

Fremdstoffmetabolismus

Die Aufklärung von Toxikokinetik¹ und Fremdstoffmetabolismus kann ein hilfreicher und essentieller Beitrag zur Risikobewertung sein.

Ein breites Spektrum von Methoden und Versuchsansätzen (in vivo, in vitro, in silico) wird benutzt, um Absorption (Aufnahme), Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung (ADME) zu ermitteln; dies schließt auch die Bestimmung bzw. die Vorhersage von Metaboliten sowie die Aufklärung von Polymorphismen von metabolisierenden Enzymen und Transportern ein. Häufig sind selektive Organtoxizitäten durch Metabolismus oder Transport bedingt. Zusätzlich kann der Einfluss des Aufnahmeweges untersucht werden, z. B. ob nach Aufnahme durch den Magen-Darmtrakt, die Haut oder die Lunge Unterschiede in Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung auftreten.

Risiko ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens toxischer schädlicher Wirkungen in Abhängigkeit von der Höhe der Dosis und Dauer der Einwirkung; dies ist ein Grundprinzip der Toxikologie, das bereits von Paracelsus beschrieben wurde ("Die Dosis macht das Gift"). Toxikokinetische Informationen und Daten zum Metabolismus können zu einer verfeinerten Risikoabschätzung beitragen, indem sie die Berechnung einer internen Exposition, ausgehend von der gegebenen externen Exposition, ermöglichen. Auf diese Weise erlauben sie zusätzlich, den kinetischen Faktor bei der Interspeziesextrapolation spezifisch für die bewertete Chemikalie zu präzisieren. Der AK Fremdstoffmetabolismus und Kinetik bietet ein exzellentes interdisziplinäres Forum, um sich über Fachbereiche hinweg auszutauschen, Kontakte zu schließen und wissenschaftliche Ergebnisse zu diskutieren. Gemeinsame Publikationen und Forschungsaktivitäten sind vorgesehen und werden soweit möglich von den Mitgliedern unterstützt. Das Ziel und Interesse ist letztlich, einen Beitrag zu leisten, neue Erkenntnisse in diesem Bereich zu gewinnen und diese auch der Öffentlichkeit zu vermitteln.

Als Beispiele für den Gewinn, den eine toxikokinetische und metabolische Betrachtung bieten kann, seien zwei Stoffe mit sehr unterschiedlicher kinetischer Charakteristik dargestellt, die derzeit hohes öffentliches Interesse auf sich ziehen: Perfluoroktan-sulfonsäure (PFOS) und Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP).

¹ Die Toxikokinetik beschreibt die Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Fremdstoff im Organismus unterliegt. Dazu gehören die Aufnahme des Fremdstoffes, die Verteilung im Körper, der biochemische Um- und Abbau (Fremdstoffmetabolisierung) sowie die Ausscheidung.

PFOS gehört der Gruppe der perfluorierten Tenside an. Die meisten Vertreter dieser Stoffgruppe unterliegen keinem Metabolismus und reichern sich im Organismus an. Sie besitzen beim Menschen eine Halbwertszeit von mehreren Jahren.

DEHP gehört zur Gruppe der Phthalate. Viele Vertreter dieser Gruppe unterliegen einem intensiven Metabolismus – so kennt man für DEHP 5 Metaboliten, die auch beim Menschen nachzuweisen sind. DEHP fand in der Vergangenheit als Weichmacher breite Anwendung. Die Halbwertszeiten für für typische Vertreter dieser Stoffgruppe liegen in der Regel bei unter 24 Stunden.

Es ist verständlich, dass sich diese beiden Stoffe aufgrund ihrer unterschiedlichen Halbwertszeiten bei kontinuierlicher Exposition sehr unterschiedlich im Körper verhalten. DEHP wird im Körper zu einem sehr geringen Ausmaß angereichert, wohingegen die Anreicherung von PFOS sehr erheblich ist. Dieser Unterschied ist für die Risikobewertung der Stoffe zu beachten, insbesondere dann, wenn die Anreicherung bei den Tierarten, die für die toxikologischen Untersuchungen verwendet wurden, von der beim Menschen abweicht.

Für Stoffe, die metabolisiert werden (Beispiel: DEHP), ist es wichtig herauszufinden, in welchem Ausmaß ihre Metabolite (DEHP: 5) die beschriebenen toxischen Wirkungen hervorrufen können. Ist der Metabolit und nicht der Ausgangsstoff für die toxischen Wirkungen verantwortlich, ist der Vergleich mit der qualitativen und quantitativen Bildung des Metaboliten in der Tierart erforderlich, an der die toxikologischen Untersuchungen vorgenommen wurden. Dieser Vergleich ist entscheidend, um gegebenenfalls zusätzliche Sicherheitsfaktoren bei der Ableitung einer sicheren Dosis (z. B. eine vertretbare tägliche Aufnahme, TDI) einzuführen oder eine spezifische Organtoxizität zu erklären.

Diese Beispiele zeigen auf, dass Daten zur Kinetik und zum Metabolismus für eine wissenschaftlich basierte und korrekte Risikobewertung von essentieller Bedeutung sein können.