

## 1

## Wissenschaftliche Grundlagen

## 1.1

### Grundlagen der Toxikologie

Im Abschn. 1.1 können nur die zum Verständnis der wichtigsten Stoffeigenschaften benötigten toxikologischen Prinzipien dargestellt werden. Für ein intensiveres Studium wird auf die zahlreichen Lehrbücher verwiesen, z. B. auf die grundlegenden Ausführungen von Eisenbrand und Metzler [1], Dekant und Vamvakas [2], Birgersson *et al.* [3], Klaassen [4] oder Strubelt [5]. Nicht dargestellt werden im Rahmen dieses Handbuches die Abbaureaktionen der unterschiedlichen Chemikalien; diese können der einschlägigen Fachliteratur entnommen werden.

Zum Verständnis der Wirkung von Chemikalien auf den Organismus sind toxikologische Grundkenntnisse vonnöten. Die Toxikologie ist die Lehre von den Giften, der Begriff leitet sich vom griechischen Wort „toxon“ = Gift ab. Neben der klassischen Lehre von der Wirkung von Giften (der Toxikodynamik) beschäftigt sich die moderne Toxikologie auch mit der Stoffumwandlung durch den Organismus (der Toxikokinetik) und den unterschiedlichen Wirkmechanismen. Zur Festlegung der geeigneten Schutzmaßnahmen ist die Kenntnis des toxikologischen Profils notwendig.

Eine **lokale** Wirkung liegt vor, wenn sich die Wirkung der Stoffe auf den Einwirkungsort beschränkt. Verätzungen oder Reizungen sind typische Beispiele von lokalen Stoffwirkungen. Neben der Haut als primär betroffenes Körperorgan sind lokale Effekte am Atemtrakt, am Auge oder im Magen-Darm-Trakt bekannt. Beispielhafte Vertreter lokal wirkender Stoffe sind bei

- dermalen Wirkung: Säuren, Laugen,
- inhalativer Wirkung: Säurechloride, Isocyanate.

Die meisten Chemikalien werden jedoch über das Blutssystem im ganzen Körper verteilt. Von diesen **systemisch** wirkenden Stoffen können grundsätzlich alle Organe erreicht werden. Typischerweise wirken Stoffe an spezifischen Organen, den sogenannten Zielorganen. Abbildung 1.1 zeigt die Zielorgane bekannter Chemikalien.

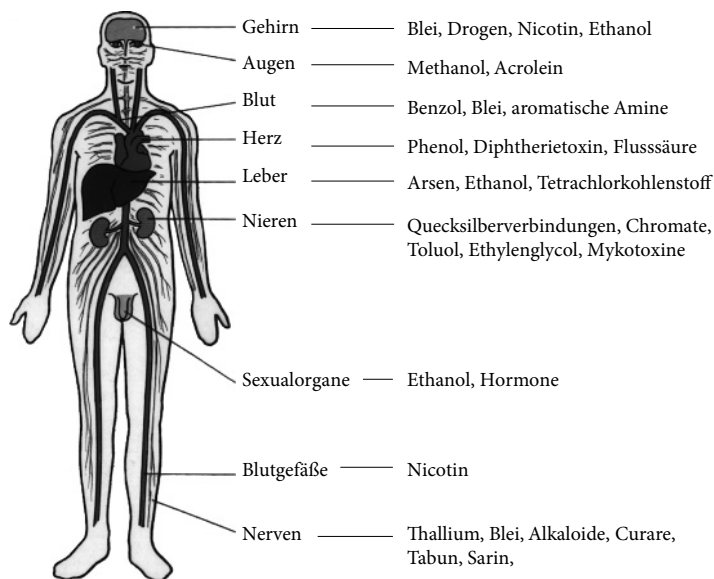


Abb. 1.1 Zielorgane beispielhafter Stoffe.

Zur Beschreibung der Giftigkeit verschiedener Stoffe wird häufig die **akute** Toxizität benutzt. Eine akute Wirkung liegt bei einmaliger Einwirkung von Stoffen vor. In der Regel stellt sich die toxikologische Wirkung kurzfristig nach Exposition innerhalb weniger Minuten bis einigen Stunden ein. In sehr seltenen Fällen kann die Stoffwirkung durch Spätschäden erst nach Wochen oder Monaten erkennbar sein.

#### 1.1.1

##### Aufnahmewege

Unter Arbeitsplatzbedingungen werden Stoffe üblicherweise entweder inhalativ oder dermal aufgenommen, in seltenen Fällen kommt auch dem oralen Aufnahmeweg eine relevante Rolle zu. Abbildung 1.2 zeigt schematisch die verschiedenen Aufnahmewege sowie die wichtigsten Organe, die primär betroffen sind:

- oral: Aufnahme über den Mund direkt in den Magen,
- dermal: Aufnahme von Stoffen über die Haut und
- inhalativ: Aufnahme von Stoffen über die Atemorgane.

##### 1.1.1.1 Orale Aufnahme

In Abhängigkeit vom Aufnahmeweg können sich die Wirkungen von Stoffen deutlich unterscheiden. Durch das saure Milieu insbesondere im Magen (pH = 1 bis 5) können bei oraler Aufnahme hydrolyseempfindliche Stoffe gespalten wer-

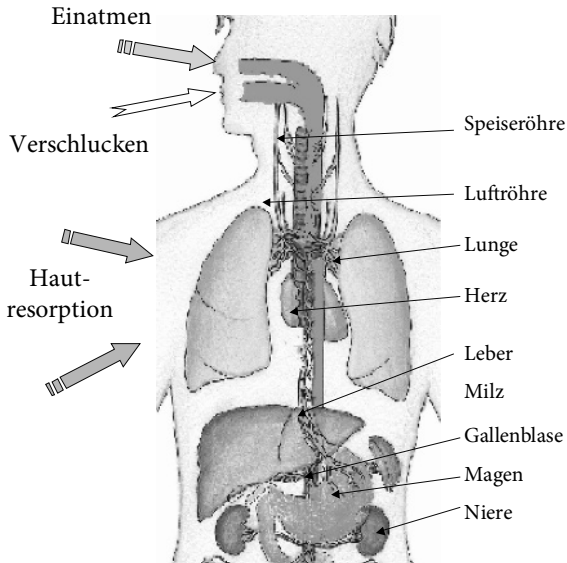


Abb. 1.2 Aufnahmewege für Stoffe in den Körper.

den. Chemische Umwandlungen sowohl zu giftigeren Stoffen (Giftung) als auch zu ungiftigeren Stoffen (Entgiftung) sind möglich. Während im Magen bevorzugt saure Verbindungen absorbiert werden, findet im Darmtrakt vor allem die Aufnahme von basischen und lipophilen Stoffen statt. Chemikalien, die weder im Magen noch im Darm resorbiert werden, scheidet der Körper direkt wieder aus. Dadurch kann ein möglicherweise vorhandenes toxisches Potenzial nicht wirksam werden, wie beispielsweise bei Cadmiumsulfid oder Bariumsulfat.

Ein bekanntes Beispiel ist das oral nicht bioverfügbare metallische *Quecksilber*. Da es im Magen-Darm-Trakt unlöslich ist, wird es fast vollständig in Form kleiner Tröpfchen wieder ausgeschieden. Quecksilberdampf wird im Gegensatz hierzu sehr gut über die Lunge aufgenommen und wirkt stark toxisch. Sowohl organische als auch eine Vielzahl von anorganischen Quecksilberverbindungen (z. B. *Methylquecksilberchlorid*) sind im Magen-Darm-Trakt ausreichend löslich und wirken entsprechend auch bei oraler Aufnahme sehr toxisch.

#### 1.1.1.2 Dermale Aufnahme

Eine wesentliche Aufgabe der **Haut** besteht im Schutz des Körpers gegen Einwirkung von außen. Diese Schutzfunktion ist gegenüber ionischen, wasserlöslichen Stoffen oder Makromolekülen sehr effektiv. Fettlösliche (lipophile) Stoffe werden demgegenüber meist gut über die Haut aufgenommen und resorbiert.

In Abhängigkeit der chemischen Struktur ist die dermale Aufnahme von Chemikalien sehr unterschiedlich. Während lipophile Stoffe mit einem Molekulargewicht unter 200 Dalton im Allgemeinen gut über die Haut aufgenommen werden, sind größere Moleküle, wie z. B. Polymere, nicht mehr hautgängig. Pola-

re Moleküle mit lipophilen und hydrophilen Gruppen werden äußerst effektiv resorbiert.

Bei Verwendung organischer Lösemittel muss deren gute Aufnahme über die Haut durch die Wahl geeigneter Schutzmaßnahmen unbedingt Rechnung getragen werden. Die entfettende Wirkung der Lösemittel verstärkt durch Schädigung des Schutzmantels ihre dermale Aufnahme. Stoffe mit sowohl hautresorptiver als auch ätzender Wirkung werden äußerst schnell und wirkungsvoll über die Haut aufgenommen. Tödliche Unfälle durch *Phenol* oder *Flusssäure* sind hierfür bekannte Beispiele: Die ätzende Wirkung zerstört den Schutzmantel der Haut, infolgedessen können innerhalb kurzer Zeitspanne große Stoffmengen aufgenommen werden.

Die Bedeutung des dermalen Aufnahmeweges für Intoxikationen (Vergiftungen) wird in der Praxis häufig stark unterschätzt. Organische Lösemittel können gelöste Stoffe, die selbst nicht hautgängig sind, im Sinne eines „Carrier-Effektes“ durch die Haut transportieren. In der Medizin (Dermatologie) wird diese Tatsache ausgenutzt, um schlecht resorbierbare pharmakologische Wirkstoffe in tiefere Hautschichten zu transportieren.

Die Effektivität der dermalen Aufnahme soll am folgenden Beispiel näher erläutert werden: Vom sehr gut hautresorptiven *Dimethylformamid* (DMF), wird 1 g, ca. 20 Tropfen, innerhalb weniger Minuten vollständig über die intakte Haut aufgenommen. Beim versehentlichen Verschütten können auch im Labormaßstab sehr viel größere Mengen aufgenommen werden. Um die gleiche Menge DMF über die Atemwege aufzunehmen, muss bei der maximal am Arbeitsplatz zulässigen Konzentration (bei täglich achtstündiger Exposition, AGW = 15 mg/m<sup>3</sup>, 5 ppm, siehe Abschn. 3.1) mehrere Tage gearbeitet werden, um die gleiche Stoffmenge aufzunehmen. Aufgrund der schnellen Metabolisierung von DMF (Halbwertszeit wenige Stunden) beträgt diese im Körper zu einem beliebigem Zeitpunkt nur einen Bruchteil der Konzentration im Vergleich zur dermalen Aufnahme.

Dermale Aufnahme:	in Minuten
Inhalative Aufnahme:	in Tagen

Geschwindigkeit und Menge der über die Haut aufgenommenen Stoffe hängt selbstverständlich wesentlich von den Stoffeigenschaften ab; Lipophilie, Molekulargröße und Dipoleigenschaften spielen eine wesentliche Rolle, um nur einige zu nennen. Viele Stoffe werden nicht nur durch die Haut resorbiert, sondern können sie direkt schädigen. Die Wirkungen ätzender und reizender Stoffe auf die Haut wird im Abschn. 2.3.2 näher beschrieben.

Wird durch den Stoffkontakt eine unmittelbare, lokale Schädigung der Haut ausgelöst, liegt keine systemische, sondern irritative oder ätzende Wirkung vor.

### 1.1.1.3 Inhalative Aufnahme

Sehr gut wasserlösliche Stoffe, z. B. *Ammoniak* oder *Chlorwasserstoff*, werden beim **Einatmen** im Allgemeinen im oberen Bereich des Atemtraktes von der Schleimhaut absorbiert und erreichen infolgedessen üblicherweise nicht die Alveolen. Da sich im oberen Atemtrakt viele Rezeptoren befinden, werden Reizreaktionen wie Husten und Niesen ausgelöst. Weitere bekannte Beispiele sind

- *Ammoniak*,
- *Chlor-* und *Fluorwasserstoff*,
- *Schwefeldioxid*

sowie die Dämpfe und Stäube vieler

- Säuren und
- Basen.

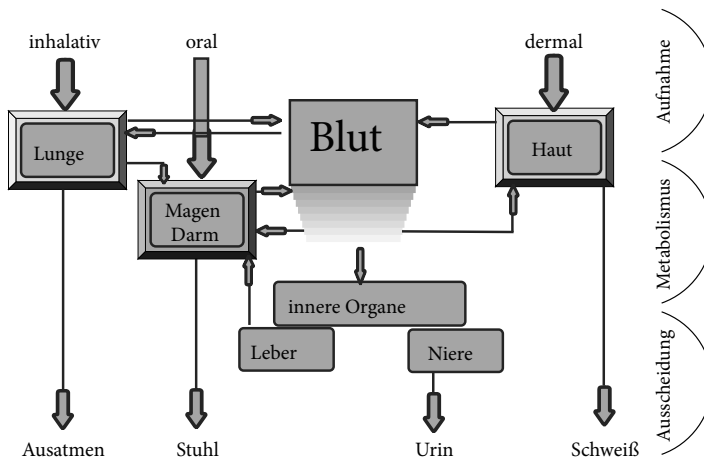
Weniger gut wasserlösliche Verbindungen können problemlos bis in die Bronchien vordringen (siehe Abb. 1.14). Da der untere Atemtrakt mit einer dünnen Schleimschicht mit wenigen Rezeptoren ausgestattet ist, ist die Reizwirkung weniger deutlich ausgeprägt. Da das Bronchial- und Alveolargewebe nur eine extrem dünne Membran darstellt, kann eine Diffusion in das umliegende Gewebe eintreten. Bekannte industriell bedeutsame Chemikalien mit analoger Wirkung sind:

- *Isocyanate*,
- *Chlor*,
- *Brom*,
- *Iod*,
- *Ozon* und
- *Phosphorchloride*.

Lipophile Verbindungen können über die Bronchien bis zu den Lungenbläschen (Alveolen) vordringen (siehe Abb. 1.14). In den Alveolen findet der Gasaustausch zwischen Blut (*Kohlendioxid*) und Atemluft (*Sauerstoff*) statt. Die Alveolen liegen am Ende der Lungenäste und sind traubenförmig angeordnet. Ihre Oberflächen sind mit Blutkapillaren überzogen. Zwischen Blutgefäß und Gasraum befindet sich lediglich eine ein tausendstel Millimeter dicke Membran, die von nur zwei Zellschichten gebildet wird. Eine Diffusion von Fremdstoffen aus der Atemluft in die Blutbahn ist daher leicht möglich. Die gesamte Oberfläche der Millionen von Alveolen eines Erwachsenen beträgt ca.  $100 \text{ m}^2$ .

Dringen ätzende Stoffe bis in die Alveolen vor, sind lebensgefährliche Verätzungen des Lungengewebes möglich. Stoffe mit ätzender und zytotoxischer (zellschädigender) Wirkung bewirken eine signifikante Wirkungsverstärkung. Dringt bedingt durch eine lokale Verätzung Flüssigkeit in die Alveolen ein, kann es zur Ausbildung eines **Lungenödems** kommen, das den lebensnotwendigen Sauerstoffaustausch stark beeinträchtigt. Die Ausbildung des Lungenödems erfolgt häufig mit einer Zeitverzögerung von einigen Stunden bis zu einem Tag, daher wird dies als **latente Wirkung** bezeichnet. Während die Latenzzeit meist

## Metabolismus von Stoffen



**Abb. 1.3** Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Stoffen.

beschwerdefrei verläuft, können sich mit der Ausbildung des Lungenödems lebensgefährliche Zustände einstellen. Nur durch frühzeitiges ärztliches Eingreifen ist eine erfolgreiche Behandlung möglich. Durch Pilze oder verdorbenes Fleisch ausgelöste Lebensmittelvergiftungen besitzen eine latente Wirkung, ebenso wie folgende Chemikalien:

- *Phosgen*,
- *Ozon*,
- *Stickstoffdioxid* sowie
- *Methylisocyanat* und viele *Diisocyanate*.

## 1.1.2

**Metabolismus**

In Abhängigkeit des Aufnahmeweges durchlaufen Stoffe verschiedene Umwandlungsprozesse zwischen Aufnahme und Ausscheidung. Die Verweildauer im Organismus beträgt in Abhängigkeit der Löslichkeit, des Dampfdrucks, der Polarität, Lipophilie, der chemischen Struktur, die alle die Toxikokinetik und Toxikodynamik beeinflussen, einige Minuten (z. B. *Cyanide*) bis hin zu mehreren Jahren (z. B. *Schwermetalle*, hochhalogenierte Verbindungen). Neben den vorgenannten Einflussfaktoren beeinflussen sowohl die aufgenommene Menge als auch die physikalische Form die Metabolisierung. Die wichtigsten an Abbau und Umwandlung von Stoffen beteiligten Organe sind Leber, Galle, Niere und Magen. Die Verteilung im Körper in Abhängigkeit vom Aufnahmeweg kann Abb. 1.3 entnommen werden.

Tab. 1.1 Zielorgane einiger Chemikalien.

Stoff	Zielorgan
Anilin	Blut
Benzol	Knochenmark
Blei	Gehirn, Nerven, Knochenmark
Cadmium	Niere, Lunge (inhalativ)
Chlorkohlenwasserstoffe	Leber
Cyanide	Zentralnervensystem
Ethanol	Leber, Zentralnervensystem
Methylglycol	Hoden, Knochenmark, Zentralnervensystem
Methanol	Zentralnervensystem, Sehnerv
Nicotin	Blutgefäße
Nitrobenzol	Blut, Leber
Phenole	Herz, Leber, Niere
Quecksilberverbindungen	Nieren, Zentralnervensystem

Die Leber spielt beim Abbau körpereigener wie körperfremder Stoffe die größte Rolle. Primärreaktionen sind Hydrolyse, Oxidations- und Reduktionsreaktionen. Durch Konjugations- und Adduktbildung an Eiweißen und Enzymen werden die Wasserlöslichkeit und damit die Möglichkeit zur Ausscheidung über die Nieren beschleunigt. Typischerweise führt die Metabolisierung zu einer Reduzierung des toxischen Profils, diese Entgiftung ist verantwortlich dafür, dass die toxische Wirkung mit zunehmender Dauer nach Stoffaufnahme abnimmt. Gelegentlich führen die ersten Konjugations- oder Additionsaddukte erst zur eigentlichen toxischen Verbindung, was als Giftung bezeichnet wird.

Neben Leber und Niere sind zahlreiche weitere Zielorgane von Chemikalien bekannt, siehe auch Abb. 1.3. Durch Bildung spezifischer Donor-Akzeptor-Komplexe an der Vielzahl von Rezeptoren in den Zellen können sehr unterschiedlich Schädigungen hervorgerufen werden. Für die Extrapolation der Stoffwirkung vom Tier (meist Ratte oder Maus) auf den Menschen ist wesentlich, dass sich die Zielorgane in der Regel nicht unterscheiden.

Von besonderer Bedeutung für das toxikologische Profil sind Reaktionen mit Bestandteilen im Zellinneren, insbesondere mit dem Zellkern. Addukte mit der Desoxyribonukleinsäure (DNS), dem Träger der Erbinformation, können prinzipiell die Ursache für krebserzeugende Wirkung sein, siehe Abschn. 1.1.8.

Da beim metabolischen Abbau **oxidative Prozesse** eine besondere Rolle spielen, werden häufig reaktive Zwischenstufen durch Reaktion mit aktiviertem Sauerstoff gebildet. Beispielhaft seien die Bildung von Ethylenoxid aus Ethylen, von Aldehyden und Ketonen aus Alkoholen sowie oxidative Demethylierungen und Desulfurierungsreaktionen genannt. Tabelle 1.1 listet die Zielorgane bekannter Chemikalien auf.

## 1.1.3

**Akute Wirkung**

Eine akute Wirkung von Stoffen beschreibt die Wirkung von Stoffen nach einmaliger Aufnahme. Die toxische Wirkung kann bei manchen Stoffen unmittelbar nach der Stoffaufnahme einsetzen, bei Stoffen mit latenter Wirkung kann dies mehrere Stunden bis zu einigen Tagen dauern.

Zur Beschreibung der akuten Giftigkeit von Stoffen wird die mittlere letale Dosis benutzt. Dies ist die Stoffmenge, bei der die Hälfte der untersuchten Tiere bei einmaliger Stoffgabe infolge der Stoffeinwirkung sterben. In Abhängigkeit des Aufnahmeweges werden die folgenden experimentellen Methoden zur Ermittlung der akuten Toxizität benutzt:

- oral: einmalige Applikation der gesamten Menge in den Magen,
- dermal: einmaliges Auftragen der gesamten Substanzmenge auf die Haut, Einwirkungsdauer 24 h,
- inhalativ: Exposition über die Atemluft für 4 h.

Durch Division der mittleren tödlichen Stoffmenge bei oraler oder derma-ler Applikation durch das Körpergewicht der Tiere (=Dosis) erhält man den **LD<sub>50</sub>**-Wert. Die mittlere letale Dosis LD<sub>50</sub> ist eine stoffspezifische Größe und unterscheidet sich innerhalb einer Spezies, z. B. den Säugetieren, nicht signifikant. Als Einheit der letalen Dosis wird üblicherweise die Stoffmenge in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht [mg/kg] gewählt. Bei inhalativer Prüfung wird im Gegensatz hierzu die Konzentration des Stoffes in Milligramm pro Liter Atemluft bei in der Regel vierstündiger Exposition gewählt. Da das Atemvolumen unterschiedlicher Tierarten sehr gut mit dem Körpergewicht korreliert, muss für die stoffspezifische Giftigkeit nicht durch das Körpergewicht dividiert werden. Die folgende Übersicht fasst die Definitionen der mittleren tödlichen Wirkung zusammen.

LD <sub>50</sub> oral:	Dosis, bei der die Hälfte der Versuchstiere bei Aufnahme des Stoffes über den Magen sterben. Einheit: mg des Stoffes pro kg Körpergewicht des Tieres [mg/kg KGW]
LD <sub>50</sub> dermal:	Dosis, bei der die Hälfte der Versuchstiere bei Aufnahme des Stoffes über die Haut sterben. Einheit: mg des Stoffes pro kg Körpergewicht des Tieres [mg/kg KGW]
LC <sub>50</sub> inhalativ:	Konzentration, bei der die Hälfte der Versuchstiere nach vierstündiger Exposition sterben. Einheit: mg des Stoffes pro Liter Atemluft [mg/(l 4 h)]

Das häufig als Supergift bezeichnete 2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin, abgekürzt TCDD, besitzt eine um den Faktor 10 000 niedrigere letale Dosis als *Kaliumcyanid* (Zyankali). Der giftigste bislang bekannte Stoff, das vom Bakterium *Clostri-*



Tab. 1.2 Sehr giftige Naturstoffe.

Sehr giftiger Stoff	LD <sub>50</sub> [mg/kg KGW]	Vorkommen
Botulinustoxin	0,000 000 03	Fleisch, Wurst, Konserven
Tetanustoxin	0,000 000 1	Wundstarrkrampf
Crotalustoxin	0,000 02	Cobra
Diphtherietoxin	0,000 3	Krankheitserreger
Crototoxin	0,000 2	Fischgift
Amantanin	0,000 1	Knollenblätterpilz
TCDD	0,001	Zigarettenrauch
Ricin, Abrin	0,005	Paternostererbse, Rizinus
Tetrodotoxin	0,01	Fischgift
Aflatoxin B1	0,01	Schimmelpilz
Muscarin	0,1	Fliegenpilz
Saxitoxin	0,2	Miesmuschel
Oleandrin	0,3	Oleander
Strychnin	0,5	Brechnuss
Nicotin	1	Tabak
Aconitin	0,2	Eisenhut
Orellanin	3	Pilze
Natriumcyanid	10	Bittermandel
Atropin	10	Tollkirsche, Stechapfel

Tab. 1.3 Akuttoxizitäten einiger Lebensmittel.

Stoff	LD <sub>50</sub> [mg/kg KGW]
Trinkwasser	200 000
„destilliertes Wasser“	15 000
Ethanol	5 000
Kochsalz	3 000

*dium botulinum* produzierte Toxin *Botulinustoxin*, ist zum Vergleich in etwa um den gleichen Faktor giftiger als TCDD (siehe Tab. 1.2). Wie Tab. 1.2 entnommen werden kann, besitzen natürliche Gifte (Toxine) die höchste Akuttoxizität. Eine Auswahl natürlich vorkommender Toxine in Pflanzen ist in Tab. 1.4 zusammengefasst. Wie Abschn. 2.3.1 entnommen werden kann, werden Stoffe mit einer akuten Toxizität LD<sub>50</sub> (oral) kleiner 5 mg/kg Körpergewicht (KGW) der CLP-Verordnung [6] als Kategorie 1 eingestuft. Wie in Tab. 1.3 dargestellt, besitzt selbst Trinkwasser eine akute Toxizität, die nur um den Faktor 1000 oberhalb der Einstufungsgrenze von 200 mg/kg KGW liegt. In der Literatur sind mehrere Todesfälle nach der Aufnahme von ca. 15 l Trinkwasser innerhalb eines Tages belegt.

**Tab. 1.4** Toxizitäten von Inhaltsstoffen einiger Pflanzen.

Pflanze	Inhaltsstoff	LD <sub>50</sub> [mg/kg KGW]
Muskatnuss	Cryptofleurin (Alkaloid)	2,5
Ährenparasit	T-2 Toxin	3,8
Gemeine Spritzgurke	Cucurbitacin D (Triterpen)	8,2
Wolliger Fingerhut	$\beta$ -Methyldigitoxin	21
Gemeine Schwarznessel	Perillaketon	25
Schimmelpilz	Cumarin	37
Bleiwurz	Plumbagin (Methyl-8-oxy-naphthochinon)	65
Herbstzeitlose	Colchicin	5,9

## 1.1.4

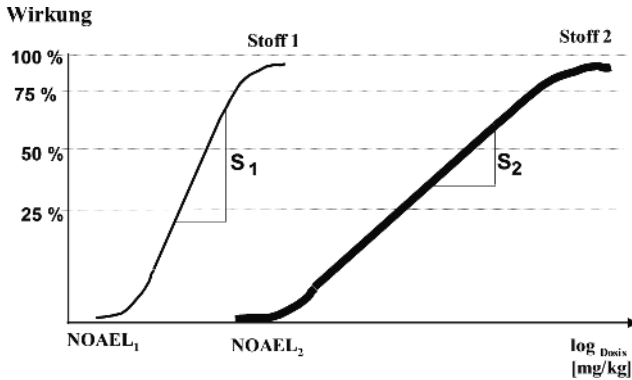
**Wirkung bei wiederholter Applikation**

Die letale Dosis ist nur eine Kenngröße der toxischen Wirkung. Die Giftwirkung setzt jedoch bereits bei deutlich kleineren Stoffmengen im Körper ein und folgt einer mehr oder weniger steilen Dosis-Wirkungs-Kurve. Allen Stoffen ist ein weitgehend ähnliches Verhalten bei niedrigen Dosen gemeinsam: Mit fallender Stoffmenge werden kleinere Effekte im Körper beobachtet. Bei einer für jeden Stoff charakteristischen Dosis wird, von Ausnahmen abgesehen, keine gesundheits-schädliche Wirkung mehr festgestellt. Bei doppeltlogarithmischer Auftragung der Dosis gegenüber der ausgelösten Stoffwirkung erhält man die charakteristischen S-Kurven mit linearem Kurvenverlauf im mittleren Dosisbereich (siehe Abb. 1.4).

Von Unfällen abgesehen, findet im gewerblichen und industriellen Bereich üblicherweise keine einmalige, sondern eine längerfristige Verwendung von Chemikalien statt. Die gesundheitliche Wirkung bei wiederholter Aufnahme kleiner Stoffmengen über einen längeren Zeitraum ist deshalb für die betriebliche Praxis von größter Bedeutung.

Die Dosis, bei der gerade keine biologisch relevante Wirkung mehr festgestellt werden kann, wird als **Wirksschwelle** bezeichnet. In der Fachliteratur hat sich der Begriff **no adverse effect level**, abgekürzt NOAEL, eingebürgert. Als Wirkung gelten alle bedeutsamen biologischen Wirkungen mit gesundheitlicher Relevanz. Die Steilheit (*S*) der Kurve gibt an, ob bei Überschreitung der Wirksschwelle mit leichteren oder bereits sehr schnell mit ernsthaften Gesundheitsgefahren zu rechnen ist. Bei ersteren verläuft die Kurve flach (Kurve 2), bei letzteren ausgesprochen steil (Kurve 1). Findet andererseits bei Stoffen mit flacher Dosis-Wirkungs-Kurve über einen längeren Zeitraum eine Stoffaufnahme oberhalb der Wirksschwelle statt, können trotzdem schwerwiegende Gesundheitsgefahren resultieren.

Analog den für einige Stoffgruppen charakteristischen Unterschieden in den letalen Dosen bei unterschiedlichen Aufnahmewegen zeigen auch die Dosis-Wirkungs-Kurven unterschiedliche NOAEL-Werte und Kurvensteigungen.



**Abb. 1.4** Dosis-Wirkungs-Kurven zweier unterschiedlicher Stoffe. NOAEL: no adverse effect level, S: Steigung der Dosis-Wirkungs-Kurve.

Bekannte Stoffe mit sehr steilem Kurvenverlauf sind *Ethylenchlorhydrin*, *Phosgen*, *Blausäure*, *Stickoxide* oder *Schwefelwasserstoff*. Bereits bei kleiner Überschreitung der Wirkschwelle muss bei diesen Stoffen mit schwerwiegenden Gesundheitsgefährdungen gerechnet werden, in einigen Fällen wurden bei nur zehnfacher Überschreitung der Wirkschwelle Todesfälle beobachtet.

Viele Stoffe wirken bei einmaliger Verabreichung nicht schädlich auf den Organismus, sondern nur bei Einwirkung über einen längeren Zeitraum. Da in der Praxis akute Wirkungen praktisch nur bei Unfällen vorkommen, ist die Kenntnis der Stoffwirkung bei Aufnahme über einen längeren Zeitraum zur Festlegung der notwendigen Schutzmaßnahmen am Arbeitsplatz von erheblich größerer Bedeutung. Zur Ermittlung der Wirkung bei wiederholter Stoffaufnahme sind nach OECD-Guidelines die in Tab. 1.5 aufgeführten Versuchsdauern zu verwenden. Zur Ermittlung der Wirkschwelle werden idealerweise chronische oder subchronische Studien benutzt.

Die Langzeituntersuchungen werden üblicherweise an Ratten oder Mäusen durchgeführt. Die Zeitdauer zwischen Expositionsbeginn und Wirkungseintritt (Latenzzeit) ist proportional zur mittleren Lebenserwartung bei unterschiedlichen Tierarten. Daher entspricht die zweijährige Tierstudie bei der Ratte in guter Näherung einer lebenslänglichen Exposition beim Menschen; dies gilt streng nur unter der Voraussetzung, dass sich die Metabolismen von Tier und Mensch nicht grundsätzlich unterscheiden.

Als **lowest observable adverse effect level** (LOAEL) wird die niedrigste Dosis bezeichnet, bei der im Tierversuch die ersten gesundheitlich relevanten Effekte beobachtet werden. Trägt man als Wirkung in einem Dosis-Wirkungs-Diagramm die Anzahl der gestorbenen Tiere auf, so kann der  $LD_{50}$ -Wert direkt abgelesen werden (siehe Abb. 1.4).

**Tab. 1.5** Versuchsdauern unterschiedlicher Studientypen (Ratte).

Versuchstyp	Dauer
Akut	Einmalig
Subakut	28 Tage
Subchronisch	90 Tage
Chronisch	Mehr als sechs Monate bis zwei Jahre
Kanzerogen	Zwei Jahre

## 1.1.5

**Sensibilisierende (allergisierende) Wirkung**

Sensibilisierungen sind individuelle Fehlreaktionen des Immunsystems auf Fremdstoffe, die unter dem klinischen Bild einer Allergie verlaufen. Hierbei werden zunächst Antikörper gegen strukturelle Merkmale eines Stoffes gebildet, bei niedermolekularen Stoffen nach vorheriger Bindung an ein Protein, welches dem Immunsystem als „fremd“ erscheint. Bei Allergien werden Stoffe vom Immunsystem als Krankheitserreger fehlinterpretiert und die körperüblichen Immunreaktionen aktiviert.

Sensibilisierungen verlaufen typischerweise in zwei Stufen: In der Initiierungsphase werden durch Kontakt mit dem sensibilisierenden Agens die Antikörper vom Immunsystem gebildet. Dies kann nach mehrjährigem Kontakt mit dem sensibilisierenden Stoff plötzlich ohne ersichtlichen Grund ausgelöst werden. Die für die Induktion verantwortlichen Ursachen sind nur in wenigen Fällen bekannt. Hohe Dosen, unter Umständen auch einmalig hohe Dosen, können hierbei eine bahnende Rolle spielen. Nach der Induktion kann bei erneutem Kontakt die Sensibilisierungsreaktion ausgelöst werden, wofür bereits sehr geringe Mengen ausreichen können.

Grundsätzlich wird zwischen allergischen Reaktionen

- der Atemwege (Atemwegsallergene) und
- der Haut (Kontaktallergene)

unterschieden.

Als typische atemwegsallergische Reaktionen gelten allergischer Schnupfen (Rhinitis allergica) mit Nasenjucken, Niesreiz, Niessalven, Fließschnupfen und Nasenverstopfung und das allergische Asthma bronchiale mit anfallartiger Luftnot und pfeifenden Atemgeräuschen. Häufig werden diese allergischen Erscheinungen von Augenbindehautentzündung (Blepharokonjunktivitis) begleitet. Seltenere sind fieberhafte Lungenerkrankungen (allergische Alveolitis, z. B. Farmerlunge). Allergischer Schnupfen und allergisches Asthma durch pflanzliche und tierische Allergene werden gehäuft bei Personen mit anlagebedingter Bereitschaft zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Atopie) beobachtet. Das Auftreten allergischer Atemwegsbeschwerden ist abhängig vom Grad der Sensibilisierung sowie

**Tab. 1.6** Stofflich bedingte Ursachen von Allergien in der Allgemeinbevölkerung.

Stoff(gruppe)	Vorkommen	Allergietyp
Nickel	Schmuck	Hautallergie
Parfum	Kosmetika	Hautallergie
Desinfektionsmittel		Hautallergie

von Art, Konzentration und sensibilisierender Potenz des an den Atemwegen sensibilisierend wirkenden Stoffes. Bei bestehender Allergie genügen meist sehr geringe Mengen eines sensibilisierenden Stoffes, um Beschwerden auszulösen.

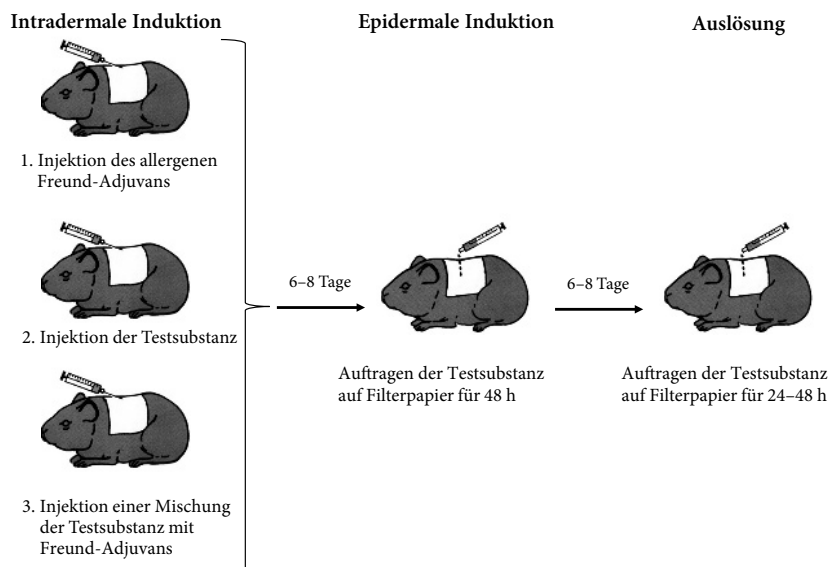
Niedermolekulare Stoffe wie z. B. Metallionen, Amine, Kunststoffmonomere und viele andere sensibilisieren überwiegend durch Hautkontakt. Hierbei führt die Reaktion dieser Stoffe mit körpereigenen Eiweißen zur Bildung von spezifisch sensibilisierten Immunzellen. Nach wiederholtem Hautkontakt kann mit zeitlicher Verzögerung am Einwirkort, gelegentlich mit Streureaktionen an anderen Stellen, ein allergisches Kontaktekzem auftreten. Die Sensibilisierung ist abhängig von der Intensität des Kontakts und der sensibilisierenden Potenz des Stoffes. Bei bestehender Sensibilisierung genügen meist sehr geringe Mengen der entsprechenden Stoffe, um Hautreaktionen auszulösen.

Aufgrund zahlreicher Untersuchungen kann als gesichert angesehen werden, dass eine erbliche Disposition für die Allergieauslösung von großer Bedeutung ist. Personen mit entsprechend häufigem Auftreten von Allergien in der Verwandtschaft sollten deshalb besondere Vorsicht gegenüber allergieauslösenden Ursachen walten lassen. Andererseits sind Stoffe bekannt, die aufgrund ihres hohen sensibilisierenden Potenzials unabhängig von der individuellen Disposition bei jedem Menschen eine Sensibilisierung herbeiführen.

Sensibilisierungen nehmen in der Allgemeinbevölkerung seit mehreren Jahren bzw. Jahrzehnten stetig zu. Korrelationen mit der Höhe der Umweltverschmutzung sind nicht nachweisbar. In Tab. 1.6 sind die Stoffe bzw. Stoffgruppen unter Angabe des Vorkommens aufgeführt, die in der Allgemeinbevölkerung am häufigsten Allergien ausgelöst haben.

Ebenfalls sehr häufige Ursachen für Allergien wie Hausstaub, Blütenpollen, Tierhaare und Pflanzen wurden in Tab. 1.6 nicht aufgenommen, da bei den vorgenannten Ursachen kein Stoff oder keine Stoffgruppe als allergieauslösendes Agens identifiziert werden konnte.

Demgegenüber dominieren bei berufsbedingten Allergien eindeutig andere Stoffe. Die häufigste Ursache allergischer Berufskrankheiten ist Mehl. Jährlich werden in der Bundesrepublik Deutschland über 50 Mio. € an Rentenzahlungen hierfür aufgewendet. An zweiter Stelle stehen Allergien im Bausektor, ausgelöst durch Chromate im Zement. Durch Reduzierung des Chromatanteils in Zementen und durch Verwendung spezieller Handschuhe versucht eine Initiative der Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG Bau) diese Berufskrankheit zu verhindern. An dritter Stelle berufsbedingter Allergien stehen durch Desinfekti-



**Abb. 1.5** Maximierungstest zur Ermittlung einer sensibilisierenden Wirkung.

onsmittel ausgelöste Kontaktekzeme im Krankenhaus- und Reinigungsbereich. Die klassischen chemischen Allergene nehmen im Berufskrankheitsgeschehen nur eine untergeordnete Rolle ein; siehe Auflistung in der TRGS 401 [7].

Während zur Prüfung auf atemwegsensibilisierende Wirkung keine tierexperimentellen Untersuchungsmethoden zur Verfügung stehen, können zur Prüfung auf Hautsensibilisierung zwei verschiedene Testmethoden mit unterschiedlicher Empfindlichkeit benutzt werden. Zur Prüfung von Industriechemikalien ist üblicherweise der sogenannte Patchtest ausreichend empfindlich. Hierbei wird die Prüfsubstanz unmittelbar auf die Haut aufgetragen, ähnlich wie bei Allergisierungspflastern bei Menschen.

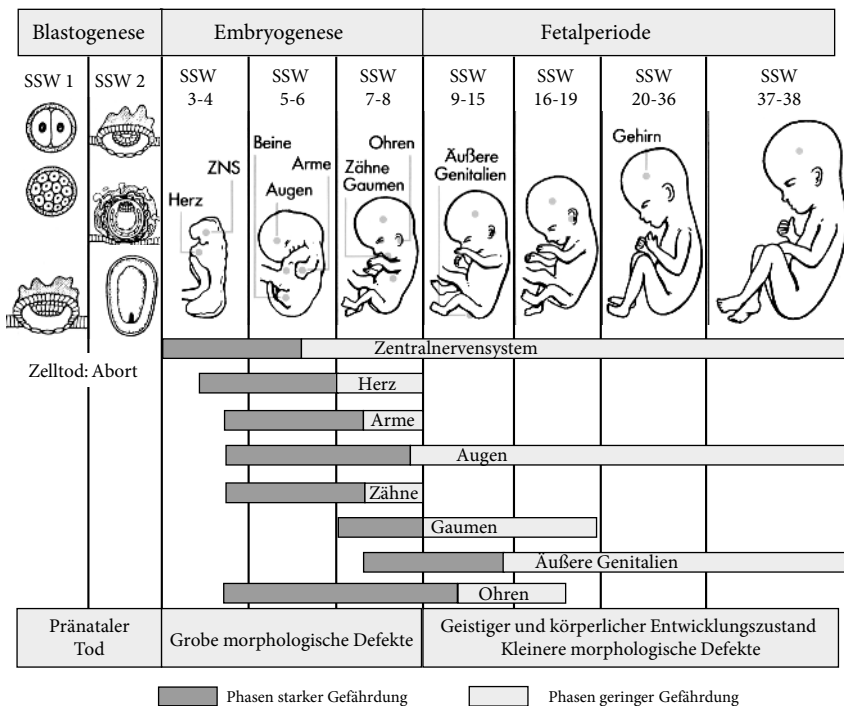
Im Maximierungstest, auch Magnusson-Kligmann-Test genannt, wird die zu prüfende Substanz in einer nicht reizenden Konzentration in die Haut von Meerschweinchen injiziert und zur Verstärkung mit einem bekannten Allergen eine Körperreaktion ausgelöst. Nach einer Induktionszeit von 14 Tagen wird die Testsubstanz epikutan aufgetragen. Eine positive Reaktion liegt vor, wenn bei einem größeren Anteil der Tiere nach der Ruhephase eine Sensibilisierung ausgelöst wurde (siehe Abb. 1.5). Beim Patchtest werden analog zur Prüfung bei Menschen die zu prüfenden Substanzen unmittelbar auf die Haut aufgetragen und die Hautreaktion ermittelt.

## 1.1.6

**Entwicklungsschädigende Wirkung**

Zum Verständnis entwicklungsschädigender Wirkungen sind Kenntnisse der Entwicklung von der befruchteten Eizelle bis zur Geburt notwendig: In den beiden ersten Wochen nach der Befruchtung beginnen die Zellteilungen bis zur Embryonalphase. Schädigungen in dieser Phase der Schwangerschaft, der sogenannten **Blastogenese**, sind in aller Regel so gravierend, dass es zum Absterben des Embryos kommt. Da die Schwangerschaft in diesem Stadium im Allgemeinen noch nicht feststellbar ist, kann auch die Fehlgeburt (Abort) nicht wahrgenommen werden. An das Stadium der Blastogenese schließt sich die **Embryogenese** an. Beim Menschen erstreckt sich diese Phase von der dritten bis zur achten Schwangerschaftswoche. In dieser Entwicklungsphase werden die Organe und die Extremitäten (Gliedermaßen wie Arme und Beine) ausgebildet. Während dieser Entwicklungsphase können äußere Einflüsse zu groben morphologischen Veränderungen führen. Diese anatomischen Missbildungen werden als **teratogene** Effekte bezeichnet. In Abb. 1.6 ist die Schädigung der verschiedenen Organe in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt.

An die Embryogenese schließt sich die **Fetalperiode** an, während der sich das zentrale Nervensystem ausbildet und das weitere Wachstum der Organe stattfindet.



**Abb. 1.6** Sensible Phasen der Schwangerschaft (SSW: Schwangerschaftswoche).

det. Zur Ausbildung embryotoxischer Wirkung (Schädigung des Embryos) müssen Chemikalien vom mütterlichen in den kindlichen Organismus übertreten und dafür die Plazentaschranke überwinden. In Abhängigkeit von der chemischen Struktur stellt die Plazentaschranke eine mehr oder weniger wirkungsvolle Barriere dar; insbesondere lipophile Stoffe können sie gut überwinden.

Wird die embryotoxische Wirkung ohne Schädigung des mütterlichen Organismus (maternaltoxischer Effekt) hervorgerufen, sind besondere zusätzliche Maßnahmen am Arbeitsplatz notwendig, da die potenzielle Gefährdung von der schwangeren Frau selbst nicht wahrgenommen wird. Während teratogene Effekte anatomische Missbildungen ausdrücken, ist der Begriff **Fruchtschädigung** weiter gefasst. Hierzu zählen alle durch die Stoffexposition ausgelösten Veränderungen, die bei der Geburt erkennbar sind, wie z. B. verringertes Geburtsgewicht oder Organschäden.

Der Begriff **Entwicklungsschädigung** (nach EU-Definition) umfasst darüber hinaus alle schädlichen Wirkungen auf die Entwicklung der Nachkommen, die während der Schwangerschaft verursacht werden und sich prä- oder postnatal (vor oder nach der Geburt) manifestieren. Dies schließt im Gegensatz zur Fruchtschädigung geistige und physische Entwicklungsstörungen ein, die sich gegebenenfalls erst im Vorschulalter bis zur Pubertät zeigen.

Zu den Entwicklungsschädigungen zählen

- embryo- oder fetotoxische Wirkungen wie geringeres Körpergewicht, Wachstums- oder Entwicklungsstörungen und Organschäden,
- letale Effekte oder Aborte,
- Missbildungen (teratogene Effekte),
- funktionelle Schädigungen,
- pränatale Schäden,
- perinatale Schäden (zwischen 24. Schwangerschaftswoche und sieben Tage nach der Geburt),
- postnatale Schäden und
- Beeinträchtigung der postnatalen geistigen und physischen Entwicklung bis zum Abschluss der pubertären Entwicklung.

Neben Chemikalien werden Entwicklungsschädigungen ausgelöst durch

- physikalische Strahlen,
- Viren und
- Bakterien.

Als ernst zu nehmende **physikalische Strahlen** sind alle ionisierenden Strahlen anzusehen. Die gravierendsten Schädigungen gehen von Gammastrahlen aus, die beim radioaktiven Zerfall entstehen, oder auch von Röntgenstrahlen.

**Virale oder bakterielle Erkrankungen** können ebenfalls eine große Gefahr für den heranreifenden Embryo sein. Die zahlreichen schweren Schädigungen durch den Rötelnvirus (Augen-, Ohrenschäden, Herzfehler) haben heute zu einer prophylaktischen Impfung von Frauen geführt.



Neben einigen wichtigen fruchtschädigenden **Industriechemikalien** können Fruchtschädigungen durch viele alltägliche Stoffe oder auch Arzneimittel ausgelöst werden, z. B. durch

- Alkohol,
- Rauchen (*Kohlenmonoxid*),
- Rauschgift,
- Zytostatika (Krebsmedikamente)
- Vitamin A und pharmazeutische Derivate oder
- spezielle Pharmaka (z. B. *Contergan*, *Phenothiazin*).

Die häufigsten Ursachen in der westlichen Welt sind jedoch die leicht vermeidbaren zivilisatorischen Ursachen Rauchen, Alkohol und Drogen. Die entwicklungsschädigende Wirkung von Alkohol (*Ethanol*) ist zweifelsfrei nachgewiesen. Neben anatomischen Missbildungen treten vor allem Entwicklungsstörungen und Verhaltensstörungen sowie geistige Defizite auf.

Für die entwicklungsschädigende Wirkung sind sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen eindeutige Wirkschwellen nachweisbar, unterhalb derer keine Schädigungen auftreten. Bei rein inhalativer Aufnahme von *Ethanol* am Arbeitsplatz in Konzentrationen bis zum MAK-Wert wird die Wirkschwelle mit Sicherheit unterschritten, erkennbar an der Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C (siehe Abschn. 2.3.7.1). Durch den kontinuierlichen Abbau des eingeatmeten Ethanols im Körper (Metabolisierung) wird die Wirkschwelle nicht überschritten. Schädigungen durch Alkohol sind ausschließlich bei oraler Aufnahme möglich.

Durch (unter anderem) Mangelversorgung der Zellen mit Sauerstoff besitzt *Kohlenmonoxid* auch im Tierversuch eindeutig entwicklungsschädigende Wirkung. Kohlenmonoxid ist die wesentliche Ursache für die entwicklungsschädigende Wirkung des Rauchens.

*Vitamin A*, ein essenzielles Vitamin, ist in höheren Mengen eindeutig auch beim Menschen entwicklungsschädigend. Die Existenz einer Wirkschwelle entwicklungsschädigender Stoffe wird hier besonders deutlich; Vitaminmangel während der Schwangerschaft löst Mangelerscheinungen von Mutter und Kind aus. Die in Lebensmitteln enthaltenen Vitamin-A-Mengen liegen deutlich unter der entwicklungsschädigenden Schwelle, nicht jedoch die in manchen Arzneimitteln!

#### 1.1.7

##### **Fruchtbarkeitsschädigende Wirkung**

Fruchtbarkeitsschädigende Wirkungen liegen vor, wenn nachteilige Auswirkungen bestehen auf

- die Sexualorgane,
- die Libido (Geschlechtstrieb),
- das Sexualverhalten,
- die Spermatogenese (Samenbildung),
- die Oogenese (Entwicklung der Eizelle) und

- den Hormonhaushalt und physiologische Reaktionen, die im Zusammenhang mit der Befruchtungsfähigkeit, der Befruchtung und der Entwicklung der befruchteten Eizelle bis zur Einnistung im Uterus stehen.

Eine Fruchtbarkeitsschädigende Wirkung liegt nur dann vor, wenn sekundäre Effekte während der Versuchsdurchführung auszuschließen sind. So können z. B. erhöhter Stress zu einem geänderten Paarungsverhalten führen oder toxische Effekte an anderen Organen eine Sekundärwirkung auslösen. Nur wenn eine eindeutige Wirkung auf das Reproduktionssystem belegt ist, z. B. durch einen geänderten Hormonspiegel, ist eine Einstufung in Kategorie 2 gerechtfertigt.

Aufgrund neuerer Erkenntnisse ist davon auszugehen, dass ein Drittel aller Schwangerschaften mit Spontanaborten noch innerhalb der ersten drei Schwangerschaftswochen enden. Als Ursachen dieser unerkannten Fehlgeburten kommen z. B. natürliche genetische Defekte, die eine Weiterentwicklung im Mehrzellstadium verhindern, infrage. Die körpereigenen Prüfmechanismen sortieren nicht nur natürliche genetische Defekte (endogene Faktoren), sondern auch von außen ausgelöste Defekte (exogene Faktoren) aus.

Der Nachweis einer Verminderung der Fruchtbarkeit beim Menschen ist aus den vorgenannten Gründen schwierig. Im Gegensatz zur Fruchtschädigung sind hier beide Geschlechter gleichermaßen betroffen. Es gilt ferner als gesichert, dass insbesondere die Anzahl der Spermien durch äußere Einflüsse (z. B. Stress) und durch innere Einflüsse (z. B. psychische Schwankungen) stark beeinflusst wird. Auswirkungen auf die Spermatogenese (Heranreifen der Spermien) sind auf vielfältige Art möglich, der Einfluss von Chemikalien kann nach heutigem Wissensstand nicht ausgeschlossen werden. Demgegenüber sind die Ovarien deutlich besser gegen Fremdeinflüsse geschützt, wenngleich auch hier exogene Schäden denkbar sind.

#### 1.1.8

##### **Krebserzeugende Wirkung**

Tumore werden durch unkontrolliertes Zellwachstum ausgelöst. Durch fortschreitende Teilung der Zelle können Geschwülste entstehen. Grundsätzlich muss zwischen gutartigen (benignen) und bösartigen (malignen) Tumoren unterschieden werden.

**Gutartige Tumore** wachsen isoliert vom umgebenden Gewebe. Diese Gewebswucherungen wachsen normalerweise eingekapselt und expansiv, d. h. aus sich heraus. Sie werden mit dem Suffix *-om* bezeichnet: Ein faserbildender Tumor des Bindegewebes ist demnach als *Fibrom*, ein Gefäßtumor als *Angiom*, ein Drüsentumor als *Adenom* und ein gutartiger Tumor des Fettgewebes als *Lipom* zu bezeichnen.

**Bösartige Tumore** wachsen demgegenüber nicht in einer isolierten Einheit, sondern in das umliegende gesunde Gewebe hinein; man spricht von infiltrativem Wachstum. Durch Verteilung über Blut- und Lymphgefäße können sich Tochter-

geschwülste an ganz anderen Organen ansiedeln, Metastasen bilden. Bösartige Tumore werden auch als „Krebs“ bezeichnet.

In Abhängigkeit vom Gewebe, in dem der Krebs wächst, unterscheidet man verschiedene Krebsarten:

Ein Krebs von Epithelzellen wird als **Karzinom** bezeichnet. Epithelzellen bilden die inneren und äußeren Oberflächen im Organismus. Hierzu zählen die Haut, die Atmungsorgane und der Magen-Darm-Trakt sowie zahlreiche Drüsen, wie z. B. die Brustdrüse, Bauchspeicheldrüse und Schilddrüse. Die meisten Krebsformen (ca. 90 %) gehen von Epithelzellen aus und sind somit Karzinome. Zur Charakterisierung wird das Suffix *-karzinom* verwendet: Ein bösartiger Tumor des Drüsengewebes wird als Adenokarzinom bezeichnet.

Ein Krebs von Bindegewebszellen wird als **Sarkom** bezeichnet. Zur Unterscheidung wird ein Krebs des Bindegewebes *Fibrosarkom* und ein Gefäßtumor *Angiosarkom* genannt.

Zum Verständnis der Krebsentstehung sind Kenntnisse der Zellteilung (Proliferation) notwendig. Einer Zellteilung geht stets eine Verdopplung (Replikation) der Desoxyribonukleinsäure (DNS) voraus. Die DNS ist der Träger der Erbinformation und folgt bei allen Lebewesen dem gleichen Bauprinzip: Sie ist aus zwei Einzelsträngen aufgebaut, die im Sinne einer sogenannten Doppelhelixstruktur miteinander verbunden sind. Jeder Einzelstrang dieses Makromoleküls ist durch eine regelmäßige Abfolge des Zuckermoleküls Desoxyribose und der Phosphorsäure derart aufgebaut, dass je eine Desoxyribose an zwei verschiedenen Phosphorsäuremolekülen über eine Diesterbrücke verknüpft ist. An jedes Zuckermolekül ist eine der vier Basen *Adenin*, *Thymin*, *Guanin* oder *Cytosin* kovalent gebunden. Zwei Basen stehen sich jeweils gegenüber und bilden so die „Sprossen“ der Doppelhelix durch Wasserstoffbrückenbindung. Bei allen höheren Lebewesen ist die DNS im Zellkern jeder Zelle lokalisiert. Somit ist im Zellkern jeder Zelle der Bauplan des ganzen Organismus gespeichert.

**Genotoxische** chemische Kanzerogene können mit den reaktiven Gruppen der DNS reagieren. Da die vier Basen *Adenin*, *Guanin*, *Thymin* und *Cytosin* freie Aminogruppen haben, wird die DNS bevorzugt von Elektrophilen angegriffen. Neben den Aminogruppen hat die DNS noch weitere funktionelle Gruppen, sowohl an den Basen als auch am Phosphat-Desoxyribose-Rückgrat. An den vielfältigen Wasserstoffbrückenbindungen, die für die sogenannte „Tertiärstruktur“ mitverantwortlich sind, bieten sich weiterhin zahlreiche Angriffspunkte für Chemikalien (oder deren Umwandlungsprodukte, Metabolite), die die DNS direkt verändern und krebsauslösend wirken. Jede Zellteilung wird immer durch Duplizieren der DNS eingeleitet. Eine Veränderung der DNS kann somit zu einer Veränderung der Tochterzelle führen.

Im Gegensatz zu den genotoxischen Kanzerogenen verändern **epigenetisch** wirkende Kanzerogene nicht die DNS. Durch eine permanente Reizwirkung kann die Zellteilungsrate erhöht oder durch Überlastung der Reinigungsmechanismen können krebsauslösende Faktoren gebildet werden.

### 1.1.8.1 Krebsauslösende Faktoren

Die Ursachen von DNS-Veränderungen können sehr vielfältig sein. Neben den chemischen Karzinogenen (siehe Abschn. 1.1.8.2) sind noch physikalische und biologische Faktoren zu nennen:

- Biologische Faktoren:
  - Enzyme,
  - Hormone,
  - Bakterien,
  - Viren,
- Physikalische Faktoren:
  - ionisierende Strahlung, z. B. Röntgenstrahlung und Gammastrahlung von Radionukliden,
  - ultraviolette Strahlung.

Wird die Immunabwehr des Körpers herabgesetzt, wie dies z. B. nach Organtransplantationen notwendig ist, werden verstärkt Tumore beobachtet. Ganz offensichtlich ist mit einer Abnahme der Immunabwehr eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Tumoren verbunden.

Aufgrund der großen Anzahl natürlicher krebsauslösender Einflüsse ist für das Überleben von entscheidender Bedeutung, dass der Organismus die veränderte DNS erkennt und „repariert“. Heute ist eine Vielzahl solcher „Reparaturmechanismen“ bekannt, ohne deren Existenz die höheren Lebewesen nicht überlebensfähig wären. Nur wenn die Reparaturmechanismen die spezifische DNS-Veränderung nicht korrigieren können, kann aus der nächsten Zellteilung eine Zelle mit veränderten Eigenschaften resultieren.

Der Angriff einer krebsauslösenden Verbindung auf die DNS wird als **Initiationsphase** bezeichnet. Wird der DNS-Schaden durch die Reparaturmechanismen nicht korrigiert, bleibt die Änderung erhalten; sie ist **persistent**. Ein derartiger Prozess ist irreversibel. Eine so veränderte DNS kann jedoch selbst keinen Tumor auslösen, erst bei der nächsten Zellteilung kann das unkontrollierte Zellwachstum gestartet werden. Eine initiierte Zelle wird deshalb als „schlafende Krebszelle“ bezeichnet, in der ein Tumor **induziert** wurde.

Wirkt auf eine derart veränderte Zelle ein Promotor ein, kann das unkontrollierte Zellwachstum einsetzen. Im Gegensatz zur Initiationsphase ist die **Promotionsphase** reversibel. Wird der Promotor beseitigt, bevor er das Zellwachstum eingeleitet hat, erfolgt kein autonomes (unkontrolliertes) Zellwachstum. Viele Promotoren können selbst auch eine Krebszelle durch Veränderung der DNS initiieren. Manche Verbindungen sind nur Promotoren und regen ausschließlich die Zellteilung an, ohne selbst eine primäre DNS-Veränderung auszulösen. Als äußerst wirkungsvoller Promotor ist das 2,3,7,8-*Tetrachlordibenzodioxin* (TCDD) bestens untersucht. Im Gegensatz zu reinen Kanzerogenen existieren bei Promotoren Wirkschwellen, unterhalb derer eine promovierende Wirkung nicht erfolgt. Vermutlich ist zur Krebsauslösung eine Mindestzahl von veränderten Zellen notwendig.

Die Zeit zwischen Initiierung und der Entstehung von autonom wachsenden Zellen wird als **Latenzperiode** bezeichnet. Je nach der Konzentration des Kanzerogens, der krebsauslösenden Potenz und vorhandener Promotoren beträgt die Latenzzeit beim Menschen typischerweise zwischen zehn und 40 Jahre, bei sehr niedrigen Dosen kann sie die Lebenserwartung übersteigen. Die Zusammenhänge zwischen der krebsauslösenden Dosis und der Latenzzeit sowie der Wahrscheinlichkeit der Krebsauslösung sind gegenwärtig Ziel vieler wissenschaftlicher Untersuchungen. Auch bei sehr starken Kanzerogenen kann die Latenzzeit bei sehr kleinen Konzentrationen über dem Lebensalter liegen.

An die Latenzzeit schließt sich die Tumorentwicklung an. Während der Zellteilung (Mitose) führt die transformierte Zelle zur unkontrollierten Zellvermehrung. Als Zwischenstufe vor der nach außen sichtbaren Tumorentstehung werden sogenannte **präneoplastische Phasen** durchlaufen. Im Stadium dieser sogenannten **Dysplasie** sind bereits viele typische Eigenschaften der Tumorzelle erkennbar. Eine Infiltration in das umliegende Gewebe hat jedoch noch nicht stattgefunden. Wächst durch fortschreitende Zellteilung (Proliferation) der Tumor in das benachbarte Gewebe hinein, wird der Tumor makroskopisch erkennbar. Bei dieser Infiltration wird das umliegende Gewebe zerstört (Destruktion). Wenn bereits eine Metastasenbildung (Ausbildung von Tochterzellen, die ebenfalls transformierte, krebsartige Zellen sind) eingesetzt hat, kann eine Destruktion auch von entfernt liegenden Organen erfolgen.

**Energiereiche Strahlung** ist prinzipiell immer in der Lage, Veränderungen der DNS auszulösen. Durch die zahlreichen funktionellen Gruppen in der DNS ist eine Vielzahl von Molekülveränderungen denkbar. Radioaktive Strahlung kann Strangbrüche der Chromosomen auslösen und hierdurch Tumore promovieren.

Als Beispiel für die krebsauslösende Wirkung von **Hormonen** seien die **Östrogene** (die weiblichen Sexualhormone) und das männliche Sexualhormon *Testosteron* genannt, die im Tierversuch bei hoher Dosierung (d. h. bei unphysiologischen Blutspiegeln) Tumore auszulösen vermögen.

Des Weiteren wird bei der Überproduktion verschiedener körpereigener Enzyme eine tumorigene Wirkung beobachtet. Die Tumorauslösung durch körpereigene Stoffe wird als **endogener Faktor** bezeichnet.

Grundsätzlich besteht bei jeder Zellteilung die Möglichkeit einer DNS-Veränderung, die zu einer entarteten Zelle führen kann. Somit ist bei jedem Wachstum und Heilungsprozess die Möglichkeit einer Tumorpromotion gegeben. Werden die körpereigenen Reparaturmechanismen durch permanente Reizung überfordert, ist ein tumorigenes Wachstum möglich.

Nach heutigen Erkenntnissen verläuft die Krebsentstehung in mehreren Stufen. Die Höhe der Stufen ist abhängig von der persönlichen (genetischen) Disposition, der aufgenommenen Menge sowie des kanzerogenen Potenzials des Stoffes.

Nach dem heutigen Verständnis ist die Tumorentstehung ein komplizierter Prozess, der von vielen primären und sekundären Effekten sowie von Interaktionen und Alterationen gekennzeichnet ist:

- Viele krebserzeugende Stoffe werden erst im Organismus in die eigentlich aktive chemische Struktur überführt, z. B. durch Oxidationsreaktionen mit Sauerstoff.

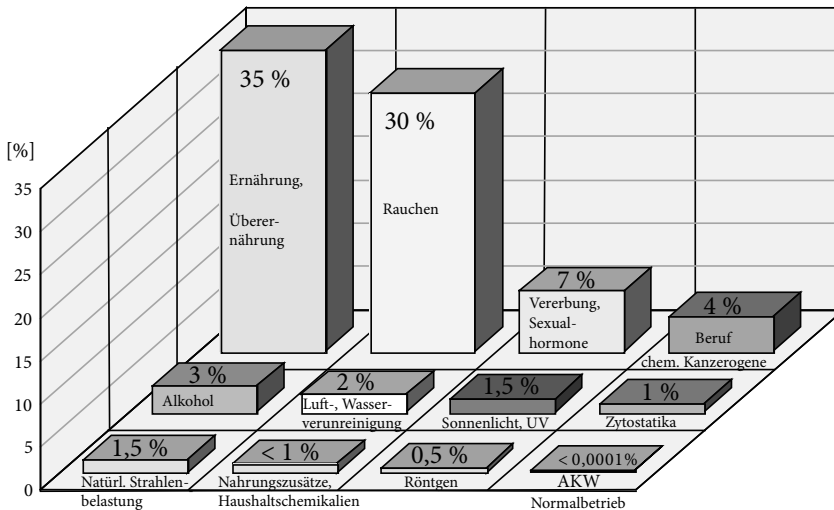
- Die reaktiven Zwischenstufen können metabolisch deaktiviert werden, bevor sie die DNS erreichen.
- Die Toxikokinetik der metabolischen Deaktivierung konkurriert mit der Wechselwirkung mit der DNS.
- Nach einer Adduktbildung mit der DNS sind Wechselwirkungen mit anderen Rezeptoren mit höherer spezifischer Affinität möglich, die zu einer Abspaltung von der DNS führen.
- Vor der Replikation der DNS müssen eine Vielzahl von Transkriptionsprozessen durchlaufen werden, wobei Rezeptorbindung, mRNA-Synthese, Rezeptor-Protein-Expression, Signaltransduktion u. a. eine wesentliche Rolle spielen.

Die häufig beobachtete metabolische Aktivierung des Stoffes zur eigentlichen krebsauslösenden Spezies konkurriert mit Entgiftungsreaktionen. Die bei genotoxischen Kanzerogenen stattfindende Bindung an die DNS kann durch die gleichzeitig vorhandenen Reparaturmechanismen wieder gespalten werden. Erst nach zahlreichen weiteren Reaktionsschritten, z. B. Umwandlung von DNS-Addukten, Signaltransduktion, Bildung von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, kann sich letztendlich ein Tumor manifestieren. Als letzte Barriere in diesem Multiple-Stage-Prozess können die körpereigenen Reparaturmechanismen veränderte DNS-Moleküle erkennen und gegebenenfalls reparieren.

Bereits 1999 hat die amerikanische Umweltschutzbehörde EPA festgestellt:

Die Tumorentstehung ist ein Produkt des Gleichgewichtes zwischen vielen Risiko- und Schutzfaktoren, wie es von Herz- und anderen Krankheiten bekannt ist.

Auf Basis epidemiologischer Untersuchungen in Amerika haben die Wissenschaftler Prof. Doll und Prof. Peto [8] eine umfangreiche Studie über die Krebsursachen in den westlichen Industrienationen durchgeführt. Zahlreiche zwischenzeitlich durchgeführte Untersuchungen, z. B. vom Krebsforschungszentrum Heidelberg [9], kommen zu grundsätzlich ähnlichen Ergebnissen. Abbildung 1.7 stellt diese Ergebnisse grafisch dar. Mit einem Anteil von ca. 65 % nehmen die „freiwilligen“ Krebsursachen „Rauchen“ und „falsche Ernährung“, insbesondere zu fettreiche Überernährung, eine dominierende Stellung ein, gefolgt von der endogenen Ursache Vererbung. Berufsbedingte Tumore haben an der gesamten Anzahl tödlicher Krebserkrankungen einen Anteil von ca. 4 %. Da diese Zahl auf Datenbasis der Gesamtbevölkerung ermittelt wurde, ist das individuelle Krebsrisiko für Beschäftigte in diesen Berufen selbstverständlich höher. An den berufsbedingten Krebserkrankungen ist Asbest mit über 85 % verantwortlich. Alle andere chemische Kanzerogene tragen lediglich zu 15 % zu den berufsbedingten Krebserkrankungen bei, bezogen auf die Allgemeinbevölkerung somit ca. 0,5 %. Alkohol hat mit 3 % einen wesentlichen Anteil bei den Krebsursachen, der dem von Asbest vergleichbar ist. Neben Speiseröhrenkrebs und deutlich seltenerem Leberkrebs werden bei erhöhtem Alkoholkonsum unterschiedliche Tumore beobachtet.



**Abb. 1.7** Ursachen tödlicher Krebserkrankungen der westlichen Welt.

**Tab. 1.7** Wahrscheinlichkeiten krebsauslösender Faktoren, bezogen auf 1 Mio. Exponierte.

Ursache	Wahrscheinlichkeit pro 1 Mio.	Dosis
Röntgen Hand	0,1	Einmalig
Röntgen Lunge	10	Einmalig
Röntgen CT-Kopf	100	Einmalig
Natürliche Strahlenbelastung	50	Lebenslang (75 Jahre)
Maximal zulässige Strahlendosis nach Strahlenschutzverordnung	20 000	Gesamtes Arbeitsleben (45 Jahre)
Trinkwasser (10 µg/l As)	500	21 pro Tag über 75 Jahre

Die durch natürliche Strahlenbelastung ausgelösten, tödlich verlaufenden Tumore haben mit 1,5 % einen vergleichbaren Anteil wie die UV-Strahlung, das medizinisch bedingte Röntgen des Oberkörpers (Thorax) oder die Nebenwirkungen von Zytostatika (Krebsmittel bei der Chemotherapie). Tabelle 1.7 stellt die Wahrscheinlichkeiten bezogen auf jeweils 1 Mio. Personen dar, unter den unterschiedlichen Bedingungen an Krebs zu erkranken.

#### 1.1.8.2 Chemische Kanzerogene

Im Rahmen des Gefahrstoffrechtes interessieren in erster Linie chemische Kanzerogene. Grundsätzlich kann unterschieden werden in

- synthetische Kanzerogene und
- natürliche Kanzerogene.

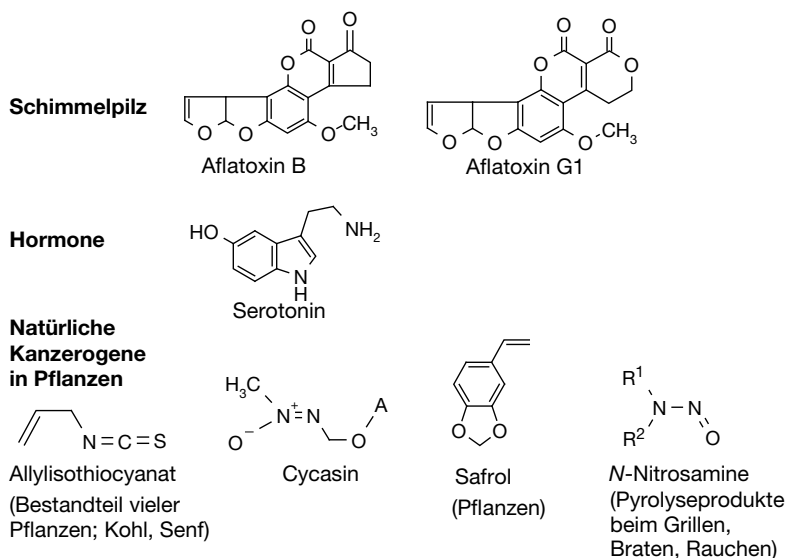


Abb. 1.8 Natürliche Kanzerogene.

Neben den bereits erwähnten Hormonen sind wir einer großen Zahl von natürlichen Kanzerogenen permanent ausgesetzt. Nicht nur in Pflanzen, die uns seit jeher als Nahrung dienen, kommen eine große Anzahl von im Tierversuch krebserzeugenden Stoffen vor, auch bei der Nahrungszubereitung werden Kanzerogene gebildet: Beim Grillen von Fleisch entstehen sowohl N-Nitrosamine als auch polykondensierte *aromatische Kohlenwasserstoffe* (PAH), in verschimmelten Lebensmitteln sind krebserzeugende Aflatoxine nachweisbar. Abbildung 1.8 zeigt eine Auswahl natürlicher Kanzerogene. Als Übersicht sei der Artikel von Ames [10] empfohlen.

Die synthetisch, d. h. chemisch hergestellten Kanzerogene können aufgrund ihrer chemischen Struktur in verschiedene Stoffgruppen unterteilt werden. Analog der akut toxischen Wirkung sind auch bei krebserzeugenden Stoffen spezifische Zielorgane bekannt, siehe Tab. 1.8.

Die Wahrscheinlichkeit, dass bei Exposition gegenüber einem krebserzeugenden Stoff ein unkontrolliertes tumorigenes Zellwachstum einsetzt, hängt in erster Linie, neben der individuellen Disposition, von der kanzerogenen Potenz und der Konzentration (Dosis) des Stoffes ab.

### Kanzerogene Potenz

Ähnlich wie die unterschiedlichen Akuttoxizitäten unterscheiden sich die kanzerogenen Wirkstärken der verschiedenen Kanzerogene äußerst stark. So lösen sehr stark krebserzeugende Stoffe bereits bei sehr niedrigen Dosen, meist kleiner 1 mg/kg, bei fast allen Tieren einen Krebs aus, während schwache Kanzerogene bei dieser Dosis im Tierversuch keine Tumore auszulösen vermögen. Beispielhaft seien Asbest, Benzidin oder die N-Nitrosamine aufgeführt. Schwache Kanzero-



**Tab. 1.8** Kanzerogene Verbindungsklassen und ihr wichtigstes Zielorgan.

Stoffklasse	Zielorgan
Aromatische Kohlenwasserstoffe	Blut, Haut
Aromatische Amine	Harnblase
Epoxide, Verbindungen die Epoxide bilden	Verschiedene
N-Nitrosamine	Leber, Speiseröhre
Elektrophile	Lunge
Sonstige Alkylierungsmittel	Verschiedene
Halogenkohlenwasserstoffe	Leber, Niere
Schwermetallverbindungen	Lunge
Mineralische Fasern	Lunge

gene lösen erst bei sehr viel höheren Dosen im Tierversuch Tumore aus; häufiger treten diese erst bei zellschädigenden (zytotoxischen) Konzentrationen auf. Tumore, die erst bei zytotoxischen Mengen ausgelöst werden, sind nicht mehr der krebserzeugenden Wirkung des Stoffes zuzurechnen, da die sogenannte maximal tolerierbare Dosis (MTD) überschritten wurde.

### Konzentration

Die Wahrscheinlichkeit einer Tumorauslösung sinkt mit fallender Stoffmenge. Auch stark krebserzeugende Stoffe bewirken bei ausreichend niedrigen Mengen realistisch keine Tumore mehr. Zumindest bei mittleren Konzentrationen besteht ein linearer Zusammenhang zwischen aufgenommener Stoffmenge und ausgelösten Tumoren. Gleichzeitig verlängert sich die Latenzzeit mit abnehmender Stoffaufnahme. Auch starke Kanzerogene können hierdurch zu Latenzzeiten führen, die über der Lebenserwartung des Menschen liegen.

Gemäß den einschlägigen Einstufungskriterien bestehen hinreichende Anhaltspunkte zur Annahme, dass ein Stoff bei Exposition gegenüber Menschen Krebs erzeugen kann, wenn in folgenden Tierversuchen ein krebserzeugendes Potenzial vorhanden ist:

- geeigneten Langzeittierversuchen bei zwei Tierarten,
- Langzeittierversuchen an einer Tierart; mit zusätzlichen Informationen über Genotoxizitätsdaten, Stoffwechsel- oder biochemische Untersuchungen oder Strukturbeziehungen zu bekanntermaßen krebserzeugenden Verbindungen.

Langzeittierversuche erstrecken sich in der Regel über zwei Jahre. Als Tierarten werden üblicherweise Maus und Ratte eingesetzt, in selteneren Fällen Meerschweinchen, Hund oder Katze.

Nach OECD-Guidelines werden zur Durchführung von Kanzerogenitätsstudien mindestens 200 Versuchstiere, meist Ratte oder Maus, unterteilt in vier Gruppen zu jeweils 50 Tieren, benötigt.

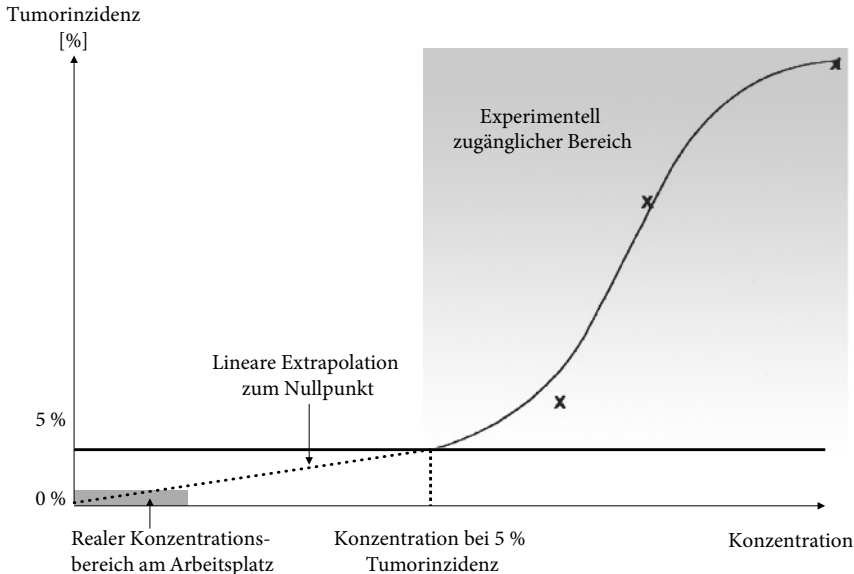
Während die Kontrollgruppe nicht gegenüber den kanzerogenen Stoffen exponiert wird, erhalten die Prüfgruppen 1 bis 3 steigende Stoffmengen. Nach Abschluss der Studie, bei Ratte oder Maus nach zwei Jahren (gleiche mittlere Lebenserwartung), werden alle Tiere getötet und die relevanten Organe intensiv pathologisch untersucht. Die Auswertung dauert ebenfalls in aller Regel zwei Jahre und erklärt die enorm hohen Studienkosten von meist deutlich über einer halben Million Euro.

Zur Bewertung der Arbeitsplatzsituation, und noch mehr der Allgemeinbevölkerung, sind Tumorinzidenzen (Wahrscheinlichkeit des Tumoreintritts) von deutlich unter 1 zu 1000 bedeutsam. Aufgrund der oben beschriebenen Guideline-Versuche kann tierexperimentell jedoch keine Tumorstoffwahrscheinlichkeit unter 4 % (ein Tumor von 50 Tieren ist statistisch nicht signifikant, zwei Tumore von 50 Tieren entspricht vier von Hundert = 4 %). Der Kurvenverlauf von arbeitsplatz- und umweltrelevanten Konzentrationen ist experimentell nicht zugänglich. Daher wird in der Regel von der niedrigsten experimentell ermittelten Tumorstoffinzidenz ( $\geq 4\%$ ) linear zum Nullpunkt extrapoliert.

Die tatsächlichen Konzentrationen am Arbeitsplatz liegen in der Praxis im Bereich von 0,01 bis 1 ppm und somit um mehrere Größenordnungen unter der Konzentration, die im Tierversuch eine vierprozentige Tumorstoffinzidenz ausgelöst hat. Der Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurve unterhalb einer Tumorstoffwahrscheinlichkeit von 4 % zum Nullpunkt (Dosis: null; keine Tumore) ist daher experimentell nicht zugänglich. Im Sinne einer Worst-Case-Annahme unter Negierung einer Wirkschwelle wird von dieser Dosis aus linear zum Nullpunkt extrapoliert. Die derart ermittelten Tumorstoffwahrscheinlichkeiten sind zum Vergleich unterschiedlicher Kanzerogene heranzuziehen und geben nicht die reale Wahrscheinlichkeit wieder, an einem Tumor zu erkranken, im Sinne einer wissenschaftlichen Schätzung. Aufgrund vorliegender Erfahrung darf davon ausgegangen werden, dass die tatsächlichen Risiken signifikant niedriger sind. Abbildung 1.9 stellt die Zusammenhänge grafisch dar.

#### 1.1.8.3 Natürliche Kanzerogene

Pflanzen setzen neben akut toxischen Stoffen auch krebserzeugende Stoffe zur Abwehr ihrer Fressfeinde ein. In zahlreichen Pflanzen wurden Inhaltsstoffe nachgewiesen, die sich im Tierversuch als eindeutig krebsauslösend erwiesen haben. Tabelle 1.9 gibt einen Überblick über die natürlichen Kanzerogene und ihr Vorkommen. Interessanterweise wurden zahlreiche Kanzerogene in Obst und Gemüse nachgewiesen. Gleichwohl tragen Menschen mit höherem Konsum von Obst und Gemüse statistisch ein geringeres Krebsrisiko als die Durchschnittsbürger. Dies kann einerseits mit der Existenz einer Wirkschwelle dieser Kanzerogene erklärt werden oder mit dem Vorhandensein von Antagonisten, die die krebsauslösende Wirkung kompensieren oder andererseits damit, dass sich der Mensch hierbei als weniger empfindlich als die Versuchstiere erweist. Die wissenschaftliche Abklärung dieser offenen Fragen wäre für das Verständnis der Kanzerogenese und die praktischen Konsequenzen von großer Bedeutung.



**Abb. 1.9** Korrelation zwischen experimentell zugänglichem Konzentrationsbereich und realer Arbeitsplatzsituation.

**Tab. 1.9** Kanzerogene Inhaltsstoffe von Pflanzen.

Natürliche Kanzerogene	Vorkommen
Aflatoxine	Schimmelpilze
Cycasin	Wurzel, Blätter und Samen von Cycadaceen (Cycas-Palme)
Pyrrrolizidinalkaloide	Huflattich, Beinwell, Kreuzkraut, Pestwurz
Safrol	Anisöl, Kampferöl, Zimtöl, Muskatnuss, Ingwer, Kakao, Pfeffer
Estragol	Estragon, Fenchel, Basilikum
Agaritin	Wiesenchampignon

Aus epidemiologischen Erfahrungen existieren bei einigen Pflanzen eindeutige Hinweise auf erhöhte Krebsraten bei Menschen, die diese als Nahrungsmittel über einen längeren Zeitraum aufgenommen haben. Besonders sind hierbei die Aflatoxine anzuführen, die z. B. in angeschimmelten Nüssen, Obst oder Brot in erhöhten Konzentrationen vorkommen.

### 1.1.9

#### Erbgutverändernde bzw. keimzellmutagene Wirkung

**Mutationen** sind sprunghafte Veränderungen der Erbinformationen. Die natürliche, spontane Mutationsrate beim Menschen beträgt ca.  $10^{-5}$  Mutationen pro

Gen. Aufgrund der äußerst großen Anzahl von Genen beim Menschen stellt eine Mutation an einem Gen trotzdem kein seltenes Ereignis dar.

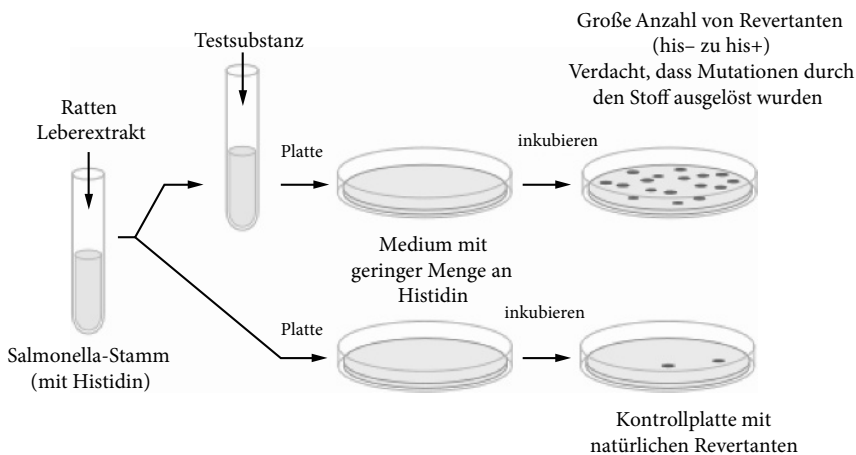
Die wesentlichen Untersuchungsmethoden basieren auf

- Mutagenitätstests *in vivo* (im Organismus) und *in vitro* (außerhalb des Organismus),
- Veränderungen an der Keimzellen-DNS, z. B. chemische Addukte, und
- Veränderungen der DNS der Körperzellen, wenn die Stoffe auch die Keimzellen erreichen können.

Grundsätzlich können drei verschiedene Typen von Mutationen unterschieden werden.

**Punktmutationen** sind kleinste, mikroskopisch nicht sichtbare Veränderungen im molekularen Aufbau der DNS. Stoffe, die mit der DNS chemisch reagieren, sind hierzu prinzipiell in der Lage. Die wichtigsten Testverfahren zur Prüfung auf Punktmutationen sind Bakterientests *in vitro*, d. h. im „Reagenzglas“. Der bekannteste Bakterientest ist der vom amerikanischen Wissenschaftler Bruce Ames entwickelte sogenannte **Ames-Test**. Bei diesem wird der zu untersuchende Stoff auf ein Nährmedium aufgebracht, auf dem der benutzte Bakterienstamm normalerweise nicht mehr wachsen kann. Die Anzahl der Bakterienstämme, die in Anwesenheit der Prüfsubstanz auf dem Nährmedium wachsen, ist proportional zu der Anzahl der mutierten Bakterien (siehe Abb. 1.10).

**Chromosomenmutationen** (siehe Abb. 1.11) sind erkennbare Veränderungen der Gestalt der Chromosomen. Am bekanntesten sind Chromosomenbrüche (Bruch eines Chromosoms in mehrere Teile), Translokationen (Übertragung von Teilen auf ein anderes Chromosom) und Chromosomenverlust (Fehlen von Chromosomen).



**Abb. 1.10** Schematische Darstellung des Ames-Tests.

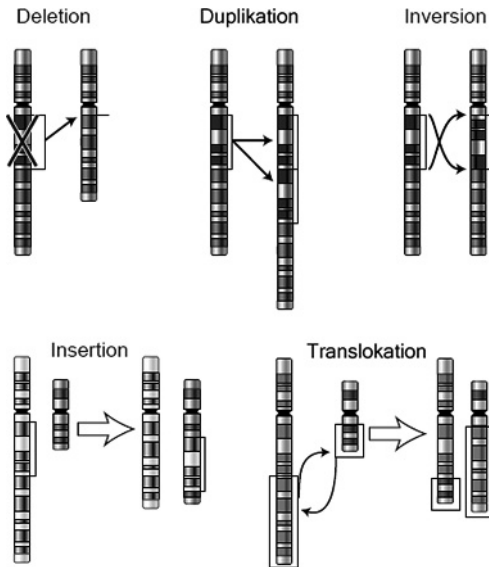


Abb. 1.11 Beispiele verschiedener Chromosomenmutationen.

## 1.2

### Aerosole

Aerosol ist der Oberbegriff für luftgetragene

- feste Partikel,
- Flüssigkeitströpfchen,
- Fasern und
- Rauche (feine Verteilung von Feinstäuben in der Luft).

Die in der Atemluft befindlichen Aerosole werden unterteilt in den

- nicht einatmbaren und den
- einatmbaren Anteil.

In Abhängigkeit der Teilchendurchmesser, der Dichte und ihrer geometrischen Form erreicht die einatmbare Fraktion unterschiedliche Bereiche des Atemtraktes. Die Gesamtheit des einatmbaren Staubes, der nicht wieder ausgeatmet wird, wird als **total deponierbarer Staub** bezeichnet. Lediglich feinste Partikel werden größtenteils wieder ausgeatmet und stellen nur einen kleinen Anteil des atembaren Staubes dar. Größere Partikel werden im Nasen-Rachen-Kehlkopf-Bereich abgeschieden. Die **lungengängigen Partikel** erreichen als sogenannter Feinstaub den Bronchialbereich bzw. die Alveolen.

Zur Charakterisierung von Partikeln wird der **aerodynamische Durchmesser** verwendet. Dieser entspricht einem Teilchen beliebiger Form und Dichte und gibt

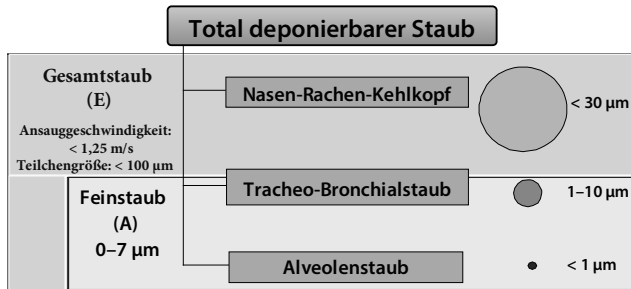


Abb. 1.12 Größenverhältnisse der Staubfraktionen.

den Durchmesser einer Kugel mit der Dichte  $1,0 \text{ g/cm}^3$  wieder, die die gleiche Sinkgeschwindigkeit in ruhender oder laminarer Strömung besitzt.

Die in der Atemluft fein verteilten einatembaren Partikel werden aufgrund ihrer physikalischen und geometrischen Form unterschieden in:

- dispers verteilte feste Partikel,
- fein verteilte Flüssigkeitströpfchen,
- disperse Verteilung feinsten fester Stoffe und
- Fasern (nadelförmige feste Partikel, exakte Definition siehe 3. Faserstaub).

Aufgrund praktischer und messtechnischer Festlegungen werden die folgenden Unterteilungen benutzt. Abbildung 1.12 gibt schematisch die Größenverhältnisse zwischen den verschiedenen Staubfraktionen wieder:

1. **Einatembare Staubfraktion „E“** Anteil des Staubes, der bei einer Ansauggeschwindigkeit von  $1,25 \text{ m/s}$  erfasst wird.

Da diese Ansauggeschwindigkeit die Verhältnisse im Nasenbereich des Menschen in etwa widerspiegelt, entspricht der Gesamtstaub weitestgehend dem „total deponierbaren Staub“.

Aufgrund praktischer Erfahrungen fallen hierunter alle Partikel mit einem Durchmesser unter  $50 \mu\text{m}$ . Insbesondere für leichte organische Stäube sollte jedoch davon ausgegangen werden, dass, in Abhängigkeit von Form und Dichte, Partikel bis  $100 \mu\text{m}$  eingeatmet werden können.

2. **Alveolare Staubfraktion „A“** Fraktion des Gesamtstaubes, der die Alveolen erreicht.

Die exakte Festlegung ist in der DIN-Vorschrift DIN EN 481 enthalten; alle Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser unter  $7 \mu\text{m}$  werden hierbei erfasst. Partikel mit besonders kleinen Durchmessern werden teilweise wieder ausgeatmet.

**Nanopartikel** stellen eine Untermenge der alveolaren Staubfraktion dar. Gemäß der mehrheitlich akzeptierten Definition werden Teilchen als Nanopartikel mit einem Durchmesser von mindestens einer Dimension von  $< 0,1 \mu\text{m} = 100 \text{ nm}$  verstanden. Ultrafeinstäube sind natürlich vorkommende Nanopartikel. Aufgrund der enorm großen Partikeloberfläche im Vergleich zum Vo-

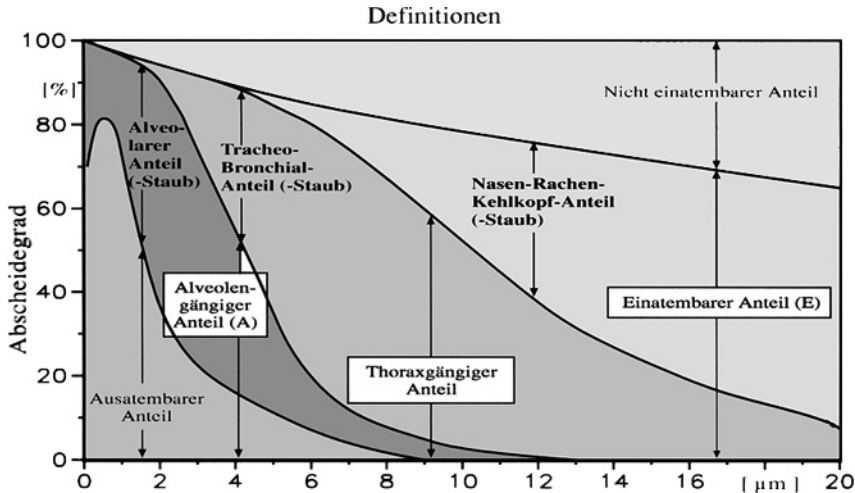


Abb. 1.13 Abscheideverhalten der Staubfraktionen im Atemtrakt.

lumen besitzen Nanopartikel sowohl interessante anwendungstechnische als auch toxikologische Eigenschaften. Dem besonderen Wirkprofil dieser ultrafeinen Teilchen werden zurzeit besondere Aufmerksamkeit in der Toxikologie als auch bei den Arbeitsschutzmaßnahmen gewidmet.

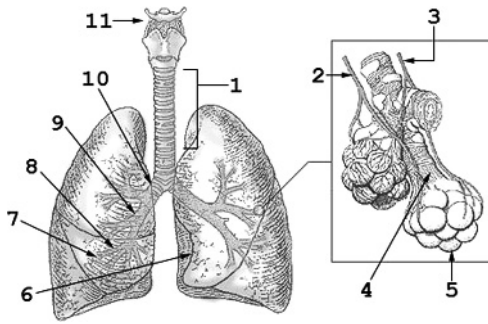
3. **Faserstaub** Fasern werden als lungengängig bezeichnet, wenn sie die WHO-Definition erfüllen:  
 Länge:  $> 10 \mu\text{m}$   
 Durchmesser:  $< 3 \mu\text{m}$   
 Verhältnis Länge zu Durchmesser:  $> 3 : 1$

Insbesondere schwer lösliche dünne Fasern mit einem Durchmesser  $< 1 \mu\text{m}$  können bis in die Alveolen vordringen und ein gesundheitsgefährdendes Potenzial entfalten. Die stark krebserzeugenden Asbestfasern erfüllen alle der vorgenannten Kriterien.

Das Abscheideverhalten der Partikel in den unterschiedlichen Bereichen des Atemtraktes kann Abb. 1.13 entnommen werden.

Ein großer Anteil der Berufskrankheiten, die durch bestimmte Stoffe verursacht werden, entfällt auf Erkrankungen der Lunge. Insbesondere die sogenannte „Staublunge“ im Bergbau und die Silikose, hervorgerufen durch Quarz und Feinsand, sind typische Berufskrankheiten der Lunge. Obwohl diese Stäube selbst nicht toxisch sind, können sie trotzdem bei Überlastung der Lunge chronische Lungenschäden auslösen.

Lufttröhre und **Bronchien** verfügen durch die Cilien (Flimmerhaare) und die Schleimhaut über wirkungsvolle Reinigungsmechanismen. Staubpartikel werden im Schleim suspendiert und mittels der Cilien bis zum Schlund bzw. der Nase weiterbefördert. Zu hohe Staubkonzentrationen führen zu einer Reizwirkung, sodass eine physiologische Warnwirkung eintritt. Die Lungenbläschen (**Alveolen**) ver-



**Abb. 1.14** Schema der menschlichen Lunge. 1: Luftröhre, 2: Lungenvene, 3: Lungenarterie, 4: Alveolargang, 5: Lungenbläschen, 6: Herzeinschnitt, 7: kleine Bronchien, 8: Tertiärbronchus, 9: Sekundärbronchus, 10: Hauptbronchus, 11: Zungenbein.

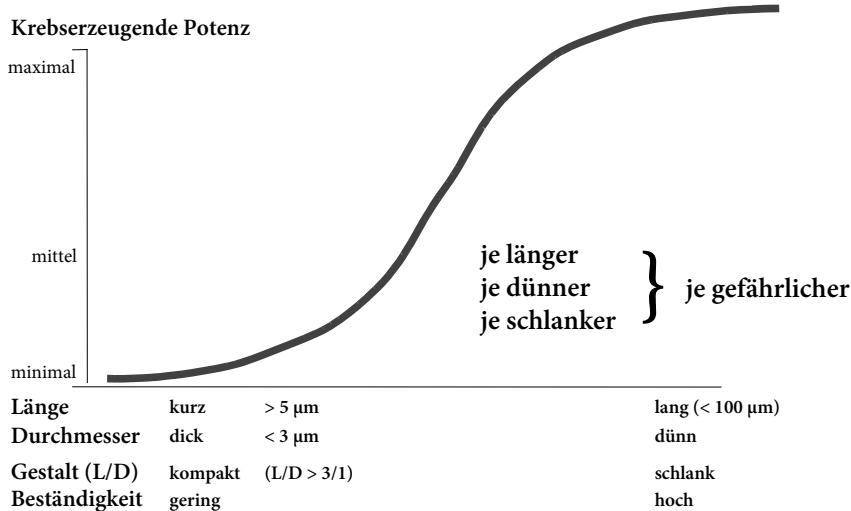
fügen über keine Cilien. Die Reinigung dieses äußerst wichtigen Lungenbereichs übernehmen die Makrophagen, Bestandteile der weißen Blutkörperchen und somit des Immunsystems. Feinstaub wird von den Makrophagen umhüllt und teilweise eingeschlossen. Je nach Eigenschaften des Staubes können die Makrophagen den Staub auflösen oder ihn aus der Lunge heraus transportieren. Werden die Stäube innerhalb kurzer Zeit aufgelöst (einige Wochen), so spricht man von einer geringen **Biobeständigkeit**. Derart eliminierte Stäube stellen zwar primär keine Gefahr mehr für die Alveolen dar, können aber, da sie bioverfügbar sind, durch Übertritt in das Blut- oder Lymphsystem systemisch wirken (siehe Abschn. 1.1).

Können die Makrophagen den Feinstaub nicht auflösen, liegen biobeständige Partikel vor. Als einzige Möglichkeit zur Reinigung verbleibt nur noch der Abtransport aus den Alveolen, entweder durch einen aktiven Transport in das Zellinnere, durch eine Weiterleitung bis zu den Cilien, die den weiteren Abtransport übernehmen, oder mittels des Lymphsystems. Die Halbwertszeit dieses Reinigungssystems liegt bei ca. zwei Monaten. Bei zu hoher Feinstaubkonzentration werden diese Reinigungsmechanismen (Clearing) überfordert, es verbleiben dauerhaft Staubpartikel in den Lungenbläschen. Dieser für die Lunge kritische Zustand wird als „overload“ bezeichnet und ist meistens die Ursache der oben zitierten Staublunge (ausgelöst durch Kohlenstaub) und Silikose (ausgelöst durch Quarzsand). In Abb. 1.14 ist der Aufbau der Lunge schematisch dargestellt.

Als Folge überhöhter Exposition gegenüber **inerten Stäuben** ist eine chronische Bronchitis möglich. Die weitaus häufigste Ursache chronischer Bronchitis ist jedoch zweifelsfrei das Rauchen. Stäube werden als „inert“ bezeichnet, wenn sie kein toxisches, fibrogenes, krebserzeugendes oder erbgutveränderndes Potenzial besitzen. Titandioxid gilt als der klassische inerte Stoff.

Die Wirkung von **Fasern** unterscheidet sich nicht grundsätzlich von den Wirkungen des Feinstaubes. Aufgrund des zunehmenden Interesses für die spezielle Problematik der Fasern sollen die spezifischen Eigenschaften faserförmiger Par-





**Abb. 1.15** Einflussfaktoren für das krebserzeugende Potenzial von Fasern [11].

tikel näher ausgeführt werden. Das kanzerogene Potenzial wird stark bestimmt von

- der Verweildauer der Fasern in der Lunge,
- der Verweildauer in den Alveolen und
- der Faserkonzentration.

Allgemein gilt, dass mit zunehmender Länge und abnehmendem Durchmesser der Fasern das kanzerogene Potenzial steigt [11]. Abbildung 1.15 gibt die Verhältnisse zwischen den geometrischen Faktoren und der kanzerogenen Potenz wieder. Fasern, die länger als 100 µm sind oder einen Durchmesser > 3 µm haben, sind nicht mehr alveolengängig und somit nicht mehr potenziell kanzerogen. Nach neueren Untersuchungen gelten Fasern zwischen 10 und 50 µm als besonders kritisch. Bei sehr schlanken Asbestfasern (Durchmesser  $\ll$  1 µm) wurde sogar noch bei einer Faserlänge bis 100 µm ein kanzerogenes Potenzial festgestellt. Für die kurzen Fasern (< 10 µm) gilt zusätzlich, dass das Verhältnis von Länge zu Durchmesser größer als 3 : 1 sein muss, d. h., eine nadelförmige Gestalt ist für das krebsauslösende Potenzial Voraussetzung (siehe Abb. 1.15).

Analog dem Feinstaub können die Makrophagen auch Fasern aus den Lungenbläschen entfernen. Liegt die Halbwertszeit der Fasern unter einem halben Jahr, ist nach heutigem Wissensstand kein kanzerogenes Potenzial zu befürchten. Neben Geometrie und Konzentration der Fasern in der Lunge wird die Abbaurate sehr stark durch die chemische Struktur bestimmt.

Künstliche Mineralfasern, insbesondere Glaswolle, darf an den Endverbraucher gemäß Chemikalien-Verbotsverordnung nur abgegeben werden, wenn deren Abbauverhalten in den vorgeschriebenen Untersuchungen unter 30 Tage liegt und kein kanzerogenes Potenzial vorhanden ist.

Wegen grundsätzlicher Überlegungen zum Feinstaub ist erkennbar, dass bei überhöhter Faserbelastung prinzipiell jede schwerlösliche Faser Lungenschäden auslösen kann. Die **Konzentration** ist somit ein wesentlicher Faktor für eine Gesundheitsbeeinträchtigung. Wird mehr Feinstaub eingeatmet, als durch die Reinigungsfunktionen der Lunge (**Clearing**) eliminiert werden kann, tritt der sogenannte „overload“ ein, der bei schwerlöslichen Stäuben zu chronischen Schäden führen kann.

Das Aufspießen der Asbestfaser verstärkt das kanzerogene Potenzial zusätzlich. Aufgrund der unterschiedlichen chemischen Zusammensetzung verhalten sich künstliche Mineralfasern (KMF; engl.: man-made mineral fibres, MMMF) sehr unterschiedlich. Nach heutigem Kenntnisstand steigt das tierexperimentell erkennbare kanzerogene Potenzial in der Reihenfolge Glaswolle, Steinwolle, Schlackenwolle, Keramikfasern, Asbest. Neben Asbest wurde für die Faser „*Eriovinit*“ in epidemiologischen Untersuchungen eine kanzerogene Wirkung für den Menschen nachgewiesen.

Die durch Asbestfasern ausgelösten Tumore der Lunge und des Rippenfelles (Mesotheliom) sind mit großem Abstand die häufigsten Ursachen von stoffbedingten Krebserkrankungen. Aufgrund vieler Untersuchungen ist für das krebsauslösende Potenzial von Asbest die individuelle Vorbelastung von großer Bedeutung. Das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, ist um den angegebenen Faktor größer als in der unbelasteten Allgemeinbevölkerung

Bei mehrjährigem Umgang mit Asbest vor 1980:	5-mal,
Durchschnittlicher Raucher:	10-mal,
Raucher, mit Umgang mit Asbest:	52-mal.

Die Bedeutung der Biobeständigkeit von Fasern wird erst in jüngster Zeit intensiver untersucht. Fasern mit kurzer Beständigkeit in der Lunge haben naturgemäß nur eine kurze Zeitspanne zur Auslösung einer tumorigenen Wirkung. Beträgt die Halbwertszeit der Faser (Zeit, innerhalb derer die Hälfte der Fasern abgebaut wurde) in den Alveolen länger als ein halbes Jahr (bis ein Jahr), nimmt das kanzerogene Potenzial deutlich zu.

Die besondere Bedeutung fester Partikel für die Entstehung tödlicher Berufskrankheiten zeigt sich an der dominanten Stelle der anorganischen Stäube und Fasern, die mit über 90 % hierfür verantwortlich sind. Die Hauptursachen sind Asbest, Silikose und Staublunge.

### 1.3

#### Physikalisch-chemische Grundlagen

Zum besseren Verständnis der Vorschriften müssen einige grundlegende Begriffe definiert werden. Viele dieser Begriffe sind als sogenannte **sicherheitstechnische Kennzahlen** weit über den Anwendungsbereich der Betriebssicherheitsverordnung hinaus von großer Bedeutung.

**Tab. 1.10** Flammpunkt und Zündtemperatur einiger Stoffe.

Stoff	Fp [°C] <sup>a)</sup>	Zündt. [°C] <sup>b)</sup>	UEG <sup>c)</sup>	OEG <sup>d)</sup>
Diethylether	< -20	170	1,7	36,0
Ottokraftstoff	< -20	260		
Aceton	-19	540	2,5	13,0
Acetaldehyd	< -20	140	4,0	57,0
Ethanol	12	425	3,5	15
Ethylacetat	-4	460	2,1	11,5
Glycol	111	410	3,2	53,0
Toluol	6	535	1,2	7,0
Xylol	25	465	1,0	7,6
Kohlenmonoxid	-	605	12,5	74,0
Methan	-	595	5,0	15,0
Wasserstoff	-	560	4,0	75,6
Schwefelkohlenstoff	< -20	95	1,0	60,0

a) Flammpunkt.

b) Zündtemperatur.

c) Untere Explosionsgrenze in Luft in Vol.-%.

d) Obere Explosionsgrenze in Luft in Vol.-%.

## 1.3.1

**Begriffsdefinitionen, sicherheitstechnische Kenndaten**

Der **Flammpunkt** einer brennbaren Flüssigkeit ist die niedrigste Temperatur (bei Normaldruck), bei der sich über ihrer Oberfläche Dämpfe in solcher Menge entwickeln, dass diese mit einer Zündquelle, z. B. einer Flamme oder einem Funken, gerade gezündet werden können. Tabelle 1.10 gibt für häufig eingesetzte Lösemittel und Chemikalien den Flammpunkt an.

Die **Zündtemperatur** ist die niedrigste Temperatur, bei der sich ein Stoff an einer heißen Oberfläche ohne äußere Zündquelle selbst entzündet. Im Labor und im Betrieb häufig vorkommende heiße Oberflächen sind Elektromotoren, heiße Kochplatten und Rührer. In Tab. 1.10 sind die Zündtemperaturen wichtiger Stoffe mit aufgeführt.

Arbeitsmittel (z. B. Motoren, Rührer, Heizbandagen etc.) werden aufgrund ihrer maximalen Oberflächentemperatur in Temperaturklassen unterteilt. Bei der Verwendung von brennbaren Stoffen dürfen keine Geräte mit einer Oberflächentemperatur eingesetzt werden, die über der Zündtemperatur der Stoffe liegt. Tabelle 1.11 listet die Temperaturklassen mit den zugeordneten höchstzulässigen Oberflächentemperaturen auf.

Eine Explosion ist eine Verbrennung mit sich selbstständig fortpflanzender Flamme. Ein Gemisch eines brennbaren Gases oder Dampfes mit Luft kann nur innerhalb bestimmter Konzentrationsgrenzen eine Verbrennung selbstständig

Tab. 1.11 Temperaturklassen.

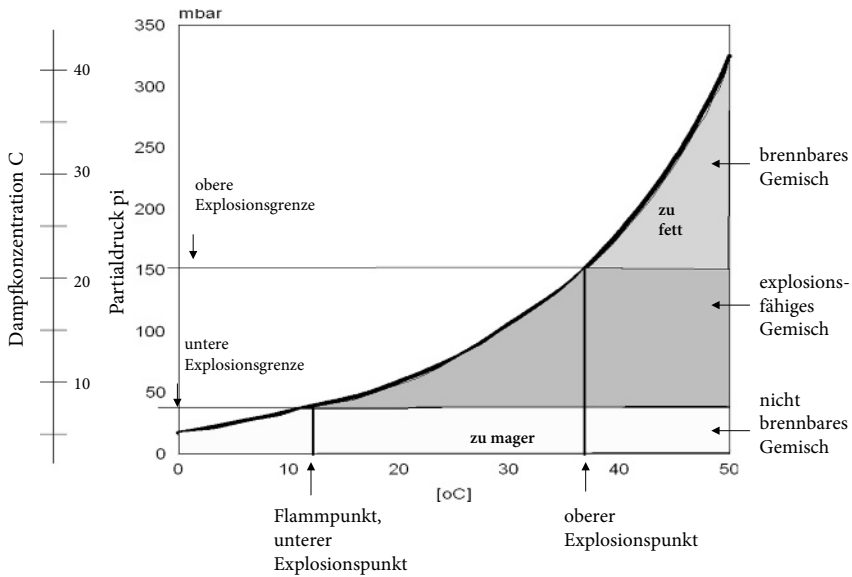
Temperaturklasse	Maximale Oberflächentemperatur [°C]
T1	> 450
T2	300
T3	200
T4	135
T5	100
T6	80

fortpflanzen. Die niedrigste Konzentration, bei der ein Gas-Luft- bzw. Dampf-Luft-Gemisch gerade noch gezündet werden kann, wird als **untere Explosionsgrenze**, abgekürzt **UEG**, bezeichnet. Die Konzentration, oberhalb derer eine Explosion eines Gas/Dampf-Luft-Gemisches nicht mehr möglich ist, wird **obere Explosionsgrenze (OEG)** genannt. Bei Unterschreitung der unteren Explosionsgrenze kann ein Dampf-Luft-Gemisch nicht mehr mit einer Zündquelle zur Explosion gebracht werden. Die Konzentration des brennbaren Dampfes ist zu gering zur Ausbreitung einer Flammenfortpflanzung, das Gemisch wird gemeinhin als zu „mager“ bezeichnet. Bei Überschreitung der oberen Konzentrationsgrenze ist zur Flammenausbreitung nicht genügend Sauerstoff vorhanden, das Gemisch ist zu „fett“. Der Konzentrationsbereich zwischen UEG und OEG ist der sogenannte **Explosionsbereich**. Abbildung 1.16 stellt den Zusammenhang zwischen Explosionsgrenzen, Flammpunkt und Dampfdruck grafisch dar. Flammpunkt und untere Explosionsgrenze sind eng miteinander verknüpft: Beim Flammpunkt eines brennbaren Stoffes entspricht die Konzentration des Stoffes in der Luft der unteren Explosionsgrenze. Tabelle 1.10 gibt von bekannten Stoffen die untere und obere Explosionsgrenze mit an.

Die **Mindestzündenergie (MZE)** ist die geringste Energie, die unter Standardbedingungen benötigt wird, um ein zündfähiges Gas/Dampf-Luft-Gemisch unter atmosphärischen Bedingungen gerade noch zu zünden.

Bei brennbaren Gasen und Dämpfen in Luft liegt sie typischerweise im Bereich zwischen 0,01 und 10 mJ (siehe Tab. 1.12). Mit zunehmendem Druck und Sauerstoffgehalt sowie steigender Temperatur sinkt die Mindestzündenergie. Ist die Energie einer potenziellen Zündquelle kleiner als die Mindestzündenergie, ist auch bei Vorliegen einer explosionsfähigen Atmosphäre nicht mit einer Zündung zu rechnen. Tabelle 1.13 gibt die Energien einiger typischer praxisrelevanter Zündquellen an.

Die wichtigste und gefährlichste Zündquelle ist die **elektrostatische Aufladung**. Bei der mechanischen Trennung von gleich- und verschiedenartigen Stoffen kann stets eine elektrostatische Aufladung resultieren. Die mechanische Trennung kann durch Ausschütten, Rühren oder Versprühen von Flüssigkeiten oder durch Reiben, Zerkleinern oder Mischen von Feststoffen erfolgen. Hohe Aufladungen entstehen insbesondere beim Strömen von Gasen und Dämpfen mit fein-



**Abb. 1.16** Zusammenhang zwischen Explosionsgrenze, Flamm- und Explosionspunkt sowie Dampfdruck.

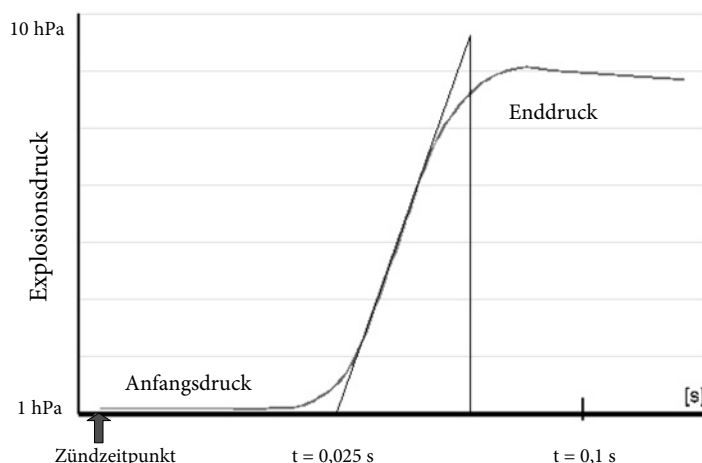
**Tab. 1.12** Mindestzündenergien (MZE) von Gasen, Dämpfen und Stäuben.

Gas, Dampf	MZE [mJ]	Staub	MZE [mJ]
Wasserstoff	0,011	Roter Phosphor	0,2
Acetylen	0,017	Zirkonium	5
Ethylen	0,07	Paraformaldehyd	20
Methanol	0,14	Polyacrylamid	30
Propan	0,25	Aluminium	2
Isopropanol	0,65	Kakao	95
Ethylacetat	1,42	Alkylcellulose	1000
Ethylamin	2,4	Cadmium	4000
Ammoniak	700	Eisenkies	8000

verteilten Flüssigkeiten. Aus diesem Grund ist die Erdung aller Teile eine der wichtigsten Schutzmaßnahmen beim Umgang mit brennbaren Flüssigkeiten. Die Erdung verhindert, dass eine elektrostatische Aufladung erfolgt, die bei der Entladung als Zündquelle ein zündfähiges Gemisch zur Explosion bringen kann. Da allein durch Laufen mit nicht leitfähigen Schuhen sich der Mensch so stark aufladen kann, dass er als Zündquelle zum Zünden fast aller organischer Lösemittel dienen kann (siehe Tab. 1.10), ist das Tragen von Sicherheitsschuhen mit leitfähigen Sohlen in explosionsgefährdeten Bereichen strengstens einzuhalten!

**Tab. 1.13** Mindestzündenergien einiger praxisrelevanter Zündquellen.

Zündquelle	MZE [mJ]
Schweißfunken	10 000
Schlagfunkengarbe in Mühle	1 000
Garbe von Schleiffunken (Trennschleifer, Schleifbock)	100
Einzelne Schleiffunken	1
Einzelne Schlagfunken	1
Elektrostatisch aufgeladener Mensch	1

**Abb. 1.17** Zeitlicher Verlauf des Druckanstiegs bei der Explosion eines Gas/Dampf-Luft-Gemisches.

Die wichtigsten Kenngrößen zur Beschreibung einer Explosion sind

- der maximale Explosionsdruck ( $p_{\max}$ ) und
- die Druckanstiegsgeschwindigkeit  $(dp/dt)_{\max}$ .

Der **maximale Explosionsdruck** der meisten Gase und Dämpfe im Gemisch mit Luft schwankt bei Atmosphärendruck zwischen 7,5 und 10 bar. Er steigt proportional zum absoluten Anfangsdruck, d. h. bei dessen Erhöhung von 1 auf 10 bar steigt der maximale Explosionsdruck auf ca. 100 bar (10-fach)! Die **Druckanstiegsgeschwindigkeit** gibt die Zeitspanne wieder, innerhalb derer sich der Explosionsdruck einstellt. Für die Auslegung von Sicherheitseinrichtungen ist diese eine wichtige Kenngröße. Abbildung 1.17 zeigt den typischen Kurvenverlauf einer Explosion eines Dampf-Luft-Gemisches.

Typischerweise beginnt nach der Zündung eines explosionsfähigen Gas/Dampf(-Luft-Gemisches in Bruchteilen einer Sekunde (typischerweise 10 bis 50 ms) der Druckanstieg. Während sich der maximale Explosionsdruck bei Ga-

**Tab. 1.14** Maximaler Explosionsdruck und Druckanstiegsgeschwindigkeit.

Stoff	$p_{\max}$ [bar]	$dp/dt$ [bar/s]
Methan	7,4	55
Propan	8,5	60
Wasserstoff	7,1	550
Puderzucker	7,4	75
Mehlstaub	8,5	60
Polyethylenstaub	9,0	200
Aluminiumstaub, grob	10,0	300
Aluminiumstaub, fein	11,5	1500

sen und Dämpfen nach 100 bis 200 ms einstellt, wird er bei Staubexplosionen bereits nach wenigen Millisekunden erreicht. Überraschenderweise variiert der maximale Explosionsdruck von Gasen, Dämpfen und Stäuben nur unwesentlich. Demgegenüber unterscheiden sich die Druckanstiegsgeschwindigkeiten erheblich. Während sie bei Gasen und Dämpfen noch sehr moderat sind, betragen sie bei Stäuben mehr als das 10-fache, siehe Tab. 1.14. Staubexplosionen besitzen wegen des äußerst schnellen Aufbaus der Druckwelle ein enormes Zerstörungspotenzial. Abbildung 1.17 zeigt den typischen Druckverlauf einer Explosion eines Gas/Dampf-Luft-Gemisches durch Fremdzündung.

Während sich die Druckwelle einer Explosion mit Schallgeschwindigkeit ausbreitet, ist die Druckausbreitungsgeschwindigkeit einer **Detonation** deutlich höher, sie liegt hier definitionsgemäß über 1 km/s. Derart hohe Druckausbreitungsgeschwindigkeiten werden von explosionsfähigen Gas/Dampf-Luft-Gemischen brennbarer Stoffe im Allgemeinen nicht erreicht, Detonationen werden in erster Linie von Sprengstoffen und instabilen Verbindungen ausgelöst. Als **Deflagration** wird die vollständige Zersetzung eines Stoffes nach lokaler Einwirkung einer Zündquelle unter Luftausschluss bezeichnet. Wird bei einer längeren Schüttung eines deflagrationsfähigen Stoffes nur an einer Stelle mittels einer Zündquelle eine Zersetzung des Stoffes ausgelöst, so pflanzt sich die Zersetzung innerhalb der Substanz auch unter Luftausschluss durch die komplette Materialmenge fort. Stoffe mit Neigung zur Deflagration müssen unter speziellen Schutzmaßnahmen gehandhabt werden, die übliche Methode der Inertisierung, das bedeutet Sauerstoffausschluss, kann eine Deflagration nicht verhindern.

## 1.4

### Fragen zu Kapitel 1

**1.1** Welche Definition trifft auf die letale Dosis zu?

- a) Dosis, die tödlich wirkt
- b) Dosis, die zum Erbrechen führt
- c) Schadstoffhöchstmenge in Lebensmittel
- d) Dosis, bei der die Hälfte der Tiere stirbt
- e) Dosis, die krebserzeugend wirkt

**1.2** Wovon ist die Giftwirkung eines Stoffes abhängig?

- a) von der Konzentration
- b) von der Einwirkzeit
- c) vom Siedepunkt bei einer Flüssigkeit
- d) von der Farbe

**1.3** Was versteht man unter akuter Toxizität?

- a) Giftigkeit eines Präparates bei langandauernder Aufnahme
- b) kurze Zeit nach der Aufnahme eintretende Giftwirkung eines Präparates
- c) Giftwirkung in Verbindung mit Alkoholgenuß
- d) mindergiftige Wirkung
- e) Giftwirkung eines Stoffes, die nach längerer Einwirkungszeit eintritt

**1.4** Was bedeutet die Abkürzung LD?

- a) Larvicide
- b) Abkürzung eines Rauschmittels
- c) mittlere tödliche Dosis
- d) tödliche Dosis

**1.5** Wie wirken typischerweise mutagene Stoffe?

- a) sehr stark magenreizend
- b) als Molluskizid
- c) das Erbgut verändernd
- d) ermutigend

**1.6** Wie wirken typischerweise teratogene Stoffe?

- a) Die Haare fallen aus
- b) Schädigung der Fruchtbarkeit
- c) Sie bewirken Schwindelanfälle
- d) Missbildungen bei Nachkommen werden erzeugt



### 1.7 Was sind Aerosole?

- a) Aluminiumdosen mit flüssigem Inhalt
- b) feinverteilte Tröpfchen oder feste Stoffe in einem Gas
- c) eine mit Gas gesättigte Salzlösung
- d) Salze, die an der Luft unter Freisetzung von Gasen reagieren

### 1.8 Was bedeutet der Fachausdruck dermale Aufnahme?

- a) Aufnahme über den Mund
- b) Aufnahme über die Haut
- c) Aufnahme über die Atmungsorgane
- d) Aufnahme durch Injektion in die Blutbahn

## Literatur

- 1 Eisenbrand, G. und Metzler, G. (1994) *Toxikologie für Chemiker*, Thieme, Stuttgart.
- 2 Dekant, W. und Vamvakas, S. (1994) *Toxikologie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.
- 3 Birgersson, B., Sterner, O. und Zimer-son, E. (1988) *Chemie und Gesundheit*, VCH, Weinheim.
- 4 Klaassen, C.D. (1996) *Toxicology*, 5. Aufl., McGraw Hill, New York.
- 5 Strubelt, O. (1996) *Gifte in Natur und Umwelt*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.
- 6 Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 vom 16.12.2008, ABl. EG vom 31. 12. 2008, Nr. L 353 S. 1
- 7 TRGS 401 (2008) *Gefährdung durch Hautkontakt – Ermittlung, Beurteilung, Maßnahmen*, Ausgabe August 2008, geändert Februar 2010.
- 8 Doll, R. und Peto, R. (1981) The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today Hourn. *Natl. Cancer Inst.*, **66**, 1192.
- 9 Becker, N. und Wahrendorf, J. (1998) *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981–1990*, Springer, Heidelberg.
- 10 Ames, B.N. und Gold, L.S. (1990) *Angew. Chemie*, **102**, 1233–1246.
- 11 Pott, F. (1987) *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. B*, **184**, 1–23.

