



Ausgewählte Aspekte der umwelttoxikologischen Forschung

Prof. Dr. Elke Dopp

Universität Duisburg-Essen, IWW Zentrum Wasser



I. Einleitung

Was ist Toxikologie ?

- Def. **Toxikologie**: Lehre von den schädlichen Wirkungen chemischer Substanzen auf lebende Organismen.
 - abgeleitet von gr. toxikon = Pfeilgift.
 - seit dem 17. Jahrhundert als Wissenschaftsdisziplin etabliert, obwohl das Wissen um Gifte älter ist.
- Im Unterschied zum Toxikon ist ein **Toxin** eine (wasser-) lösliche, von Organismen produzierte Substanz, also ein biogenes "Gift".
Toxine werden im Rahmen der **Toxinologie**, einem Teilgebiet der Toxikologie, untersucht.



(Gagnacci: Selbstmord der Kleopatra)



I. Einleitung

- Theoretische und praktische Grundlagen der Toxikologie stammen aus der Pharmakologie (= Lehre von den Wechselwirkungen von chemischen Substanzen und lebenden Organismen).
- Zwischen beiden Disziplinen bestehen fließende Übergänge; vgl. Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), genannt Paracelsus:

Lehrsatz aus den 7 Defensiones (1537/38):

*"Wenn ihr jedes Gift richtig erklären wollet,
was ist dann kein Gift ?*

*Alle Ding sind Gift und nichts ist ohn' Gift,
nur die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist"*





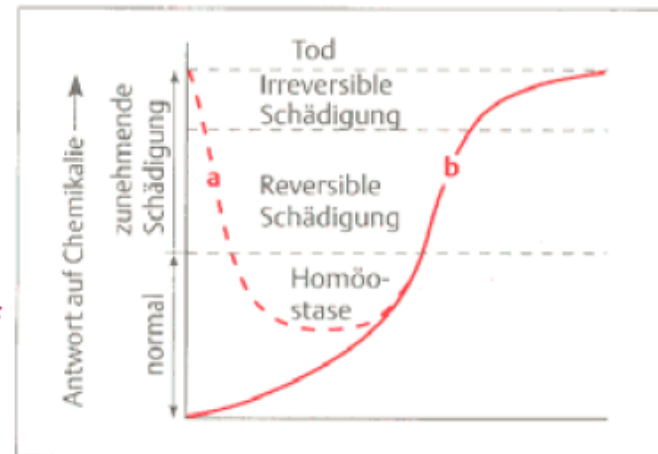
I. Einleitung

- Bedeutung des Paracelsus-Lehrsatzes für nicht-essentielle Stoffe:
 - keine Wirkung unterhalb einer Schwellendosis
 - mit der Dosis nehmen negative Wirkungen bis zum Maximaleffekt zu

a: essentieller Stoff

b: nicht-essentieller Stoff

(aus: Fent, 1998)



- Bedeutung für essentielle Stoffe:
 - sowohl Unterversorgung wie Überdosierung führen zu negativen Wirkungen (Bspl.: Cu, Mn, Se, Co, H₂O, NaCl)



I. Einleitung

- Wegen Dosisabhängigkeit der Wirkungen ist die Bezeichnung "Gift" problematisch. Alternativen:
 - Toxikon oder Schadstoff (z.B. Kohlenmonoxid)
 - Umweltchemikalie (z.B. Dioxine, Formaldehyd)
 - Fremdstoff oder Xenobiotikum (gr. xenos = fremd; bios = Leben) (z.B. Dioxine, Vinylchlorid)
- In Pharmakologie und Toxikologie werden zwei Hauptdisziplinen unterschieden:
 - Dynamik: was macht die Substanz mit dem Organismus?
 - Kinetik: was macht der Organismus mit der Substanz?



I. Einleitung

- **Arzneimitteltoxikologie:** "Nebenwirkungen" von Arzneimitteln.
- **Gewerbe- oder Arbeitstoxikologie:** akute und chronische Intoxikationen bei Arbeitsprozessen.
- **Umwelttoxikologie:** Umweltschadstoffe und menschliche Gesundheit (nicht identisch mit Ökotoxikologie!).
- **Lebensmitteltoxikologie:** Schadwirkungen von Nahrungsmitteln, spezifischer Inhaltsstoffe und Verpackungen.
- **Wehrtoxikologie:** Einsatz und Abwehr chemischer Kampfstoffe.
- **Klinische Toxikologie:** Therapie akzidenteller und absichtlicher Vergiftungen.
- **Forensische Toxikologie:** Aufklärung von Vergiftungsverdachtsfällen.



II. Toxikodynamik

- Toxikodynamik charakterisiert die Schadstoffwirkung zeitlich und räumlich sowie hinsichtlich des zugrundeliegenden Mechanismus:

- wann tritt welcher Effekt auf?
- wie wirkt die Substanz?
- welche Funktionen und Strukturen sind betroffen?
- welche Dosierungen/Konzentrationen sind wirksam?

"Was macht die Substanz mit dem Organismus ?"

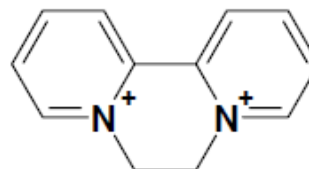
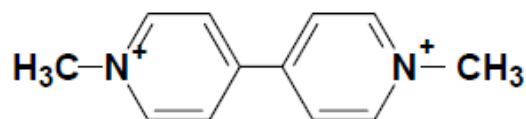
- Wie können die durch eine fast unüberschaubare Zahl potentieller Schadstoffe verursachten Vergiftungen charakterisiert werden?



II. Toxikodynamik

- Nach der Zeitspanne zwischen Schadstoffexposition und Effektmanifestation (Latenz) wird unterschieden:
 - kurze (Sekunden bis wenige Tage): **akute Wirkung**.
Beispiel: Lungenödeme durch Toluol oder Cd-Staub.
 - lange (Wochen bis Jahre): **chronische Wirkung**.
Beispiel: Lungenfibrosen & -krebs durch Asbest.

Es gibt Substanz, die akut und chronisch wirken, z.B. die Bispyridium-Verbindungen Paraquat und Diquat:



- "**akut**" und "**chronisch**" werden auch zur Charakterisierung des Expositionszeitraums verwendet.



II. Toxikodynamik

- Nach dem Umfang der Schädigung des Organismus werden unterschieden:
 - **lokale Wirkung:** nur direkt exponierte Körperteile werden geschädigt.

Beispiel:
Säure-Verätzungen
auf der Haut oder
im Mundraum.



- **systemische Wirkung:** die Substanz wird resorbiert, im Körper verteilt und kann so den gesamten Organismus schädigen.
Beispiel: Panzytopenie durch Benzol.

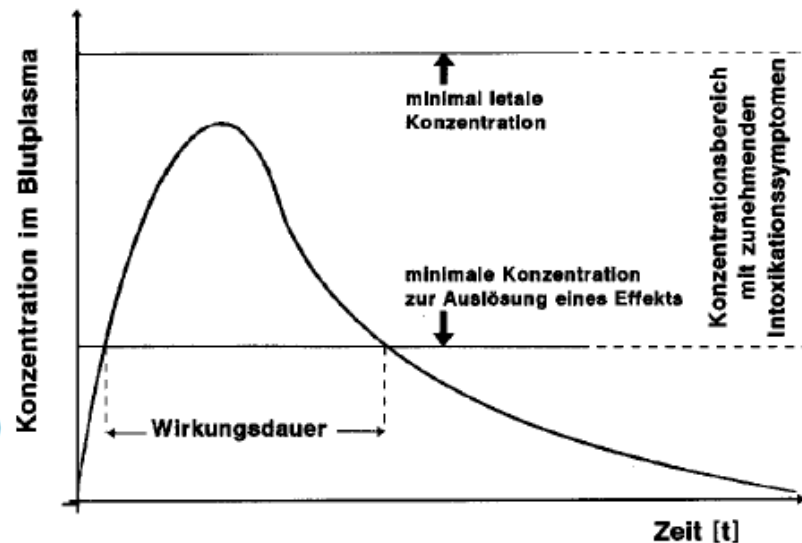


II. Toxikodynamik

- Nach Mechanismus und Dauer der Schädigung des Organismus werden unterschieden:
 - **reversible Wirkung:** Organismus kehrt mit Elimination der Noxe (= schädigendes Agens) in Normalzustand zurück.

Beispiel:
Kohlenmonoxid-
Intoxikation.

(aus: Oehlmann & Markert, 1997)



- **irreversible Wirkung:** Schädigung besteht nach vollständiger Elimination der Noxe fort. Beispiel: alle Kanzerogene.

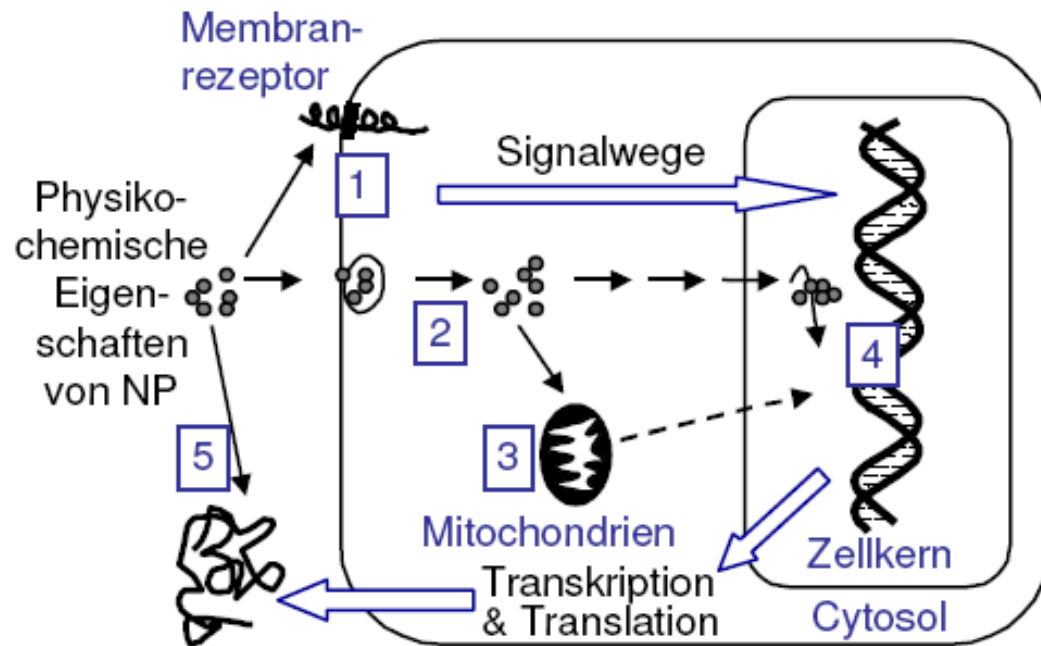


II. Toxikodynamik

- Schadstoffe können über folgende biochemische oder biophysikalische Vorgänge Organismen schädigen:
 1. Reaktion mit definierten Rezeptoren
 2. Modulation der Enzymaktivität
 3. Interferenz mit spezifische Transportvorgängen
 4. Einlagerung in Membranen und Änderung ihrer Eigenschaften
 5. Kovalente Bindung an essentielle Substanzen des Zellstoffwechsels
 6. Direkte und indirekte Interaktionen mit der DNA
-



Interaktionen Nanopartikel - Zelle



- 1 Interaktion mit der Zellmembran
- 2 Aufnahme/ Translokation von NP
- 3 Interaktion mit Mitochondrien
- 4 Interaktion mit dem Zellkern
- 5 Interaktion mit Proteinen



III. Dosis-Wirkungs-Beziehungen

- Aus dem Alltagswissen ist bekannt, dass eine positive Beziehung zwischen der aufgenommenen Menge eines Wirkstoffs und dem biologischen Effekt besteht.
- Ab einer bestimmten Substanzmenge führen weitere Dosis-/Konzentrationserhöhung nicht mehr zur Effektsteigerung: Absättigung des Systems, z.B. weil alle Rezeptoren bereits besetzt sind.

typische Dosis- / Konzentrations-Wirkungs-Beziehung

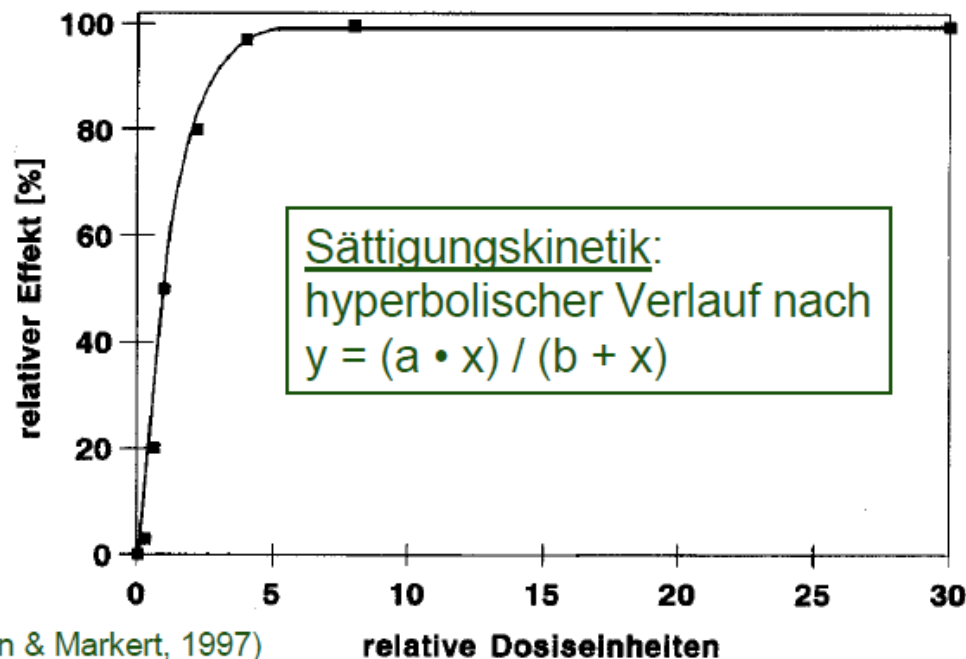
- **Dosis:** aufgenommene Substanzmasse pro kg Körpergewicht (z.B. mg/kg KG).
 - **Konzentration:** pro Volumeneinheit gelöste Substanzmasse (z.B. mg/L)
-



III. Dosis-Wirkungs-Beziehungen

- Effekte treten auf:
 - nach dem **Alles-oder-nichts-Gesetz** (z.B. Tod): **Inzidenz**
 - als **graduelle Antwort** (z.B. Enzymhemmung): **Effektstärke**.
- Typische Dosis-Wirkungs-Kurve:

im Scha-
densfall



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)



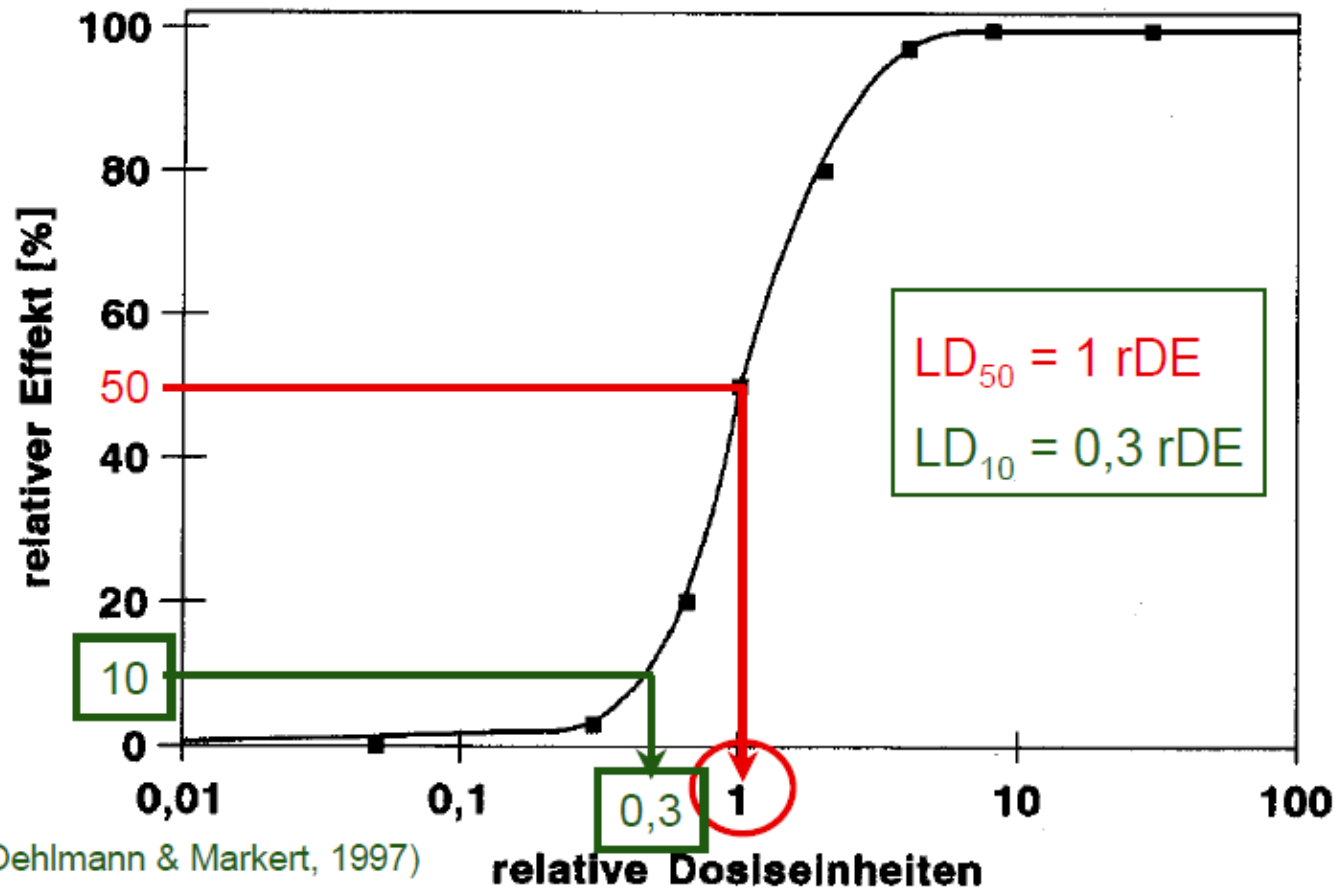
III. Dosis-Wirkungs-Beziehungen

- Grafische Darstellungen von Dosis-Wirkungs-Beziehungen erleichtern die Ableitung toxikologischer Kenngrößen:
 - LD_{50} : Letale Dosis für 50% der geprüften Individuen.
 - ED_{50} : Effekt, die 50% des Maximaleffekts beim Individuum oder den Effekt bei 50% der Individuen hervorruft.
- Als zusätzliche Kenngrößen werden heute häufig LD_x - bzw. ED_x -Werte angegeben (z.B. LD_{10}):

Steigung der Dosis-Wirkungs-Beziehung.



III. Dosis-Wirkungs-Beziehungen



- heute vor allem mathematische Ableitung üblich.



IV. Toxikokinetik

- Toxikokinetik charakterisiert die Geschwindigkeit und den Massenfluss der
 - Aufnahme, → Invasion
 - Verteilung, → Distribution / Partitionierung
 - Umwandlung und
 - Ausscheidung } Evasion

toxischer Substanzen. Vereinfacht:

"Was macht der Organismus mit der Substanz?"



IV. Toxikokinetik

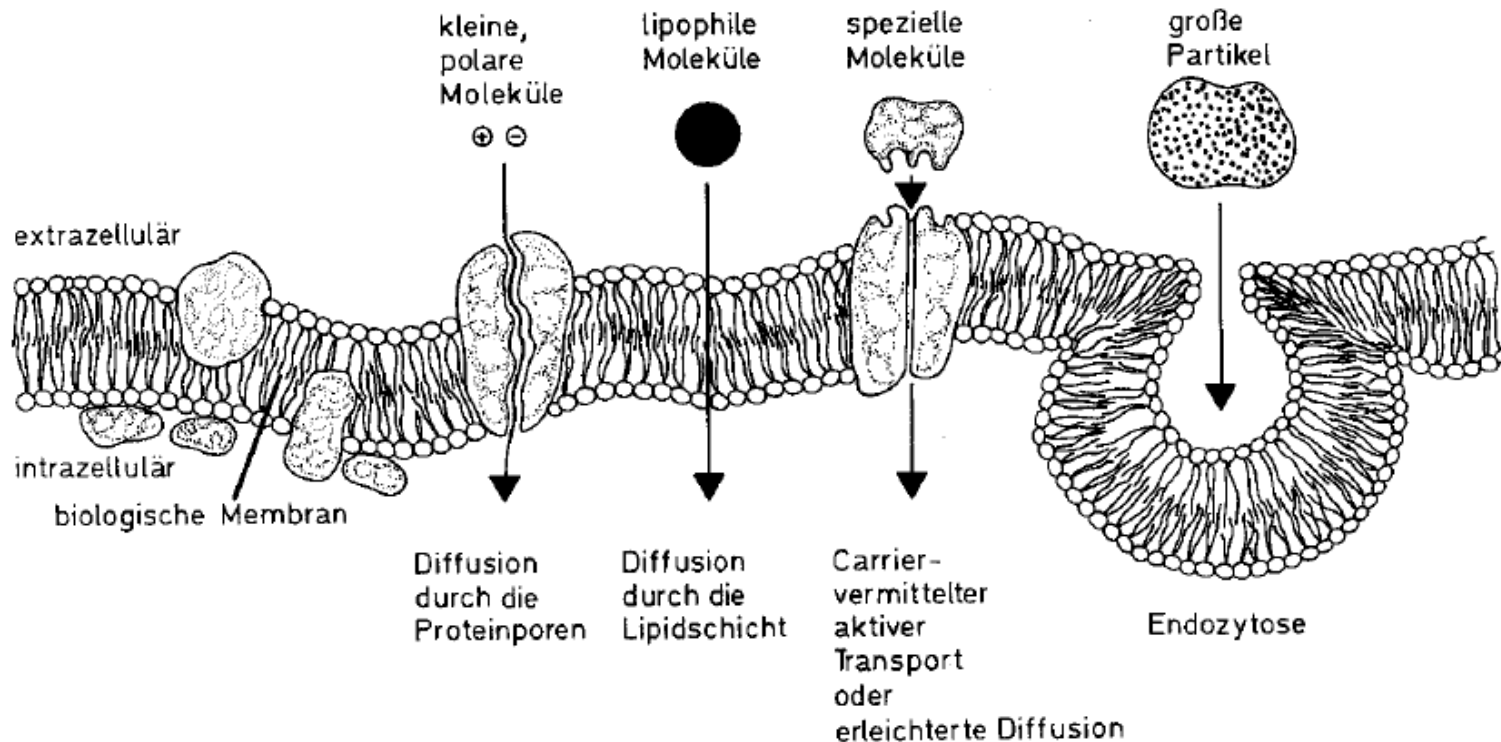
- Verbindungen müssen, bevor sie toxisch wirken können, vom Organismus aufgenommen (= resorbiert) werden. Dies kann über folgende Pfade erfolgen:
 - **enteral** (d.h. über den Verdauungstrakt) nach oraler Aufnahme,
 - **pulmonal** (d.h. über die Lunge) nach inhalativer Aufnahme,
 - **perkutan** (d.h. über die Haut).
- Nur in der klinischen und experimentellen Toxikologie sind zwei Injektionsformen von Bedeutung:
 - **intravenös** (oder allgemein intravasal),
 - **intraperitoneal** (d.h. in das Coelom bei Nagetieren).

parenteral



IV. Toxikokinetik

- Resorption beginnt mit der Aufnahme der Substanz durch Körperzellen, d.h. es sind zunächst Membranbarrieren zu überwinden:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)



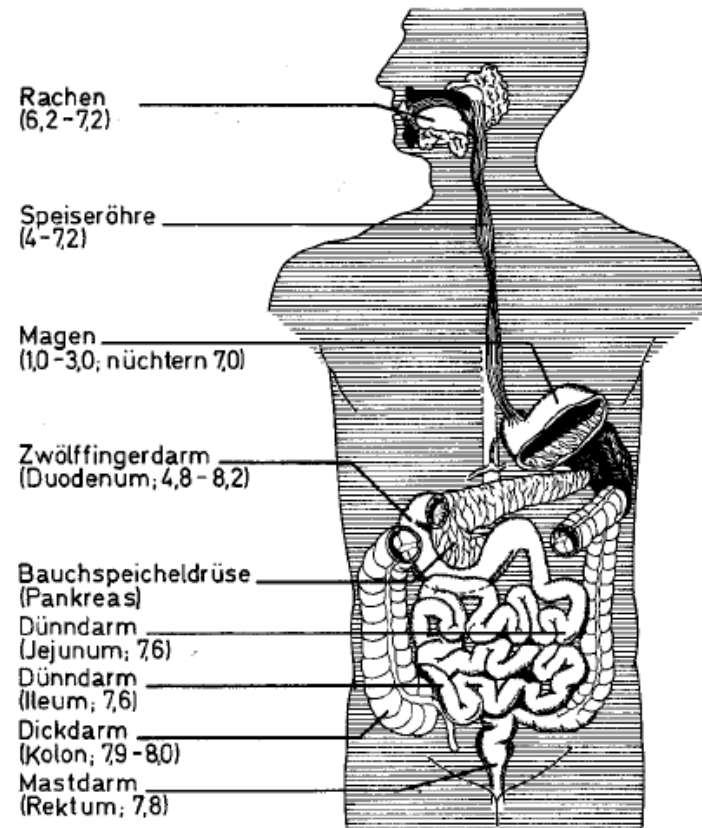
IV. Toxikokinetik

■ Für die enterale Resorption entscheidende Faktoren:

- Resorptionsfläche
(z.B. Magen $0,2 \text{ m}^2$,
Dünndarm 200 m^2)
- Verweildauer des
Nahrungsbreis
- Milieubedingungen,
v.a. pH-Wert

■ Weitere Faktoren:

- Giftung durch Darm-
mikroben
- Nutzung spezifischer
Transportsysteme



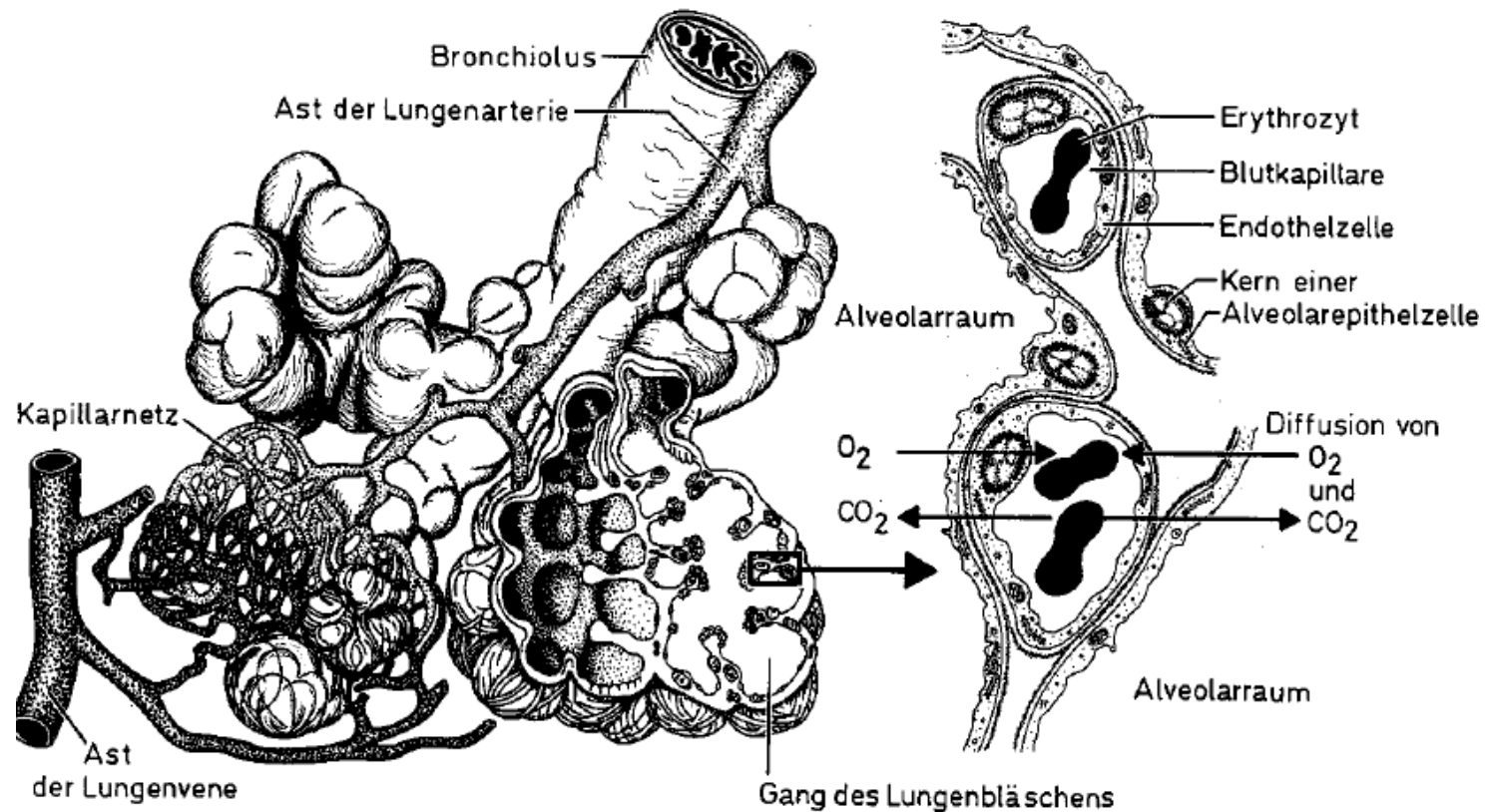
(aus: Oehlmann & Markert, 1997)



IV. Toxikokinetik

- Ort der pulmonalen Resorption: Alveolarbereich der Lunge:

(aus: Oehlmann & Markert, 1997)





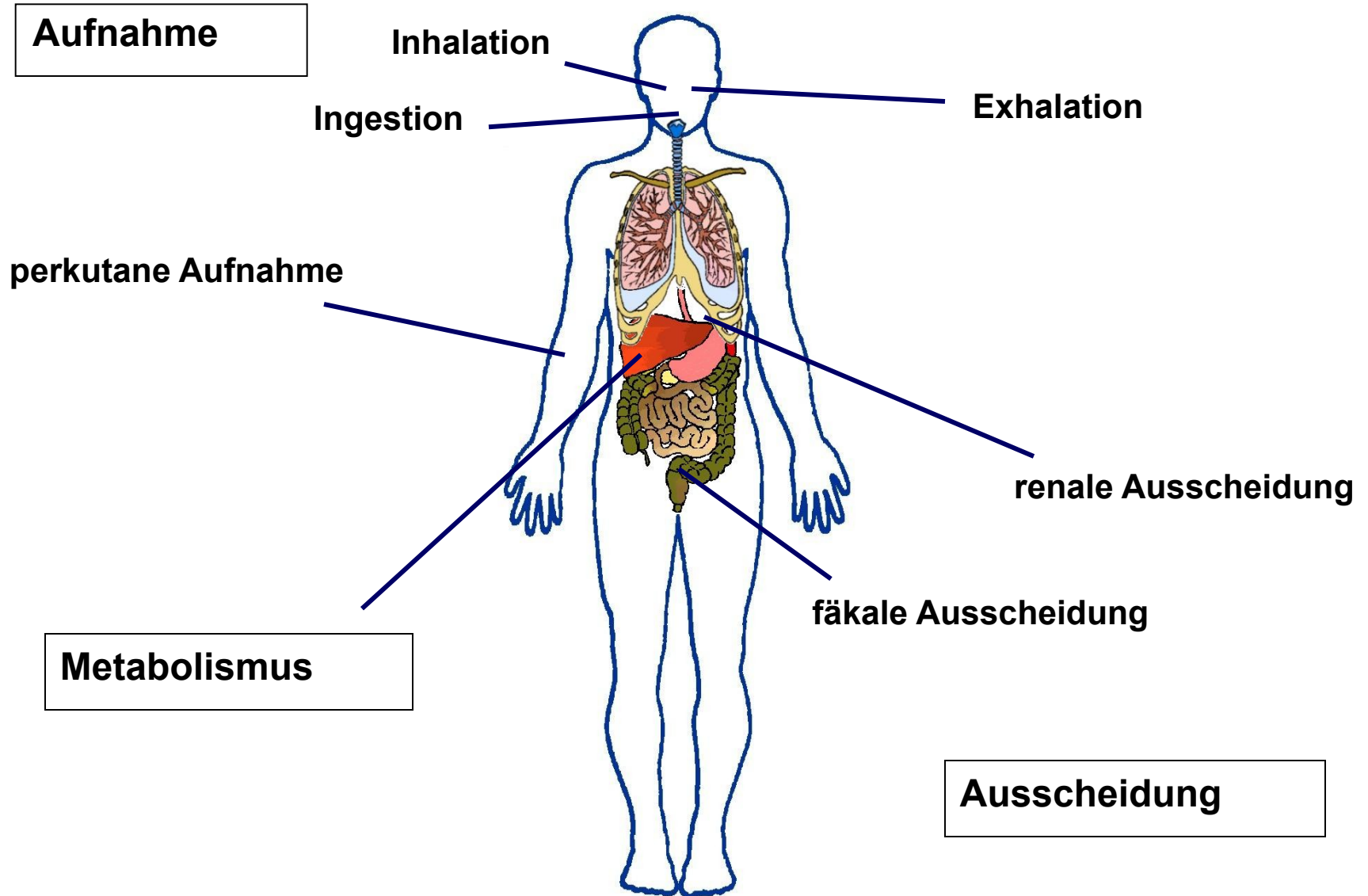
V. Umwelttoxikologie

Umweltnoxen

- Metalle/Metalloide
Arsen
- Luftschadstoffe
- Schadstoffe im Wasserkreislauf

Expositionsquelle	Chemikalie	Ort/Land	Fallzahlen
kontaminierter Reis (<i>Itai-Itai</i>)	Cadmium	Japan 1955	200 Betroffene
kontaminierte Saatkörner	Hexachlorbenzol	Türkei 1955	3.000 Betroffene
kontaminierte Meeresfrüchte (<i>Minamata</i>)	Methylquecksilber	Bucht von Minamata 1956	2.250 Betroffene, 47 Todesfälle
kontaminierter Reis (<i>Yusho</i>)	Polychlorierte Biphenyle (PCB)	Japan, China 1968	12.000-18.000 akute Intoxikationen
industrielle Emission	TCDD	Seveso (Italien)	ca. 200 Fälle von Chlorakne, 200.000 Untersuchte
kontaminiertes Olivenöl (<i>Toxic-Oil- Syndrome</i>)	Aromatische Amine?	Spanien 1981	20.000 Betroffene, 340 Todesfälle
Explosion eines Reaktionstanks	Methylisocyanat	Bhopal (Indien) 1984	2.000-10.000 Tote, mehrere Hundert- tausend Verletzte
arsenhaltiges Trinkwasser	Arsen	Bangladesh (nach 1971), Indien, Taiwan, Chile	ca. 50.000.000 Betroffene

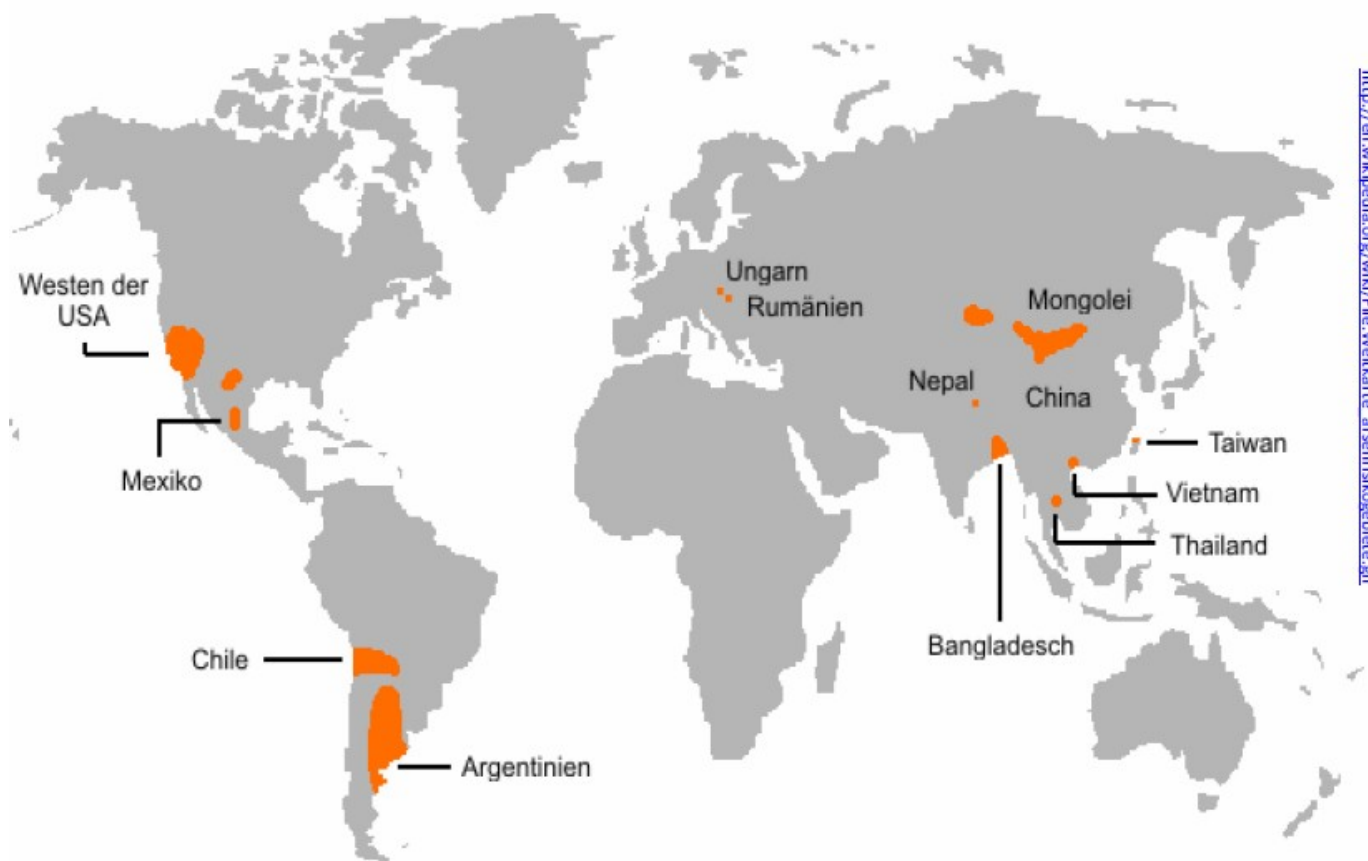
Exposition gegenüber Noxen



Arsen



Arsenvorkommen



Groundwater arsenic contamination areas.



Effekte nach Arsenexposition

Health effects of exposed people

Table 1: Effects of acute and chronic human exposures to Arsenic

Acute	Chronic
Burning and dryness of mouth and throat	Skin lesions
Gastrointestinal discomfort	Neurological effects
Vomiting, Diarrhoea	Hypertension
Bloody Urine,	Cardiovascular and respiratory diseases
Shock, Convulsions	Diabetes
Coma, Death	Cancer



Effekte nach Arsenexposition



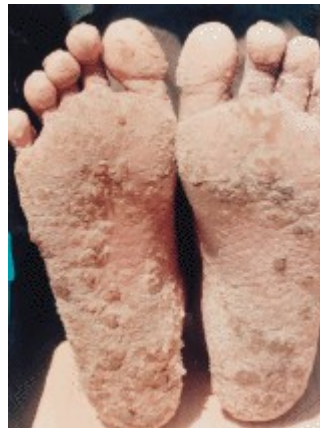
Hautveränderungen

WHO -
Grenzwert:
10 µg/l

Lungenkrebs
Harnblasenkrebs
Hautkrebs



Plattenepithelkarzinom



Hyperkeratose

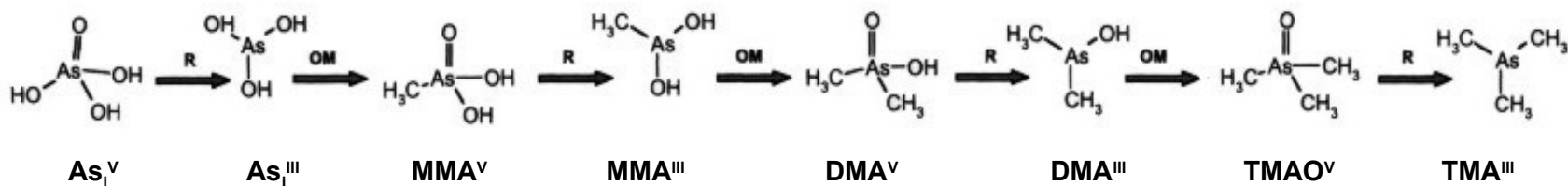
Nicht-maligne Erkrankungen
u.a. Black-Foot-Disease





Biotransformation von Arsenverbindungen

1.) nach Challenger, Chem. Rev. (1945) 36: 315

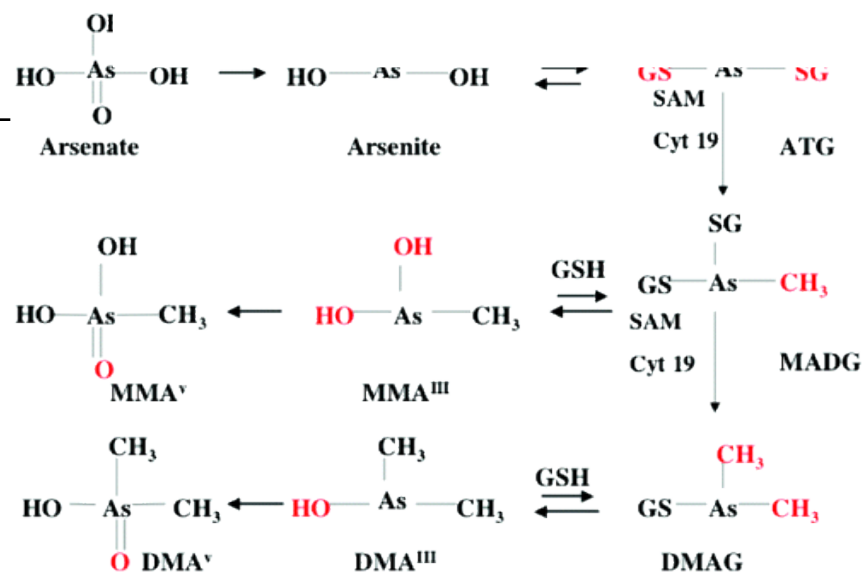


R = reduction, OM = oxidative methylation

2.) nach Hayakawa et al., Arch. Toxicol. (2005) 79: 183

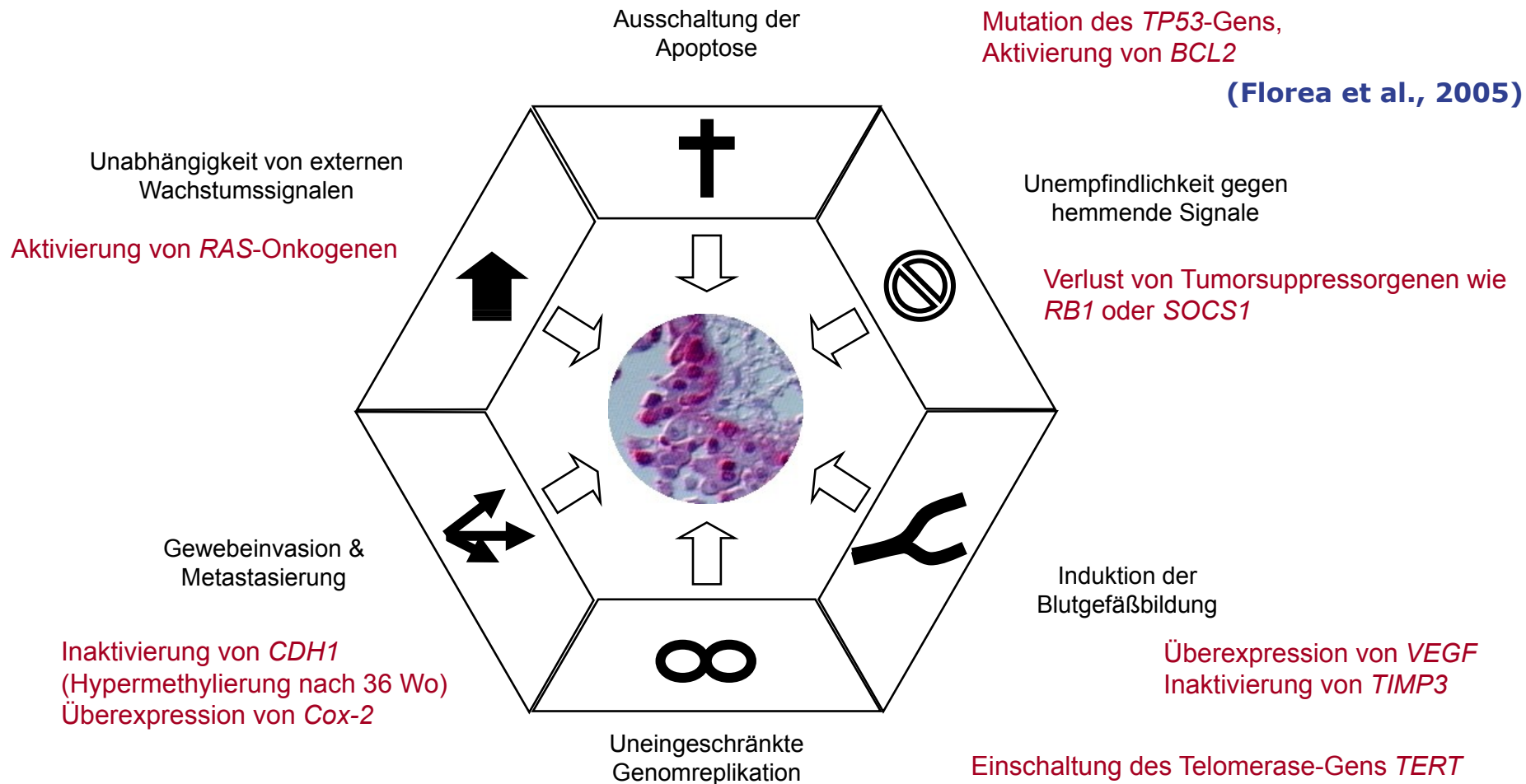
-fünfwertige methylierte Verbindungen als Endprodukte

Alternative pathway for Arsenic biotransformation





Forschungsansätze



Luftschadstoffe





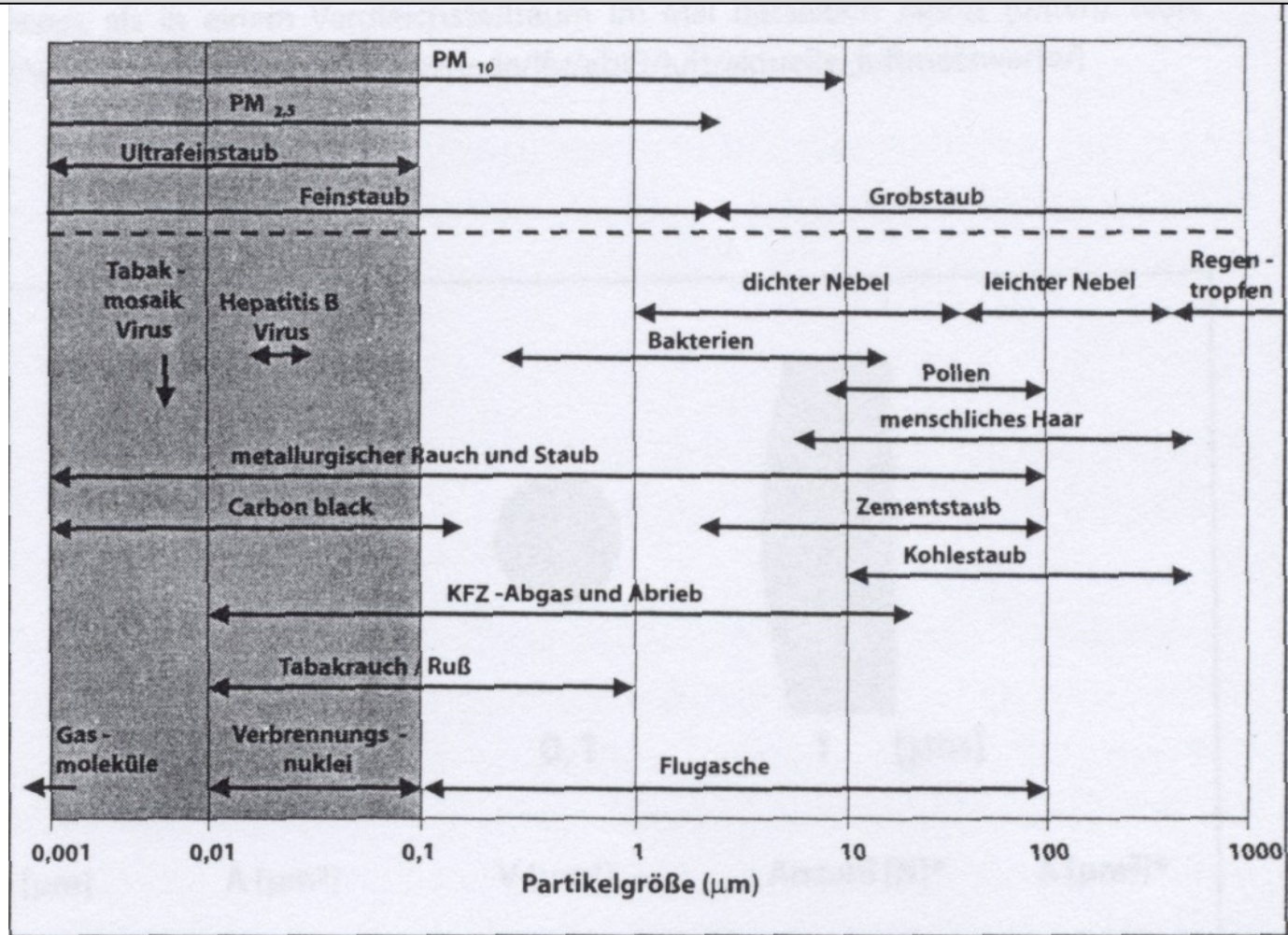
Luftverunreinigungen

Definition:

Luftverunreinigungen sind Veränderungen der natürlichen Zusammensetzung der Luft, insbes. durch Rauch, Ruß, Staub, Gase, Aerosole, Dämpfe und Geruchsstoffe. Sie können für Menschen, Tiere und Pflanzen schädlich sein.

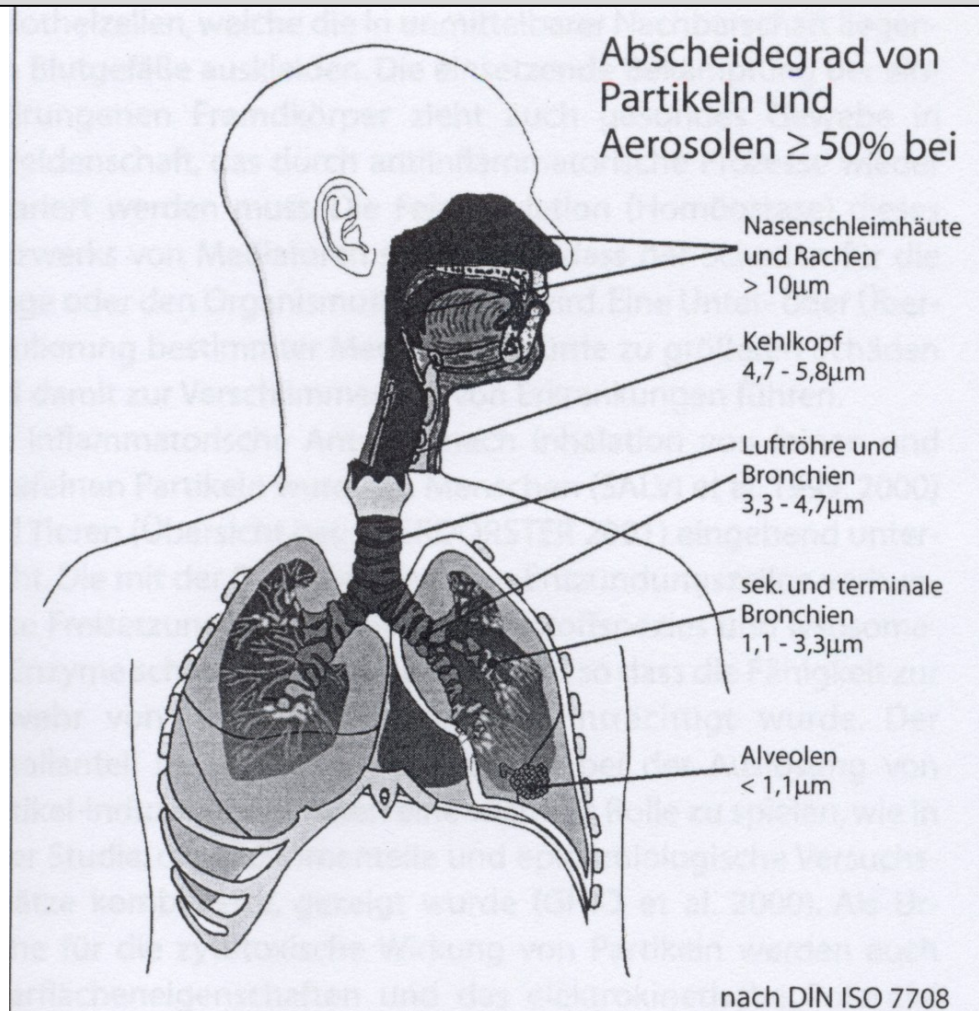


Luftverunreinigungen - Größenverteilungen





Luftverunreinigungen - Depositionsverhalten



Gesundheitsrisiken nach Feinstaubexposition

Epidemiologie: Zunahme der Gesamtmortalität, der kardiopulmonalen Mortalität und der Krebsmortalität bei zunehmender Belastung der Außenluft mit Feinstaubpartikeln

Auswirkungen der Staubexposition

```
graph TD; A[Auswirkungen der Staubexposition] --> B[- auf das respiratorische System]; A --> C[- auf das kardiovaskuläre System];
```

- auf das respiratorische System

Verschlechterung der Lungenfunktion
Entzündungen (Bronchitis etc.)
COPD
Asthma bronchiale
Bronchialkarzinome

- auf das kardiovaskuläre System

Herzfrequenzanstieg
eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität
arterielle Vasokonstriktion
Anstieg der Fibrinogenkonzentration
Anstieg des arteriellen Blutdruckes
erhöhte Plasmaviskosität
Zunahme des C-reaktiven Proteins

Smog = Smoke + Fog

Smogwetterlagen

- **in kurzer Zeit Anstieg der Luftverunreinigung bis zur 10-fachen Konzentration**
- **kein vertikaler Abtransport der Luftfremdstoffe (Inversionswetterlage)**

2 Arten von Smog:

- 1. London- oder Wintersmog**
- 2. Los Angeles- oder Sommersmog**

- (1) durch Anreicherung von Luftverunreinigungen aus Verbrennungsprozessen**
- (2) durch photochemische Reaktionen**

Historische Episode in London im Dezember 1952

- **Ursache:** Heizung mit Kohleöfen bei Inversionswetterlage („Londoner Nebel“)
⇒ Anreicherung von SO_2 , NO_x und CO
- **Folgen:** erhöhte Mortalität und Morbidität von Kindern, Lungenvorgeschädigten und alten Menschen
Atem- und Kreislaufbeschwerden vor allem bei Risikogruppen

Los Angeles-Smog

- im Sommer Konzentrationszunahme des bodennahen Ozons
 - ⇒ Anreicherung von organischen Oxidationsprodukten
 - ⇒ Reizung der Schleimhäute und des oberen Respirationstraktes, Augenreizungen, Kopfschmerzen

Spurenstoffe im Wasser



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

CHEMIE
FAKULTÄT FÜR

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

ZENTRUM FÜR
WASSER- UND UMWELTFORSCHUNG

ZWU

