

A decorative graphic consisting of four vertical bars of varying heights, colored in a dark green shade, located on the left side of the slide.

Toxikokinetik-Wege von Gefahrstoffen durch den Körper

Dr. Gabriele Wehrle

Referat 34 Technischer Arbeitsschutz, Lärmschutz



Baden-Württemberg

Toxikokinetik:

Beschreibt die Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Stoff im Körper unterliegt

„Was macht der Organismus mit der toxischen Substanz?“

Toxikodynamik:

beschreibt die Wirkung eines Schadstoffes auf den Organismus

„Was macht die toxische Substanz mit dem Organismus?“.

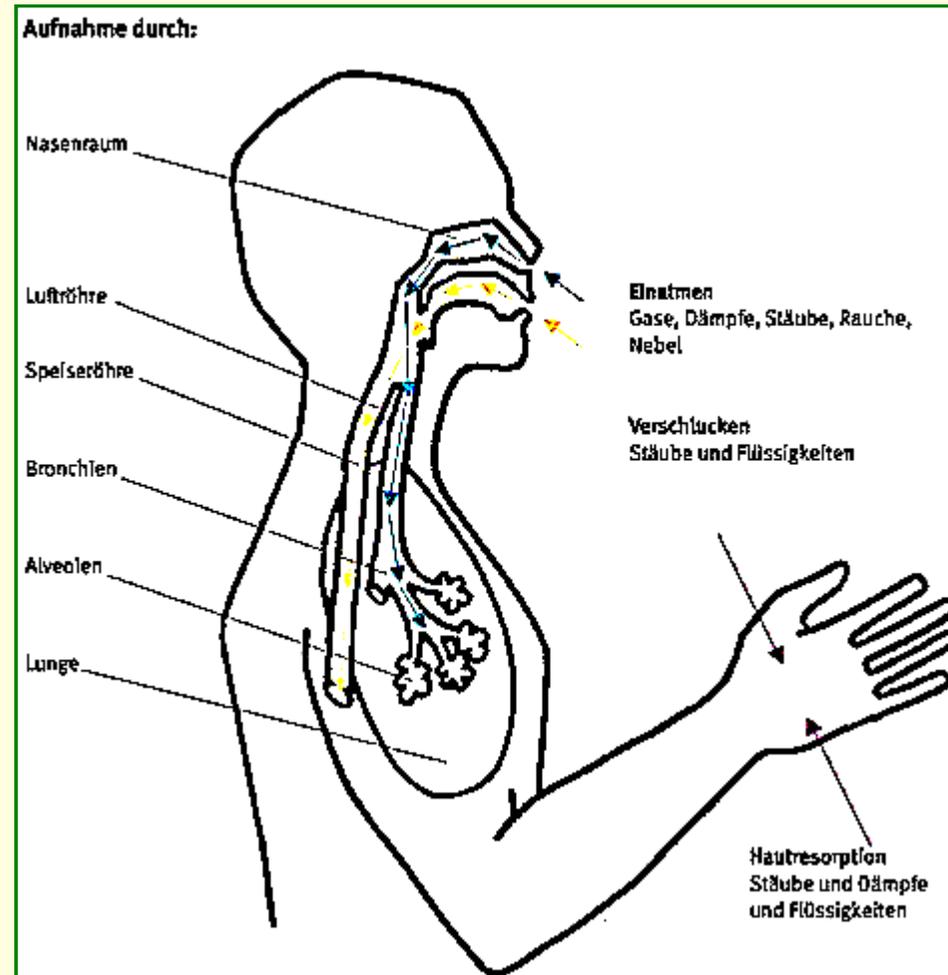
UBA: Oktober 2009: Nanotechnik für Mensch und Umwelt

Die Verteilung der Nanomaterialien im Körper scheint abhängig von Größe, Form und Stoffeigenschaften zu sein. Biologisch abbaubare Nanomaterialien, zum Beispiel Dextranpartikel oder Liposomen, werden metabolisiert und ausgeschieden. Über das Verhalten der nicht-abbaubaren Nanomaterialien ist jedoch noch wenig bekannt. Erste Studien zeigen, dass eine Akkumulation besonders in den Entgiftungsorganen (das heißt Leber und Niere) erfolgt.

Die vier Hauptbegriffe der Toxikokinetik

| | |
|--------------------------|--|
| Resorption | Die Substanz betritt den Körper |
| Distribution | Die Substanz bewegt sich von der Eintrittsstelle zu den weiteren Körpergeweben |
| Biotransformation | Der Körper verändert die Substanz in neue chemische Metaboliten |
| Elimination | Die Substanz oder ihr Metabolit verlässt den Körper |

Resorptionsorte



Quelle: BGI 8555

Toxikokinetik

Dr. Wehrle
Juni 2012

Resorption aus dem Verdauungstrakt

| Abschnitt | Oberfläche (m ²) | pH | Länge (m) | Verweilzeit des Inhaltes |
|-----------|---------------------------------|----------------|--------------|-----------------------------|
| Mundhöhle | 0,02 | 6,2-7,2 | - | 5-10 s |
| Magen | 0,1-0,2 | 1,0-3,0 (-7,0) | - | 3 h |
| Dünndarm | 100-200 | 4,8-7,8 | 3-4 | 7-9 h |
| Dickdarm | 0,5-1 | 7,9-8,0 | 1,2-1,5 | 25-30 h |
| Mastdarm | 0,04-0,07 | 7,8 | - | 30-120 h |

Oberfläche, Länge, pH-Werte und Verweilzeiten des Inhaltes des menschlichen Verdauungstraktes

TRGS 401: Gefährdung durch Hautkontakt Ermittlung – Beurteilung – Maßnahmen

| Gefährdung durch Hautkontakt | Ausmaß des Hautkontakts | Dauer des Hautkontakts | Hinweise auf besondere Risiken (R-Sätze) | Hautresorptiv |
|------------------------------|-------------------------|------------------------|--|---------------|
| Gering | kleinflächig | kurzfristig | R21 | - |
| Mittel | kleinflächig | kurzfristig | R40, R68 | + |

R 21 Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut,

R 40 Verdacht auf krebserzeugende Wirkung

R 68 Irreversibler Schaden möglich

Toxikokinetik

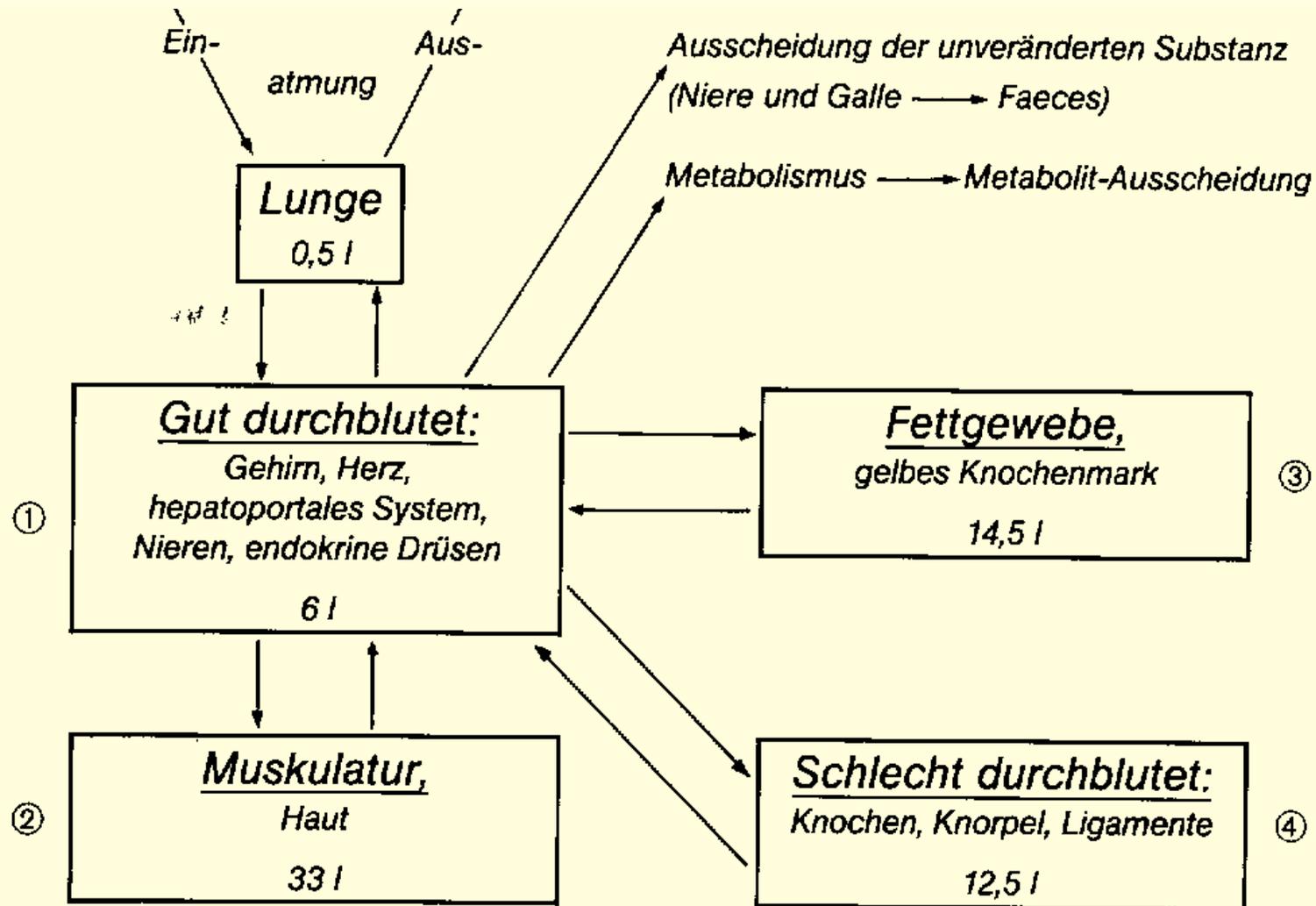
Distribution: Verteilung des Gefahrstoffes im Körper

Nach der Aufnahme ins Blut wird der Gefahrstoff zwischen Geweben und Organen verteilt

Sie ist u.a. abhängig von:

- **von der Kapillarisation und Durchblutung der Organe und Gewebe**
- **von den Eigenschaften der Kapillarmembran in den Organen bzw. Geweben**
 - Blut-Hirn-Schranke
 - Placentaschranke
- **von den physikochemischen Eigenschaften des Stoffes**
 - Löslichkeitseigenschaften
 - Affinität des Stoffes zu chemischen Strukturen
 - Druck und Konzentrationsgefälle
- **von der Bindung an Plasma- und Gewebsproteine**

Blockmodell für die Verteilung von Fremdstoffen

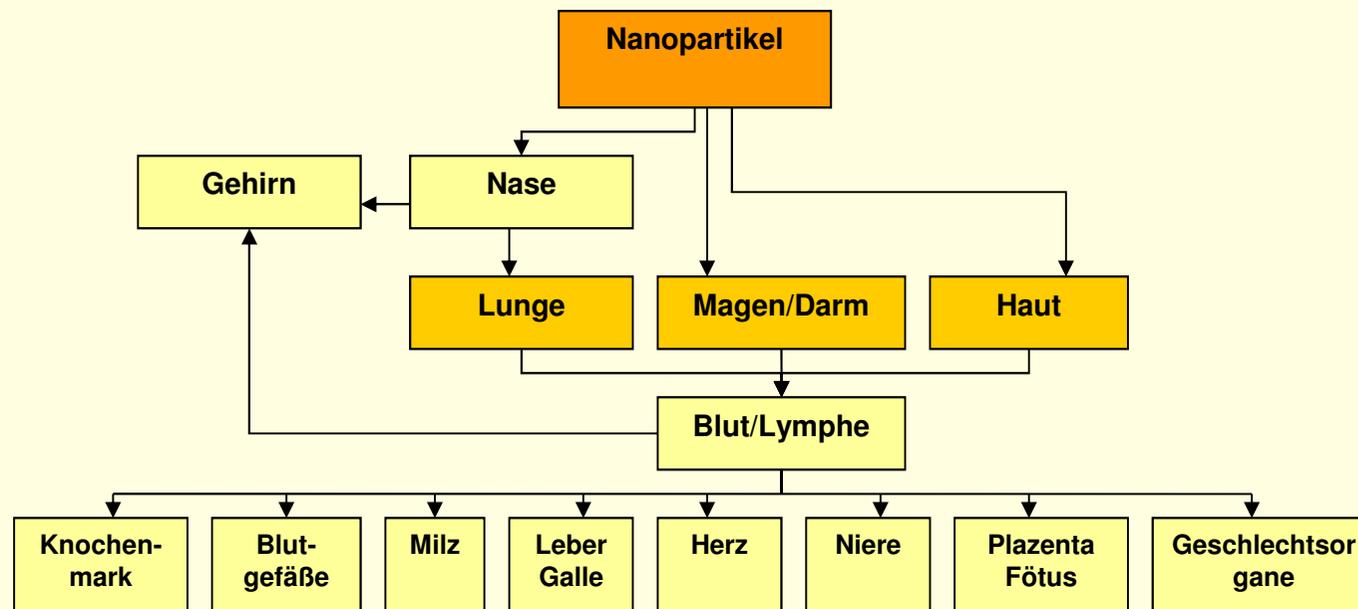


Toxikokinetik

Dr. Wehrle
Juni 2012

Ausnahme: Nanopartikel

Der aus der Infektiologie schon seit längerem bekannte Weg von Viren über Hirnnerven wie zum Beispiel den Riechnerv in das Gehirn kann auch von Nanopartikeln beschrieben werden [OBERDÖRSTER, 2004].



Dunkelgelb: Eintrittspforten, hellgelb: Zielgewebe (verändert nach [MEILI ET AL., 2007])

First pass Effect und enterohepatischer Kreislauf bei Aufnahme eines Stoffes über den Verdauungstrakt

- Als **enterohepatischer Kreislauf** wird das mehrfache Zirkulieren bestimmter Substanzen im Körper zwischen **Darm, Leber** und **Gallenblase** bezeichnet.
- **First pass Effekt:** Veränderung eines Stoffes beim Passieren der Leber bevor der Stoff in den übrigen Kreislauf gelangt.
- Solche Phänomene spielen bei der Resorption über andere Eintrittspforten nur eine untergeordnete Rolle, so dass die Toxizität einer Substanz dadurch sehr unterschiedlich sein kann

■ ■ ■ Biotransformation, Giftung

Ziel der Biotransformation: Erhöhung der Polarität und damit Erleichterung der Elimination. Das Organ mit dem höchsten Umsatz ist die Leber.

Entgiftung: Das Produkt weist eine geringere Toxizität auf,

Bsp.: Oxidation von Benzol zu Phenol

Giftung: Die Metabolisierung von Substanzen zu Abbauprodukten, deren Toxizität größer ist als die ihrer Ausgangsprodukte

Bsp.: Oxidation vom Methanol zum Formaldehyd

Epoxidierung des Benzols und Benzo[a]pyrens

Elimination

- Über **die Niere**: Bedeutendstes Ausscheidungsorgan des menschlichen Organismus
- Über **die Leber**: Lipophile Stoffe werden über die Galle ausgeschieden
- Über die **Lunge**: z.B. bei Gasen
- Über **Körpersekrete**: z.B. Schweiß, Speichel, Sputum, Talg
- Über **Humanmilch**

Biologischer Arbeitsplatzgrenzwert

BGW-Werte sind Grenzwerte im Harn oder Blut, die Auskunft über die tatsächliche Belastung der einzelnen Person durch Gefahrstoffe geben. Dadurch können unterschiedliche Arbeitsplatzbedingungen **oder aber individuelle Unterschiede einzelner Personen bei der Aufnahme und der Reaktion von Gefahrstoffen im Körper berücksichtigt werden.**

Toxikokinetische Datenanforderungen in der REACH-Verordnung

Die Erscheinungsform der Toxizität nach dem Kontakt mit einem Stoff ist das Resultat einer Ereignisabfolge, die in einer Beeinträchtigung des Gewebes eines Organismus resultiert, der einem Gift in solchen Mengen ausgesetzt wird, die eine nachteilige Auswirkung auf ihn haben. Die Konzentration dieses Giftes am biologischen Zielort hängt von der Aufnahme, der Verteilung, dem Stoffwechsel und der Ausscheidung ab. Gemäß der REACH-Verordnung, Anhang VIII, ist eine Bewertung dieser Prozesse (d.h. des **toxikokinetischen Verhaltens**) aus den relevanten verfügbaren Informationen möglich. Es besteht keine Verpflichtung, neue Daten zu generieren.

A decorative graphic consisting of four vertical green bars of varying heights is located in the top left corner.

Standarddatenanforderungen für Stoffe gemäß Anhang VII, VIII, IX und X REACH- Verordnung Angabe der entsprechenden Methoden aus der Prüfmethode-Verordnung (EG) Nr. 440/2008

8.8: Toxikokinetik

8.8.1: Bewertung auf Grundlage der vorliegenden einschlägigen Daten

REACH Anhang II:

Leitfaden zur Erstellung eines Sicherheitsdatenblattes

11 Angaben zur Toxikologie:

....Es ist eine kurze, aber umfassende und verständliche Beschreibung der einzelnen toxikologischen Wirkungen (auf die Gesundheit) und der Daten zu geben, mit denen diese Wirkungen festgestellt wurden;

Hierzu gehören **gegebenenfalls** auch Informationen über **Toxikokinetik, Stoffwechsel und Verteilung.....**

11.1.7:

Es sind Angaben zu den wahrscheinlichen **Expositionswegen** und den Wirkungen des Stoffes oder Gemischs über jeden möglichen Expositionsweg zu machen, dies sind Verschlucken, Einatmen oder Haut-/Augenkontakt. Sind Wirkungen auf die Gesundheit nicht bekannt, ist dies anzugeben.

REACH Anhang II:

Leitfaden zur Erstellung eines Sicherheitsdatenblattes

Umsetzung: je nach Hersteller sehr unterschiedlich,

Beispiel Methanol

Sicherheitsdatenblatt Hersteller 1:

Aufnahmewege: Lunge, Haut, durch Verschlucken

Sicherheitsdatenblatt Hersteller 2:

Hauptaufnahmewege:

Inhalativ (resorbiert werden 85% der eingeatmeten Substanz),

Haut (bis ca 0,2mg\cm²x Minute).

Nach oraler Aufnahme wird Methanol relativ schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Peak-Konzentrationen im Blut wurden nach 30-60 Minuten erreicht.