



Bewertung chemischer Substanzen

Toxikologische und ökotoxikologische Bewertungen werden im allgemeinen substanzbezogen durchgeführt. Auch im NOP werden zunächst die benötigten und die anfallenden Substanzen für sich bewertet. Die gesammelten Informationen und die sich ergebenden Bewertungen gehen dann in die Gesamtbewertung eines Versuches ein, die in einem separaten Text beschrieben wird.

Datenlage

Grundlage jeder toxikologischen und ökotoxikologischen Bewertung einer Chemikalie ist ein möglichst vollständiger Satz experimenteller Daten zu den physikalischen Eigenschaften und biologischen Wirkungen, die von dieser Chemikalie ausgehen können.

Aus diesem Grund haben wir für die im NOP auftretenden Stoffe zunächst einmal die Datenlage bewertet. Dabei teilen wir die Stoffe in vier Kategorien auf:

1. Stoffe, für die neben den sehr häufig bestimmten chemisch-physikalischen Eigenschaften Daten zur Toxizität bei Säugetieren und zur Ökotoxizität vorliegen, haben die beste Datenlage, und damit auch die sicherste Bewertung.
2. Etwas unsicherer wird die Bewertung für Stoffe, bei denen nur chemisch-physikalische Eigenschaften sowie Toxizitätsdaten für Säugetiere vorliegen.
3. In die nächste Kategorie ordnen wir diejenigen Stoffe ein, für die gar keine experimentellen toxikologischen Daten vorliegen und damit die toxikologische und ökotoxikologische Bewertung nur auf den Ergebnissen computergestützter Abschätzmethoden beruhen kann.
4. Schließlich kommen in einigen Versuchen des NOP auch Stoffe vor, für die weder ein Eintrag in den Chemical Abstracts und damit eine CAS-Nummer vorliegt, noch sonst irgendwelche (!) Daten verfügbar sind. In diesen Fällen, wo die gesamte Bewertung auf theoretischen Methoden beruht, ist die Unsicherheit naturgemäß am größten.



Datenbasis und Zugänge

Für eine erfolgreiche Recherche zu Eigenschaften und Wirkungen einer Chemikalie sollte der erste Schritt darin bestehen, sich einen Überblick zu schaffen, was man bereits über eine Chemikalie weiß und welche Art von Daten man suchen will. Um für die Bewertung entscheidende Daten in Büchern oder auch im Internet zu finden, müssen zunächst unbedingt notwendige Daten festgestellt werden, die dann als Suchkriterien für die weiterführende Recherche dienen.

Die zur Verfügung stehenden Datenquellen für eine Recherche nach Eigenschaften und Wirkungen von Chemikalien sind sehr vielfältig und oft auch außerordentlich umfangreich, so dass ein strategisches Vorgehen notwendig ist, um Recherchezeiten annehmbar zu halten.

Übung in der Benutzung wissenschaftlicher Bibliotheken ist unbedingt erforderlich, um eine effektive Recherche durchzuführen. Obwohl sich viele Informationen im Internet abrufen lassen, muss man beachten, dass nicht alles dort zu findende Material aus zuverlässiger Quelle stammt.

Identifizierung einer chemischen Struktur durch Namen

Von Bedeutung für das Auffinden von Informationen zu einer Chemikalie ("Chemical Entity") sind vor allem die sogenannten "rationalen Namen", die nach den Regeln der IUPAC oder des Chemical Abstracts Service direkt aus der chemischen Struktur abgeleitet werden. Sie sollen eine eindeutige Bezeichnung zu der jeweiligen Struktur liefern, so dass sich aus dem Namen allein - für einen in der Nomenklatur erfahrenen Chemiker zumindest - die Struktur wieder aufzeichnen lässt.

Eigentlich könnte man sich mit der Benennung von chemischen Stoffen (engl.: Chemical Entities) nach einer rationalen Nomenklatur zufriedengeben, doch viele der rationalen Namen sind so lang oder so zungenbrecherisch, dass ein großes Bedürfnis nach kürzeren Namen entstand. Zusätzlich werden für bestimmte Chemikaliengruppen wie Arzneimittel oder Pestizide weitere "nicht-rationale" Namen genutzt.

In Verordnungen, EU-Richtlinien und Gesetzestexten findet sich außerdem eine weitere Quelle der Namensvielfalt für Chemikalien, denn hier werden oft aus rationaler Nomenklatur und Trivialbezeichnungen "gemischte" Namen zur "amtlichen Stoffbezeichnung" erhoben.



Ebenso gibt es eine große Zahl historisch gewachsener Trivialnamen, die oft auf die technische Bedeutung oder die Quelle der Chemikalie hindeuten, aber nichts über ihre Struktur aussagen. Hinzu kommt weiterhin die große Gruppe der häufig wechselnden Handelsbezeichnungen. Dabei kann ein und dieselbe chemische Substanz unter verschiedenen Markennamen geschützt sein, zum Beispiel bei Medikamenten durch unterschiedliche Indikationsgebiete oder verschiedene Hersteller begründet.

Ermittlung der Struktur und rationalen Namen

Namen stellen also eine schlechte Wahl dar, um nach Informationen über Chemikalien zu suchen. Eine direkte Struktursuche unterstützen allerdings nur einige wenige große Datenbanken, die zudem für Studierende in der Regel aus Kostengründen nicht frei zugänglich sind.

Um weitergehende Recherchen erst zu ermöglichen, muss man die Struktur einer Chemikalie und den rationalen Namen kennen. Mit der chemischen Struktur lässt sich nach den Regeln der Nomenklatur der rationale Name ableiten. Wenn man dagegen den rationalen Namen als ersten Anhaltspunkt hat, kann daraus die Struktur abgeleitet werden. Schwieriger wird es, wenn man nur Handelsnamen oder Freinamen kennt. In diesem Fall bieten sich zur Strukturermittlung einige spezifische Handbücher an, in denen sich oft auch die CAS-Nr. finden lässt, die für eine computergestützte Recherche - auch im Internet oder für Recherchen in kostenpflichtigen Datenbanken wie Beilstein Crossfire - sehr hilfreich ist.

- Lehrbücher
- Chemical Abstracts Index Guide
- The Merck Index
- Römpp Chemie Lexikon
- The Dictionary of Organic Compounds (Chapman & Hall/CRC)
- Ullmanns Encyclopädie der Technischen Chemie
- Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology
- Chemikalienkataloge



Ermittlung der Kenngrößen

Mit Hilfe der Struktur kann man relativ einfach die Summenformel der chemischen Verbindung feststellen. Über sie in den Indizes der großen Datensammlungen und Handbüchern wie Chemical Abstracts und Beilstein zu suchen, ist die schnellste Methode zum Auffinden von Daten, da die Summenformel im Gegensatz zum rationalen Namen immer recht kurz zu notieren ist. Sie wird normalerweise für Indizierungszwecke in allen einschlägigen Publikationen nach dem Hill-System notiert:

1. Wenn Kohlenstoff vorhanden ist, wird er zuerst genannt, dann Wasserstoff, danach alle anderen Elemente in alphabetischer Folge ihrer Symbole. z.B. C_2H_6O , $C_{10}H_{10}Fe$, $C_{10}H_{12}N_2O_4SSe$
2. Wenn kein Kohlenstoff vorhanden ist, werden alle Elemente in alphabetischer Folge ihrer Symbole genannt. (Achtung: dies führt zu einigen "ungewöhnlichen Notierungen" bei anorganischen Verbindungen) z.B: Cl_3Fe , H_2O_4S , H_3O_4P , CaN_2O_6
3. Hill Summenformeln werden dann alphanumerisch sortiert, z.B. $AlCl_3$ vor CH_3Cl vor CH_4 vor CO_2 vor C_2H_2 vor Cl_2Zn

Ermittlung von Daten zur Bewertung von Chemikalien

Während die oft zur Charakterisierung von chemischen Substanzen eingesetzten Kennzahlen wie Schmelzpunkt, Siedepunkt, Brechungsindex, optische Drehung in vielen Handbüchern leicht zu finden sind, macht das Auffinden von spezifischeren Daten wie Löslichkeit, Verteilungskoeffizienten, pK_a-Werten, Dampfdruck usw. oft Schwierigkeiten.

Viele der etwas spezifischeren Handbücher liefern auch zu diesen Daten gute Informationen. Wichtig ist hier vor allem das fächerübergreifende Suchen, denn eine Reihe guter Handbücher über Chemikalien ist in Bibliotheken nicht dem Fachbereich Chemie, sondern der Medizin, der Biologie, der Agrarwissenschaft, der Ingenieurwissenschaft oder noch anderen Fachbereichen zugeordnet und wird oft übersehen. Zu beachten ist außerdem, aus dem besonderen Zweck des Handbuches bzw. der Zielgruppe, für die es geschrieben ist, ableiten zu können, welche Informationen man überwiegend dort finden kann. So ist ein Handbuch wie "Ullmanns Encyclopädie der Technischen Chemie" für chemische Ingenieure geschrieben: d.h. man findet viele Informationen über technische Eigenschaften und Verwendungszwecke,



industrielle Synthesemethoden, thermodynamische Daten, die für die Reaktionsführung wichtig sind, aber sehr wenig Informationen zu biologischen Wirkungen. Umgekehrt liefert ein Handbuch der Umweltchemikalien viele Informationen über ökotoxische Wirkungen, Exposition und Analytik, aber keine Synthesevorschriften.

Für die Suche nach Daten haben wir bei den Chemikalien des NOPs vor allem folgende Quellen verwendet:

- CRC Handbook of Chemistry and Physics
- The Merck Index
- BUA-Stoffberichte, von denen es z.Zt. (2012) ca. 266 gib
- Chemikalienkataloge,
- Sicherheitsdatenblätter (Material Safety Data Sheets), die man von vielen Firmen auf CD-ROM oder im Internet einsehen kann. Eine zusammenfassende Liste von Sicherheitsdatenblättern verschiedener Firmen findet man z.B. in der [EUSDB](#).

Weitere "Internationale chemische Sicherheitsdatenblätter" findet man im Internet beim Bundesinstitut für Risikobewertung (vormals BgVV): [BfR ISCS](#).

Die umfassendste Sammlung von toxikologischen Daten ist das "Registry of Toxic Effects of Chemicals" - kurz RTECS, das für unsere Datensuche grundsätzlich die Basis der toxikologischen Daten lieferte.

Für verschiedene Stoffe, bei denen in den oben genannten Publikationen wenig oder gar keine Informationen zu finden waren, hatten wir manchmal auch Erfolg mit der breiten Datensuche im Internet über die Anfrage bei chemfinder.cambridgesoft.com oder durch die Eingabe der CAS-Nummern (mit Bindestrichen) bei Suchmaschinen wie [Google](#).

Computergestützte Abschätzmethoden

Wenn für eine bestimmte Eigenschaft einer Substanz bei der Recherche keine Daten ermittelt werden konnten, gibt es heute die Möglichkeit, computergestützte Abschätzungen vieler Eigenschaften vorzunehmen. Dabei ist die Exaktheit der Schätzung sehr stark davon abhängig, um welche Eigenschaft es sich handelt und für wie viele ähnliche Chemikalien entsprechende Daten für die Entwicklung des Schätzalgorithmus vorhanden waren. Eine



Beurteilung der Aussagekraft von solchen Abschätzungen setzt Hintergrundwissen und auch etwas Erfahrung voraus!

Für das NOP haben wir uns auf die Anwendung von drei Systemen beschränkt: Für die Abschätzung von physikalisch-chemischen Daten und für Eigenschaften, die die Ausbreitung der Chemikalien in der Umwelt bestimmen, wurde die Programmkollektion [EPI Suite™](#) verwendet.

Um das weltweit existierende Expertenwissen über humantoxikologisch bedenkliche Strukturelemente von Chemikalien zu nutzen, wurden die bewerteten Substanzen auf sogenannte "Structural Alerts" geprüft. Hierbei kam die auch in der Industrie breit eingesetzten Software [DEREK](#) zum Einsatz.

Schließlich wurden einige Wirkungsparameter mit Hilfe von [TOPKAT](#) abgeschätzt. TOPKAT benutzt etwas kompliziertere Algorithmen, die auf zweidimensionalen Deskriptoren beruhen. Die Validität jeder Abschätzung wird durch die Zugehörigkeit der Chemikalie zu dem für den jeweiligen Parameter gültigen "Optimum Prediction Space" dargestellt.

Bewertung nach TRGS 600

Nach der Gefahrstoffverordnung gilt: Der Arbeitgeber muss prüfen, ob Stoffe, Zubereitungen oder Erzeugnisse mit einem geringeren gesundheitlichen Risiko als die von ihm in Aussicht genommenen erhältlich sind. Ist ihm die Verwendung dieser Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse zumutbar und ist die Substitution zum Schutz von Leben und Gesundheit der Arbeitnehmer erforderlich, so darf er nur diese verwenden. Diese Vorschrift wird als Ermittlungspflicht bezeichnet, der in folgenden Arbeitsschritten genüge getan werden kann:

- Beschaffen von Informationen über die eingesetzten Arbeitsstoffe
- Ermitteln der Gefahrstoffe und der Stoffe mit unbekanntem bzw. unzureichend bekannten Gefahrstoffeigenschaften
- Erstellen eines Gefahrstoffverzeichnisses
- Prüfen des Einsatzes von Ersatzverfahren und Ersatzstoffen.



Wir sind bei der Bewertung der Versuche dieses Praktikums bezüglich ihrer Toxikologie und Gefährdung für den Menschen nach diesem Schema vorgegangen. Informationen über die eingesetzten Stoffe wurden von uns beschafft und sind sowohl in ausführlicher Form in der Datenbank einsehbar als auch in Form des übersichtlichen Gefahrstoffverzeichnisses als Liste der benötigten und anfallenden Stoffe verfügbar. Für die Überprüfung, ob der Einsatz eines Ersatzverfahrens oder von Ersatzstoffen bezüglich der Arbeitssicherheit Vorteile bringt, müssen die Stoffe vergleichend bewertet werden.

Als etabliertes und gesetzlich gestütztes Stoffbewertungsschema verwenden wir dazu das Wirkfaktorenmodell der [TRGS 600](#). Im Allgemeinen sollten für die Anwendung des Wirkfaktorenmodells Angaben zu den toxikologischen Endpunkten akute Toxizität, Hautreizung, Schleimhautreizung, erbgutveränderndes Potenzial, Toxizität bei wiederholter Applikation und Hautsensibilisierung vorliegen. Aufgrund schlechter Datenlage fehlende Angaben werden im Wirkfaktorenmodell mit einem entsprechenden Wirkfaktor (W-Faktor) bewertet.

Liegen keine Angaben zur akuten Toxizität, Hautreizung, Schleimhautreizung oder erbgutveränderndem Potenzial vor und ist auch kein Luftgrenzwert festgesetzt, ist ein W-Faktor von 100 anzunehmen.

Liegen keine Angaben zur Toxizität bei wiederholter Applikation vor und ist auch kein Luftgrenzwert festgesetzt, ist ein W-Faktor von 100 anzunehmen.

Liegen keine Angaben zur Sensibilisierung vor und ist auch kein Luftgrenzwert festgesetzt, ist ein W-Faktor von 500 anzunehmen.

Die Höhe des Wirkfaktors richtet sich nach den für den Stoff geltenden Gefahrenhinweisen (=R-Sätzen) sowie nach weiteren Gesundheitsgefahren, die nicht durch einen spezifischen R-Satz dargestellt werden, wie Hautresorbierbarkeit, pH-Wert, vermutete Cancerogenität usw.

Bei bekannten R-Sätzen und Luftgrenzwert kann der für einen Stoff geltende W-Faktor aus der folgenden Tabelle abgelesen werden. Fällt dabei ein Stoff in mehrere der in der Tabelle genannten Kategorien, so ist als Wirkfaktor der höchste Wert anzunehmen.


Tabelle 1: W-Faktortabelle

R-Satz oder andere Gesundheitsgefahr	W-Faktor
R45, R46, R49, M1, M2, K1, K2	50 000
R26, R27, R28, Luftgrenzwert < 0,1 mg/m ³	1 000
R32, R60, R61, RE1, RE2, RF1, RF2	1 000
R35, R48/23, R48/24, R48/25, R42, R43	500
R23, R24, R25, R29, R31, R34, R41, hautresorbierbar ^a	100
R33, R40, R68, K3, M3, pH<2 bzw. pH>11,5	100
R48/20, R48/21, R48/22, R62, R63, RE3, RF3	50
R20, R21, R22	10
R36, R37, R38, R65, R67	5
R66, andere R-Sätze oder Luftgrenzwert >100 mg/m ³	1
Stoffe mit bekanntermaßen geringem Gesundheitsrisiko	1
Luftgrenzwert zwischen 0,1 und 100 mg/m ³	100/Grenzwert

^a wenn nicht R20, R21, oder R22 angegeben ist

Ökotoxikologische Bewertung

Die von uns vorgenommene ökotoxikologische Bewertung schließt sich sehr eng an die Einstufungsrichtlinie der EU an. Die gleiche Art von Bewertung wird vom Umweltbundesamt unter "Einstufung von Stoffen und Gemischen in Wassergefährdungsklassen gemäß Verwaltungsvorschrift wassergefährdende Stoffe (VwVwS) vom 17.05.1999 - Leitfaden für Selbsteinstufer" gefordert. Dabei werden für die Einstufung mit R50/53, R51/53 oder R52/53 die LC₅₀- bzw. EC₅₀-Werte für die drei Hauptgruppen der Wasserorganismen - Fische, Wasserfloh und Algen - verwendet, wie sie in der Tabelle aufgeführt sind. Die Bewertung erfolgt immer so, dass die LC₅₀ oder EC₅₀ der empfindlichsten Art herangezogen wird. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, ob der Stoff bioakkumuliert werden kann und inwieweit der Stoff biologisch abbaubar ist, was in drei Kategorien aufgeteilt wird: Als biologisch leicht abbaubar (nach OECD 301) gilt ein Stoff, wenn er von nicht adaptierten Boden- und Abwasserorganismen innerhalb von 28 Tagen zu >60 % bzw. >70 % mineralisiert wird (je nach Messverfahren 60 % bei Messung des Sauerstoffverbrauchs, 70 % bei Elimination des gelösten organischen Kohlenstoffs). Als inhärent biologisch abbaubar (nach OECD 302) gelten Stoffe dann, wenn sie von adaptierten Mikroorganismen innerhalb von 28 Tagen zu mehr als 60 % bzw. 70 % mineralisiert werden. (Davon abweichend muss der Wert von 70 % beim Test nach OECD 302 B innerhalb von 7 Tagen erreicht werden.)



Bei fehlenden Daten zur biologischen Abbaubarkeit und zur Bioakkumulation haben wir für das NOP auf theoretische Vorhersagemethoden (besonders EPIWIN) zurückgegriffen, während der Einstufungsleitfaden für die Wassergefährdungsklassen bei fehlenden Daten zur aquatischen Toxizität von einer angenommenen Toxizität für einen Wasserorganismus von <1 mg/L bzw. bei fehlenden Daten zur biologischen Abbaubarkeit von einer schweren biologischen Abbaubarkeit bzw. bei fehlenden Daten zur Bioakkumulation von einem hohen Bioakkumulationspotenzial ($BCF >100$) ausgeht. Eine Legal-Einstufung des Stoffes bzw. Bewertung nach der angegebenen Tabelle mit R50 oder R50/53, oder mit WGK 3 nach dem Katalog wassergefährdender Stoffe bewerten wir als hohe Ökotoxizität. Entsprechend wird R51/53 oder WGK 2 als mittlere Ökotoxizität, R52/53, R53 oder WGK 1 als geringe Ökotoxizität bewertet. Ist der Stoff zwar untersucht und von der EU eingestuft, aber nicht mit einem der R-Sätze 50-58, so gehen wir davon aus, dass keine Ökotoxizität vorhanden ist.

Tabelle 2: Bewertungstabelle

Biologischer Abbau	Bioakkumulationspotenzial	EC ₅₀ [mg/L]			
		> 100	10 – 100	1 - < 10	< 1
Leicht	Ja			R51/53	R50/53
Leicht	Nein				R50
Inhärent	Ja			R51/53	R50/53
Inhärent	Nein			R51/53	R50/53
Nicht leicht	Ja		R52/53	R51/53	R50/53
Nicht leicht	Nein	R53	R52/53	R51/53	R50/53

Nebenprodukte und Verunreinigungen

Eventuell auftretende Nebenprodukte der Reaktionen und Verunreinigungen der Ausgangsstoffe werden immer dann für eine (öko)toxikologische Bewertung berücksichtigt, wenn sie im Rohprodukt in Konzentrationen auftreten können, die über den in der "Zubereitungsrichtlinie" der EU festgelegten Grenzkonzentrationen liegen. Diese Grenzkonzentrationen sind:

- ≥ 1 % für die mit C (ätzend), Xn (gesundheitsschädlich) oder Xi (reizend) eingestuft Stoffe, bzw.



- $\geq 0,1$ % für die mit T (giftig), T+ (sehr giftig) oder N (umweltgefährlich) eingestuft Stoffe.

Im Tierversuch oder beim Menschen krebserzeugende, erbgutschädigende, oder reproduktionstoxische Stoffe sind grundsätzlich mit mindestens T gekennzeichnet. Stoffe, bei denen nur auf Grund von Strukturähnlichkeiten ein Verdacht auf eine dieser Eigenschaften besteht, werden mit Xn gekennzeichnet, falls sie nicht akut giftig sind. Für Stoffe, für die keine Kennzeichnung (z.B. aus Chemikalienkatalogen) verfügbar ist, ist die niedrigere Konzentrationsgrenze zu berücksichtigen.

update 1. April 2008