Ihre Muskelmasse zu erhöhen. Diese Substanzen haben unterschiedliche toxische Nebenwirkungen auf Männer und Frauen. Bei Frauen kommt zusätzlich noch die Gefahr während der Schwangerschaft hinzu. Die Schwangerschaft ändert die Physiologie und dies kann wiederum die Aufnahme, Verteilung und den Metabolismus der Substanz verändern, was zu dramatischen Auswirkungen führen kann. So ist während der Schwangerschaft der Lebermetabolismus erniedrigt, was zu einer höheren Halbwertszeit des Koffeins führt. Das bedeutet, dass während der Schwangerschaft der Koffein-Blutwert während einer längeren Zeit erhöht ist als bei einer nicht Schwangeren und dies hat eine höhere Koffeinexposition auf das sich entwickelnde Kind zur Folge. Die Substanzen, die in Fett gespeichert werden – wie Pestizide und PCBs, – können während der Stillzeit freigesetzt werden und so in das gestillte Kind gelangen. Calciummobilisierung während der Schwangerschaft kann auch das Blei bei vorhergehender Bleiexposition aus den Knochen freisetzen.

Die individuelle Gesundheit ist ein weiterer Faktor, der die Empfindlichkeit einer Substanz beeinflussen kann. Eine geschädigte Leber oder Immunsystem können selbst geringe Expositionen komplett unverträglich machen. Für einen Diabetiker kann Zucker giftig sein und er wird daher künstliche Süßstoffe bevorzugen. Phenylalanin ist eine natürlich vorkommende und essenzielle Aminosäure. Für jemanden, der diese Aminosäure nicht metabolisieren kann, ist sie toxisch. Für eine Person die an Asthma leidet, kann Holzstaub schädlich sein, wohin gegen andere Personen diese Exposition ohne weiteres vertragen. (Holzstaub kann in manchen Fällen dennoch giftig sein und chronische Expositionen können zu gesundheitlichen Problemen führen.) Die physiologischen Veränderungen bei Krankheiten sind somit sehr wichtige Überlegungen bei der Beurteilung von Expositionen.

Schließlich bestimmt auch die genetische Vielfalt die Anfälligkeit gegenüber Krankheiten oder die Auswirkungen aufgrund einer Giftstoffexposition. Einige können Koffein vor dem zu Bett gehen tolerieren, während dies bei anderen schlaflose Nächte verursacht. Es ist wichtig, das Individuum und dessen individuelle Besonderheit in einer bestimmten Situation zu betrachten.

Anwenden der Prinzipien

Mehrere chemische Expositionen

Im wirklichen Leben sind wir nicht nur einer Substanz zu einer Zeit ausgesetzt. Die Luft, die wir einatmen, enthält viele unterschiedlichen Substanzen. Die Innenraumluft in der Wohnung kann viele Chemikalien enthalten wie Rauch, Schimmel, Teppichkleber, Mottenkugel und Reinigungsmittel, um nur einige zu nennen. Die Risikobeurteilung eines solchen Gemisches ist schwierig, weil der Körper nicht notwendigerweise auf jede

Substanz im Gemisch gleich reagiert, als wenn nur eine Substanz vorhanden wäre. Manchmal verursacht eine Substanz im Körper eine größere Wirkung mittels einer anderen Substanz. Dies nennt man synergistischen Effekt. Zum Beispiel wissen wir, dass Tabakrauch in der Umwelt, das Risiko eines Krebses aufgrund von Asbest erhöht. Die Erhöhung ist nicht additiv – d.h. sie entspricht nicht dem Risiko von Tabak plus dem Risiko von Asbest –, sondern sie ist wesentlich größer als die Summe der beiden Risiken.

Es gibt aber auch Fälle, wo die Exposition zweier Chemikalien den toxischen Effekt reduziert. Methanol (Holz Alkohol) verursacht Blindheit, wenn er verschluckt wird. Die Methanolvergiftung wird durch Ethanolgabe (gewöhnlicher Alkohol) behandelt, der im Körper in Konkurrenz zu dem Methanolmetabolismus tritt, und dadurch die Bildung toxischen Nebenprodukten des Methanols verringert und ihre Werte niedrig genug hält, um Schäden am optischen System zu verhindern. Dies wird allgemein als antagonistischer Effekt bezeichnet.

Wenn mehr als zwei Substanzen beteiligt sind, wird die Bestimmung des Risikos immer komplexer. Wissenschaftliche Studien chemischer Mischungen sind sehr begrenzt, weil die große Anzahl von Kombinationen dies schier unmöglich macht. Auch wenn die genauen Auswirkungen der Exposition gegenüber Mischungen unbekannt sind, ist die Verringerung der Exposition doch eine gute Strategie, um das Risiko zu senken.

Vielfache chemische Empfindlichkeiten (Multiple chemical sensitivity (MCS)

Die vielfache chemische Empfindlichkeit (multiple chemical sensitivity MCS) wird durch eine Vielzahl von Nebeneffekte auf mehrere Organe bestimmt, die das Ergebnis der Einflüsse von alltäglichen Nahrungsmittel, Medikamenten und Chemikalien sind, die keine Auswirkungen auf die Mehrheit der Leute haben. Die Symptome einer Exposition sind Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Gedächtnisverlust, Asthma und andere oft subjektiv empfundene Reaktionen. MCS ist umstritten, weil medizinische Standarduntersuchungen, wie biochemische Blutprobenuntersuchung, physikalische oder Laboranomalien nicht den Symptomen zugeordnet werden konnten.

Von MCS wird angenommen, dass sie sich aufgrund einer Empfindlichkeit auf eine Substanz entwickelt. Die Empfindlichkeit wird generalisiert, so dass Substanzen einer gleichartigen Klasse und niedriger Konzentration bei Exposition Reaktionen auszulösen können. Forscher suchen seit langem nach einem Reaktionsmechanismus für diese Wirkungen und haben sich auf das Immunsystem konzentriert und in jüngerer Zeit auch das Nervensystem in die Untersuchungen einbezogen. Andere Forscher hingegen glauben unter Einbeziehung der Symptomatologie, dass diese Reaktionen durch eine Art psychologischen Krankheit hervorgerufen werden. Wie auch immer der Reaktionsmechanismus ist, man sollte immer die Wirkung und das Ursachen-Wirkungsprinzip beachten und die Prinzipien der Toxikologie anwenden. Die Identifizierung der Symptomursache kann zu Entscheidungen führen, die Exposition und Symptome dieser Substanzen zu reduzieren und damit die Lebensqualität zu verbessern.

Zusätzlich kann eine Verminderung der Exposition toxischer Substanzen auf Personen die Häufigkeit von MCS reduzieren.

Bewertung und Risikomanagment

Wie wir sahen, ist das Risiko eng mit dem Schaden verbunden und es ist definiert als die Wahrscheinlichkeit des erkannten aufgetretenen Schadens. Die *Risikobewertung* (*risk assessment*) stellt den Prozess dar, wie die Art und Höhe des Risikos festgestellt wird, während das *Risikomanagement* (*risk management*) bestimmt, ob und wie ein Risiko durch unsere Handlungen zu senken ist. Die Bewertung des Ausmaßes eines Nebeneffektes durch Aktivitäten oder Expositionen (Risikomanagement) ist etwas, was wir alle jeden Tag ohne großes Nachdenken tun. Wie wir uns im besonderen Fall festlegen, ist zum großen Teil das Ergebnis fortlaufender Entscheidungen eines Risikomanagements. Diese Entscheidung kann einfach sein, wie das Überqueren der Straße bei roter Ampel oder komplex, wie der Einkauf von Bio-Nahrungsmittel, um die Pestizidexposition zu senken. Viele der Risiken, die mit chemischer Exposition verbunden sind, stellen indirekte oder subtile Effekte auf die Gesundheit dar; mit anderen Worten, Bedingungen, Situationen oder Expositionen einer Substanz, die die Lebensqualität betreffen. Tabelle. 2.2 zeigt einige der Faktoren, die die Bedenken und Ansichten über Gesundheit einer Person beeinflussen können.

Tabelle 2.2.Beeinflussung der Risikozulässigkeit.

Akzeptables Risiko	Weniger akzeptables Risiko
Klarer Nutzen	Unklarer Nutzen
keine Alternativen	Alternativen möglich
Geteiltes Risiko	Risiko betrifft wenige
Freiwilligkeit	Zwang
Individuelle Kontrolle	unkontrollierbar
Bekannt	unbekannt
Geringe Scheu	Hohe Scheu
Betrifft jeden	Betrifft Kinder
Natürlich vorkommend	Künstlich (synthetisch)
Geringe Medienaufmerksamkeit	Hohe Medienaufmerksamkeit
Verstanden	unverstanden
Hohes Vertrauen	Geringes Vertrauen

Risikoanalyse und Risikomanagement spielen eine wichtige Rolle in der öffentlichen Politik. Diese Debatten reichen von der Entwicklung von Umweltverträglichkeitserklärungen für Gebäudestandorte bis zu Diskussionen über die Senkung der Bleikonzentrationen und welche Chemikalien in Lebensmittelzusatzstoffen zugelassen werden können. Fragen der Lebensqualität, wie Asthma oder Gedächtnisstörungen, sind nun als wichtige Faktoren des Risikomanagements anerkannt. Bleiexpositionen während der Kindheit können zum Beispiel in einem gesenkten IQ Wert resultieren, der sich auf den Einzelnen das ganze Leben auswirkt. Ebenso kann Asthma bei Kindern schwerwiegende Auswirkungen auf die Fähigkeit haben, sich auszutoben und Kontakte zu knüpfen.

In der Vergangenheit fand die formale Risikobewertung Anwendung in der Abschätzung des Krebsrisikos und folglich den Tod und damit wurde festgelegt, was akzeptabel war. Typischerweise wird ein Risiko beim Tod von weniger als eins zu 100.000 oder eins zu einer Million als „akzeptabler“ Wert eines Risikos gegenüber einer Chemikalienexposition betrachtet. Zum Vergleich beträgt das Risiko eines Todes durch einen Autounfall eins zu 4.000 und das Risiko vom Blitz getroffen zu werden eins zu 2 Millionen. Mit Vergleichen wie diesen wird manchmal argumentiert, dass das Risiko einer Chemikalienexposition vernachlässigbar ist. Solche Vergleiche können jedoch irreführend sein, wenn die Bedingungen der beiden Risiken sich unterscheiden. Wenn sie zum Beispiel verschiedene Populationen beeinflussen, die aufgrund eines bestimmten ethnischen Hintergrund überproportional ausfallen, kann das Risiko in nicht akzeptabler Weise beurteilt werden. Oder wenn ein Risiko das Resultat einer freiwilligen Wahl ist (Alkoholtrinken) und ein anderes ist es nicht (das Essen von kontaminierten Nahrungsmittel mit Bakterien), kann nicht davon ausgegangen werden, dass jeder dazu bereit ist, dies im gleichen Maße zu akzeptieren.

Die Risikobewertung ist ein komplexer Bereich, der die Anwendung aller Prinzipien der Toxikologie erfordert. Sie wird oft in vier z. T. überlappende Bereiche gegliedert: 1. Gefahrenerkennung, 2. Bewertung der Dosis-Wirkung, 3. Expositionsbeurteilung und Risikobeschreibung. Gefahrenerkennung ist ein Prozess der Erfassung und Auswertung von Informationen Auswirkungen von Substanzen auf die tierische und menschliche Gesundheit und das Wohlbefinden. In den meisten Fällen beinhaltet dies eine genaue Erfassung der Nebeneffekte und den Teil der empfindlichsten Population. Die Auswertung der Dosis-Wirkung beinhaltet die Bewertung der Beziehung zwischen der Dosis und der Schadwirkung. In der Regel wird versucht, die niedrigste Dosis oder Exposition für einen Nebeneffekte zu bestimmen. Die verfügbaren Tierdaten und die Daten von Menschen werden miteinander verglichen. In der folgenden Expositionsbewertung wird die wahrscheinliche Exposition bestimmt, die eine Population ausgesetzt ist. Die wichtigsten Faktoren dabei sind die Dosis, Zeitdauer, Frequenz und die Expositionswege. Der letzte Schritt ist die Risikobeschreibung bei der alle oben genannten Informationen zusammengefügt werden, um den akzeptablen Wert einer Humanexposition zu bestimmen. Vereinfacht ausgedrückt ist das Risiko das Produkt zweier Faktoren: Gefahr und Exposition (d.h. Gefahr x Exposition = Risiko).

Meistens sind in der Risikobewertung nicht alle Schadstoffe bekannt und manchmal ist es schwierig, die Exposition genau zu bestimmen. Die Genauigkeit einer Risikobeurteilung ist nicht besser als die Daten und Annahmen, auf denen sie basiert.

Risikomanagement ist der politische oder soziale Prozess, Entscheidungen, wie Nutzen und Risiken gegenseitig abzuwägen. Risikomanagement befasst sich auch mit der Wahrnehmung des Risikos in der Öffentlichkeit und wie wir dieses Risiko beurteilen und unsere eigene Risikobewertung durchführen. Ein Beispiel aus dem Risikomanagement ist die Entscheidung, Blei aus Benzin zu entfernen. Nach ausgedehnten Forschungen konnte gezeigt werden, dass geringe Bleiexpositionen schädlich auf das sich entwickelnde Nervensystems sind. Es stellte sich heraus, dass der Nutzen der Bleientfernung aus Benzin größer ist als die Kosten. Es wurde ein Programm entwickelt, um Blei schrittweise aus Benzin zu entfernen und neue Autos zu entwickeln, die bleihaltigen Treibstoff nicht benötigen und die alte Fahrzeuge zu ersetzen.

Zusammenfassung

Die Prinzipien der Toxikologie können wie folgt zusammengefasst werden: *Dosis/Wirkung, Risiko = Schaden X Exposition und individuelle Empfindlichkeit*. Viele von uns haben ein hervorragendes intuitives Gespür mit den Prinzipien der Toxikologie aus Erfahrung mit Koffein, Alkohol oder anderen Exposition. Diese Erfahrung bildet eine Grundlage für das formale Verstehen der Toxikologie, die in vielen Fällen anwendbar ist. Wo wir persönliche Entscheidungen treffen, die aufgrund von Dosis-Wirkungen und Risikobetrachtungen gefällt werden. Rund ums Haus müssen wir entscheiden, welche Reinigungsmittel wir verwenden, ob wir Pestizide für unsere Liegewiese oder im Garten benutzen wollen. Als Bürger sind wir auch mit Problemen der Umweltbelastung konfrontiert. Wie viel müssen wir investieren, um die Ausbreitung von Umweltschäden zu begrenzen? Benötigen Kohlekraftwerke ausgetüftelte Filteranlagen, um Quecksilber zu entfernen? Auf welcher Grundlage treffen wir solche Entscheidung? Fortschritte in toxikologischen Wissenschaften und den allgemeinen biologischen Wissenschaften bieten neues Wissen und Verständnis, um diese und andere Entscheidungen zu treffen. Und schließlich hoffe ich, dass Sie, über die Prinzipien der Toxikologie hinaus, die Toxikologie unterhaltsam und informativ finden werden.

Referenzen

Vgl. die Hinweise der jeweiligen Kapitel