

Chemikalien: Menge und Zeit machen das Gift

Henk Tennekes, Zutphen (NL)
und Josef Hoppichler, Wien (A)

Bei der Zulassung von chemischen Substanzen muss das <Paracelsus-Zeitalter> zu Ende gehen.

Die Risikobewertung von Chemikalien ist dringend und umfassend zu revidieren.

Das Paradigma von Paracelsus «Dosis sola facit venenum» (nur die Dosis macht das Gift) bildet noch immer die Grundlage für die Beurteilung der Risiken von Chemikalien. Bei der Risikoanalyse geht man davon aus, dass – mit Ausnahme der Genotoxizität – für praktisch alle potenzielle Risiken von chemischen Substanzen Schwellenwerte definiert werden können, unterhalb derer keine toxische Wirkung beobachtet wird. Dieser Ansatz wird unserer Meinung nach als einer der größten Fehler der Toxikologie in die Geschichte eingehen. Denn dabei wird die kumulative Toxizität mancher giftiger Substanzen ungenügend berücksichtigt.

Entscheidender Zeitfaktor

Bereits in den 1940er-Jahren kamen der Pharmakologe Hermann Druckrey und der Mathematiker Karl Küpfmüller mit theoretischen Ansätzen zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen zum Schluss, dass der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle bei der Wirkung von toxischen Substanzen spielen kann [1]¹.



Starker Rückgang von Wiesenvögel u. a. in Deutschland und den Niederlanden (vgl. Bildlegende S. 21).

Bild: Kiebitz

© Michelle Bender

Ihr Ausgangspunkt war die heute allgemein akzeptierte Ansicht, dass die pharmakologische oder toxische Wirkung einer Substanz durch die Wechselwirkung mit einem spezifischen Rezeptor entsteht, bzw. durch die Bindung an diese <Andockstelle> einer Zelle. Druckrey und Küpfmüller konnten zeigen, dass irreversible Wechselwirkungen – also Bindungen – zu einem Effekt führen, der sowohl von der Dosis als auch von der Zeit abhängig ist. Im Kasten auf S. 20 ist die genaue Herleitung für ExpertInnen der <Formelwelt> beschrieben.²

Kumulative Toxizität

Der theoretische Nachweis (vgl. Kasten, v. a. Gleichung 6) zeigt: Wenn eine irreversible Rezeptorbindung vorliegt, wird die Konzentration der an die Rezeptoren gebundenen Substanz (CR) durch das Produkt der Konzentration des Giftes (C) und die Expositionszeit (t) bestimmt (c•t-Produkt). Diese Dosis-Wirkungs-Beziehung ist als <Habersche Regel> [2]¹ bekannt. Sie ist nach dem deutschen Chemiker und Nobelpreisträger Fritz Haber benannt, der bei der Verwendung von Giftgas im Ersten Weltkrieg eine wichtige Rolle gespielt hat. Haber verwendete das c•t-Produkt, um die Toxizität der Substanz zu bestimmen: Je kleiner das c•t-Produkt ist, um so giftiger – wirksamer und effektiver – ist die Substanz.

Die <Habersche> Regel führt das <Paracelsus-Paradigma> ad absurdum. Bei unumkehrbarer Rezeptorbindung wird die Toxizität einer Substanz nicht nur durch die Dosis, sondern auch durch die Zeit bestimmt. Deshalb spricht man von kumulativer Toxizität.

Wirkung verstärkt sich mit der Zeit

Druckrey und Küpfmüller gingen bei ihren theoretischen Ansätzen zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen noch weiter. Bei irreversiblen Rezeptor-Bindungen wird die Konzentration der gebundenen Rezeptoren (CR) durch das Integral der Giftkonzentration (C) über die Zeit (dt) bestimmt: $CR \sim \int C dt$. Das entspricht letztlich einer Summation von Einzelkonzentrationen über die Zeitachse.

Wenn nun auch der Effekt (E) der Rezeptor-Bindung – d. h. die Wirkung oder Giftigkeit – irreversibel ist, ist der Effekt abhängig vom Integral der Konzentration der gebundenen Substanz über die Zeit: $E \sim \int CR dt$.

Wenn diese beiden Gleichungen kombiniert werden wird klar: Unter bestimmten Bedingungen – nämlich bei nicht-reversibler Rezeptor-Bindung und entsprechend irreversibler Wirkung – wird der Effekt durch das Doppelintegral der Giftkonzentration über die Zeit bestimmt: $E \sim \iint C dt$. Damit kann es mit der Zeit zu einer enormen Verstärkung der Wirkung kommen.

Diese verschiedenen Arten von Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind in der Grafik auf S. 22 dargestellt. Nur wenn die Rezeptor-Bindung schnell reversibel ist, wird die Wirkung ausschließlich durch die Giftkonzentration bestimmt und geht das Paracelsus-Paradigma auf. Bereits bei nur langsam reversibler Rezeptor-Bindungen wird

¹ Die umfangreiche Liste der Referenzen ist aus Platzgründen online abrufbar unter www.aefu.ch/oekoskop/Literaturnachweis_Tennekes.

² Dieser theoretische Nachweis ist der Wissenschaftlichkeit geschuldet und etwas für Fans von Formeln. Wer weniger Theorie bevorzugt, kann ihn überspringen.

der Vorgang jedoch abhängig von der Zeit. Bei irreversibler Rezeptor-Bindung hingegen und bei fehlender Kompensationsmöglichkeit eines Organismus gegen ein Gift (irreversible Wirkung), kommt es mit der Zeit zu einer enormen Wirkungsverstärkung.

Theoretische Ansätze bestätigt

Druckrey und seine Mitarbeiter haben diese theoretischen Ansätze zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen in den darauffolgenden Jahren mit krebserregenden Substanzen wie Diethylnitrosamine [3]¹ und 4-Dimethylaminostilben [4]¹ validiert. Sie zeigten, dass die Wirkung dieser Karzinogene während der Zeit verstärkt wird. Das heißt, die für dieselbe «Krebs-Wirkung» erforderliche Giftmenge war umso kleiner, je länger die Expo-

sition gegenüber diesem Gift dauerte. Diese Dosis-Wirkungs-Beziehung ist heute als Druckrey-Küpfmüller-Gleichung bekannt ($c \cdot t^n = \text{constant}$)⁴.

Die molekulare Biologie hat die theoretischen Ansätze von Druckrey und Küpfmüller vollumfänglich bestätigt. Karzinogene Substanzen oder deren Abbauprodukte binden sich irreversibel an die DNA, was Genmutationen auslösen und die Unversehrtheit des Genoms [5]¹ beeinträchtigen kann. Sowohl die Rezeptor-Bindung als auch die Wirkung der Rezeptor-Bindung sind irreversibel. Für solche folgenschwere Substanzen besteht im Prinzip kein tolerierbarer Schwellenwert und jede Freisetzung sollte wenn immer möglich vermieden werden.

Theoretischer Nachweis

Bezeichnet man die Konzentration der Substanz an der Stelle der Wechselwirkung mit dem spezifischen Rezeptor als C , die Anfangskonzentration der freien spezifischen Rezeptoren als R_0 , und die Konzentration der an die Rezeptoren gebundenen Substanz als C_R , so berechnet sich die Geschwindigkeit der Rezeptorbindung (Assoziation) als $K (R_0 - C_R) C$. Dabei ist K eine Reaktionskonstante.	(1)
Die Geschwindigkeit der Dissoziation (Loslösung) von den spezifischen Rezeptoren wird beschrieben durch: C_R / T_R . Dabei ist T_R eine Zeitkonstante.	(2)
Die Geschwindigkeit, mit der sich die Konzentration der an die Rezeptoren gebundenen Substanz verändert – in der Toxikologie ist das üblicherweise ein Gift – ergibt sich aus der Differenz der Geschwindigkeit der Assoziation und der Dissoziation.	(3)
$dC_R / dt = K (R_0 - C_R) C - C_R / T_R^3$	
Wird nun angenommen, dass die Rezeptorbindung irreversibel ist, also T_R gegen unendlich strebt, vereinfacht sich die Gleichung (3), denn C_R / T_R wird unendlich klein und damit vernachlässigbar: $dC_R / dt = K (R_0 - C_R) C$	(4)
Nehmen wir zusätzlich an, bis zum Zeitpunkt der Wirkung sei C_R sehr viel kleiner als R_0 ($C_R \ll R_0$), so bleibt R_0 im Wesentlichen konstant. Damit vereinfacht sich Gleichung (4) zu:	(5)
$dC_R / dt = K R_0 C$	
Wenn wir davon ausgehen, dass während einer Studie mit einer konstanten Dosis gearbeitet wurde und folglich C nahezu konstant geblieben ist, liefert die Integration der Geschwindigkeit diese Gleichung: $C_R = K R_0 C t$	(6)



Es gibt klare Anzeichen dafür: In ihrer schädlichen Wirkung unterschätzte Neonicotinoide⁵ können zu einem Bruch in der Nahrungskette führen. Der Rückgang insektenfressender Vogelarten in niederländischen Regionen mit intensiver Landwirtschaft ist alarmierend. Es wächst auch die Sorge um die menschliche Gesundheit.

Bild: Pirol.

© vil.sandi

Paracelsus unterschätzt das Risiko

Angesichts dieser Erkenntnisse stellt sich die Frage, ob überhaupt noch Risiken von Chemikalien mit dem Paracelsus-Paradigma und der Bestimmung von Schwellenwerten abgehandelt werden dürfen. Die theoretischen Ansätze zu den Dosis-Wirkungs-Beziehungen von Druckrey und Küpfmüller sind nicht nur für genotoxische Karzinogene anwendbar. Sie gelten für alle Substanzen, die irreversible Wechselwirkungen mit spezifischen Rezeptoren verursachen. Und die gibt es zahlreich.

Die Toxizität vieler Substanzen – einschliesslich Organophosphaten und Neonicotinoiden⁵ – wird ebenfalls in verschiedenen Testmodellen durch die «Habersehe Regel» oder die «Druckrey-Küpfmüller-Gleichung» beschrieben [6-8]¹. Auch hier wurden in der Praxis irreversible Bindung an spezifische Rezeptoren nachgewiesen. Werden solche Substanzen allein mit dem Paracelsus-Paradigma bewertet, kommt es zu einer Unterschätzung der Risiken. Weil der Vorgang zeitabhängig ist, sind die Risiken nicht über Schwellenwerte definierbar.

Eine solche systematische Unterschätzung der Risiken hat schwerwiegende Folgen für Mensch und Umwelt. Dazu ein Beispiel: Bei der Verwendung des Neonicotinoids Imidacloprid besteht ein hohes Risiko der Ausspülung. Seit 2004 werden hohe Imidacloprid-Konzentrationen in Oberflächengewässern niederländischer Regionen mit intensiver Landwirtschaft gemessen. Die Imidacloprid-Konzentrationen korrelieren dort mit dem Rückgang von wirbellosen Tieren und insektenfressenden Vogelarten [9-11]¹. Das sind klare Anzeichen dafür, dass Neonicotinoide zu einem Bruch in der Nahrungskette führen können.

Gefahr für ungeborenes Leben

Auch hinsichtlich der möglichen Auswirkungen von Pestiziden auf die menschliche Gesundheit wächst die Besorgnis. Es



Innerhalb nur fünfzehn Jahren (1990–2005) ist der Ortolan aus der niederländischen Agrarlandschaft verschwunden.

© Erik Berg

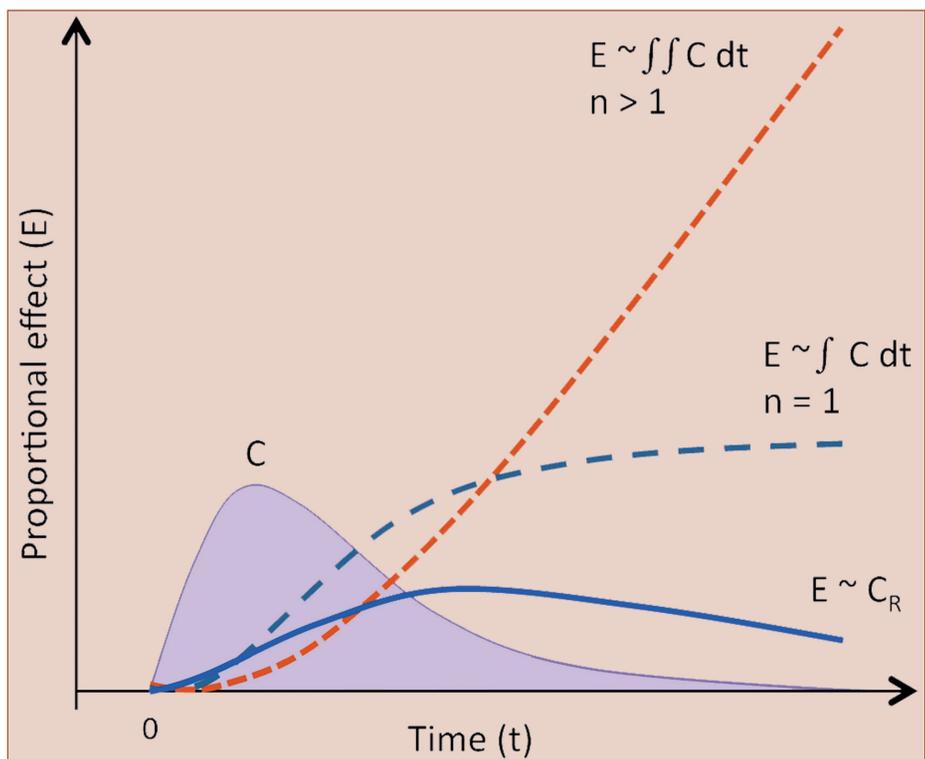
gibt Hinweise darauf, dass neurologische Abweichungen bei kleinen Kindern durch die pränatale Exposition gegenüber Organophosphaten während der Entwicklung des Gehirns [12-15]¹ verursacht werden. Ausserdem sind Organophosphate in der Lage, die Thyroid-Hormonfunktion zu verändern. Das wurde bei BlumengärtnerInnen in der Praxis nachgewiesen [16]¹.

Auswirkungen auf das Thyroid-Hormonsystem sind auch bei weiteren Pestiziden wie Organochlorine, Pyrethroide oder dem Neonicotinoid Thiacloprid bekannt [17-22]¹. Auch die Beeinflussung anderer Hormonsysteme durch Pestizide wie z. B. Atrazin und andere Umwelchemikalien im Niedrigdosisbereich sind hinreichend dokumentiert [22]¹.

³ Das ist die grundlegende Gleichung einer substanzspezifischen Wechselwirkung mit den zutreffenden Rezeptoren eines Organismus, wobei darauf hinzuweisen ist, dass alle Größen wahrscheinlichkeitstheoretischen Ansätzen unterliegen.

⁴ Dabei ist t die mittlere Tumorinduktionszeit. Der Exponent $n \geq 1$ entspricht der Wirkungsverstärkung über die Zeit.

⁵ Neonicotinoide sind hochwirksame Insektizide, sie schädigen die Nervenzellen von Insekten. Aufgrund ihrer systemischen Wirkung (gute Aufnahme über die Wurzel und Transport in alle Pflanzenteile) werden Neonicotinoide hauptsächlich als Beizmittel für Saatgut verwendet.



Die Abbildung zeigt mögliche Beziehungen zwischen der Giftkonzentration C und der Wirkung E (effect). Lila Fläche = zeitlichen Ablauf der Giftkonzentration C am Wirkungsort, gilt für alle Kurven. Sind die Rezeptorenbindung und die Wirkung schnell reversibel, wird die Wirkung allein durch die Giftkonzentration C bestimmt (Konzentrationsgift). Kumulierend ist das Gift, wenn die Rezeptorbindung nur langsam reversibel ist. Die Wirkung wird dann bestimmt durch den Verlauf der gebundenen spezifischen Rezeptoren C_R über die Zeit (blau ausgezogene Linie). Ist die Rezeptorbindung vollständig irreversibel, wird die Wirkung bestimmt durch das Integral der Giftkonzentration C über die Zeit (blau gestrichelte Linie). Sind Rezeptorenbindung wie auch die Wirkung irreversibel, wird die Wirkung bestimmt durch das Doppelintegral der Giftkonzentration C über die Zeit (rot gestrichelte Linie), trotz sinkender Giftkonzentration verstärkt sich also der Effekt.

«Endocrine Society» fordert neue Beurteilung

Die «Endocrine Society» ist mit über 18 000 Mitgliedern die weltweit grösste Wissenschaftsgesellschaft für Hormonforschung. Sie hat eine Stellungnahme zu den aktuellen Aktivitäten der EU-Kommission betreffend die Kriterien zur Identifikation und Untersuchung von hormonell wirksamen Substanzen verfasst. Darin weist die «Endocrine Society» u.a. darauf hin, dass die chemischen Störungen während der frühen menschlichen Entwicklung zu lang anhal-

tenden oder gar permanenten – oft erst Jahre später sichtbaren – Folgen führen können, bzw. hormonaktive Substanzen den Körper zu einer Fehlanpassung veranlassen.

Viele Chemikalien können die Hormonsysteme beeinflussen und gleichzeitig sind Mensch und Tier während der gesamten Lebensphase einer Chemikalienmischung ausgesetzt. Die Gesellschaft verlangt deshalb, die Beurteilung der hormonellen Wirkung auf diese Summation und auf die Gesamtlebenszeit auszurichten und nicht auf einzelne Chemikalien zu einem bestimm-

ten Zeitpunkt [23]¹. Damit ist die «Endocrine Society» dem wissenschaftlichen Ansatz der Druckrey-Küpfmüller-Gleichung gefolgt.

Risikobewertung darf nicht politisch sein

Es ist nicht einzusehen, warum die EU-Kommission seit Jahren die Entscheidungen zu dieser Thematik hinauszögert. Sie will damit weiterhin am unwissenschaftlichen Weg der unbrauchbaren Festlegung von Schwellenwerten festhalten, der ihr von wirtschaftlichen Interessen vorgezeichnet scheint [24-27]¹.

Doch die Gesundheit unserer Kinder darf nicht politisch verhandelbar sein. Damit ist es höchste Zeit, insbesondere regelmäßig in die Umwelt ausgebrachte Substanzen mit zeitabhängiger Wirkung zu identifizieren. Dies betrifft viele Pestizide und allgemein hormonell wirksame Substanzen. Sie sind gemäss den wissenschaftlichen Erkenntnissen und damit viel strenger zu bewerten, als es bisher der Fall war. Paracelsus war gut für seine Zeit. Gegenüber den Giftstoffen des 21. Jahrhundert hat er jedoch eindeutig ausgesiedent.

Dr. Henk Tenekes ist Toxikologe und betreibt die «Experimental Toxicology Services (ETS) Nederland BV» in Zutphen (NL). Er entdeckte die Ähnlichkeit der Wirkungsweisen von insektiziden Neonicotinoiden mit jenen von krebserzeugenden Chemikalien. Im OEKOSKOP 1/14 erschien sein Beitrag «Umweltgaur in der Insektenwelt».
info@toxicology.nl

Dr. Josef Hoppichler (Co-Autor) arbeitet bei der Bundesanstalt für Bergbauernfragen (Federal Institute for Less-Favoured and Mountainous Areas) in Wien (A).
josef.hoppichler@berggebiete.at