

Contents

[Vorwort](#)

[Autorenverzeichnis](#)

[1 Einführung in die Toxikologie](#)

[1.1 Historie](#)

[1.2 Definitionen](#)

[1.3 Toxikologie heute](#)

[1.4 Stoffklassen](#)

[1.5 Entwicklung der molekularen Toxikologie](#)

[1.6 In-vitro-Toxikologie](#)

[1.7 Literatur](#)

[2 Toxikokinetik](#)

[2.1 Einleitung](#)

[2.2 Toxikokinetik im regulatorischen Umfeld](#)

[2.3 Präklinische Studien und Toxikokinetik](#)

[2.4 Neue Herausforderungen in der Toxikokinetik](#)

[2.5 Schlussbetrachtungen](#)

[2.6 Zusammenfassung](#)

[2.7 Fragen zur Selbstkontrolle](#)

[2.8 Literatur](#)

[3 Fremdstoffmetabolismus](#)

[3.1 Einleitung](#)

- 3.2 Chemische Reaktionen der Phase I**
- 3.3 Chemische Reaktionen der Phase II**
- 3.4 Zusammenfassung**
- 3.5 Fragen zur Selbstkontrolle (Exercises)**
- 3.6 Literatur**

4 Toxikodynamik

- 4.1 Dosis-Wirkungsbeziehungen**
- 4.2 Wirkmechanismen**
- 4.3 Zusammenfassung**
- 4.4 Fragen zur Selbstkontrolle**
- 4.5 Liste der Substanzen**
- 4.6 Literatur**
- 4.7 Weiterführende Literatur**

5 Toxikologie der Organe und Organsysteme

- 5.1 Leber**
- 5.2 Niere**
- 5.3 Respirationstrakt**
- 5.4 Blut und blutbildende Organe**
- 5.5 Nervensystem**
- 5.6 Immunsystem**
- 5.7 Zusammenfassung**
- 5.8 Fragen zur Selbstkontrolle**
- 5.9 Literatur**
- 5.10 Weiterführende Literatur**

6 Gentoxizität und chemische Kanzerogenese

6.1 Einleitung

6.2 Kanzerogenese

6.3 Chemische Kanzerogene

6.4 Substanzinduzierte DNA-Veränderungen und DNA-Reparatur

6.5 Testsysteme in vitro und in vivo

6.6 Aktuelle Aspekte der Mutationsprüfung

6.7 Zusammenfassung

6.8 Fragen zur Selbstkontrolle

6.9 Literatur

7 Reproduktionstoxizität

7.1 Einleitung

7.2 Normale prä- und postnatale Entwicklung des Säugetierorganismus

7.3 Störungen der Fertilität

7.4 Störungen der Entwicklung

7.5 Tierexperimentelle Studien

7.6 Mögliche Nachteile der Routineprotokolle

7.7 Funktionelle Defekte

7.8 In-vitro-Methoden

7.9 Toxikokinetische Aspekte

7.10 Zusammenfassung

7.11 Fragen zur Selbstkontrolle

7.12 Literatur

8 Epidemiologie und molekulare Epidemiologie

8.1 Einleitung

8.2 Beschreibende und vergleichende Maßzahlen

8.3 Studientypen

8.4 Kausalität in der Epidemiologie

8.5 Quellen für Unsicherheit und Verzerrungen in epidemiologischen Studien

8.6 Ausblick: Molekulare Epidemiologie

8.7 Zusammenfassung

8.8 Fragen zur Selbstkontrolle

8.9 Literatur

8.10 Weiterführende Literatur

9 Dosis und Wirkung, „risk assessment“

9.1 Einleitung

9.2 Entwicklung eines Zulassungsverfahrens

9.3 Einstufung und Kennzeichnung

9.4 „Risk Assessment“

9.5 Risikomanagement

9.6 Zusammenfassung

9.7 Fragen zur Selbstkontrolle

9.8 Literatur

10 Exemplarische Testverfahren in der Toxikologie

10.1 Einleitung

10.2 Exposition

10.3 Akute Toxizitätsstudien, Irritation und Sensibilisierung

10.4 Studien mit wiederholter Applikation

10.5 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, inklusive Teratogenität

10.6 Mutagenität

10.7 Kanzerogenese

10.8 Spezielle Untersuchungen

10.9 Zusammenfassung

10.10 Fragen zur Selbstkontrolle

10.11 Weiterführende Literatur

11 Ökotoxikologie

11.1 Einleitung

11.2 Grundlagen der Ökologie

11.3 Verteilung und Verbleib chemischer Verbindungen in der Umwelt

11.4 Grundlagen der aquatischen und terrestrischen Ökotoxikologie

11.5 Ökotoxikologische Risikobewertung

11.6 Ökologisches Risikomanagement

11.7 Schlussbemerkung

11.8 Zusammenfassung

11.9 Fragen zur Selbstkontrolle

11.10 Begriffserläuterungen

11.11 Literatur

12 Biozide und Pflanzenschutzmittel

12.1 Einleitung

12.2 Insektizide

12.3 Herbizide

12.4 Fungizide

12.5 Rodentizide

12.6 Zusammenfassung

12.7 Fragen zur Selbstkontrolle

12.8 Literatur

13 Innenraum

13.1 Allgemeines

**13.2 Innenräume und ihre
Schadstoffquellen**

**13.3 Relevante Schadstoffe und
Schadstoffgruppen im Innenraum**

**13.4 Vorgehen bei der Gesundheitlichen
Bewertung von Schadstoffen im Innenraum**

13.5 Nachweis von Innenraumschadstoffen

13.6 Zusammenfassung

13.7 Fragen zur Selbstkontrolle

13.8 Literatur

14 Arbeitsplatz

14.1 Einleitung

**14.2 Aufgaben und Ziele der
arbeitsmedizinischen Toxikologie**

**14.3 Allgemeine Prinzipien der Arbeitsplatz-
Toxikologie**

14.4 Karzinogene und mutagene Wirkungen

14.5 Reproduktionstoxikologische Wirkungen

14.6 Erkrankungen am Arbeitsplatz

14.7 Individuelle Empfindlichkeit

14.8 Expositionsmonitoring und Biomonitoring

14.9 Zusammenfassung

14.10 Fragen zur Selbstkontrolle

14.11 Literatur

15 Lebensmittel

15.1 Grundlagen, Definitionen

15.2 Grundlagen der Risikobewertung und Risikoanalyse

15.3 Umweltkontaminanten

15.4 Erhitzungsbedingte Kontaminanten in Lebensmitteln

15.5 Lebensmittelzusatzstoffe

15.6 Lebensmittelallergene

15.7 Novel Foods

15.8 Zusammenfassung

15.9 Fragen zur Selbstkontrolle

15.10 Literatur

15.11 Weiterführende Literatur

16 Arzneimittel

16.1 Aufgaben und Ziele der Arzneimitteltoxikologie

16.2 Gesetzliche Regelungen

16.3 Grundprinzipien nicht klinischer Sicherheitsstudien

16.4 Studientypen

16.5 Extrapolation auf den Menschen und Abschätzung des Risikos

16.6 Zusammenfassung

16.7 Fragen zur Selbstkontrolle

16.8 Literatur

16.9 Weiterführende Literatur

Sachregister

Toxikologie

Herausgegeben von

Hans-Werner Vohr

***Beachten Sie bitte auch weitere interessante
Titel zu diesem Thema***

Eisenbrand, G., Metzler, M., Hennecke, F. J.

**Toxikologie für Naturwissenschaftler und Mediziner
Stoffe, Mechanismen, Prüfverfahren**

2005

Softcover

ISBN: 978-3-527-30989-4

Bender, H.F.

Das Gefahrstoffbuch

**Sicherer Umgang mit Gefahrstoffen nach REACH und
GHS**

Dritte, völlig neu bearbeitete Auflage

2008

ISBN: 978-3-527-32067-7

Greim, H., Snyder, R. (Eds.)

**Toxicology and Risk Assessment:
A Comprehensive Introduction**

2008

ISBN: 978-0-470-86893-5

O'Brien, P. J., Bruce, W. R. (Eds.)

Endogenous Toxins

Targets for Disease Treatment and Prevention

2 Volumes

2009

ISBN: 978-3-527-32363-0

Smart, R. C., Hodgson, E. (Eds.)

Molecular and Biochemical Toxicology

2008

ISBN: 978-0-470-10211-4

Toxikologie

Band 1: Grundlagen der Toxikologie

*Herausgegeben von
Hans-Werner Voehr*



WILEY-
VCH

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Werner Vohr

Bayer HealthCare AG

Immunotoxicology

Aprather Weg

42096 Wuppertal

Alle Bücher von Wiley-VCH werden sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag in keinem Fall, einschließlich des vorliegenden Werkes, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler irgendeine Haftung

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2010 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

Print ISBN 978-3-527-32319-7

Epdf ISBN 978-3-527-63553-5

Epub ISBN 978-3-527-66003-2

Mobi ISBN 978-3-527-66002-5

Für Heide

Vorwort

„Warum noch ein Toxikologiebuch?“ wird mancher fragen. Tatsächlich gibt es sehr gute Bücher, die die Grundlagen der Toxikologie und auch Pharmakologie in die Tiefe gehend beschreiben. Da die Toxikologie ein sehr weites und komplexes Feld ist, führt dies zu recht umfangreichen Werken oder zu Büchern, die sich nur mit einem Teilaspekt der Toxikologie befassen. Will man ein Lehrbuch herausgeben, das Dozenten den Studierenden empfehlen können und in dem sie vielleicht auch selbst noch Kapitel finden, die für sie von Interesse sind, weil sie auch das eigene Arbeitsfeld tangieren, so steht man vor der Herausforderung, auf der einen Seite alle Fachrichtungen der Toxikologie anzusprechen, sich auf der anderen Seite aber kurz fassen zu müssen, ohne oberflächlich zu erscheinen. Ein gutes Lehrbuch sollte außerdem der Kollegin/dem Kollegen nicht nur in den ersten Berufsjahren als Nachschlagewerk dienen, sondern ihr/ihm bei speziellen Problemen auch Hilfestellungen bieten. Dabei bestand der Anspruch an das vorliegende Lehrbuch von Anfang an darin, dass diese Hilfe unabhängig vom Arbeitsumfeld, wie Universität, Behörde oder Industrie, ausgewogen sein soll. Dank der Kollegen, die dieses Konzept mit Begeisterung aufgenommen und unterstützt haben, ist dieser Anspruch in hervorragender Weise umgesetzt worden. Es mag schon sein, dass es an einigen Stellen Lücken gibt, die man hätte schließen können, oder dass tatsächlich nicht sämtliche Felder der Toxikologie abgedeckt wurden, aber um das oben angegebene Ziel zu erreichen, müssen solche Kompromisse eingegangen werden. Die einzelnen Kapitel enthalten eine Vielzahl von Hinweisen auf weiterführende Literatur, so dass genügend Informationen für vertiefende Studien zur Verfügung stehen.

Zudem wurden Arbeitsgebiete der Toxikologie aufgenommen, die üblicher Weise eher in Büchern der

speziellen Toxikologie zu finden sind, wie Ökotoxikologie, Immuntoxikologie, Toxikologie der Kampfstoffe, um nur einige zu nennen. Sämtliche Kapitel in den beiden Bänden sind von erfahrenen und angesehenen Kollegen geschrieben worden, wodurch das vermittelte Wissen in jedem Teilgebiet fundiert und auf dem neuesten Stand ist. Ich kann mich an dieser Stelle nur bei allen Kollegen herzlich für die tolle Zusammenarbeit bedanken, die es ermöglicht hat, dieses attraktive Werk in einer angemessenen Bearbeitungszeit fertig zu stellen. Dabei hoffe ich, dass sie es mir nicht verübeln, dass ich manchmal etwas hartnäckig nachhaken musste, wohl wissend, dass die Beiträge für die beiden Bände ganz und gar neben der täglichen Arbeit erstellt werden mussten. Somit an dieser Stelle nochmals meinen herzlichsten Dank!

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei dem Kollegen D. Schrenk, der nicht nur ein Kapitel in Band II übernommen hat, sondern überhaupt den Anstoß für das Werk gegeben hat. In der weiteren Entwicklung genannt sei der Wiley-VCH Verlag, der die Idee für die Bücher von Anfang an mit großem Interesse aufgenommen und verfolgt hat. Hier danke ich insbesondere Herrn Dr. Weinreich und Frau Dr. Nöthe, die mit großem Engagement das Konzept und die Aufteilung der Bände mitentwickelt, die Umsetzung begleitet und mich nach Kräften unterstützt haben. Der Dank gilt natürlich auch allen anderen helfenden und unterstützenden Händen bzw. Köpfen beim Verlag, die zum Gelingen beigetragen haben.

„Last but not least“ danke ich meiner Frau, die manche krumme Formulierung glattgezogen hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand, wobei sie manchmal auch fast seelsorgerische Fähigkeiten entwickelt hat.

Hans-Werner Vohr

Wuppertal im Oktober 2009

Autorenverzeichnis

Maria Blettner

Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Universitätsmedizin
IMBEI
55101 Mainz

Gerd Bode

Herzberger Landstraße 93
37085 Göttingen

Hermann M. Bolt

Leibniz-Institut für Arbeitsforschung
an der TU Dortmund
Ardeystraße 67
44139 Dortmund

Ellen Fritsche

Institut für umweltmedizinische
Forschung
AG Toxikologie
Auf'm Hennekamp 50
40225 Düsseldorf
RWTH Aachen
Universitätshautklinik
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Klaus Golka

Leibniz-Institut für Arbeitsforschung
an der TU Dortmund
Ardeystraße 67
44139 Dortmund

Aniko Horvath

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinische Pharmakologie

und Toxikologie

Garystraße 5

14195 Berlin

Regine Kahl

Universität Düsseldorf

Klinikum

Institut für Toxikologie

Postfach 101007

40001 Düsseldorf

Eckhard von Keutz

Bayer HealthCare AG

PH PD P Toxicology

Aprather Weg

42096 Wuppertal

Alfonso Lampen

Bundesinstitut

für Risikobewertung (BfR)

Abteilung Lebensmittelsicherheit

Thielallee 88-92

14195 Berlin

Iris Pigeot

Universität Bremen

Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin

Linzer Str. 10

28359 Bremen

Elke Roßkamp

Querstraße 10

14163 Berlin

Gabriele Schmuck

Bayer HealthCare AG

PH PD P Toxicology

Aprather Weg

42096 Wuppertal

Richard Schmuck

Bayer CropScience AG
Alfred-Nobel-Straße 50
40789 Monheim

Ralf Stahlmann

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinische Pharmakologie
und Toxikologie
Garystraße 5
14195 Berlin

Helga Stopper

Universität Würzburg
Institut für Toxikologie
Versbacherstraße 9
97078 Würzburg

Hans-Werner Vohr

Bayer HealthCare AG
Immunotoxicology
Aprather Weg
42096 Wuppertal

Wim Wätjen

Universität Düsseldorf
Institut für Toxikologie
Universitätsstraße
40225 Düsseldorf

Hajo Zeeb

Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Universitätsmedizin
IMBEI
55101 Mainz

1

Einführung in die Toxikologie

Hans-Werner Vohr

1.1 Historie

Sobald man jemandem erzählt, dass man Toxikologe ist bzw. in der Toxikologie arbeitet, kommt fast unvermeidlich der Hinweis auf Paracelsus (1493–1541). Paracelsus wurde als (Aureolus) Theophrastus Bombastus von Hohenheim 1493 in Egg bei Einsiedeln geboren und starb 1541 in Salzburg (siehe [Abb. 1.1](#)). Er war Arzt („... Großen Wundartzney als von Einsiedlen, des lants ein Schweizer.“) und wurde berühmt, weil er für eine ganzheitliche Betrachtung von Krankheiten bzw. deren Ursachen eintrat. So hat er versucht, verschiedene Fächer wie Alchemie, Astrologie, Theologie und Philosophie bei seinen Heilverfahren mit einzubeziehen. Von Kollegen wurde er angefeindet für seine Einstellung „Die Wahrheit müsse nur deutsch gelehrt werden“ . Im Gegensatz zu seinen Kollegen hat er aufgrund dieser Einstellung auch zahlreiche Bücher in deutscher Sprache geschrieben, zu einer Zeit, als Latein als wissenschaftliche Sprache vorrangig herrschte. Im Zusammenhang mit der Toxikologie kennen viele natürlich seinen Ausspruch: „Alle Ding’ sind Gift und nichts ohn’ Gift; allein die Dosis macht, das ein Ding’ kein Gift ist.“

[Abb. 1.1](#) Bild von Paracelsus.



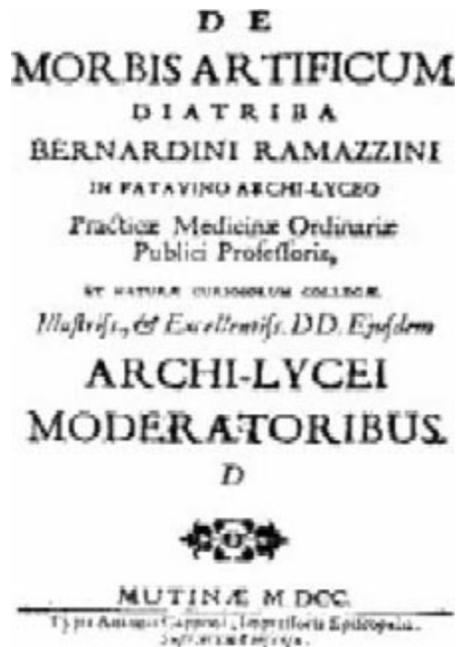
Allerdings ist die Geschichte der Toxikologie wesentlich älter. Sie ist eng verknüpft mit dem Wissen über Heilkräuter, Drogen und Antidote, wie sie bereits in den ägyptischen Hochkulturen einige Tausend Jahre vor Christi Geburt beschrieben wurden. Und oft wurde das Wissen um die Giftigkeit eines Stoffes benutzt, um freiwillig und unfreiwillig Leben zu beenden. Neben Ägypten muss man sicherlich auch China erwähnen, wo knapp 3000 Jahre vor Christus bereits Werke über medizinisch bedeutsame Pflanzen, Zubereitungen und Drogen erschienen sind. Der Bogen lässt sich dann weiterspannen über Indien und Griechenland (Hippocrates, Theophrastos) bis zum römischen Reich, in dem um die Zeitwende herum das Werk „De Medicina“ von Aurelius Cornelius Celsus auch eine Liste mit Giften und Antidoten enthielt. Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass Celsus in diesen Büchern der Hygiene und den Desinfektionsmitteln viel Platz eingeräumt hat, einem Wissen, das leider in den folgenden Jahrhunderten wieder verloren gegangen ist. Erst Ende des 15. Jahrhunderts wurde das Werk von Papst Nikolaus V. „wiederentdeckt“ . Der Originaltext kann in Latein, aber auch in englischer Übersetzung im Internet nachgelesen werden [1].

So bildet dieses Werk sozusagen die Basis nicht nur für die moderne Medizin, sondern eben auch der Toxikologie. Ob das Pseudonym „Paracelsus“ darauf hindeuten sollte, dass er bei seinen Studien durch Celsus beeinflusst wurde und so den wissenschaftlichen Grundstein für die Toxikologie als selbstständige Disziplin legen konnte, ist sehr umstritten. Es könnte auch ganz einfach die Übertragung des Namens ins Griechisch-Lateinische sein (lat. *para*: bei; *celsus*: hoch), was man dann etwa mit „auf der Höhe wohnend“ übersetzen könnte.

Auf dem weiteren Weg zu dem wissenschaftlichen Aufgabenfeld der Toxikologie, wie wir sie heute als eigenständiges Fachgebiet verstehen, müssen aber auch noch Namen wie Ramazzini, Pott, Plen(c)k, Bernard und Orfila genannt werden. So begründete Bernardino Ramazzini (1633–1714) das Fachgebiet der Arbeitsmedizin (*De morbis artificum diatriba*: Über die Krankheiten der Handwerker) in [Abb. 1.2](#) gezeigt, wie Joseph Jakob Plen(c)k (1739–1807) das der forensischen Toxikologie (*Elementa medicinae et chirurgiae forensis*: Anfangsgründe der gerichtlichen Arztneywissenschaft).

Dem Londoner Chirurg Sir Percival Pott (1713–1788) gelang zum ersten Mal der Nachweis eines beruflich bedingten Krebsleidens. Er beschrieb 1775 die auffallende Häufung von Skrotalkrebs (Hodensackkrebs) bei Schornsteinfegern und erkannte, dass diese Krankheit durch Ansammlung großer Mengen von Ruß im Scrotum verursacht wurde. Der „Umweltfaktor“ Ruß in Kombination mit mangelnder Hygiene führte zu dem gehäuften Auftreten von Tumoren an der (Hoden)haut. Durch diese Arbeiten war zum ersten Mal eine chemisch induzierte Kanzerogenese beschrieben worden.

[Abb. 1.2](#) De morbis von Ramazzini.



Das 1885 von dem französischen Physiologen Claude Bernard (1813–1878) veröffentlichte Buch zur Experimentalmedizin (*Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*: Einführung in das Studium der experimentellen Medizin) stellte zum ersten Mal Tierversuche als Möglichkeit vor, Zielorgane für toxische Substanzen zu ermitteln (*target organ toxicity*). Durch seine berühmten Untersuchungen an Fröschen konnte er die Blockade der neuro-muskulären Synapsen durch das Pfeilgift Curare nachweisen.

Mit dem Spanier Mateo-José Bonaventure Orfila (1787–1853) ist dann durch die Veröffentlichung seines Werkes *Traité des poisons or Toxicologie générale* (1813) der Weg der Toxikologie als eigenständige Wissenschaft endgültig geebnet worden.

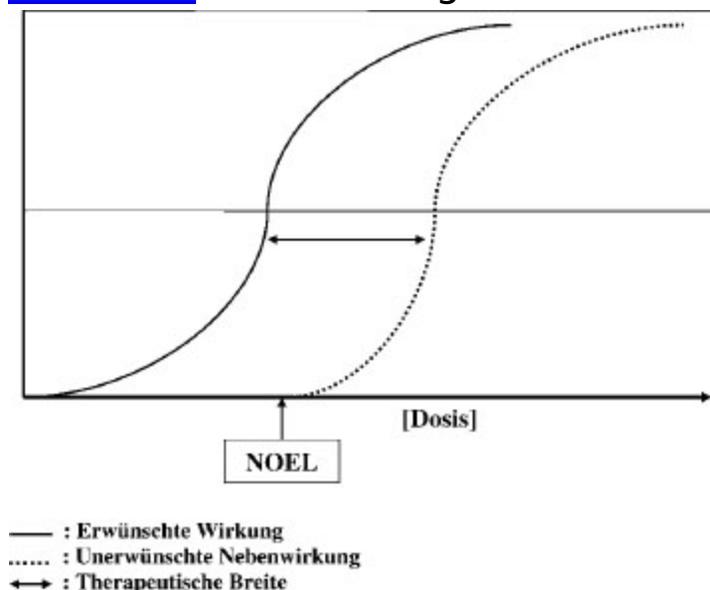
1.2 Definitionen

Auch wenn sich die Toxikologie in den letzten Jahrzehnten außerordentlich gewandelt hat, stimmt die klassische Definition der Toxikologie als Lehre von den Giften und den

Gegengiften unter Berücksichtigung der Dosis, d. h. der Menge eines Stoffes, die innerhalb einer bestimmten Zeit aufgenommen wird (Exposition), bis heute unverändert.

Die Bestimmung der Dosis und der exakten Exposition ist bei genauer Betrachtung nicht ganz einfach. Neben der Aufklärung des Zielorgans spielen für toxikologische Beurteilungen auch die Fachgebiete der Toxikokinetik, Toxikodynamik und des Metabolismus eine entscheidende Rolle.

Abb. 1.3 Bestimmung des NOEL in der Toxikologie.



Heute untersucht die Toxikologie gesundheitsschädliche Auswirkungen von chemischen Substanzen oder Substanzgemischen auf Lebewesen, insbesondere auf den Menschen. Die Toxikologie befasst sich mit quantitativen Aussagen über Art und Ausmaß von Schädwirkungen. Dazu gehören das Wissen um die zugrunde liegenden schädlichen Wechselwirkungen zwischen den chemischen Stoffen und dem Organismus bzw. Zielorgan (Wirkmechanismen), den Expositionsweg, die Kinetik, die Expositionshöhe und -dauer sowie die Empfindlichkeit der exponierten Spezies.

Aus diesen Daten (Hazard) kann dann das Risiko (Gefährdung der Gesundheit) beim Kontakt mit einem

chemischen Stoff abgeschätzt werden. Die Toxikologie geht dabei davon aus, dass es für jeden Stoff einen Grenzwert gibt, bei dem das Risiko einer Gefährdung gleich Null ist. Einzige Ausnahme dieser Annahme sind heute krebserzeugende (kanzerogene) und erbgutverändernde (mutagene) Substanzen, für die im Allgemeinen kein so genannter *No-Effekt-Level* (*NOEL*; siehe [Abb. 1.3](#)), sondern nur ein Richt- oder Grenzwert bestimmt wird. Damit soll das Risiko auf ein gesellschaftlich akzeptiertes Maß reduziert werden.

Aus dieser Rolle heraus leistet die Toxikologie wichtige Beiträge bei der Entwicklung von Schutz- und Vorsorgemaßnahmen an Arbeitsplätzen sowie im privaten Bereich. Toxikologen beraten Ärzte bei der Erkennung und Behandlung von Vergiftungen und sie erheben Daten zur Langzeitexposition schädlicher Stoffe in der Umwelt (Epidemiologie). Die Toxikologie ist somit ein Gebiet, auf dem Wissenschaftler aus sehr unterschiedlichen Fachrichtungen, wie Biologie, Chemie, Medizin, Biochemie, Physik u. a., zusammen arbeiten. Aus dem Gesamtgebiet haben sich im Laufe der Zeit diverse Fachrichtungen herausgebildet. Die wichtigsten sind in [Abb. 1.4](#) dargestellt.

[Abb. 1.4](#) Übersicht der verschiedenen Fachdisziplinen in der Toxikologie.



1.3 Toxikologie heute

Durch spektakuläre Unfälle in der Industrie, von denen einige in der [Tabelle 1.1](#) aufgeführt sind, wurde das Interesse der Bevölkerung an toxikologischen Fragen geweckt und die Menschen für schädliche Einflüsse aus der Umwelt sensibilisiert. Umwelt- und zunehmend auch der Klimaschutz rückten immer mehr in den Fokus der Gesellschaft und damit auch der Politik. Auf diese Weise kamen auch die so genannten Altstoffe, d. h. Substanzen, die nicht nach den heute üblichen Standards toxikologisch untersucht wurden, aber seit Jahrzehnten in Verkehr sind, in das Blickfeld. Diese Sensibilisierung der Bevölkerung führte zu gesetzlichen Regelungen, durch die solche Altstoffe toxikologisch neu bewertet und eventuell vorhandene Datenlücken geschlossen werden müssen. In einer ersten Runde wurden Altstoffe erfasst, die ab 1981 auf den Markt kamen (Risikobewertungen gemäß Altstoffverordnung (EWG) Nr. 793/93). Diese Verordnung wurde Ende 2006 durch eine neue Verordnung ((EG) Nr. 1907/2006) des Europäischen Parlaments und des Rates zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH) ersetzt. Diese wurde am 29. 05. 2007 in einer korrigierten Form im Amtsblatt veröffentlicht und bezieht sich jetzt auch auf Substanzen, die vor 1981 in den Verkehr gebracht wurden. Da einer umfassenden toxikologischen Untersuchung solcher Altstoffe aber der ebenfalls inzwischen in der EU gestärkte Tierschutz entgegensteht, wird intensiv an alternativen Methoden (*in silico*; *in vitro*) geforscht.

Aber auch in Deutschland gab es Ereignisse, welche die Bevölkerung für toxikologische Fragestellungen zunehmend sensibilisiert haben. Einer der größten Altlasten-Fälle war sicher der in Dortmund-Dorstfeld. Hier wurde ein Gelände einer ehemaligen Kokerei (1962 geschlossen) von der Stadt erworben und 1979 als Bauland freigegeben. 1980 werden

216 Häuser auf das Gelände gebaut, das als unbedenklich eingestuft worden war. Schon bald nach dem Bezug der Häuser klagten die Bewohner über Geruchsbelästigungen im Haus, Kopfschmerzen, Hautveränderungen, Schlafstörungen oder Konzentrationsstörungen. Das damalige medizinische Institut für Umwelthygiene in Düsseldorf (MIU) wurde mit der Begutachtung beauftragt und stellte verschiedene toxische Stoffe in relative hohen Konzentrationen fest, u. a. Benzpyren von mehr als 0,5 mg je Kilogramm Erdreich und Benzol. Der Boden im Kern- und Randbereich des Baugebiets wurde daraufhin bis in eine Tiefe von 7 Metern ausgetauscht. Viele Einwohner zogen trotzdem weg. Für Entschädigungen und Sanierungen wurden insgesamt über 100 Mio. DM ausgegeben. Als direkte Folge entstand ein Umweltamt in Dortmund und ein Altlastenkataster betroffener Städte.

Tab. 1.1 Wichtige Ereignisse (Unfälle), die zu einer Sensibilisierung der Bevölkerung bezüglich toxikologischer Fragestellungen geführt haben.

Wann	Wo	Was
10. 07. 1976	Seveso (Italien)	Bei der Firma Industrie Chimiche Meda Società Anonima (ICMESA) kam es bei der Produktion von 2,4,5-Trichlorphenol aus 1,2,4,5-Tetrachlorphenol und Natriumhydroxid zu einer Überhitzung des Kessels, was schließlich zur Freisetzung der Reaktionsprodukte führte. Durch die relative hohen Temperaturen entstand relativ viel TCDD, was neben anderen Symptomen bei den betroffenen Menschen zu Chlorakne führte. Besonders eingepägt haben sich aber die Bilder Hunderter verendeter Tiere auf den Weiden.
03. 12. 1984	Bhopal, Zentralindien	Auf dem Gelände des US-Chemiekonzerns Union Carbide Corporation (UCC) in Indien drang aus ungeklärter Ursache Wasser in einen Tank mit Methylisocyanat (MIC), das dort zur Herstellung des Pflanzenschutzmittels Sevin gelagert war. So kam es zu einer exothermen Reaktion, bei der der gesamte Tankinhalt der giftigen Reaktionsprodukte in die Atmosphäre geraten ist. Mehrere Tausend Menschen starben bzw. wurden z.T. erheblich verletzt.

26. 04. 1986	Tschernobyl (Ukraine; damals Sowjetunion)	Durch Planungs- und Bedienungsfehler kam es im Block IV des Kernkraftwerks von Tschernobyl zum GAU (größter anzunehmender Unfall; Kernschmelze und Explosion des Reaktors). Da das Dach des Reaktors bei der Explosion abgesprengt wurde, entzündete sich das Graphit, was dazu führte, dass große Mengen radioaktiver Materie in die Atmosphäre gelangten und mit der Luftströmung weit nach Westeuropa getragen wurden. 400000-800000 (je nach Quelle) so genannte „Liquidatoren“ erstickten das Feuer und kapselten den Reaktor mit einem „Sarkophag“ ein. Mehr als 50000 (WHO-Angaben) der Liquidatoren starben direkt an den Folgen der Strahlung. Von den Überlebenden leiden 90% noch immer unter z.T. schwersten Strahlenschäden. Wie viele Menschen weltweit insgesamt direct oder im Laufe der Zeit an den Folgen der Strahlung umgekommen sind bzw. Gesundheitsschäden davongetragen haben, ist umstritten. Schätzungen gehen aber immer in den 5-stelligen Bereich.
01. 11. 1986	Basel (Schweiz)	Bei den Löscharbeiten einer Lagerhalle für Pflanzenschutzmittel des Chemieunternehmens Sandoz im Schweizer Kanton Baselland liefen zusammen mit dem Löschwasser tonnenweise Chemikalien in den Rhein. Tiere und Pflanzen im Rhein starben, die Uferbepflanzung wurde großflächig vernichtet. Der rot gefärbte „Giftstrom“ floss den Rhein hinunter, tote Fische trieben bis zum Niederrhein. Die dem Rhein anliegenden Wasserwerke mussten ihre Wasserversorgung teilweise für mehrere Tage abstellen.

Diese ganzen Entwicklungen haben auch zu neuen oder veränderten Arbeitsfeldern in der Toxikologie geführt; Immuntoxikologie, *In-vitro*-Modelle der Toxikologie, Altstoffbewertungen nach REACH, *Endocrine Disruptor*, *Developmental Neuro- and Immunotoxicology*, um nur einige Stichworte zu nennen, die in den einzelnen Kapiteln weiter ausgeführt sind.

Insgesamt stehen heute nicht mehr nur die Erkennung und Bestimmung toxikologischer Befunde im Vordergrund, sondern verstärkt der Aspekt der Gefahren- und Risikoabschätzung sowie die neuen Arbeitsfelder. Somit kann die Toxikologie heute auch als die Lehre über die

Verhinderung gesundheitsschädlicher Wirkungen definiert werden.

Schwerpunkte toxikologischer Forschung:

- Die Erforschung der Effekte von Stoffen auf den menschlichen, tierischen und pflanzlichen Organismus sowie deren Mechanismen.
- Qualitativer und quantitativer Nachweis von Giftstoffen und die Entwicklung entsprechender Methoden hierfür.
- Identifikation und Quantifizierung von Gefahren aus der beruflichen Exposition.
- Aufklärung der Exposition von Umweltschadstoffen und Risikobewertung daraus; Festsetzung von Grenz- und Richtwerten.
- Erstellung von Vorschriften für den sicheren Umgang mit gefährlichen Gütern, Giften und Schadstoffen.
- Beratung und Entwicklung von Gegenmaßnahmen bei Vergiftungen; Entwicklung von Antidoten.
- Der sichere Gebrauch von Toxinen bei der Entwicklung von Pharmaka oder Pflanzenschutzmitteln.

Wie schon in [Abb. 1.4](#) dargestellt, steht mehr und mehr die Beurteilung von gesundheitlichen Risiken sowie die Beratung im Fokus der Arbeit eines Toxikologen. Das spiegelt sich auch in den aufgeführten Fachdisziplinen wieder, besonders natürlich bei der Umwelttoxikologie und der regulatorischen Toxikologie. Aber gerade solche beratende bzw. bewertende Tätigkeit setzt ein fundiertes Wissen toxikologischer Zusammenhänge und Vorgänge voraus. Leider führt der politische Druck manchmal auch zur Überregulation bei toxischen Substanzen, die einmal in das Bewusstsein der Bevölkerung gerückt sind/wurden. Solche Beispiele sind in diesen beiden Bänden mehrfach angesprochen und dargestellt. Es liegt in der Verantwortung eines gewissenhaften Toxikologen, mögliche gesundheitliche Gefahren nicht zu verharmlosen, aber auch nicht zu dramatisieren.