



Fachbewilligungen: Modul Toxikologie

Im Folgenden handelt es sich um Rohmaterial, das eine Arbeitsgruppe, in der BAG, BAFU und seco vertreten waren, zusammengestellt hat. Das Dokument ist didaktisch nicht ausgearbeitet. Es soll vielmehr Fachpersonen unterstützen, didaktisch aufbereitetes Unterrichtsmaterial zu erstellen.

A) Erläuterungen zu den Lernzielen „Toxikologie“

1. Exposition

Es soll vermittelt werden, dass

- Chemikalien auf verschiedenen Wegen in den Körper gelangen können;
- die Beschaffenheit (fest, flüssig, gasförmig) und die Applikationsform (versprühen, begasen, streichen, ausstreuen) einer Chemikalie die Relevanz eines Aufnahmeweges mitbestimmt;
- die persönliche Schutzausrüstung massgeblich von der intrinsischen Gefahr, der Beschaffenheit, der Applikationsform und dem Haupt-Aufnahmeweg einer Chemikalie bestimmt wird.

Ziel:

Der Kursteilnehmer kennt nach dem Kurs die 3 Hauptaufnahmewege für Chemikalien und versteht die Art und Relevanz der persönlichen Schutzausrüstung für sein Arbeitsumfeld.

2. Wirkung

Es soll dargelegt werden, dass Chemikalien gefährliche Eigenschaften haben können, die sich unterschiedlich auf die menschliche Gesundheit auswirken. Wichtige Faktoren, die die Wirkung beeinflussen sollen praxisbezogen dargelegt werden. Dazu gehören:

- **Wirkungsort:**
 - **Lokale Wirkung:** Definition mit Beispielen, z.B. Ätz- und Reizwirkungen von Säuren und Laugen nach direktem Haut- und Augenkontakt, Reizungen der Atemwege nach Inhalation reizender Gase oder Aerosole.
 - **Systemische Wirkung:** Stoffe, die in den Körper gelangen, können resorbiert und über den Blutkreis im ganzen Körper verteilt werden. Auf diesem Wege gelangen sie zu inneren Organen, wo sie eine schädigende Wirkung haben können. Folgende Stichworte sollen in diesem Zusammenhang erklärt werden:

- **Resorption:** Die Aufnahme in den Körper, resp. in den Blutkreislauf als Voraussetzung für eine systemische Wirkung. Der Körper hat natürliche Barrieren, die in Abhängigkeit der Eigenschaften eines Fremdstoffes eine Aufnahme mehr oder weniger ermöglichen oder verhindern. Eine Resorption kann über die Haut, über die Lunge, über die Schleimhäute, über den Magen-Darm Trakt und sogar über die Augen erfolgen.
- **Metabolismus/Ausscheidung:** Der Körper versucht Fremdstoffe die resorbiert wurden wieder auszuschleiden. In den meisten Fällen müssen die Fremdstoffe dafür erst in Stoffwechselprozessen umgewandelt (metabolisiert) werden, damit sie über den Stuhl, den Urin, aber auch durch die Atemluft wieder ausgeschieden werden können. Die Stoffwechselprozesse im Menschen können sich von denjenigen in Tieren unterscheiden. Daher lassen sich Wirkungen die man im Tierversuch beobachtet, nicht vollständig auf den Menschen übertragen.
- **Allergische Wirkung:** Allergien stehen zwischen den rein lokalen und den systemischen Wirkungen. So kann beispielsweise ein einmaliger lokaler Kontakt mit einer allergenen Substanz unbemerkt eine Allergie (Sensibilisierung) auslösen, ohne dass es zu unmittelbaren lokalen Hautreaktionen kommt. Erst bei späterem, wiederholtem Kontakt mit der Substanz und das meist schon bei sehr viel geringerer Konzentration als beim Erstkontakt, wird die erworbene Allergie durch eine heftige allergische Hautreaktion sichtbar ausgelöst, die oftmals einen weiteren beruflichen Umgang mit der Substanz verunmöglicht. Neben Substanzen die Hautallergien auslösen können, gibt es auch Substanzen die Allergien über die Atemwege auslösen können (z.B. Asthma). Da eine erworbene Allergie meist das ganze Leben lang erhalten bleibt, ist beim Umgang mit allergenen (sensibilisierenden) Substanzen von Anfang an jeglicher Haut- und/oder Kontakt über die Atemwege zu vermeiden, um so eine Sensibilisierung zu vermeiden.
- **Wirkungsweise:**
 - **Reversibel vs. Irreversibel:** Definition und Beispiele, z.B. irreversible Schädigung nach einer schweren Haut-, und oder Augenverätzung, reversible oder irreversible Organschädigungen nach systemischer Wirkung.
 - **Akut vs. Chronisch:**
 - **Akut:** Definition und Beispiele, z.B. unmittelbare Reiz- und Ätzwirkungen nach Haut und Augenkontakt; Übelkeit, Erbrechen, Ohnmacht bis hin zu Atemstillstand mit Todesfolge nach oraler Aufnahme oder Einatmen eines gasförmigen Stoffes.
 - **Chronisch:** Definition und Beispiele. In der Regel Konzentrationen, die zu keinen akuten Wirkungen führen und somit die regelmässige Aufnahme einer Chemikalie unbemerkt erfolgen kann. Im Vordergrund stehen Chemikalien, die krebserzeugend (**kanzerogen**), erbgutverändernd (**mutagen**) oder forpflanzungsgefährdend (**reproduktionstoxisch**) sind (**KMR-Chemikalien**). Im Extremfall tritt eine Schädigung erst viele Jahre später zum Vorschein (Beispielsweise Asbest mit einer Latenzzeit von bis über 30 Jahren).

3. Dosis-Wirkungsprinzip

Mit dem Dosis-Wirkungsprinzip soll ein grundlegendes Verständnis für die Wechselbeziehung zwischen der Dosis einer Chemikalie und der schädlichen Wirkung auf einen Organismus vermittelt werden. Dies umfasst die 4 Bereiche:

1. Dosis im Bereich ohne Wirkung
2. Dosis im Bereich ohne schädliche Wirkung (für Pharmazeutika beispielsweise Bereich der heilenden Wirkung)
3. Dosis im Bereich der schädlichen Wirkung.
4. Dosis im Bereich der tödlichen Wirkung.

Es soll verständlich gemacht werden, dass die Wirkkurve unterschiedlich steil sein kann, der Bereich von keiner Wirkung bis zur tödlichen Wirkung also sehr eng, d.h. über einen kleinen Konzentrationsbereich erfolgen kann.

B) Grundlagen der Toxikologie

1. Geschichte und Definitionen

Toxikologie ist die Wissenschaft, die sich mit der schädlichen Wirkung von Stoffen auf die Gesundheit beschäftigt. Der Begriff "Toxikologie" setzt sich zusammen aus den griechischen Worten "toxicon" (Gift) und "logos" (Lehre). Im Altertum beinhaltete die Lehre der Toxikologie vor allem die Wirkung von pflanzlichen Stoffen auf den menschlichen Organismus. Arzneimittel waren zum grossen Teil pflanzliche Stoffe, die als Abführmittel, Brechmittel, Narkotika etc. eingesetzt wurden. Das Gebiet der toxikologischen Wissenschaft hat sich seither stark ausgedehnt und umfasst heute die vier Sparten Lebensmitteltoxikologie, Gewerbetoxikologie, Umwelttoxikologie und klinische Toxikologie. Neue toxikologische Erkenntnisse haben oft eine grosse und sofortige öffentliche Resonanz. Zur Zeit ist die Furcht vor Schädigungen der Gesundheit und Umwelt durch Chemikalien ein viel diskutiertes Thema.

Stoffe welche die natürlichen Körperfunktionen stören und damit gesundheitliche Schäden hervorrufen können werden gemeinhin als Gifte bezeichnet. Bereits Paracelsus (1493-1541) hat erkannt, dass der Begriff "Gift" relativ ist: "Kein Ding an sich ist Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding Gift ist (dosis sola facit venenum)". Ob und in welcher Weise ein Stoff eine Giftwirkung zeigt, hängt also in starkem Mass davon ab, wie hoch die aufgenommene Menge, bzw. Konzentration war. Eine zu hohe Zufuhr von allgemein als "ungiftig" erachteten, natürlichen Stoffen (z.B. Kochsalz) kann ebenso wie die Aufnahme kleiner Mengen "giftiger", natürlicher Stoffe (z.B. bestimmte Pilze, Pflanzen) oder synthetischer Stoffe, so genannter Xenobiotika, zu gesundheitlichen Schäden führen.

2. Wirkungsbeeinflussende Faktoren

2.1 Exposition gegenüber Stoffen

Die Menge, resp. Konzentration und die Dauer der Exposition gegenüber einem Stoff beeinflussen dessen Wirkung im Organismus am stärksten. Aber auch der Weg, auf welchem ein Stoff in den Körper und in den Blutkreislauf gelangt, beeinflusst die Wirkung. Vier Hauptexpositionen und damit Aufnahmewege von Stoffen sind von Bedeutung:

Exposition der Lunge durch die Atmung (Inhalation), Exposition der Haut (perkutane, transdermale Aufnahme), Exposition des Verdauungstraktes durch Aufnahme über den Mund (oral) und Exposition des ungeborenen Lebewesens durch Transfer von Stoffen über die Plazenta.

2.1.1. Exposition durch Einatmen (Inhalation)

Durch die regelmässige Atmung ist jedermann gegenüber Umwelttoxinen und/oder gewerblichen Stoffen exponiert. Bei ca. 12 Atemzügen pro Minute und einem Luftvolumen von ca. 500 ml ergibt sich ein Minutenvolumen von etwa 6 Litern. Bei einem normalen Arbeitstag von 8 Std. kann dies 2800 Liter eingeatmete Luft ergeben; bei körperlich schwerer Arbeit ist ein Volumen von 10m³ Luft pro Arbeitstag möglich. Für eine erwachsene Person wird mit 20m³ pro 24 Std. gerechnet.

Inhaliert werden können Gase und Dämpfe wie z.B. organische Lösungsmittel (Toluol, Methyläthylketon, Alkohol), Aerosole von Schneide- oder Bohrölen in der Metallbearbeitung, Aerosole von Farbsprays und Stäube oder Rauch (in der Luft schwebende feste Partikel).

Die eingeatmete Luft passiert die Nasen- oder Mundhöhle, den Kehlkopfbereich, die Luftröhre, die Bronchien und gelangt schliesslich in die Bronchiolen und Alveolen der Lunge. Gelangen Stoffe bis in die feinsten Kapillaren der Alveolen, so werden sie allgemein rasch aufgenommen (Gas-Blutaustausch) und über das Blut im Körper verteilt. Abhängig von der Partikelgrösse wird ein Teil des eingeatmeten Stoffes bereits in den oberen Luftwegen deponiert. Durch die Bewegung der Flimmerhaare in den Bronchien werden die Partikel wieder nach oben befördert und durch Husten ausgeschieden oder durch Schlucken in den Verdauungstrakt aufgenommen. Deponierte Partikel können abhängig von ihrer Zusammensetzung aufgelöst und resorbiert werden. Sehr schwer lösliche Partikel können unter Umständen sehr lange im Lungengewebe liegen bleiben (Staublunge, Raucherlunge), was zu einer starken Schädigung des Lungengewebes führen kann.

2.1.2. Exposition über die Haut

Eine Besonderheit der Haut im Vergleich zu den meisten anderen Organen ist ihr direkter Kontakt mit der Umwelt. Sie stellt daher die wesentliche Barriere zwischen Organismus und Umwelt dar. Die perkutane Aufnahme von Stoffen hängt, unter anderem, von der Molekülgrösse ab. Im Rahmen von Untersuchungen über Kontaktallergene und über die transdermale Applikation von Arzneimitteln wurde beobachtet, dass vor allem niedermolekulare Stoffe die Haut durchdringen. Grosse Moleküle wie z.B. Peptide und Proteine können die gesunde Haut kaum penetrieren. Auch die Löslichkeit eines Stoffes spielt bei der transdermalen Resorption eine Rolle. Wasserlösliche Stoffe penetrieren weniger durch die Haut als fettlösliche Stoffe. Ein gebräuchliches Mass für die Fettlöslichkeit eines Stoffes ist der Verteilungskoeffizient zwischen Octanol und Wasser. Stoffe mit einem hohen Koeffizienten, d.h. guter Löslichkeit in Octanol (z.B. Benzol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Nikotin), werden besser durch die Haut aufgenommen als Stoffe mit einem niedrigen Koeffizienten, d.h. besserer Wasserlöslichkeit.

Stoffe, welche auf die Haut gelangen, werden in den äussersten Schichten der Epidermis festgehalten. Zum Teil werden sie mit der natürlichen Schuppenbildung wieder abgestossen und üben keine schädigende Wirkung auf den Organismus aus. Sie können aber auch langsam an die unter der Epidermis liegende, durchblutete Dermis (Lederhaut) abgegeben werden. Eine Verteilung im ganzen Körper nach Exposition auf die Haut findet also erst statt, wenn der Stoff die gesamte Epidermis passiert hat und von den Blutgefässen in der Dermis aufgenommen worden ist.

Ist die Barriere der Haut durch Säuren oder Laugen geschädigt (Verätzung) oder ist die Haut verletzt (Schnitte, Ulcera, Verbrennungen), so können sowohl grössere Moleküle aufgenommen werden, als auch der resorbierte Anteil eines niedermolekularen Stoffs stark erhöht sein.

2.1.3 Exposition über den Verdauungstrakt

Die Aufnahme von toxischen Stoffen in den Organismus erfolgt bei der oralen Exposition über das direkte Verschlucken. Stoffe können über Nahrungsmittel oder versehentlich, über verschmutzte Hände, Ansaugen von Flüssigkeiten mit Pipetten, etc. aufgenommen werden. Die orale Aufnahme ist in der Regel für die gewerbliche Exposition von kleiner Bedeutung.

Eine erste Resorption von Stoffen (z.B. Alkohol) kann bereits durch die Mundschleimhäute und im Magen erfolgen. Der wichtigste Resorptionsbereich befindet sich jedoch im Dünndarm, wo die Darmoberfläche durch die vielen Ausstülpungen (Mikrovilli) stark vergrößert ist.

Eine Besonderheit der oralen Aufnahme von Stoffen ist, dass sie nach der Darmpassage nicht direkt über das Blut im Organismus verteilt, sondern zuerst in die Leber transportiert werden. Die Leber ist das wichtigste metabolisierende Organ und kann Stoffe vor der Verteilung im Organismus durch das Blut umwandeln. Die Umwandlungsprodukte (Metabolite) können eine weniger toxische oder eine stärker toxische Eigenschaft als der Ursprungsstoff besitzen. Dies bedeutet, dass ein Stoff im Organismus je nach Aufnahmeweg (oral, inhalativ oder perkutan) verschiedene Metabolite bilden und damit verschiedene Wirkungen zeigen kann. Die Zusammensetzung der Nahrung, der Füllzustand und die Art des Inhaltes des Magen-Darm-Trakts können auf die Menge des absorbierten Stoffes ebenfalls einen Einfluss haben.

2.1.4 Exposition über die Plazenta

Stoffe, welche über die Haut, die Lunge oder über Darm und Leber in die Blutbahn gelangt sind, können auch Föten im Mutterleib erreichen. Besonders empfindlich sind Föten im ersten Trimester der Trächtigkeit resp. Schwangerschaft. Schädigungen der Entwicklung durch Fremdstoffe sind vor allem während dieser kritischen Periode zu erwarten. Weitere Informationen werden im Abschnitt Prüfmodelle gegeben.

2.2 Physikalisch-chemische Eigenschaften

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften eines Stoffes, wie z.B. Aggregatzustand (fest, flüssig oder gasförmig), Löslichkeit (Wasser oder Fett), Säuren- oder Basengehalt (hoher oder tiefer pH), die Stabilität und die Bindungseigenschaften an gewisse Organe, spielen eine Rolle für die toxische Wirkung eines Stoffes.

2.3 Individuelle Faktoren

Viele grundlegende Stoffwechselprozesse laufen bei Mensch und Tier ähnlich ab. Dies ermöglicht, mit Hilfe von Tierdaten, Aussagen über die toxische Wirkung eines bestimmten Stoffes im Menschen zu machen. Es gibt aber auch speziesspezifische Stoffwechselunterschiede, die die Wirkungsweise beeinflussen können. Daher lassen sich Erkenntnisse aus Tierversuchen nicht immer auf den Menschen übertragen. Gewisse Weichmacher beispielsweise, die in Ratten und Mäusen Lebertumore induzieren können, zeigen diesen Befund im Menschen nicht. Man weiss heute, dass nagetierspezifische Stoffwechselprozesse hierfür verantwortlich sind.

Solche speziesspezifische Wirkunterschiede werden auch gezielt, beispielsweise in der Schädlingsbekämpfung eingesetzt. So können Bekämpfungsmittel mit einer möglichst selektiven Giftwirkung für den zu bekämpfenden Schädling entwickelt werden.

Pflanzenschutzmittel sollen einen Schädling bekämpfen, jedoch nicht schädlich für die Pflanze sein. Trotz dieser Selektivität zeigen viele dieser für den Schädling besonders giftigen Mittel, auch im Menschen noch eine gewisse Aktivität und können, wenn er ungeschützt mit ihnen in Kontakt kommt, unerwünschte, schädliche Wirkungen auslösen.

Auch Menschen können auf bestimmte Stoffe unterschiedlich empfindlich reagieren. Dabei sind Alter, Grösse, Gewicht und die individuelle Disposition von Bedeutung. So zeigen beispielsweise eine Reihe von Phosphorsäureestern, die zur Schädlingsbekämpfung eingesetzt werden, geschlechtsbedingte Toxizitätsunterschiede. Eine der wichtigen Aufgaben in der Zukunft wird sein, besondere individuelle Empfindlichkeiten bei menschlichen Risikopopulationen zu erkennen und zu berücksichtigen.

3. Toxizität

3.1 Lokale Reaktionen

Bei der gewerblichen Exposition gegenüber Stoffen (meist Chemikalien), spielen lokale Effekte eine wichtige Rolle. Im Vordergrund stehen die direkten, reizenden und ätzenden Wirkungen von Stoffen auf Haut, Auge und obere Luftwege. Charakteristisch für Reizungen ist, dass sie sehr rasch nach Exposition auftreten, dass sie in der Regel auf die Expositionsfläche beschränkt bleiben und dass sie klar konzentrationsabhängig sind. Je höher die Konzentration desto stärker die reizende Wirkung.

Reizungen oder Irritationen der Haut können auf eine leichte Rötung beschränkt sein und ohne bleibenden Schaden abheilen. In schwereren Fällen können sie aber auch zu Blasen und/oder lokalem Gewebetod (Nekrosen) führen. Eine Heilung erfolgt in diesen Fällen nur mit dem Verbleib von Narben. Falls im Tierversuch bei Aufbringung auf die gesunde, intakte Haut, bei mindestens einem Tier die Zerstörung der Haut in ihrer gesamten Dicke hervorgerufen wird oder wenn dieses Resultat vorausgesagt werden kann, so wird der Stoff als "ätzend" gekennzeichnet. Expositionen am Auge können zu Rötungen und Schwellungen der Augenlider, zu Effekten auf die Iris oder zu Trübungen der Cornea führen. Effekte auf die Augenlider sind meist reversibel, Trübungen der Cornea können zu bleibenden Sehbehinderungen oder zu gänzlicher Erblindung führen. Grobe Stäube oder Rauch können zu Reizungen der oberen Luftwege führen. Bei Feinstaub, der bis tief in die Lungen gelangt, können Reizungen bis in die Alveolen erfolgen. Husten, erschwertes Atmen bis zur Atemnot kann auftreten. Bei chronischen, schwachen Reizungen der Atemorgane kann es auch zu Überempfindlichkeit des gesamten Atemtrakts kommen, z.B. gegen kalte Luft, ohne dass die Exposition gegenüber dem primären Stoff noch besteht. Solche persistierende Wirkungen können zu permanenter Arbeitsunfähigkeit führen und sind deshalb auch aus versicherungstechnischen Gründen von grosser Bedeutung

3.2 Systemische Wirkungen

Gelangen Stoffe über die Haut, die Lunge oder nach Verschlucken in den Blutkreislauf und werden so an ihren Wirkungsort (z.B. innere Organe) gebracht, so spricht man von systemischer Wirkung. Die am häufigsten betroffenen Organe bei systemischer Wirkung sind die Leber als metabolisierendes Organ und die Niere als Ausscheidungsorgan. Schädigungen können jedoch in praktisch jedem anderen Organ auch vorkommen.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Applikation wird die Zielorgantoxizität abgeklärt. Als Beispiel sind einige Zielorgantoxizitäten aufgeführt:

Leber	Tetrachlorkohlenstoff, Phenole, PVC
Lunge	Phosgen, Asbest, Dieselruss, Ozon
Immunsystem	Organozinnverbindungen
Herz	Digitalisglykoside
Niere	Cadmiumsalze, Phenole
Nervensystem	Acrylamide

Je nach betroffenem Organ und Reversibilität der Effekte ist die Störung der normalen physiologischen Mechanismen von kleinerer oder grösserer Bedeutung

3.3 Allergien

Hautreaktionen vom allergischen Typ, ausgelöst durch sensibilisierende Stoffe, stehen zwischen den rein lokalen und den systemischen Wirkungen. Bei lokaler Exposition kann ein Stoff, unabhängig von seiner lokalen Verträglichkeit, vom immunologischen System in der Epidermis als fremd bewertet werden. Diese Information wird über das Immunsystem an die nächstgelegenen Lymphknoten weitergeleitet und von da über spezifische Gedächtniszellen im ganzen Organismus verteilt. Die Entstehung einer Kontaktallergie ist nur bedingt konzentrationsabhängig. Das Auslösen einer allergischen Reaktion nach wiederholtem Kontakt mit der gleichen Substanz ist praktisch konzentrationsunabhängig. Kleinste Spuren der Substanz können eine Reaktion auslösen und, im Gegensatz zu der Reizung, kann die Reaktion über die reine Expositionsfläche hinausgehen. Eine einmal erworbene Allergie bleibt das ganze Leben erhalten. Die Intensität kann jedoch im Alter abnehmen. Stoffe mit kontaktallergischem (sensibilisierendem) Potential kommen in verschiedenen Bereichen vor. Beispiele sind: pflanzliche Stoffe, Ausgangsprodukte von Kunststoffen (Monomere), Metalle (Nickel, Chrom), Konservierungsmittel in Kosmetika, Anstrichfarben oder Industrieöle etc.

Eine besondere Form von Irritationen und Kontaktallergie sind die Photoirritation und Photoallergie. Sie können nur entstehen, wenn die Haut gleichzeitig gegen Stoff und Sonnenlicht exponiert ist.

4. Modelle der Abklärung toxischer Wirkungen

Tierexperimentelle Modelle tragen den verschiedenen Expositionsmöglichkeiten Rechnung und decken sowohl die Abklärungen von lokalen Verträglichkeiten als auch mögliche systemische Wirkungen ab. Die wichtigsten Tiermodelle zur Abklärung möglicher toxischer Wirkungen von Industriechemikalien sind weltweit standardisiert und als Methodensammlung z.B. von der OECD (Organization for Economic Co-Operation and Development) publiziert worden. In einem laufenden Prozess werden die Richtlinien neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen angepasst. Versuchstierfreie Modelle sind, mit Ausnahme von Mutagenitätstests und Modellsystemen für Hautreizwirkungen, noch praktisch keine in den standardisierten Methodensammlungen integriert. Sie gewinnen aber für die Vorprüfung von Stoffen und für die Abklärung von Wirkmechanismen immer mehr an Bedeutung.

Mit akuten Versuchen (einmalige Applikation) sollen mögliche Effekte nach kurzer Exposition simuliert werden, etwa bei irrtümlicher Einnahme oder anderen Unfällen. Eine akute, einmalige Exposition kann zu irreversiblen Schäden führen, z.B. Hirnstörungen durch Kohlenmonoxid. Die Dosierungen werden im Tierversuch meist so gewählt, dass auch Todesfälle eintreten können. Es wird jedoch nicht mehr verlangt, die genaue Dosierung zu ermitteln, bei welcher 50% der Tiere sterben (LD_{50}). Akute Versuche können auch eine wichtige Grundlage für die Dosisselektion für Versuche mit wiederholter Applikation bieten.

Subakute oder subchronische, sowie chronische Versuche (mehrmalige Applikation) werden für die Abklärung von Effekten mit eher langsamem Eintritt durchgeführt. Tägliche Applikationen über 14 Tage bis 3 Monate werden durchgeführt. Es soll festgestellt werden, ob vielfach wiederholte Stoffexpositionen im Niedrigdosisbereich, Schädigungen verursachen, die mit einer einmaligen Exposition in identischer Dosierung nur schwach oder gar nicht bemerkbar wären. Die Dosierungen werden in der Regel so gewählt, dass mit der höchsten Dosis schädliche Wirkungen entstehen und dass in der untersten Dosierung keine Effekte mehr auftreten. Je nach Studienlänge werden verschiedene, mögliche Zielorgantoxizitäten untersucht, z.B. Blutanalysen, Urinuntersuchungen, Augenuntersuchungen, Pathologie bei Sektion der Tiere und Histopathologie der wichtigsten Organe.

Bei der chronischen Verabreichung von Stoffen können andere Wirkmechanismen in den Vordergrund treten, als bei Verabreichung einer einmaligen grösseren Dosis. Beispielsweise führt Benzol nach einer einmaligen grossen Dosis vor allem zu einer Narkose, die unter Umständen tödlich ausgehen kann. Häufig wiederholte kleine Dosen bewirken dagegen eine schwere, chronische Knochenmarkschädigung – ein völlig anderes Krankheitsbild. Immer noch befinden sich eine grosse Anzahl „Altstoffe“ (d.h. Chemikalien, die bereits vor 1981 verwendet wurden) auf dem Markt, die v.a. im Hinblick auf ihre chronische Toxizität ungenügend geprüft sind. Internationale „Altstoffprogramme“ (EU, OECD) holen diese Abklärungen in sehr aufwendigen und kostspieligen Programmen nun nach.

In der genetischen Toxikologie werden Effekte auf das Erbgut untersucht. Um die Mutagenität eines Stoffes zu prüfen, werden Bakterien und Kulturen von tierischen und menschlichen Zellen dem betreffenden Stoff exponiert und Veränderungen an einzelnen Genen oder Chromosomen untersucht. Durch Fremdstoffe verursachte Veränderungen im Genom von Knochenmarkszellen werden auch in der Maus oder Ratte studiert. Die Abklärung von krebserzeugenden Potenzen von Chemikalien (Kanzergenitätsstudien) hingegen benötigen eine „lebenslange“ Behandlung der Versuchstiere; z.B. 18 Monate bei Mäusen, resp. 24 Monate bei Ratten. Der zu prüfende Fremdstoff wird oft ins Futter gemischt, um die ungewollten Exposition des Menschen am Besten zu simulieren

Weiter stehen Modelle zur Untersuchung von Effekten auf die weibliche, bzw. männliche Fruchtbarkeit und auf den Embryo zur Verfügung (Teratologie). Die toxische Wirkung von Stoffen auf die Entwicklung von Embryo und Fötus wird in Ratten und Kaninchen untersucht. Dabei werden die Muttertiere über einen bestimmten Zeitraum ihrer Trächtigkeit behandelt. Substanzen können direkte toxische Effekte auf die Föten induzieren oder deren Entwicklung stören und so zu Missbildungen führen (z.B. durch Verlangsamung der Entwicklung, Störung des Knochenbaus etc.). Der Einfluss auf die Fruchtbarkeit bei Männchen und Weibchen, sowie das Verhalten der Jungtiere wird in aufwendigen Mehrgenerationenversuchen untersucht.

5. Risikoabschätzung und Prävention

Die Vermeidung der Exposition gegenüber schädlichen Stoffen ist sicher der beste Schutz. Ist dies nicht möglich, sind Massnahmen zu treffen, um die Exposition wenigstens so klein wie möglich zu halten. Dies ist auf verschiedenen Ebenen möglich:

- Physikalisch-chemischer Zustand des Stoffes: Das Einatmen von Stäuben ist wesentlich geringer, wenn der Stoff in grober, körniger Form vorliegt und nicht als feines Pulver (vermehrte Staubbildung). Beim Umgang mit flüchtigen Stoffen sollte auf die Verarbeitungstemperatur geachtet werden. Mit steigender Temperatur erhöhen sich der Dampfdruck und die Konzentration des Stoffes pro m³. Die Exposition wird damit erhöht.

- Arbeitsplatz: Die Arbeitsplätze sollten sauber sein. Nahrungsmittel dürfen, um Kontaminationen und/oder Verwechslungen zu vermeiden, nicht am Arbeitsplatz eingenommen werden. Arbeiten mit Staubentwicklung oder mit Gasen in geschlossenen Räumen sollten nur bei adäquater
- Ventilation durchgeführt werden. Der Luftzug muss vom Arbeiter weg erfolgen. Der Abzug der Ventilation ist den verwendeten Stoffen entsprechend zu platzieren; z.B. am Boden bei schweren Dämpfen, über Tischen oder an der Decke. Expositionen gegen Lösungsmittel sollten möglichst vermieden werden. Wichtig ist auch die sorgfältige Lagerung von Chemikalien; z.B. in gut geschlossenen Gebinden, sortiert nach Temperaturvorschriften, getrennt von Lebensmitteln und/oder Arzneimitteln.
- Persönlicher Schutz: Das Tragen von Schutzbrille, Schutzkleidern und Handschuhen kann wesentlich vor Expositionen gegenüber Chemikalien schützen; z.B. können Spritzer von Flüssigkeiten in die Augen oder auf die Haut gut vermieden werden. Schutzkleider und Handschuhe sollten oft gewechselt werden, um Kontamination über verschmutzte Kleider zu vermeiden. Handschuhmaterialien können gegenüber bestimmten Substanzen durchlässig sein, weshalb die Auswahl des Handschuhstyps sehr wichtig ist. Können Stoffe durch ungeeignete Handschuhe eindringen, besteht eine erhöhte Gefahr für Hautreaktionen und Allergiebildung, da der Handschuh wie ein geschlossener Verband die Hautpenetration des Stoffes fördern kann. Die sorgfältige Reinigung der exponierten Körperteile am Ende eines Arbeitsprozesses ist wichtig, um die transdermale Aufnahme von langsam eindringenden Stoffen zu vermeiden. Zu häufiges Waschen der Hände kann aber auch zu einer "Schädigung" des natürlichen Hautschutzes führen. Die Behandlung mit einer Hautschutzsalbe am Ende der Arbeit hilft den natürlichen Schutz rascher wieder aufzubauen. Das Benutzen von Schutzsalben vor Arbeitsbeginn gewährleistet meistens keinen genügenden Schutz.
- Sicherheitsdatenblatt: Dem beruflichen und gewerblichen Verwender von gefährlichen Stoffen und Zubereitungen muss ein Sicherheitsdatenblatt abgegeben werden. Dieses Datenblatt enthält neben Hinweisen zur Toxikologie weitreichende Angaben zu verschiedenen Aspekten der Sicherheit, z.B. Entzündungsgefahr und Brandbekämpfung, persönliche Schutzmassnahmen und Hinweise für Erste Hilfe, MAK (Maximaler Arbeitsplatz-Konzentration)-Wert, Entsorgung, Transport und Oekologie.

MAK-Werte werden meist in ppm (parts per million) oder mg/m^3 definiert. Unter Einhaltung der im MAK-Wert definierten Konzentration sollte die Exposition gegen den spezifischen Stoff während eines 8-Stunden Arbeitstages zu keinen Schädigungen führen. Meist wird ein Durchschnittswert über den Tag errechnet und mit dem definierten MAK-Wert verglichen. Bei Stoffen, bei denen eine kurzfristige Überschreitung des MAK-Wertes zu gesundheitlichen Störungen führen könnte (z.B. Isocyanate), wird neben dem MAK-Wert auch ein maximaler Kurzzeitwert errechnet. Dieser darf während der ganzen Arbeitszeit nie überschritten werden. Die in der Schweiz geltenden MAK-Werte werden von der SUVA publiziert.

6. Glossar

Aerosol	Suspension von festen oder flüssigen Partikeln in Gasen (z.B. Luft), die so klein sind, dass sie in der Luft schweben können
ätzend	Gefährlichkeitsmerkmal nach Giftgesetz: Der Stoff zerstört im Kaninchen, nach 30 Minuten dauernder Berührung mit der Haut in einer Menge von 0.5 ml oder 0.5 g, innerhalb von 7 Tagen das Gewebe (Nekrose)
Allergie	Überempfindlichkeitsreaktion, die mit der Immunabwehr (Antikörperbildung) zusammenhängt
Alveole	Lungenbläschen, Endungen der feinsten Bronchienverästelungen
Applikation	Anwendung und/oder Zuführung von Stoffen
Chromosom	Erbgut tragendes, fadenförmiges Gebilde, das in artspezifischer Anzahl in jedem Zellkern vorhanden ist
Cornea	Hornhaut des Auges
Exposition	Intensität der äusseren Bedingungen, denen ein Organismus ausgesetzt ist
Genom	Chromosomensatz einer Zelle, stellt deren Erbgut dar
Inhalation	Einatmung durch Nase oder Mund
Kontaktallergen	Stoff, der nach mehrmaliger Berührung zu allergischen Reaktionen (oft Ekzeme) führen kann
LD ₅₀	Dosis eines Stoffes, die im Tierversuch 50% der Tiere tötet
MAK-Wert	maximale Arbeitsplatzkonzentration, meist in "parts per million" = ppm = cm ³ Gas/m ³ Luft oder mg Stoff/m ³ Luft
Metabolismus	Stoffwechsel
Metabolische Reaktion	Umwandlung, Veränderung von Fremdstoffen, die darauf abzielt, die Wasserlöslichkeit der Fremdstoffe zu erhöhen
Molekül	kleinste Einheit eines Stoffes, die noch die charakteristischen Eigenschaften des Stoffes aufweist
Mutagenität	Fähigkeit eines Stoffes, das Erbgut (Chromosomen) zu verändern
Narkotikum	Betäubungsmittel, Rauschmittel
Nekrose	örtlicher Gewebstod, Absterben von Zellen als Reaktion auf bestimmte Stoffeinwirkungen
perkutan	durch die Haut hindurch
reizend	Gefährlichkeitsmerkmal nach Giftgesetz: Der Stoff ruft am Kaninchen, nach 30 Minuten dauernder Berührung mit der Haut in einer Menge von 0.5 ml oder 0.5 g, innerhalb von drei Tagen Entzündungen hervor
Resorption	Aufnahme flüssiger oder gelöster Stoffe in die Blutbahn
Sensibilisierung	angeborene oder erworbene Fähigkeit des Organismus zur Antikörperbildung gegen einen bestimmten Stoff
Stoffe	Natürliche oder durch ein Produktionsverfahren hergestellte chemische Elemente und deren Verbindungen.
teratogen	Missbildungen des Embryo/Fötus bewirkend
transdermal	durch die Haut hindurch
Xenobiotika	Fremdstoffe, natürlicherweise nicht vorkommende Stoffe
Zubereitungen	Gemenge, Gemische und Lösungen, die aus zwei oder mehreren Stoffen bestehen.

7. Literaturgrundlagen

Hans Marquardt, Siegfried G. Schäfer, Lehrbuch der Toxikologie, Wissenschaftliche Verlagsges (Januar 2004)

Gerhard Eisenbrand, Manfred Metzler, Frank J. Hennecke, Toxikologie für Naturwissenschaftler und Mediziner: Stoffe, Mechanismen, Prüfverfahren; Wiley-VCD, Dritte Auflage (2005)

Wolfgang Dekant, Spiros Vamvakas, Hannelore Popa-Henning, Hannelore Popa-Henning, Toxikologie; Elsevier, 2.Auflage 2005

Reichl FX, Taschenatlas der Toxikologie. Thieme Verlag, 1997

OECD, OECD guidelines for testing of chemicals, Paris 1993

WHO, Users' manual for the IPCS health and safety guides. WHO, Geneva 1996