

Gesellschaft für Toxikologie (GT e.V.)



**Toxikologie
in Deutschland**

2015

Gesellschaft für Toxikologie e.V.

c/o Prof. Dr. Ursula Gundert-Remy
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel.: 030 450-539-145

Verfasst

vom Vorstand: Ursula Gundert-Remy, Holger Barth, Alexander Bürkle,
Gisela H. Degen, Robert Landsiedel und den Mitgliedern der GT e.V.

Umschlaggestaltung: cover: *same, different, same*, CORDUE, 2013

Zusammenfassung

Die Gesellschaft für Toxikologie veröffentlicht diese Positionsbeschreibung zur Lage der Toxikologie in Deutschland, um auf die Bedeutung der Disziplin für den Gesundheitsschutz des Verbrauchers, am Arbeitsplatz und für den Schutz der Umwelt aufmerksam zu machen. Ebenso wichtig ist die Toxikologie für eine nachhaltige Entwicklung von Arzneimitteln, von Pflanzenschutzmittel und von vielen Produkten des Alltags, einschließlich Lebensmittel und in der Industrie. Wegen der Einsparungen an vielen Universitäten hält es die Gesellschaft für Toxikologie für notwendig, den Erhalt dieser Disziplin an den Hochschulen anzumahnen.

Die deutsche Gesellschaft für Toxikologie ist eine der weltweit führenden toxikologischen Fachgesellschaften, dies manifestiert sich in ihren Aktivitäten und der steigenden Anzahl an Mitgliedern. Dagegen gibt der Zustand des Faches Toxikologie an den Hochschulen Anlass zur Besorgnis für die zukünftige Entwicklung. In den letzten Jahren wurden an den Hochschulen zunehmend Stellen eingespart, und derzeitigen Professorinnen und Professoren für Toxikologie wird die zukünftige Einsparung ihres Bereichs angekündigt.

Die vorliegende Standortbestimmung soll in Nachfolge zweier Denkschriften der DFG¹ aus den Jahren 1975 und 2000 die Bedeutung der Toxikologie im Jahr 2015 darstellen und die Perspektiven für die zukünftige Entwicklung aufzeigen. Sie soll Prozesse in Gang setzen, um die für Gesundheits- und Umweltschutz sowie für innovative technische Entwicklungen, einschließlich der Arzneimittelentwicklung, unabdingbare Disziplin an den Hochschulen zu stärken, mit dem Ziel, wissenschaftliche Innovationen und Nachwuchsförderung auch weiterhin zu gewährleisten.

Verbesserte Bedingungen in der Umwelt (Luft, Wasser, am Arbeitsplatz) sind Erfolge, die ohne die Toxikologie nicht möglich gewesen wären. Jedoch

¹ Deutsche Forschungsgemeinschaft

stellen sich neue Fragen: In zunehmendem Maße werden Erkrankungen, deren Prävalenz in der Bevölkerung ansteigt und welche seit einigen Jahren bereits bei Kindern und Jugendlichen auftreten, wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Übergewicht und Verhaltensauffälligkeiten, mit der Exposition gegenüber bestimmten Stoffen und neuen Produkten in Verbindung gebracht.

Toxikologische Expertise dient dazu, Gefahren für Menschen, sei es am Arbeitsplatz, durch Umweltexposition oder als Verbraucher, abzuwenden. Toxikologische Expertise dient aber auch dazu, bei solchen Sachverhalten, bei denen Besorgnis in der Bevölkerung zu Unrecht besteht, durch fachliche fundierte Argumentation zu belegen, dass aus wissenschaftlicher Sicht Maßnahmen nicht erforderlich sind.

Mitglieder der deutschen Gesellschaft für Toxikologie sind auch weiterhin bereit, ihren Beitrag in der ehrenamtlichen fachlichen Beratung von Ländern und Bund sowie europäischen Institutionen zu erbringen. Angesichts der Altersstruktur ist es jedoch für die Erfüllung der Aufgabe in Zukunft unabdingbar, dafür zu sorgen, dass kompetenter Nachwuchs aus den Hochschulen nachfolgen kann.

Die Toxikologie ist eine translationale Wissenschaft, deren Zweck darin besteht, Methoden der Grundlagenwissenschaft problem zentriert zu entwickeln, hiermit Erkenntnisse zu gewinnen und diese für eine Anwendung zu nutzen. Ein hohes Niveau toxikologischer Grundlagenforschung stellt sicher, dass bei Auftreten neuartiger Schwierigkeiten bei der Entwicklung von Medikamenten, Chemikalien und Materialien eine grundlegende Bewertung möglich ist und Handlungsanleitungen abgeleitet werden können. Selbstverständlich ist es im Sinne einer „Nachhaltigkeit“ wünschenswert, dass toxikologische Grundlagenforschung die Spitze technologischer Entwicklungen unmittelbar begleitet.

Die chemische Industrie in Deutschland ist weltweit führend und die forschende pharmazeutische Industrie in Deutschland ist dabei, den Anschluss an die Weltspitze herzustellen; in beiden Bereichen wird für die

Entwicklung sicherer und nachhaltiger Produkte eine starke Toxikologie benötigt. Verloren gegangenes Terrain in Wissenschaft und Lehre muss zurückgewonnen werden. Das Potenzial ist in Deutschland vorhanden, aber es muss auch gefördert und genutzt werden.

Die Gesellschaft für Toxikologie ist daher davon überzeugt, dass jede Universität über eine toxikologische Forschungseinrichtung (Institut, Lehrstuhl, planmäßige Professor) verfügen muss und wiederholt die bereits vor 40 Jahren aufgestellten Forderungen. Wir erinnern hier auch an die Verantwortung der Ministerien der Länder und des Bundes für die Gesundheit der Bevölkerung und für die wirtschaftliche Entwicklung des Landes: an dieser Stelle wurde die Notwendigkeit des Faches Toxikologie nur unzureichend wahrgenommen und der Ausbau zu wenig gefördert.

Die deutsche Gesellschaft für Toxikologie ist weiterhin davon überzeugt, dass angesichts des aufgezeigten Bedarfs auf Gebieten der Grundlagenforschung die Einrichtung von Instituten der Grundlagenforschung, die sich auf toxikologische Problemfelder fokussiert, einen angemessenen und notwendigen Schritt darstellt.

Summary

The German Society of Toxicology (*Gesellschaft für Toxikologie e.V., GT*) publishes this position paper on the status of toxicology in Germany to draw attention to the importance of the discipline in protecting the health of consumers, in workers and the environment. The discipline is equally important for the development of drugs, pesticides and industrial products used in daily life, including food. Because of reductions in the discipline in many universities, the German Society of Toxicology urgently needs to remind the public of the need to maintain toxicology as an academic discipline and to strengthen it in light of its essential role in an even growing range of activities.

The German Society of Toxicology is one of the leading toxicological societies worldwide, as manifested by its international activities and its increasing number of members. In contrast, the situation in academia raises concern for the future development of the discipline in Germany. During recent years toxicological departments in universities have been reduced in size or even closed, posts have been not renewed, and currently heads of departments are informed of the intention to close their departments in the near future.

This position paper is a follow up of two memoranda from 1975 and 2000 presented by the German Research Foundation (DFG). The paper describes the importance of toxicology as a discipline today (in 2015) and its future development. It intends to stimulate processes to strengthen the discipline in academic institutions because of its essential role in the protection of human health and the environment, and the need of this discipline for innovation in various fields, including drug development. Strengthening toxicology in academic institutions is a basic requirement for scientific innovation and for the education and development of young scientists.

Reduced pollution of air, soil, and water and at the working place are a success which would not have happened without toxicology. An increase in diseases such as diabetes mellitus, hypertension, obesity and deviant behavior, in particular in children and adolescents, are newly emerging

challenges for toxicology as some people assume that they are related to new chemicals or products.

Toxicological expertise is instrumental to reduce human health risks in the working place and for consumers. Toxicological expertise is also needed to evaluate the evidence and to provide the arguments whether or not there is a scientifically founded reason for possible concerns.

Members of the Society serve as experts in committees at the national and the European level, willingly working in an honorary capacity now and in the future. This societal benefit will be at risk in the near future if current committee members retire without replacement due to the lack of experienced scientists from academia.

Toxicology is a translational science aimed at using basic science, improving and adjusting their methods to solve problems in toxicologically relevant fields. A high level of basic scientific research in toxicology is the prerequisite to assessing emerging risks in the process of developing drugs, chemicals and materials which enables toxicologists to find answers and solutions. In the framework of sustainable development, innovation of chemicals and products cannot be realized without such accompanying research.

The chemical industry in Germany is a worldwide leader and the German pharmaceutical industry is striving to improve their performance. In both fields strong toxicology is not only instrumental, but also essential in the development of safe and sustainable products. Lost strength in academic science and education has to be re-gained. The intellectual potential is there, however it has to be encouraged, supported and used.

The German Society of Toxicology is convinced that research and teaching in toxicology should be established at every university. It repeats the claims made 40 years ago in the memorandum of 1975. We call upon the responsible ministries at the Federal level and in the Regional States (*Bundesländer*) not only for education and research, but also those for public health and our country's economy. They have not sufficiently appreciated the long-term importance of toxicology and the necessity of

long-term support for this discipline. The German Society of Toxicology is also convinced of the need to found institutions devoted to basic research in toxicology.

Toxikologie in Deutschland 2015

Inhaltsverzeichnis

1. Anlass und Anliegen

2. Toxikologie als „translationale Wissenschaft“

3. Toxikologische Arbeitsbereiche mit Anwendung wissenschaftlicher Ergebnisse

- 3.1 Arbeitsschutz
- 3.2 Verbraucherschutz
- 3.3 Umweltbezogener Gesundheitsschutz
(Trinkwasser, Gewässer, Außenluft, Innenraumluft, Böden)
- 3.4 Arzneimitteltoxikologie
- 3.5 Klinische Toxikologie

4. Aktuelle wissenschaftliche Themen in der Toxikologie

- 4.1 Antrieb für wissenschaftliche Untersuchungen in der Vergangenheit
- 4.2 Ausgewählte Felder derzeitiger toxikologischer Forschung zur Prävention von Gesundheitsschäden
 - 4.2.1 Kanzerogenese: Mechanismen und Schwellenwert
 - 4.2.2 Endokrin wirksame Substanzen und nicht-monotone Wirkungsbeziehungen
 - 4.2.3 Toxizität von Substanzgemischen
 - 4.2.4 Immuntoxizität
 - 4.2.5 Toxizität von Nanomaterialien (Nanotoxikologie)
 - 4.2.6 Entwicklungsneurotoxizität

5. Neue Herausforderungen und neue Ansätze

- 5.1 In silico Toxikologie
- 5.2 In vitro Methoden
- 5.3 "Omics" Methoden und deren Interpretation

5.4 Implementierung physiologisch basierter toxikokinetischer Modellierung

6. Wissenschaftlich aktuelle Themen in der Risikobewertung

- 6.1 Stellenwert und Aussagekraft von alternativen Methoden
- 6.2 Exposition – externe versus interne Exposition
- 6.3 Sensible Bevölkerungsgruppen/Individuen
- 6.4. Abgrenzung adaptive gegen adverse Veränderungen

7. Der Status der Toxikologie in Deutschland – Vergleich zu 1975 und 2000

- 7.1 Die Gesellschaft für Toxikologie
- 7.2 Hochschulen und öffentlich geförderte Einrichtungen
- 7.3 Staatliche Institutionen und Öffentliche Verwaltungen
- 7.4 Pharmazeutischen und chemischen Industrie
- 7.5 Beratung von nationalen und internationalen staatlichen/regulatorischen Gremien
- 7.6 Aus- und Weiterbildung im Fach Toxikologie

8. Perspektiven der Toxikologie in Deutschland

Anhang 1

- a) Universitätsinstitute mit toxikologischer Ausrichtung (Medizinische/Veterinärmedizinische Fakultät)
- b) Hochschuleinrichtungen mit Professuren für Toxikologie/thematische Schwerpunkte in der Toxikologie (Naturwissenschaftliche Fakultäten/Fachbereiche)
- c) Mit Bundesmitteln geförderte Forschungsinstitute mit toxikologische Ausrichtung

Anhang 2

Anzahl der Mitglieder der GT, die in nationalen und Europäischen Ausschüssen als Experten beratend tätig sind

Die Gesellschaft für Toxikologie (GT e.V.) hat sich entschlossen, das vorliegende Positionspapier zur Lage der Toxikologie in Deutschland zu veröffentlichen. Dies geschieht aus Sorge angesichts zukünftiger Entwicklungen, die den jetzigen wissenschaftlichen Standard des Gesundheitsschutzes für Verbraucher, am Arbeitsplatz und des umweltbezogenen Gesundheitsschutzes sowie die Unterstützung einer nachhaltigen Entwicklung von Arzneimitteln und Produkten gefährden.

Die Gesellschaft für Toxikologie ist weltweit eine der führenden Fachgesellschaften, was sich in ihren Aktivitäten und der steigenden Anzahl an Mitgliedern manifestiert.

Der Zustand des Faches Toxikologie an den Hochschulen gibt jedoch hinsichtlich der zukünftigen Entwicklung Anlass zur Besorgnis. In den letzten Jahren wurden an den Hochschulen in großem Umfang Institute verkleinert, geschlossen und Stellen eingespart, und derzeitigen Professorinnen und Professoren für Toxikologie wird die zukünftige Einsparung ihres Bereichs angekündigt.

Die vorliegende Standortbestimmung soll - in Nachfolge zweier Denkschriften der DFG aus den Jahren 1975 und 2000 - die Bedeutung der Toxikologie im Jahr 2015 und die Perspektiven für die zukünftige Entwicklung aufzeigen. Sie soll Überlegungen auslösen, wie diese für Gesundheits- und Umweltschutz sowie für innovative technische Entwicklungen, einschließlich der Arzneimittelentwicklung unabdingbare Disziplin an der Hochschule gestärkt werden kann, mit dem Ziel, das Niveau wissenschaftlicher Innovationen und die Nachwuchsförderung auch weiterhin zu gewährleisten.

1. Anlass und Anliegen

40 Jahre nach der ersten und 15 Jahre nach der zweiten Denkschrift der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Toxikologie erscheint es angemessen, ja sogar erforderlich, den derzeitigen Status der Toxikologie in Deutschland zu beschreiben, die Entwicklung der Toxikologie über diese Zeit darzustellen und Perspektiven zu entwickeln.

Bereits in der ersten Denkschrift haben die damaligen Autoren zum Ausdruck gebracht, wie sehr sich die Aufgaben der Toxikologie innerhalb der Jahrzehnte gewandelt und erweitert haben. Dies gilt für die zurückliegenden 40 Jahre in verstärktem Maße, bedingt nicht zuletzt durch die Verfügbarkeit völliger neuer Testverfahren, sowie durch Änderungen gesetzlicher Vorgaben auf nationaler und internationaler Ebene; letzteres beinhaltet insbesondere Vorgaben der Europäischen Union, welche für Deutschlands wirtschaftliche Interessen von besonderer Wichtigkeit sind.

Verbesserte Bedingungen in der Umwelt (Luft, Gewässer, Böden und am Arbeitsplatz) sind Erfolge, die ohne die Toxikologie nicht möglich gewesen wären. Jedoch stellen sich neue Fragen: in zunehmendem Maße werden Erkrankungen, deren Prävalenz in der Bevölkerung ansteigt und welche seit einigen Jahren bereits bei Kindern und Jugendlichen auftreten, wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Übergewicht und Verhaltensauffälligkeiten, mit der Exposition gegenüber bestimmten Stoffen und neuen Produkten in Verbindung gebracht. Hier stellt sich die Aufgabe für die Toxikologie, neue, valide und im Hinblick auf die Aussage für den Menschen zuverlässige Methoden zu entwickeln, um die biologischen Mechanismen aufzudecken und mögliche Zusammenhänge zu bestätigen oder auch abzulehnen.

Die gesetzlichen Anforderungen zur Sicherheit von Stoffen und Produkten machen nicht nur spezielle Expertise in Durchführung und Interpretation der Studien erforderlich, sondern bedingen auch, dass auf diese Erfordernisse ausgerichtete Forschung – Grundlagenforschung in besonderer Weise - durchgeführt wird, um die Bewertung von Risiken durch Chemikalien, Arzneimittel, Kontaminanten sowie Zusatzstoffe in Lebensmitteln sowie Umweltschadstoffe prospektiv und angepasst an neu auftretende Probleme vornehmen zu können.

Die Intention der Toxikologie ist nicht alleine darauf ausgerichtet, vorhandene Gefahren zu erkennen, sondern dazu beizutragen, Gefährdungen prospektiv zu vermeiden. Dieses Prinzip ist bei der Arzneimittelentwicklung seit dem Auftreten schwerster, irreversibler Schäden durch *Contergan*[®] ein leitendes Prinzip. Mit der Einführung von REACH wurde ein erster Schritt unternommen, einen solchen Paradigmenwechsel auch für Chemikalien vorzunehmen.

Allerdings, je mehr man sich dem Ziel, toxikologische Risiken zu minimieren oder gänzlich zu vermeiden, annähert, desto mehr wird ein solcher Zustand als selbstverständlich angesehen und die hierzu notwendigen Anstrengungen geraten in Vergessenheit. Damit besteht die Gefahr, dass die Beiträge der Toxikologie für die Aufrechterhaltung der Gesundheit der Bevölkerung übersehen und die Disziplin für überflüssig angesehen wird. Denn trotz der allgemein zum Ausdruck gebrachten Wertschätzung von nachhaltiger Entwicklung von Stoffen und Produkten erfahren derzeit präventive Ansätze der Schadensvermeidung noch nicht ausreichend Unterstützung in Politik und Gesellschaft. Erst dann tätig zu werden, „wenn das Kind in den Brunnen gefallen ist“, erscheint aus wissenschaftlicher Sicht wenig sinnvoll und verwendet vorhandene Ressourcen zur Behandlung von gesundheitlichen Schäden und für Sanierungsmaßnahmen (z.B. Asbestproblematik) anstatt sie zur Vermeidung von gesundheitlichen und Umweltschäden einzusetzen. Dieser Sachverhalt wurde zwar teilweise erkannt, ist aber in der Praxis nicht hinreichend umgesetzt. Perspektivisch ist hier ein Umdenken erforderlich.

Wie oben ausgeführt, dient toxikologische Expertise dazu, Gefahren für Menschen, sei es am Arbeitsplatz oder als Verbraucher, abzuwenden. Toxikologische Expertise dient aber auch und insbesondere dazu, um bei Sachverhalten, bei denen Besorgnis in der Bevölkerung zu Unrecht besteht, durch fachliche fundierte Analyse zu belegen, dass aus wissenschaftlicher Sicht, Maßnahmen nicht erforderlich sind.

Bei der Entwicklung neuer chemischer Stoffe, Technologien und Materialien, aber auch von Arzneimitteln ist eine frühzeitig einsetzende begleitende Sicherheitsforschung und Sicherheitsbewertung für die Steuerung im Sinne einer nachhaltigen Entwicklung unabdingbar. Sie ist aber auch wesentlich, um eine weitgehende Akzeptanz in der Bevölkerung zu erreichen, wie es das geglückte Beispiel der Nanotechnologie zeigt. Dies erfordert ein „neues“ Denken, eine Abkehr von der toxikologischen Erklärung von aufgetretenen Effekten hin zur Vermeidung vorhersehbarer gesundheitlicher Probleme.

Die Toxikologie in Deutschland erfährt eine starke strukturelle und inhaltliche Unterstützung durch die Fachgesellschaft. Diese hat sich vor

nunmehr fast 10 Jahren als selbständige Gesellschaft für Toxikologie e.V. (GT) etabliert, und sie bildet zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V. den Dachverband, die Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie e.V. (DGPT e.V.).

Über die Jahre hin hat sich die GT zur Mitglieder-stärksten Gesellschaft innerhalb des Dachverbands DGPT entwickelt. Der Trend zu ansteigenden Mitgliedszahlen hält über die letzten 10 Jahre an und hat die GT zu einer der bedeutendsten toxikologischen Fachgesellschaften weltweit werden lassen (Mitglied der Gruppe der *'big five'*; d.h. der fünf mitgliedsstärksten Fachgesellschaften weltweit).

Die GT hat wegen der unzureichenden Zurverfügungstellung entsprechender Ausbildungskapazitäten an den Universitäten und Hochschulen in Wahrnehmung gesellschaftlicher Verantwortung und zur Sicherung des Bedarfs in Industrie und öffentlichen Einrichtungen einen Weiterbildungsgang entwickelt und aufrecht erhalten, der eine berufsbegleitende Qualifikation in Toxikologie ermöglicht. Dieser Weiterbildungsgang war bereits Gegenstand der Denkschrift 1975 (siehe V.7 Denkschrift der DFG, 1975) und ist in den vergangenen 40 Jahren in der GT durch das Engagement der Mitglieder unter Nutzung der bei ihnen vorhandenen Infrastruktur realisiert und ausgebaut worden.

Mitglieder unserer Gesellschaft nehmen eine hohe Verantwortung bei der Abfassung wissenschaftlich begründeter Stellungnahmen, die die wissenschaftliche Voraussetzung von regulatorischen und politischen Entscheidungen sind, wahr. Sie sind in Behörden und der Industrie und - überwiegend in ehrenamtlicher Funktion - in staatlichen und überstaatlichen Regierungsgremien, Non-Profit-Organisationen, Nicht-Regierungsorganisationen als Berater/Gutachter unter Wahrung der Objektivität und der guten wissenschaftlichen Praxis tätig. Ethische Grundsätze zu Interessenkonflikten in diesem Kontext haben die Mitglieder der Gesellschaft beschlossen und verabschiedet (<http://www.toxikologie.de/toxikologie/mitglied-in-der-gt.html>). Auch die Wahrnehmung dieses bürgerschaftlichen Engagements wird ohne

entsprechenden Nachwuchs nicht zu sichern sein, und es wird bedauerlicherweise in einem durchaus absehbaren Zeitraum zu personellen Engpässen bei der Besetzung von beratenden Kommissionen und Ausschüssen kommen (Zahlen hierzu siehe Anhang 2).

Dem bürgerschaftlichen Engagement der Mitglieder der Gesellschaft für Toxikologie, die in der Rechtsform eines eingetragenen Vereins fungiert, steht – so muss bedauerlicherweise konstatiert werden – seitens der Hochschulen und der für sie zuständigen Ministerien eine erhebliche Vernachlässigung dieser für die öffentliche Gesundheit und für die wirtschaftlichen Perspektiven unseres Landes so wichtigen Disziplin gegenüber. Auch wenn die Mitglieder der Gesellschaft weiterhin bereit sind, dem Zweck der Gesellschaft entsprechend tätig zu werden (siehe <http://www.toxikologie.de/toxikologie/vision-mission.html>), ist festzuhalten, dass die Infrastruktur für ein bürgerschaftliches Engagement wegen des Abbaus von universitären Strukturen nicht ohne entsprechendes staatliches Engagement und staatliche Strukturen auf Dauer zu gewährleisten sein wird. Mit anderen Worten: Wer soll in Zukunft (unbezahlter) Lehrender in dem Curriculum der Gesellschaft sein, wenn es keine universitären Positionen mehr geben wird? Wer soll in Zukunft die Aufgaben in den nationalen und europäischen Ausschüssen wahrnehmen? Damit entsteht, wenn sich nichts ändert, durch Verlust an fachkundigen Wissenschaftlern eine prekäre Situation. Die Toxikologie wird hinter den Stand von 1975 zurückfallen, wiewohl bereits damals ein Fehlbestand von 40 – 50 Einheiten an Hochschulen und Universitäten ermittelt worden war (siehe VI.3 Denkschrift der DFG, 1975). An dieser Stelle muss vergleichend auf die positive Entwicklung der Toxikologie in den USA, Kanada, Australien und in den nord-europäischen Ländern hingewiesen werden. Auch eine Reihe von Entwicklungsländer haben die Wichtigkeit der Toxikologie erkannt und Fortschritte eingeleitet, so beispielsweise China, Indien und Thailand. Es wird hier eine Diskrepanz zur Rolle Deutschlands als Top-Standort der chemischen und pharmazeutischen Industrie erkennbar, was Vertreter der Industrie deutlich anmerken.

Die wissenschaftliche Untermauerung von Entscheidungen im Sinne der öffentlichen Gesundheit und die Aus- und Weiterbildung des Nachwuchses macht nicht nur eine wissenschaftlich fundierte Lehre, sondern auch eine auf die speziellen Ziele der Toxikologie ausgerichtete Art von Forschung erforderlich. Insofern halten wir es für unabdingbar, dass auf die Toxikologie abgestimmte Einrichtungen der Grundlagenforschung neu geschaffen werden.

2. Toxikologie als „translationale Wissenschaft“

Der Begriff „translationale Wissenschaft“ bedeutet die Nutzung von Erkenntnissen und Methoden der Grundlagenwissenschaft für eine bestimmte Anwendung. Die Toxikologie ist eine „translationale Wissenschaft“ *par excellence*. Es ist unabdingbar, dass die Forschungsarbeit im Wesentlichen in unabhängigen, d.h. öffentlich geförderten Institutionen stattfinden muss. Über viele Jahrzehnte hinweg hat die Toxikologie wichtige Resultate mit einer erheblichen gesellschaftlichen Relevanz im Sinne der öffentlichen Gesundheit und des Arbeits- und Verbraucherschutzes geliefert.

Darüber hinaus – wie am Beispiel Nanotechnologie dargestellt – trägt die Toxikologie dazu bei, Innovationen zu ermöglichen, die maßgeblich für den Erhalt und Ausbau von Forschungs- und Technologiestandorten sind und der gesellschaftlichen Entwicklung und dem wirtschaftlichen Wohlstand dienen.

Die toxikologische Grundlagenwissenschaft nimmt die Aufgabe wahr, Methoden zu entwickeln und Studien durchzuführen, um toxikologisch relevante biologische Effekte und Mechanismen von Umwelteinflüssen und von potentiellen Schadstoffen aufzuklären. Aus dem vorhandenen Spektrum an Methoden werden molekularbiologische Methoden, omics-Techniken, transgene Tiere sowie hochauflösende analytische und bildgebende Techniken eingesetzt. Darüber hinaus ist die Entwicklung Versuchstier-freier Techniken eines der Ziele der modernen Toxikologie. Hier sind insbesondere zelluläre Systeme verschiedener Komplexität, bis hin

zu organähnlichen Gewebssystemen on the chip, zu nennen, die zunehmend Bedeutung in der toxikologischen Forschung und Routineanwendung gewinnen. Weiterhin werden *in silico* Methoden entwickelt, die basierend auf strukturellen Modellierungen aus molekularen Interaktionen, Vorhersagen über toxische Wirkungen von Arznei- und Fremdstoffen extrapolieren; Erfahrungs-gestützte Vorhersagesysteme erlauben Zuordnungen zu Clustern, identifizieren Leitstrukturen und helfen so bei einer Einordnung von Stoffen unbekannter Toxizität. Auf all diesen Gebieten sind die ersten Schritte getan; die Zusammenarbeit zwischen Toxikologen, Chemikern und Informatikern wurde intensiviert. Mit der Weiterentwicklung von Rechnerkapazitäten und Modellierungsansätzen ist auf diesem Gebiet ein enormer Zuwachs an Wissen zu erwarten.

Die wissenschaftlich fundierte Abschätzung der Exposition erfordert analytische Daten sowie Kenntnisse über Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion (ADME) der Fremdstoffe. Auch hier sind Verfahren zur *in silico* Vorhersage des ADME-Verhaltens von Fremdstoffen in der Entwicklung und in Teilen bereits im Routineeinsatz. Diese Verfahren sind auch wichtig, um eine quantitative Beziehung zwischen den *in vitro*, meist in der Zellkultur, erhaltenen Ergebnissen und den im menschlichen Körper bei einer gegebenen Exposition vorliegenden Substanzkonzentrationen in den Organen herstellen zu können. Dieser Bereich hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen.

3. Toxikologische Arbeitsbereiche mit Anwendung wissenschaftlicher Ergebnisse

In vielen Bereichen leistet die Toxikologie einen wichtigen Beitrag zur Risikobewertung von Stoffen wie Industriechemikalien, Pflanzenschutzmitteln, Bioziden, Arzneimittelwirkstoffen und Bestandteilen von Verbraucherprodukten (u.a. Nahrungsmittel und Kosmetika) und erbringt ihren Beitrag im Sinne der Auswertung wissenschaftlicher Erkenntnisse und des Umsetzens in konkrete Empfehlungen zum Schutz am Arbeitsplatz und zum Schutz der Bevölkerung, insbesondere von vulnerablen Gruppen.

3.1 Arbeitsschutz

Bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen ist der Gesundheitsschutz von Beschäftigten ein zentrales Anliegen. Wissenschaftliche Erkenntnisse aus der Toxikologie und deren Erkenntnisfortschritt sind hier ein essentielles Fundament. Gefährdungsbeurteilungen erfassen Risiken durch stoffliche Gefahren und sind die Voraussetzung für die Ableitung von Maßnahmen, um die beschriebenen Risiken auf ein akzeptables Maß zu senken. In Bezug auf stoffliche Gefahreneigenschaften sind fortlaufend neue toxikologische Erkenntnisse zu berücksichtigen. In zunehmendem Maße ist es für die Beurteilung der Gefahreneigenschaften erforderlich, die Mechanismen der Auslösung zu kennen – wie dies für krebserregende Stoffe schon gängige Praxis ist.

Ohne qualifizierte Informationen aus der experimentellen Toxikologie, zur Toxikokinetik und Toxikodynamik, sowie zu Forschungserkenntnissen von Wirkmechanismen chemischer Gefahrstoffe wäre eine belastbare Ableitung von Grenzwerten und Festlegung von Maßnahmen zur Erhaltung der Gesundheit am Arbeitsplatz nicht möglich. Die Qualifikation, diese Aufgaben im Arbeitsschutz erfüllen zu können, setzt eine fundierte toxikologische Expertise, auch der ehrenamtlichen Berater, voraus, die auf einer toxikologischen Aus- und Weiterbildung auf hohem Niveau fußt.

3.2 Verbraucherschutz

Verbraucher sind über Nahrung sowie den Gebrauch von Gegenständen des täglichen Lebens (sog. Bedarfsgegenstände) wie Spielzeug und Bekleidung und von Kosmetika gegenüber zahlreichen Fremdstoffen exponiert. In Lebensmitteln finden sich neben natürlichen, potentiell toxischen Inhaltsstoffen auch Zusatzstoffe wie Farbstoffe und Konservierungsmittel sowie Rückstände und Kontaminanten. Eine weitere Quelle für die Exposition mit potentiell toxischen Stoffen können u.a. Materialien sein, die über die Verpackung Kontakt mit Lebensmitteln haben. Dass dies ein hohes öffentliches Interesse auf sich zieht und auch in der Bewertung der möglichen Toxizität zu neuen wissenschaftlichen Herausforderungen führen kann, belegt beispielhaft die seit über eine Dekade anhaltende Diskussion über Bisphenol A. Die Exposition gegenüber Stoffen in Gegenständen des täglichen Gebrauchs, insbesondere von Spielzeug wird von einer sensibilisierten Öffentlichkeit thematisiert, weil es um eine vulnerable

Untergruppe in der Bevölkerung geht. Die molekularen Mechanismen der Steuerung der Entwicklungsschritte im Kindes- und Jugendalter sind ein weiter Bereich notwendiger und für die Toxikologie wissenschaftlich interessanter Forschung.

3.3 Umweltbezogener Gesundheitsschutz (Trinkwasser, Gewässer, Außenluft, Innenraumluft, Böden)

Ohne saubere Luft, sauberes Wasser und unbelastete, fruchtbare Böden können Menschen nicht dauerhaft leben. Die geltenden Grenz- und Richtwerte für gesundheitsbezogene Umweltqualitätsstandards mit ihren differenzierten Schutzniveaus und Nutzungsbezügen stellen Kompromisse dar zwischen dem Ziel, die menschliche Gesundheit zu schützen und der Nichtvermeidbarkeit jeglicher chemischer Belastungen der Umwelt, vor allem aus anthropogenen Quellen. Möglicherweise erforderliche Minderungs- oder Sanierungsmaßnahmen gehen daher nicht (mehr) von multifunktionalen Nutzungen der Umweltkompartimente aus.

Während die Qualität des Trinkwassers, der chemische Zustand von Gewässern und die Außenluft bereits regelmäßig auf der Grundlage rechtlicher Verordnungen überwacht werden und vor dem Hintergrund neuer toxikologischer Erkenntnisse angepasst werden und im Allgemeinen wenig zur Exposition von Verbrauchern beitragen, kann dies für die Innenraumluft noch nicht gesagt werden. Mehr als 200 flüchtige und schwer flüchtige organische Verbindungen befinden sich in der Innenraumluft, was wegen der langen täglichen Aufenthaltsdauer vieler Menschen in Deutschland in Innenräumen von besonderer Bedeutung ist. Bisher liegen für etwa 40 dieser Stoffe und Stoffgruppen Richtwertempfehlungen vor, die allerdings rechtlich nicht verbindlich sind.

Auch für die Außenluft sind die jetzigen Standards noch nicht allein am Schutz der menschlichen Gesundheit orientiert, sondern berücksichtigen bei der Festsetzung der Immissionswerte weiterhin Fragen der technischen Machbarkeit. Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt beispielsweise Grenzwerte des PM₁₀-Anteils am Feinstaub, die an vielen Stellen überschritten werden. Eine generelle Herausforderung stellen für alle

Umweltkompartimente neue, bisher nicht regulierte und toxikologisch kaum untersuchte Stoffe dar, die z.B. bei Unfallereignissen oder anderen Prozessen freigesetzt werden können.

Ein aus toxikologischer Sicht nicht zu vernachlässigendes Thema sind die Auswirkungen der globalen Erwärmung auf die menschliche Gesundheit, zum Teil indirekter Art, z.B. durch erhöhte Gehalte von Mykotoxinen in Lebensmitteln; hier sind weitere wissenschaftliche Grundlagen zu erarbeiten.

3.4 Arzneimitteltoxikologie

Arzneimitteltoxikologie befasst sich mit der Aufdeckung von unerwünschten Wirkungen eines (potentiellen) Arzneimittels innerhalb des als therapeutisch angezielten Dosisbereichs und deren Mechanismen. Die Abklärung der unerwünschten und toxischen Wirkungen ist die Voraussetzung für die Durchführung von Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit am Patienten. Die Rolle der Toxikologie hat sich hierbei in den vergangenen Jahren stark geändert. Während in der Vergangenheit standardisierte Programme, die nach einem genau vorgegebenen Muster durchgeführt wurden, im Vordergrund standen, werden heute insbesondere in der Arzneimittel-Forschung und -Entwicklung flexible und auf die spezifischen Bedürfnisse der Substanzen bzw. Wirkmechanismen zugeschnittene präklinische Teststrategien verfolgt. Das regulatorische Umfeld unterstützt und fördert diese Vorgehensweisen. Mit der Entwicklung von Arzneimitteln neuartigen Typs (z.B. Oligonucleotid basierter Therapeutika, Stammzellen) ergeben sich neue Herausforderungen in Form von Neuentwicklungen von Testsystemen sowie hinsichtlich der Interpretation von Ergebnissen aus konventionellen nicht-klinischen Sicherheitsstudien.

Für die Arzneimitteltoxikologie bedeutet dies, dass sie - eingebettet in dem eng verwobenen Netzwerk aus Pharmakologie, Pharmakokinetik/Metabolismus und früher klinischer Prüfung – eine zentrale Rolle einnimmt. Gerade in der frühen Phase entscheiden toxikologische Ergebnisse und Einschätzungen über Erfolg oder Misserfolg der gesamten Entwicklung. Fehleinschätzungen über

Substanzeigenschaften und Substanzrisiken lassen sich später nicht mehr korrigieren und führen zu kostspieligen Fehlschlägen. Neben der Aufgabe, frühzeitig die Kandidaten zu eliminieren, die für eine Entwicklung nicht infrage kommen – „fail early and cheap“ – leistet die Toxikologie aber auch wesentliche Beiträge im Rahmen der Risikoabschätzung und des Risikomanagements für die Substanzen, die den Schritt in die Entwicklung geschafft haben und die für die Patienten vielversprechende Ansätze eröffnen. Die früher häufig beobachtete Wahrnehmung, dass die Toxikologie „Substanzen killt“, ist heute der Erkenntnis gewichen, dass die Toxikologie – wenn sie richtig eingesetzt wird – Wert generiert.

3.5 Klinische Toxikologie

Die Klinische Toxikologie stellt die Verbindung der vorwiegend präventiv orientierten modernen Toxikologie zur klinischen Medizin her. Dieser Arbeitsbereich hat in den vergangenen Jahrzehnten einen grundlegenden Wandel erfahren: klassischerweise war die Klinische Toxikologie orientiert auf akute Vergiftungen mit hohen Wirkstoffdosen sowie auf die Entwicklung und Bewertung therapeutischer Verfahren zur spezifischen Vergiftungsbehandlung (Verminderung der Aufnahme und Beschleunigung der Ausscheidung – früher als "Gifentfernung" bezeichnet – und Gabe von Antidoten). Die Klinische Toxikologie wurde von klinisch, vorwiegend notfallmedizinisch tätigen Ärztinnen und Ärzten getragen. Mit der durch toxikologische Forschung geförderten Verbreitung sicherer Produkte, insbesondere moderner Arzneimittel mit großer therapeutischer Breite und von Pflanzenschutzmitteln, die auch bei Fehlanwendung in höherer Dosis nicht zu bedrohlichen akuten Gesundheitsstörungen führen, hat sich die Häufigkeit schwerer, über mehrere Tage bis Wochen intensivmedizinisch zu behandelnder Vergiftungen verringert. Jedoch bleibt weiterhin die Notwendigkeit bestehen, wirksame Antidote für bislang nicht beherrschbare Vergiftungen zu entwickeln, wie ein Antidot gegen Knollenblätterpilzvergiftung. Hierzu ist es erforderlich, die schädigenden Stoffe im Knollenblätterpilz mit ihren Schädigungsmechanismen zu kennen, aber auch die Reparaturmechanismen von geschädigtem Lebergewebe. Die Erforschung medizinisch relevanter Toxine, die von Tieren, Pflanzen, Pilzen

oder Bakterien produziert werden und wichtige Rollen im Rahmen von Nahrungsmittelvergiftungen (z.B. Botulismus) oder Infektionskrankheiten (z.B. Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö bzw. Pseudomembranöse Colitis, Diphtherie) spielen, hat entscheidend zum Verständnis der Wirkungsweise dieser potentesten bekannten Giftstoffe beigetragen. Aus der Aufklärung dieser Mechanismen hat sich eine mögliche therapeutische Nutzung modifizierter, nicht toxischer Bakterientoxin-Fragmente als „Molekulare Trojanische Pferde“ ergeben, die darin besteht, zielgerichtet pharmakologisch wirksame Moleküle in das Innere menschlicher Zellen einzuschleusen.

Klinische toxikologische Kompetenz ist heute stark konzentriert auf zentrale Beratungseinrichtungen, die über eine breite Produktkenntnis und - aufgrund laufender wissenschaftlicher und klinisch-praxisorientierter Aufarbeitung toxikologischer Forschungsergebnisse - über eine umfassende Kenntnis der Toxizität verfügen. Die Hauptaufgabe der Experten in den Giftinformationszentren ist heute die toxikologische Risikobewertung im akuten und chronischen Expositionsfall, bei dem (noch) keine oder keine schweren Vergiftungssymptome aufgetreten sind, das Auftreten schwerer Symptome jedoch aufgrund fehlender Kenntnis der toxikologischen Eigenschaften des Produktes befürchtet wird. Eine auf verlässlicher wissenschaftlicher Datenbasis sofort und überzeugend kommunizierte „Entwarnung“ oder eine medizinische Behandlungsempfehlung bei bestätigtem Verdacht oder manifester Vergiftung hat die Versorgung erheblich verbessert.

4. Aktuelle wissenschaftliche Themen in der Toxikologie

4.1 Wissenschaftliche Untersuchungen in der Vergangenheit

In der Vergangenheit wurde toxikologische Forschung überwiegend nicht präventiv betrieben, sondern die Notwendigkeit wurde gesellschaftlich erst nach dem Eintreten von erheblicher gesundheitlicher Schädigung einer beträchtlichen Anzahl von Menschen anerkannt. Beispiele hierfür sind Contergan (Fehlbildung der Extremitäten), Asbest (Fälle von Lungenkrebs und Pleuramesotheliomen), aromatische Amine bei Arbeitnehmern in der

Farbenindustrie (Harnblasenkrebs), Arsen (Hautkrebs) sowie Umwelt- und Verbraucherstoffe (Kontaktallergien). Forschungsarbeiten, die nach Bekanntwerden der Schädigung durch Asbest durchgeführt wurden, haben zu Erkenntnissen über die Wirkmechanismen von Asbestfasern und Fasern allgemein geführt.

So konnte gezeigt werden, dass biopersistente Fasern einer exakt definierbaren Geometrie in der Lunge durch verhinderte Phagozytose und Freisetzung von Entzündungsmediatoren zu chronischer Entzündung führen. Bereits im Stadium der Entwicklung neuer Nanomaterialien war es daher möglich zu erkennen, dass diese bei Ausbildung ähnlicher geometrischer Strukturen wie Asbest vergleichbare Mechanismen auslösen. Somit können schon bei der Substanzentwicklung und noch weit vor der Vermarktung Vorkehrungen getroffen werden, die eine Lungenschädigung durch die neuen Materialien verhindern.

Die Frage, wie es zu den aufgeführten schwerwiegenden Schädigungen bei exponierten Menschen überhaupt kommen konnte, ist ebenso wichtig wie unbequem. In fast allen Fällen war bei Einführung der Stoffe in den Gebrauch der Stand des Wissens unseres Fachgebiets nicht auf einem Niveau, das ein unmittelbares Erkennen der Risiken oder die Ableitung konkreter Handlungsanweisungen zur Minimierung von Expositionen ermöglicht hätte.

Toxikologische Forschung sollte so angelegt werden, dass sie Erkenntnisse an die Hand gibt, um eine potentielle Gefährdung erkennen zu können, noch bevor es zu einer relevanten Exposition von Menschen gegenüber toxischen Substanzen kommt. Dies ist besonders bedeutsam bei langer Latenzzeit zwischen Expositionsbeginn und Erkrankung. Hier soll, wie bereits ausgeführt, ein Paradigmenwechsel erfolgen, hin zu einer präventiven Toxikologie.

4.2 Ausgewählte Felder derzeitiger toxikologischer Forschung zur Prävention von Gesundheitsschäden

Toxikologie ist eine eigenständige Disziplin. Als wissenschaftliches Fach befasst sich Toxikologie mit der Frage, mittels welcher Mechanismen Fremdstoffe zu Gesundheitsbeeinträchtigungen führen. Diese Aufgabe kann

nur mit Grundlagenforschung bewältigt werden, wobei die jeweils neu aufkommenden Fragestellungen unter Einsatz der modernsten und besten Untersuchungsmethoden zu bearbeiten sind. Dies führt schließlich zur Beschleunigung und Verbesserung verfügbarer Testsysteme und damit der Sicherheit.

Eine mechanistisch orientierte Grundlagenforschung befasst sich mit der Funktionsweise von Zellen, Organen und Organismen, in weiterem Sinne auch von Ökosystemen; sie identifiziert, welche Mechanismen durch die Exposition gegenüber Chemikalien gestört werden und welche Auswirkungen diese haben. Eine Mechanismen-orientierte Grundlagenforschung sollte immer im Auge behalten, wie Befunde auf den Menschen zu übertragen sind. Dies bedeutet, dass beim Einsatz von *in vitro* Systemen die *in vivo* Relevanz definiert werden muss; beim Einsatz von Tiermodellen muss die Relevanz für den Menschen etabliert sein.

4.2.1 Kanzerogenese: Mechanismen und Schwellenwert

In der Realität sind wir über Nahrung, Umwelt und Arbeitsplätze gegenüber einer Vielzahl an Kanzerogenen exponiert. Entsprechend des bisherigen Paradigmas für genotoxische Kanzerogene wäre es wünschenswert, eine Exposition vollständig zu vermeiden. Jedoch gibt es mechanistische Argumente dafür, dass das Paradigma der vollständigen Expositionsvermeidung nicht für alle krebserzeugenden Stoffe zwingend notwendig ist. Somit ist es vordringlich, die kritischsten krebserzeugenden Substanzen zu identifizieren und die molekularen Mechanismen der schädigenden Wirkung sowie von zellulären Reparaturfunktionen aufzuklären. Bei Kenntnis dieser Mechanismen kann entschieden werden, ob Schwellenwerte identifiziert werden können, unterhalb derer nicht mit einem kanzerogenen Effekten zu rechnen ist, und wo diese liegen. Die Identifizierung der Mechanismen ist hier der entscheidende Schritt zu einem wissenschaftlich basierten Management des Risikos.

4.2.2 Endokrin wirksame Substanzen und nicht-monotone Wirkungsbeziehungen

Endokrin wirksame Substanzen interferieren mit dem endokrinen System, indem sie die Wirkungen von Hormonen nachahmen bzw. hemmen oder die Hormonsynthese stimulieren oder inhibieren. Die Relevanz endokrin aktiver Stoffe für die menschliche Gesundheit wird bei den vorliegenden Expositionen nach wie vor kontrovers diskutiert. Viele Autoren sehen aufgrund der sehr niedrigen Exposition und geringen intrinsischen Potenz der meisten endokrin wirksamen Substanzen für den Menschen nur wenige Fälle belegt (z.B. Diethylstilbestrol), andere sehen eine Gefährdung durch Kombinationseffekte einer Vielzahl gleichartig wirkender Substanzen. Wieder andere gehen von nicht-monotonen Dosis-Wirkungsbeziehungen hormonal aktiver Substanzen aus, wodurch auch Expositionen im Niedrigdosisbereich relevant sein könnten. Neuerdings wird ein Beitrag endokrin aktiver Substanzen zur steigenden Prävalenz von Diabetes und Adipositas diskutiert.

Die Besorgnis über mögliche endokrin vermittelte Gesundheitsgefährdungen führte bereits zu umfangreichen Aktivitäten im Bereich der regulatorischen Toxikologie. Die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) entwickelte ihr „*Conceptual Framework*“, das Aussagen zum Informationsgehalt verschiedener Prüfmethoden macht. Daneben entwickelte, optimierte, und validierte die OECD zahlreiche *in vitro* und *in vivo* Methoden sowohl für den Human- als auch den Umweltbereich zur besseren Erfassung endokriner Effekte. Diese Aktivitäten müssen für die Entwicklung neuer Assays weitergeführt werden, aufbauend auf einem besseren Verständnis der körpereigenen Regulation endokriner Wirkungen. Die aktuellen Kontroversen demonstrieren den dringenden Bedarf an weiterer Grundlagenforschung zur Aufklärung von Unterschieden zwischen *in vitro* Systemen und Ergebnissen aus Tierversuchen sowie ihre Aussagekraft für den Menschen. Von vorrangigem Interesse ist es, Signalwege und ihre Störungen, insbesondere der Schilddrüsenhormone zu verstehen und mittels geeigneter Testmethoden zu erfassen.

4.2.3 *Toxizität von Substanzgemischen*

Bislang lag der Schwerpunkt der toxikologischen Forschung auf der Gewinnung von Erkenntnissen über einzelne Substanzen und ihrer

Wirkmechanismen. Im realen Leben sind Menschen jedoch gegenüber vielen Stoffen gleichzeitig exponiert, wie beispielsweise am Arbeitsplatz, bei Verunreinigungen der Außenluft oder Mehrfachbelastungen von Lebensmitteln mit Umweltkontaminanten. Grundlegenden Konzepte der kombinierten Wirkung chemischer Stoffe gehen vereinfacht von antagonistischen, additiven und synergistischen Wirkungen aus.

Bisherige, allerdings unsystematische Studien berichten überwiegend von einem geringeren Ausmaß des zu beobachtenden Effektes als es eine Aufaddierung der Effekte ergeben würde („additives Modell“ der Interaktion mehrerer Stoffe). Es sind jedoch Ausnahmen bekannt: Wenn Substanzen in den Studien kombiniert werden, welche metabolisch aktivierende Enzyme induzieren, weisen die Gemische einen mehr als additiven Effekt auf; ebenso verhält es sich bei Kombination von DNA-Reparatur inhibierenden Chemikalien mit krebsauslösenden Stoffen, die das Erbgut schädigen.

Bisher vorgeschlagene Konzepte zur toxikologischen Bewertung von Kombinationswirkungen von Stoffen sind eher pragmatisch orientiert und lassen je nach Gemisch/Stoffklasse eine angemessene wissenschaftliche Unterfütterung vermissen. Wegen der hohen Relevanz der Kombinationswirkungen von Substanzgemischen für den Menschen ist eine Schärfung des aktuell vorliegenden Wissens zu den Wirkungen von mehreren gleichzeitig einwirkenden Stoffen ein aktuelles Thema, das verstärkt bearbeitet werden muss. Eine vordringliche Liste der zu untersuchenden Kombinationen kann aus der Kenntnis der Stoffe, denen gegenüber der Mensch in Nahrung, Umwelt, Arbeitsplatzumgebung und Medikamenten häufig exponiert ist, erstellt werden.

4.2.4 Immuntoxizität

Adverse Effekte von Substanzen können durch das Immunsystem vermittelt sein. Eine überschießende Immunreaktion ist an der allergischen Kontaktdermatitis und an asthmatischen Symptomen beteiligt. Kontaktallergien gehören mit einer Prävalenz von etwa 15% zu den häufigsten substanzbedingten Erkrankungen. Die Prüfung der sensibilisierenden Wirkung eines Stoffes ist entscheidend für eine Prävention. Mit dem Verbot von Tierversuchen für die Prüfung von

Kosmetika und deren Inhaltsstoffen, sind hier neuartige toxikologische Prüfmethode gefragt.

Neben diesen Sensibilisierungen gibt es auch eine Beteiligung des Immunsystems bei der „idiosynkratischen“ Toxizität in der Leber. Das Immunsystem ist darauf ausgerichtet, fremde Strukturen als solche zu erkennen und sie zu eliminieren. Genomweite Vergleiche mit den phylogenetisch nächsten Verwandten des Menschen zeigen, dass ein erheblicher evolutionärer Druck in Hinblick auf die Entwicklung eines hocheffizienten Immunsystems bestanden haben muss. Unerwünschte Folgen sind unter anderem die häufigen Immunreaktionen nach chemischer Exposition. Um solche immuntoxischen Reaktionen vorhersagbar zu machen, sind weiterhin erhebliche Anstrengungen in der Grundlagenforschung erforderlich. Arbeiten auf diesem Gebiet werden zusätzlich dadurch erschwert, dass Befunde in Nagern, insbesondere der Maus, bisher nur bedingt auf den Menschen übertragbar sind. Es wurde in den letzten Jahren zunehmend klar, dass sowohl bei akuten Ereignissen im Gehirn (Ischämie), als auch bei altersbedingten neurodegenerativen Erkrankungen des Gehirns (auch Alzheimer) Entzündungsvorgänge im Gehirn eine Rolle spielen. Es besteht der Verdacht, dass Stoffe des täglichen Lebens und die Reaktion des Gehirngewebes auf deren Anwesenheit eine Rolle spielen könnten. Wegen der enormen Zunahme der neurodegenerativen Erkrankungen wird dies ein wichtiges interdisziplinäres Arbeitsgebiet werden, bei dem toxikologische Expertise benötigt wird.

4.2.5 Toxizität von Nanomaterialien (Nanotoxikologie)

Die Nanotechnologie gilt als eine der Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts. Eine Bearbeitung nanotoxikologischer Fragestellungen im Sinne der begleitenden Sicherheitsforschung für Nanomaterialien/Nanopartikel haben zu deren nachhaltiger Entwicklung und weitgehender Akzeptanz beim Verbraucher beigetragen. Nanopartikel werden nicht nur in der Industrie, sondern auch in verbrauchernahen Alltagsprodukten (Kosmetika, Lebensmittel, Verpackungen, Textilien, usw.) eingesetzt. Anwendungsmöglichkeiten für Nanopartikel werden auch in Therapie und Diagnostik gesehen (z.B. Eisenoxidnanopartikel als

Transporter für Krebsmedikamente oder als Kontrastmittel für die Kernspintomographie).

Toxikologische Untersuchungen zur Risikoabschätzung neu entwickelter Nanopartikelsysteme stellen eine interdisziplinäre Herausforderung im Schnittpunkt von Biologie, Medizin, Pharmazie, Chemie und Physik dar. Bestehende Prüfrichtlinien müssen gegebenenfalls an die Prüfung von Nanomaterialien angepasst werden. Entsprechend der Expositionsart (dermal, oral, inhalativ, intravasal für medizinische Partikel) spielt die Wahl relevanter Versuchsbedingungen eine entscheidende Rolle. Überraschenderweise haben *in vitro* Methoden bisher nur begrenzten Nutzen in der Nanotoxikologie. Die oft fehlende Charakterisierung der Nanomaterialien im Testsystem, die Wahl irrelevanter Testkonzentrationen und die unzureichende Dosimetrie *in vitro* wurden als Gründe dafür diskutiert. Für die toxikologische Bewertung von Nanomaterialien ist die große Vielfalt der Materialien und Verwendungsbedingungen eine Herausforderung; es wird nicht möglich sein jedes Nanomaterial in jeder Form vollständig zu testen. Daher sind Struktur-Aktivitäts-Vorhersagen und Konzepte zur Gruppierung von Nanomaterialien zur toxikologischen Bewertung nötig. Priorität in der nanotoxikologischen Forschung haben Fragen zu Mobilität und Verbleib von Nanomaterialien im Körper, zu Effekten von Nanomaterialien nach oraler Aufnahme und zu Langzeiteffekten von Nanomaterialien. In einer großangelegten Forschungskoooperation werden derzeit die Langzeiteffekte eingeatmeter Nanomaterialien untersucht.

4.2.6 Entwicklungsneurotoxizität

Störungen der Entwicklung von intellektuellen Fähigkeiten und mentaler Gesundheit scheinen in der Häufigkeit zuzunehmen. Ein Komitee des US National Research Council hat geschätzt, dass Entwicklungsstörungen zu 3% direkte Folge einer Exposition gegenüber Umwelteinflüssen seien und weitere 25% mit einer Interaktion zwischen Umweltfaktoren und genetischer Prädisposition begründet seien. Toxikologische Routinetests können das Potential für diese Art von Entwicklungsstörungen nur unzureichend erfassen. Es ist daher notwendig, entsprechende Testmethoden zu entwickeln, die einerseits sensitiv genug sind, und deren

Ergebnisse im Hinblick auf die Bedeutung für den Menschen andererseits angemessen interpretiert werden können.

Wiewohl bereits eine OECD Guideline (TG 426 *Developmental Neurotoxicity study*) vor über 10 Jahren etabliert wurde, bestehen dennoch deutliche Lücken auf diesem Gebiet. Mit anderen Worten: Es besteht ein erheblicher Bedarf an der Entwicklung von Methoden. Es darf nicht verschwiegen werden, dass die Interpretation von Ergebnissen im Tierversuch große Schwierigkeiten bereitet und dass die Relevanz von subtilen Befunden im Tierversuch für den Menschen nur durch langfristige und aufwendige epidemiologische Studien belegt oder widerlegt werden kann.

Dass dieses Gebiet dennoch einer Bearbeitung bedarf, geht aus der hohen Zahl von potentiell schädigenden, weit verbreiteten Chemikalien sowie der kontrovers beurteilten Befunde einiger Chemikalien hervor. Daher stellt auch das Gebiet der Entwicklungsneurotoxizität eine besondere Herausforderung dar.

5. Neue Herausforderungen und neue Ansätze

5.1 *In silico* Toxikologie

Die *in silico* Toxikologie (computergestützte Toxikologie; *computational toxicology*) ist Teil einer neuartigen Strategie in der Toxikologie, die darauf abzielt, Kenntnisse aus vorhandenem Wissen in Modellen abzubilden und diese zu Vorhersagen zu nutzen. Es handelt sich um ein stark interdisziplinär arbeitendes Forschungsgebiet, das die moderne Toxikologie mit den Methoden der Bio- und Chemoinformatik verbindet. Die Annahme, dass die biologische Aktivität eines chemischen Stoffes implizit in der chemischen Struktur enthalten ist, ist an sich kein neuer Denkansatz. Noch vor wenigen Jahren wurde unter dem Begriff *in-silico* Toxikologie hauptsächlich die Vorhersage einer möglichen Toxizität aufgrund von physikalisch-chemischen oder strukturellen Eigenschaften von Chemikalien verstanden. Heute hat sich der Begriff erweitert und umfasst rein strukturbasierte Vorhersagen ebenso wie Toxizitäts-/Effektprofile.

Die Verfügbarkeit von Datenbanken zu chemischer Struktur und Wirkung; chemischer Struktur und adversen Wirkmechanismen (mode of action), auch aus high throughput Technologien zu adverse outcome pathways sind Grundlage für die Erkennung von möglichen verallgemeinerungsfähigen Zusammenhängen. Theoretisch kann zu jedem toxikologischen Endpunkt mittels statistischer Analyse und Datenauswertung eine neue Regel für ein Expertensystem oder eine quantitative Struktur- Wirkungsbeziehung abgeleitet werden. Wenn der toxische Effekt idealerweise auf einen bekannten Mechanismus (MoA) zurückgeführt werden kann oder sogar die Zusammenhänge eines so-genannten „Adverse Outcome Pathways“ definiert werden können, ist eine solche statistische Analyse zielführend. Wird der beobachtbare toxikologische Effekt jedoch von mehreren unterschiedlichen Mechanismen in Zeitabfolgen ausgelöst, ist eine verlässliche Vorhersage derzeit noch schwierig.

Grundsätzlich kann man unterscheiden zwischen (a) Wissens-basierten Expertensystemen, welche Regeln über den Zusammenhang von Struktur und Toxizität aus der Erfahrung (den Daten) von Experten ableiten, basierend auf der Erkennung von sogenannten „structural alerts“, und (b) Statistik-basierten Systemen, die Deskriptoren (Struktur und physikochemische Parameter) nutzen, um eine mathematisch basierte Korrelation zwischen Struktur und Wirkung aufzustellen.

In silico Methoden erfordern eine hohe Kapazität an Speicher- und Rechnerleistung; daher konnten sie sich erst in den letzten Jahren entwickeln. Die ansteigende Zahl an Publikationen in Datenbanken (z.B. PubMed) in den letzten 10 Jahren zum Thema QSAR/*in silico* zeigt ihre zunehmende Bedeutung auf. Diese ergibt sich auch aus der finanziellen Förderung dieser Verfahren in EU-Projekten.

Beispielsweise nehmen in dem europäischen Förderschwerpunkt SEURAT oder dem Innovative Medicines Initiative Projekt eTOX *in silico* Methoden eine prominente Stelle innerhalb der geförderten Programme ein. Innerhalb der durch die amerikanische Umweltbehörde US-EPA verfolgten Neuausrichtung der Toxikologie (TOXCAST und „tox21“) spielt die *in silico* Toxikologie eine entscheidende Rolle im Paradigmen-Wechsel weg vom klassischen Tierversuch hin zu einer toxikologischen Bewertung durch

Alternativen mittels einer Kombination molekularbiologischer und ‚Omics‘-Methoden sowie Computerverfahren.

5.2 *In vitro* Methoden

Die Primärzellkultur ist seit jeher der „Gold Standard“ für die *in vitro* Testung. Allerdings neigen klassisch zweidimensional (2D) kultivierte Primärzellen zur Dedifferenzierung und zum Verlust der jeweiligen organotypischen Funktionen. Komplexere Kultivierungsverfahren und dreidimensionale (3D) Kultivierung (z.B. Kollagen-Sandwich-Modelle, Kokultur-Systeme, in der „Hanging Drop“ Kultur, „Spheroïd“ Kultur) oder „Tissue Engineering“ sind in der Lage, komplexe Zell-Zell-Interaktionen nachzustellen. Vorrangiges Ziel ist es, den natürlichen Gewebeverbund eines Organs abzubilden. Erste Systeme sind bereits in der kommerziellen Anwendung und zeigen Dosis-Wirkungsprofile, die deutlich näher bei denen von *in vivo* Systemen liegen als klassische Zellkulturmethoden.

Entwicklungen im Bereich der dynamischen Zellkultur in Bioreaktoren können zusätzlich zu einem *in vivo* ähnlichen Gewebeverbund auch einen *in vivo* ähnlichen Stofftransport abbilden, was realitätsnahe Expositionsszenarien ermöglicht. Durch die Miniaturisierung dieser Systeme können Bioreaktoren eine breitere Anwendung finden. Diese sogenannten „microfluiden“ Systeme bilden die Basis für die Entwicklung von „Organ on a Chip“-Modellen. In diesen Verfahren werden Mehrkanal-3D-Microfluid Zellkulturchips eingesetzt, welche die Gesamtheit bzw. einen repräsentativen Ausschnitt an Zellen eines Gewebes in ihrem natürlichen 3-dimensionalen Verbund enthalten. Aufgrund der dynamischen Kulturbedingungen sind solche Systeme in der Lage, sowohl die Aktivität wie auch die mechanistischen und physiologischen Reaktionen eines Organs abzubilden. In weiterführenden Ansätzen werden mehrere Organsysteme kombiniert, um systemische Untersuchungen toxischer Effekte zu ermöglichen.

Wegen des limitierten Zugangs zu humanem Gewebe werden Stammzellen als Ersatz für primäre humane Zellen eine immer größere Bedeutung gewinnen. Für die vielversprechende Entwicklung von embryonalen Stammzellen und induzierten pluripotenten Stammzellen besteht noch viel

Forschungsbedarf, um in diesen Zellmodellen vergleichbare Eigenschaften und Aktivitäten zu den korrespondierenden primären Zellen zu erreichen. Zellen aus Tieren, repräsentative Zelllinien und genetisch modifizierte Zelllinien spielen in der Validierung von Methoden nach wie vor eine große Rolle.

Moderne *in vitro* Methoden zeichnen sich durch eine stetig steigende Vorhersagekraft für die *in vivo* Situation beim Menschen aus. Allerdings scheitern bislang gerade die *in vivo* nahen *in vitro* Methoden an der technischen Validierbarkeit (Standardisierbarkeit und Reproduzierbarkeit des Modells in seiner Gänze). In komplexen Kultursystemen werden Schlüsselaspekte biologischer Prozesse vermehrt berücksichtigt, gleichzeitig ist jedoch die Standardisierbarkeit, Qualitätskontrolle und Interpretation der Ergebnisse schwieriger. Aus diesem Grund sollten moderne *in vitro* Methoden so einfach wie möglich, aber so komplex wie nötig gestaltet werden, damit spezifische Fragestellungen in Zukunft zufriedenstellend beantwortet werden können. Die Validierung moderner *in vitro* Methoden bleibt weiterhin eine Herausforderung.

5.3 "Omics" Methoden und deren Interpretation

"Omics"-Analysen bedeuten in der naturwissenschaftlichen Forschung die parallele Messung aller in einer Probe vorhandenen Moleküle oder Molekülmodifikationen einer bestimmten Klasse, z.B. aller exprimierten Ribonukleinsäuren (Transcriptomics), Proteine (Proteomics), oder Metaboliten (Metabonomics). Inzwischen können auch epigenetische Veränderungen wie DNA-Methylierung oder unterschiedliche Histon-Modifikationen mit „Epigenomics“ Methoden erfasst werden. Die Anwendung dieser Methoden in der Toxikologie ermöglicht, in einer einzigen Studie Substanz-induzierte Veränderungen auf verschiedenen molekularen Ebenen vergleichend zu analysieren. Wichtige Komponenten eines Toxicogenomics-Experiments sind abgesehen vom biologischen Modell und der zur Messung der Genexpression eingesetzten Technologie, die statistische Analysenstrategie und Interpretation. Hierzu wird Software verwendet, die sowohl Listen signifikant deregulierter Gene erstellen als auch weitergehende Analysen wie Überrepräsentationstests von Funktionen und Signalkaskaden durchführen.

Die Frage nach der biologisch zutreffenden Interpretation der umfangreichen und komplexen anfallenden Datensätze in der Zusammenschau mit toxikologischen Effekten ist eine fachliche Herausforderung und benötigt die Erfahrung eines Toxikologen, der sowohl in klassischer als auch moderner Toxikologie ausgebildet ist; der „routinemäßige“ Einsatz dieser Techniken in der Stoffentwicklung ist derzeit noch nicht möglich.

Aus den vorliegenden Daten können Dosis- (in vivo) oder konzentrationsabhängige (in vitro) Antworten gefunden werden. Der Schwerpunkt liegt bei der Aufklärung von Mechanismen toxischer Effekte sowohl einzelner Substanzen als auch Substanzklassen.

Im Bereich der zellulären Deregulierung zielt die Anwendung der Methoden darauf, molekulare Signaturen zu identifizieren, welche adverse Effekte in vivo klassifizieren oder vorhersagen. Weil auch nicht-adverse Einflüsse, zum Beispiel Nahrungsaufnahme oder Wechsel der Kulturmedien, zu rein adaptiven Antworten in ‚omics‘ Studien führen, die dem Ausmaß der Deregulation nach einer Substanzbehandlung nahekommen, kann nicht jede Chemikalien-verursachte Expressionsänderung in ‚omics‘ Studien als *adverser* Effekt gewertet werden.

Es ist daher eine Herausforderung für die Grundlagenforschung den Dosis- (bzw. Konzentrations-) Bereich zu identifizieren, in dem Antworten je nach Stärke und Dauer der Auslenkung, und der gleichzeitigen Aktivierung anderer Signalwege primär adaptive Funktionen haben. Sicher wird es nicht möglich sein, das Ausbleiben von Veränderungen in Zielzellen grundsätzlich als Beweis der Harmlosigkeit einer Substanz bei dieser Dosis zu interpretieren. Sollte es dennoch möglich sein, einen derartigen Zusammenhang für spezielle Formen der Toxizität zu etablieren, könnte dies in Zukunft zu einer Vereinfachung toxikologischer Substanzbewertungen führen.

Eine Reihe von Anwendungen zeigen auf, mit welchen Zielen diese Methoden verwendet werden.

1. Diagnostische Klassifizierung von Organschädigung oder Vorhersage von chronischen Veränderungen aus Genexpressionsveränderungen von

Studien. Eine Einsatzmöglichkeit der Vorhersage von z.B. Kanzerogenität ist im Bereich Priorisierung von Chemikalien für Langzeitstudien, da es in dieser Hinsicht noch viele ungetestete Chemikalien gibt.

2. Bestimmung von *health based guidance values* wie reference dose, ADI, TDI, bei denen aus deregulierten Genen oder den von den deregulierten Genen dargestellte Funktionen und Signalwege mittels Benchmark dose (BMD) modelling ein *point of departure* ermittelt und zur Ableitung des jeweiligen *health based guidance value* verwendet wird.
3. Vorhersagen und Identifizierung von Toxizitäten mittels Metabolitenprofilen.
4. Charakterisierung von sogenannten „Toxicological Pathways“ (adverse outcome pathways), die als einer der wichtigsten Ergebnisse und Werkzeuge der Wissenschaft der Toxikologie des 21. Jahrhunderts gesehen werden, um allgemein die Wirkungen von Chemikalien besser einordnen zu können.

5.4 Implementierung physiologisch basierten toxikokinetischen Modellings

Toxikokinetik basiert auf den gleichen Prinzipien wie die *Pharmakokinetik*, jedoch bestehen Unterschiede in der Datenverfügbarkeit und auch der Zielstellung. In der *Pharmakokinetik* hat sich ein Vorgehen mit experimentellen Studien, die eine große Anzahl von Daten produzieren, etabliert; dieses Vorgehen ist jedoch für die *Toxikokinetik* nicht geeignet. Aus diesem Grunde haben physiologisch basierte kinetische Modelle einen besonderen Stellenwert für die Toxikologie und wurden in den letzten Jahren als ein wertvolles Werkzeug zur Modellierung von Konzentrationen in Zielorganen und als wichtiger Baustein zur Erklärung der toxischen Phänomene und Wirkprinzipien erkannt. Physiologisch basiertes (toxiko-) kinetisches Modellierung (PBTK) bedarf eines systemischen Ansatzes, der die physiologischen Prozesse der Kinetik in einem strukturellen und einem mathematischen Modell darstellen kann, und zusätzlich einer Programmierung, die es erlaubt, die notwendigen numerischen Lösungsalgorithmen flexibel anzuwenden. In einem sogenannten ‚bottom-up‘ Ansatz werden die einzelnen stoffspezifischen Parameter in voneinander unabhängigen Systemen, oft *in vitro* oder *in silico*, bestimmt

und dann in ein Modell für den gesamten Körper eingebracht. PBTK Modelle haben den großen Vorteil, dass aus der Kenntnis physiologischer Prozesse die Auswirkung von Änderungen in der Physiologie (z.B. altersabhängige Reduzierung der Fremdstoffmetabolisierung) auf die Konzentrations–Zeit-Verläufe in einzelnen Organen vorhergesagt werden können und gekoppelt mit Dosis-Wirkungs-Modellen eine Vorhersage über die zu erwartenden Effekte bzw. das Effektausmaß ermöglichen. Ein Entwicklungsfeld neben der Implementierung von interindividueller Variabilität, die das Verhalten der breiten Bevölkerung über alle Altersstufen und Besonderheiten vorhersagen kann, sind neue strukturelle Modelle für die Vorhersage von intrazellulären Konzentrationsverläufen, und in intrazellulären Organellen als den Strukturen, die mit den Wirkungsmechanismen verknüpft sind. Dies gilt auch für die Modellierung des Zeitverlaufs der Konzentrationen in *in vitro* Systemen (sogenanntes reverse PBTK oder IVIVE).. Dieser Ansatz geht von der Vorstellung aus, dass der toxische Effekt stärker mit dem Konzentrations-Zeitverlauf am Ort der Wirkung in Beziehung steht als mit der externen Exposition, z.B. gemessen in Lebensmitteln oder der Luft am Arbeitsplatz oder im Medium von *in vitro* Systemen.

Die Implementierung dieses Ansatzes und seine Weiterentwicklung im interdisziplinären Ansatz ist vielversprechend für die Weiterentwicklung von *in vitro* Systemen wie auch ein Standbein für eine verbesserte Risikobewertung.

Viele der neuen Ansätze werden derzeit überwiegend in nicht-universitären Einrichtungen der Toxikologie bearbeitet, was ein Hinweis darauf sein kann, dass universitäre Einrichtungen in ihrer Kompetenz hinter nicht-universitäre Einrichtungen zurückfallen.

6. Wissenschaftlich aktuelle Themen in der Risikobewertung

6.1 Stellenwert und Aussagekraft von alternativen Methoden

In silico und *in vitro* Systeme als Ergänzung zu Tierversuchen oder zu deren teilweisem Ersatz stellen ein traditionell intensiv erforschtes Gebiet in der Toxikologie dar. Seit langem etabliert sind *in vitro* Mutagenitätsprüfungen,

durch welche eine Entscheidung über mutagene Eigenschaften eines Stoffes möglich ist, die weitere Testungen entbehrlich macht. Ebenfalls etabliert sind der Einsatz primärer Hepatozyten, für Metabolismus- und Interaktionsstudien sowie verschiedene Ersatzmethoden zur Testung auf Haut- und Augenreizung.

Vor dem Hintergrund der großen Anzahl zu prüfender Chemikalien im Rahmen der europäischen REACH-Verordnung, der Überlastung der Prüfkapazitäten für *in vivo* Toxizitätstests sowie aus Gründen des Tierschutzes ist eine weitere Entwicklung aussagekräftiger und zeitsparend durchführbarer sog. *non-animal* Tests außerordentlich willkommen. *In vitro* Methoden sind – verglichen mit *in vivo* Modellen – oft vereinfachte, weniger komplexe Versuchsmodelle und haben Limitationen, sobald das Zusammenspiel mehrerer Zelltypen (z.B. in Studien zur Lebertoxizität) oder unterschiedlicher Gewebe (z.B. für die Analyse von endokrinen Disruptoren) einen toxikologischen Effekt verursacht.

Oft ermöglichen integrierte Teststrategien, die *in silico*, *in vitro* und *in vivo* Methoden kombinieren, die besten Vorhersagen zur Toxizität im Menschen. Vor diesem Hintergrund und als Folge des gesetzlichen Verbots des Einsatzes von Tierversuchen zur toxikologischen Untersuchung von Inhaltsstoffen für Kosmetika, wurden mehrere EU-Programme initiiert, mit der Zielsetzung u.a. *in vitro* Systeme zur Erfassung von Organtoxizität zu entwickeln.

Diese Forschungsprogramme sind jedoch teilweise an Grenzen gestoßen, aufgrund politischer Vorgaben, welche eine ausschließliche Forschung an menschlichen Zellsystemen vorgesehen haben. Eine begleitende Forschung an Tiermodellen war in diesen EU-Programmen nicht gestattet. Dies hat zu einer Situation geführt, in welcher Daten zahlreicher Substanzen an humanen *in vitro* Systemen generiert wurden, deren *in vivo* Relevanz nun schwer einzuschätzen ist. Es ist nun notwendig, im Rahmen einer klassischen ‚Parallelogramm-Strategie‘ Studien anzugehen, um die *in vivo* Relevanz von *in vitro* Nager-Systemen beurteilen zu können. Dazu sind parallel zu *in vivo* Studien relevante *in vitro* Nager-Systeme auf Humanrelevanz zu prüfen. Damit könnten die zahlreichen im Rahmen der

EU-Programme entwickelten Alternativmethoden auf *in vivo* Relevanz geprüft werden.

6.2 Exposition – externe *versus* interne Exposition

Unverzichtbares Element in der toxikologischen Risikobewertung ist die Abschätzung der Exposition – neben einer Betrachtung der Wirkung (Art und Stärke) einer Substanz. Es sind dabei alle Aufnahmepfade (inhalativ, oral, dermal) zu berücksichtigen. In Abhängigkeit von den vorliegenden Konzentrationen, den Substanzeigenschaften und dem Aufnahmepfad resultieren aus solchen *externen* Expositionen unterschiedlich hohe *innere* Expositionen im Organismus.

Empfindliche analytische Methoden werden entwickelt und eingesetzt, um Schadstoffgehalte in div. Medien (Luft, Wasser, Nahrung etc.) zu ermitteln und dann Rückschlüsse auf äußere Belastungen zu ziehen oder auch um Grenzwerte für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz zu überwachen. Zur Ermittlung der *inneren* Exposition können prinzipiell zwei Wege beschritten werden: *i*) physiologisch basierte toxikokinetische Modellierungen (PBTK, s.o. 5.4) und/oder *ii*) Substanz-spezifische Analysen in biologischen Proben (Blut, Urin) im Rahmen eines Human-Biomonitoring (HBM). Beide Herangehensweisen ergänzen sich; sie erfordern spezielle Expertise, die derzeit in Deutschland nur an wenigen Einrichtungen vorliegt. Dabei ist die Bedeutung von PBTK und HBM für wissenschaftlich fundierte Risikobewertungen unstrittig und spielt auf internationaler Ebene eine immer stärkere Rolle.

HBM-Studien erfassen reale Expositionen (aus allen Quellen, *aggregate exposure*) in Bevölkerungsgruppen bzw. einzelnen Personen, wobei individuelle Faktoren wie Aufnahme, Metabolisierung und Exkretion in die Befunde eingehen. Das HBM ist daher eine wichtige Ergänzung zu der Abschätzung der äußeren Exposition. HBM-Studien mit entsprechendem Design können zudem zeitliche Trends für Schadstoffbelastungen bzw. die Exposition bestimmter Sub-Populationen aufdecken. Neue Methodenentwicklungen zur simultanen Analyse von Substanzgruppen (z.B. Mykotoxine, Phthalate, Konservierungsmittel) erlauben künftig auch eine bessere Erfassung kombinierter Expositionen (s.o. 4.2.3 Substanzgemische).

Die Möglichkeit einer verbesserten Expositionsermittlung durch HBM bringt aber auch neue Herausforderungen der Interpretation und Kommunikation mit sich, da der mit hochsensitiven Methoden erhobene Nachweis zum Vorkommen einer Substanz oder ihres Metaboliten noch keinen Nachweis einer Gefährdung darstellt. Erforderlich für den wissenschaftlich fundierten Umgang mit Biomonitoring-Daten ist deshalb ihre Interpretation unter Heranziehung von Daten zur Dosis-Konzentrations- und Wirkungsbeziehungen aus Tierversuchen und der Ermittlung der zugehörigen, ggf. über kinetische Modellierung ermittelten relevanten kinetischen Endpunkte.

6.3 Sensible Bevölkerungsgruppen/Individuen

Ob von einer Exposition durch Chemikalien gesundheitliche Risiken im Einzelfall oder in der Gesamtpopulation ausgehen, ist anhand von Daten zu adversen Wirkungen und ihren Dosis-Wirkungsbeziehungen mit Ermittlung einer Dosis ohne adversen Effekt einerseits und der Höhe der Exposition andererseits zu bewerten. Es ist nachvollziehbar, dass die Höhe der Exposition bei verschiedenen Personen variieren kann. Neugeborene und Säuglinge nehmen (bezogen auf ihr Körpergewicht) mehr Nahrung auf als Erwachsene – bei der Bewertung von Nahrungsmittelkontaminanten ein wichtiger Aspekt. Sie haben, verglichen mit älteren Kindern und Erwachsenen, ein größeres Verhältnis von Körperoberfläche zu Körpermasse, woraus eine höhere dermale Aufnahme pro kg KG resultieren kann. Zusätzlich ist die Ausscheidung von Fremdstoffen aufgrund physiologischer Bedingungen verzögert, was bei gleicher externer Dosis zu höheren internen Konzentrationen („interne Exposition“) als bei Erwachsenen führen kann. Diese Faktoren führen dazu, dass diese Gruppe in der Bevölkerung als sensible Subgruppe angesehen wird. Für diese Aspekte sind Möglichkeiten vorhanden, die Dosen, die als unbedenklich anzusehen sind, entsprechend zu verändern. Schwieriger in Bewertung und Umgang sind eine potentiell höhere Empfindlichkeit eines toxikologischen Zielorgans im heranreifenden Organismus und eine Beeinträchtigung in der Organentwicklung mit möglichen irreversiblen Folgen im späteren Leben. Besonderes Augenmerk richtet sich daher auf Chemikalieneinwirkungen in prä- und postnatalen Entwicklungsstadien (*critical windows of exposure*),

insbesondere bei der Risikobewertung endokrin aktiver Substanzen. Hier fehlen bislang akzeptierte und für den Menschen aussagekräftige Testmethoden für wesentliche Funktionen wie Immunkompetenz, intellektuelle Entwicklung und seelische Entwicklung.

Es gibt bislang noch keinen Konsens darüber, ob auch Gruppen mit einem hohen Lebensalter bei der Risikobewertung gesondert betrachtet werden müssen. Bei der Bewertung der Exposition über Lebensmittel werden jedoch bereits für die Altersgruppen ‚the elderly‘ (>65 Jahre) und gelegentlich ‚the very elderly‘ (> 80 Jahre) gesonderte Expositionswerte ermittelt.

Genetische Polymorphismen bei Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen und/oder Transportproteinen bei Individuen und Bevölkerungsgruppen sind bereits seit längerem als toxikokinetische Ursache für eine höhere Empfindlichkeit gegen bestimmte Arzneimittel oder Chemikalien bekannt. Auch hierfür wurden konventionelle Verfahren etabliert, mit Hilfe derer bei der Bewertung toxischer Stoffe und einer Ableitung „sicherer“ Dosen/Expositionen diesem Tatbestand Rechnung getragen werden kann, die jedoch überkonservative Abschätzungen ergeben. Eine verbesserte statistische Modellierung kann hier zu einer realistischeren Einschätzung führen. Genetischen Polymorphismen von Genen z.B. variable DNA-Reparaturgene, die den Effekt eines Fremdstoffes direkt beeinflussen, sind ebenso bekannt, wie aber diese Kenntnis quantitativ umgesetzt werden kann, bedarf weiterer konzeptioneller Arbeiten.

6.4. Abgrenzung zwischen *adaptiven* und *adversen* Veränderungen

Die toxikologische Risikobewertung ist kein starres Prozedere, sondern greift aktuelle wissenschaftliche Entwicklungen und konzeptionelle Fragen auf. Eine in Verbindung mit neuen Methoden der Charakterisierung von Substanzwirkungen (s.o. 5.1 und 5.3, *adverse outcome pathways*) anstehende Herausforderung wird die Abgrenzung zwischen adaptiven und adversen (nicht-adaptiven) Veränderungen sein. Im Abschnitt 5.3 wurde hierzu bereits ausgeführt. Eine zuverlässige Beurteilung wird auch in Zukunft noch umfassende Grundlagenforschung erfordern. Hintergrund ist, dass auch harmlose Einflüsse, zum Beispiel Nahrungsaufnahme oder

Wechsel der Kulturmedien, zu rein adaptiven Antworten in ‚omics‘ Studien führen, die jedoch denen der Deregulierung nahekommen.

7. Der Status der Toxikologie in Deutschland – Vergleich zu 1975 und 2000

7.1 Die Gesellschaft für Toxikologie (GT e.V.)

Gesellschaftsstruktur, Mitglieder und Aufgaben

Zum Zeitpunkt der Abfassung der ersten Denkschrift 1975 existierte noch keine deutsche Gesellschaft für Toxikologie. Toxikologen waren Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie, die 1996 in „Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie“ (DGPT e.V.) mit einer Sektion Toxikologie umbenannt wurde.

2007/2008 wurde aus der Sektion Toxikologie der DGPT eine selbständige wissenschaftliche Gesellschaft, die Gesellschaft für Toxikologie (GT e.V.), welche die Belange des Fachs nach innen und außen vertritt. Im Jahr 2000 lag die Anzahl der Mitglieder der damaligen Sektion Toxikologie bei 850 Mitgliedern (Zahlen aus 1975 sind nicht bekannt). 2008 hatte die GT etwa 1000 Mitglieder, von denen 40% in der Industrie, 27% im akademischen Bereich und knapp 10% in Behörden arbeiteten. Von dem restlichen Viertel war der Arbeitsplatz nicht bekannt.

2014 betrug die Mitgliederzahl 1222, von denen nur noch 17% im akademischen Bereich tätig sind, während weiterhin 40% in der Industrie, und ein etwas höherer Anteil als 2000 in staatlichen Einrichtungen (Behörden) arbeiten. Von den restlichen 30% ist der Arbeitsplatz nicht bekannt. Der Rückgang der Anzahl der Mitglieder an den Universitäten um rund 25% (in absoluten Zahlen) während nur sechs Jahren spiegelt die Reduktion von Stellen an den Hochschulen in diesem Zeitraum wieder (siehe auch Anhang 1)

Die GT gehört weltweit zu den fünf toxikologischen Gesellschaften mit den höchsten Mitgliedszahlen, (Gruppe der ‚big five‘), und sie trägt im europäischen (EUROTOX) und internationalen (IUTOX) Verband wesentlich zur Gestaltung des Faches bei.

Die GT e.V. wird von einem Vorstand geleitet, bestehend aus fünf Mitgliedern (2 aus Universitäten, 1 aus einer staatlichen Institution, 1 aus der Industrie und 1 aus einer außeruniversitären Forschungseinrichtung). Sie hat drei Kommissionen (Weiterbildungskommission, Programmkommission, Beratungskommission) und mehrere Arbeitskreise (Fremdstoffmetabolismus und Kinetik, Immuntoxizität, Kanzerogenese, 3R Praxis/Alternativmethoden, Regulatorische Toxikologie). Insgesamt sind etwa 80 Mitglieder in den Kommissionen und Arbeitskreisen der GT tätig.

Die GT bildet zusammen mit der Gesellschaft für Pharmakologie und der Gesellschaft für Klinische Pharmakologie die Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT e.V.) und organisiert eine gemeinsame Jahrestagung, auf der traditionell neben dem wissenschaftlichen Programm auch Weiterbildung angeboten wird. Das wissenschaftliche Programm hat sich von Jahr zu Jahr ausgeweitet und besteht aus Symposien mit eingeladenen Vorträgen sowie Beiträgen in Form von Kurzvorträgen und Postern, die erst nach Begutachtung akzeptiert werden.

Die Gesellschaft für Toxikologie organisiert ein Weiterbildungsprogramm, das bereits in der Denkschrift 1975 konzipiert worden war und das durch die Weiterbildungskommission betreut wird (s.7.6.1). Die Beratungskommission der Gesellschaft fertigt gemeinsame Positionspapiere zu aktuellen toxikologischen Themen und veröffentlicht diese in international renommierten Fachzeitschriften. Publizistische Aktivitäten werden auch von einigen der Arbeitskreise unternommen. Manche der Positionspapiere werden auf der Website der Gesellschaft veröffentlicht.

Die Gesellschaft hat ethische Grundsätze allgemeiner Art und Grundsätze, die bei der Forschung zu beachten sind, veröffentlicht; die Mitglieder haben diese Grundsätze verabschiedet und sich zu ihrer Einhaltung verpflichtet. Ferner ist ein Kodex für das Verhalten von Mitgliedern, die in

Beratungsgremien tätig sind, erarbeitet und veröffentlicht worden (<http://www.toxikologie.de/toxikologie/mitglied-in-der-gt.html>).

7.2 Hochschulen und öffentlich geförderte Forschungseinrichtungen

Universitäten sind die klassischen Orte für „Neugier-getriebene“ wissenschaftliche Forschung; allein die Tatsache, dass eine Fragestellung für einen Wissenschaftler interessant erscheint, genügt als Begründung für deren Erforschung, die selbstverständlich nach den anerkannten Regeln des wissenschaftlichen Vorgehens zu erfolgen hat und deren Ergebnisse zu veröffentlichen sind. Die Veröffentlichung schafft die Grundlage für die Bestätigung oder auch Nicht-Bestätigung der Ergebnisse durch andere Wissenschaftler auf der ganzen Welt und für Konkurrenz zwischen Arbeitsgruppen, was die Forschung an der gegebenen Thematik weiter vorantreibt. Dank dieser Unabhängigkeit und Kompetition in der Forschung genießen (unabhängig bestätigte) Forschungsergebnisse eine hohe Glaubwürdigkeit. Zweitens sind Universitäten auch – wie der lateinische Name „*universitas litterarum*“ (Gesamtheit der Wissenschaften) schon sagt - der genuine Ort für interdisziplinäre Kommunikation und Kooperation. Dementsprechend sind Universitäten klassische Ort für die Weitergabe des Wissens gemäß aktuellstem Stand an die nachwachsende Generation, und dies auf höchstem Qualitätsniveau. Diese Charakteristika machen die Universitäten zu einem idealen Standort für die Toxikologie: (1) Die Unabhängigkeit bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Forschung und hohe Glaubwürdigkeit der (unabhängig bestätigten) Ergebnisse sind für die Akzeptanz ebendieser Ergebnisse essenziell. Andererseits ist eine hohe Akzeptanz erforderlich, da die daraus resultierenden staatlichen Eingriffe, die über die Regulatorische Toxikologie vermittelt werden, einschneidend sein können. (2) Eine hohe Interdisziplinarität ist für dieses anwendungsorientierte, „translationale“ Fach ebenfalls von ausschlaggebender Bedeutung, da sich die wissenschaftlichen Ansätze und die Methodik aus der zahlreicher anderer Grundlagendisziplinen speist und die toxikologische Methodik sich laufend fortentwickeln muss. (3) Die toxikologische Grundlagenforschung wie auch die Regulatorische Toxikologie haben einen nachhaltig hohen Personalbedarf. Dieser Bedarf an qualifizierten Nachwuchskräften kann

letztlich nur durch den einschlägig auf höchstem Niveau ausgebildeten akademischen Nachwuchs an Universitäten gedeckt werden. Die Erfahrung zeigt, dass das Interesse bei den (naturwissenschaftlichen) Studierenden an der Toxikologie sehr groß ist.

Aus historischen Gründen ist an Universitäten in Deutschland die Toxikologie, ebenso wie die Pharmakologie, überwiegend in medizinischen und pharmazeutischen Fakultäten angesiedelt. Man spricht ja auch vom Doppelfach „Pharmakologie & Toxikologie“. Dies war dem damaligen Primat der klinischen Toxikologie, d.h. der Erforschung, Diagnostik und Behandlung von toxischen Akutwirkungen beim Menschen geschuldet. Doch schon lange haben sich die Forschungsprioritäten innerhalb der Toxikologie immer mehr vom akut erkrankten Patienten wegverschoben hin zu Fragen der chronischen Toxizität, verfeinerter chemischer und molekularbiologischer Analytik, Forschung an *in vivo* und *in vitro* Modellsystemen etc., was dazu beigetragen hat, dass in medizinischen Fakultäten der Stellenwert toxikologischer Forschung häufig als geringer eingestuft wurde als derjenige der pharmakologischen Forschung. Diese über Jahrzehnte ablaufende Entwicklung hat dann dazu beigetragen, dass sich gerade in Zeiten knappen Geldes medizinische Fakultäten häufig zur Umwidmung freigewordener toxikologischer Professuren entschieden und damit der Toxikologie die materielle Grundlage für ihre weitere Entfaltung beschnitten haben. Selbstverständlich hat diese Stellensituation im akademischen Bereich auch sehr negative Rückwirkungen auf die Entscheidung vieler Studierender, bei denen – wie erwähnt – ein prinzipiell großes Interesse an der Toxikologie vorliegt, ihre weitere Karriere in diesem Fach zu planen.

In vielen anderen Ländern, z.B. in den angelsächsischen, ist die Situation eine andere. Dort sind toxikologische Arbeitsgruppen sehr oft in naturwissenschaftlichen Fachbereichen verortet und stehen nicht unter dem Rechtfertigungsdruck, etwas für die Patientenversorgung Relevantes beitragen zu müssen. Auch in Deutschland gibt es einige toxikologische Professuren außerhalb medizinischer Fakultäten (siehe Anhang 1 b), die von ihrer Einbindung in naturwissenschaftliche Fakultäten stark profitieren.

Aus dem Vergleich der Angaben der DFG-Denkschrift 2000 mit dem heutigen Status wird erkennbar (Anhang 1 a), dass sieben toxikologische Institute an medizinischen und veterinärmedizinischen Fakultäten geschlossen wurden und eine Herabstufung zur Abteilung erfolgte. Damit verfügt die Mehrzahl der medizinischen Fakultäten nicht mehr über ein toxikologisches Institut. Dieser Verlust kann nicht aufgewogen werden durch eine Zahl von Einrichtungen an anderen Fakultäten. Deren Einrichtung wird von der GT grundsätzlich begrüßt, da in der Regel in solchen Einrichtungen spezielle Ausschnitte des Fachs bearbeitet werden. Es fehlt aber an toxikologischen Instituten, die in mehreren Abteilungen das Fach in seinen unterschiedlichen Facetten vertreten. Mit anderen Worten: dem Abbau von toxikologischen Instituten an der medizinischen Fakultät muss durch den Aufbau toxikologischer Institute in einer anderen Fakultät begegnet werden. Fachlich ist dies damit begründet, dass die Toxikologie heute Themen angeht, die weit über die therapeutischen und präventiven Medizin hinausgehen. Die Expertise, die die Toxikologie braucht, umfasst selbstverständlich die medizinische, geht aber heute weit darüber hinaus.

7.3 Staatliche Institutionen und Öffentliche Verwaltungen

Toxikologen der öffentlichen Verwaltung arbeiten vornehmlich in Obersten und Oberen Behörden des Bundes und der Länder. Diese sind schwerpunktmäßig Fachbehörden, die sich mit Fragestellungen des Gesundheits- und Umweltschutzes, der Arbeitssicherheit, der Lebensmittelsicherheit und des Verbraucherschutzes beschäftigen. Toxikologische Expertise muss naturgemäß in den neun Giftinformationszentren der Länder (GIZ) vorgehalten werden. GIZ sind teilweise an den Universitäten angesiedelt, werden aber als Informationsdienste für die Bevölkerung überwiegend aus anderen Ressorts als den Wissenschaftsministerien finanziert.

Die Bewertung toxikologischer Risiken und die Risikokommunikation sind wesentliche Themen der Oberen Fachbehörden wie dem Umweltbundesamt (UBA), der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) und dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), allesamt Einrichtungen des Bundes. Diese Fachbehörden identifizieren und bewerten mögliche Risiken, die von Lebensmitteln, Stoffen und Produkten

ausgehen können, und informieren hierüber. Die Arbeit ist durch einen wissenschaftlichen und eigenforschungsgestützten Ansatz der Risikobewertung gekennzeichnet. Die dann für das *Risikomanagement* (Massnahmen und Regelungen) verantwortlichen Behörden des Bundes und der Länder können auf gesundheitlichen Bewertungen und ausgearbeiteten Optionen zum Handeln zurückgreifen. Diejenigen Bundesländer, die über keine eigenen Fachbehörden verfügen oder ihre Fachbehörden im nachgeordneten Bereich im Zuge von Verwaltungsreformen aufgelöst haben, sind in hohem Maße hierauf angewiesen. Das gilt ebenso für Bundesländer, die in ihren Fachverwaltungen selbst nur vereinzelt ausgebildete Toxikologen beschäftigen.

Eine wichtige Aufgabe der Toxikologen in Landesbehörden ist die Beratung nach neuestem wissenschaftlichen Stand der Toxikologie der für die Umsetzung gesetzlicher Regelungen, Verordnungen, Richtlinien usw. verantwortlichen Unteren Gesundheits-, Arbeitsschutz- und Umweltbehörden der Landkreise sowie ggf. der Mittelinstanzen (Bezirksregierungen usw.). Sie empfehlen angemessene und geeignete Maßnahmen zum Schutz der menschlichen Gesundheit und der Umwelt, die sich von der Vorsorge bis zur Gefahrenabwehr bewegen können. Toxikologen der Landesbehörden führen – bei fehlenden konkreten Regelungen/rechtsverbindlichen Vorgaben zu Bewertungsmaßstäben – selbständige Beurteilungen des Gefährdungspotentials eines Stoffs sowie des gesundheitlichen Risikos durch. Die Risikokommunikation der Toxikologen in Landesbehörden erfolgt sehr häufig anlassbezogen mit lokal Betroffenen oder (über)regional vernetzten Akteuren (Bürgerinitiativen und anderen).. Die Risikokommunikation vor Ort ist anspruchsvoll und findet häufig in einem schwierigen Umfeld statt: Sofern betroffen, äußert die Allgemeinbevölkerung entweder diffuse Ängste, sucht einfache Erklärungen oder übt grundsätzliche Kritik auch gegenüber wissenschaftlichen Sachverhalten, die durch Daten gut belegt sind.

Toxikologen in Behörden greifen nicht nur auf das etablierte toxikologische Wissen zurück, sondern sind vor dem Hintergrund neu identifizierter stofflicher Gefährdungspotentiale Partner in der Diskussion für die

Entwicklung adäquater Prüfverfahren/-strategien (aktuell: Prüfung gesundheitlicher Risiken von Nanomaterialien, Bewertung von Bioaerosolen, tierversuchsfreie Ersatzmethoden). Sie tun dies, um auf Grundlage neuartiger Sicherheitsprüfungen gesetzliche Vorgaben problemgerecht formulieren zu können. Toxikologen aus beiden Ebenen, der des Bundes und der der Länder, sind intensiv in den Wissenstransfer aus der Wissenschaft in die Politik in Form der Politikberatung eingebunden.

Es ist unumstritten, dass es in den Fachbehörden von Bund und Ländern generell des qualifizierten Sachverstands zur Umsetzung von Erkenntnissen der Regulatorischen Toxikologie bedarf, um der Komplexität der angestiegenen gesetzlichen Regelungsdichte und –tiefe fachlich adäquat entsprechen zu können. Eine Qualifikation, wie sie durch die Tätigkeit in toxikologisch ausgerichteten Instituten, insbesondere aber durch den Abschluss als „Fachtoxikologe/Fachtoxikologin DGPT“ oder die Gebietsbezeichnung „Arzt/Fachtierarzt für Pharmakologie und Toxikologie“ erworben werden kann, wird von den Behörden als Nachweis einer besonderen Qualifikation für toxikologische Fragestellungen gefordert und anerkannt. Erkennbar ist, dass die Zahl qualifizierter Toxikologen in den Verwaltungen der Länder ruhestandsbedingt innerhalb der nächsten 5-10 Jahren stark abnehmen wird, weil Neueinstellungen offenbar nicht mehr in dem Umfang erfolgen, wie es noch Ende der 80iger/Anfang der 90iger Jahre der Fall war.

Auf der politischen Agenda stehen heute offenbar andere Prioritäten, als es bis vor einigen Jahren der Umwelt- und Gesundheitsschutz mit mittlerweile deutlich erkennbaren positiven Auswirkungen war. Der notwendige gesellschaftliche Diskurs über neue Technologien und ggf. mit ihnen verknüpften Risiken wird hier in Zukunft mehr Aktivitäten verlangen, wenn vermieden werden soll, dass unglückliche Entwicklungen eintreten oder die Bevölkerung durch fehlerhafte Informationen verunsichert werden.

7.4 Einrichtungen der pharmazeutischen und chemischen Industrie

Für die forschende pharmazeutische und chemische Industrie hat die Toxikologie eine wesentliche Schlüsselfunktion. Das primäre Ziel

toxikologischer Bewertungen aus Sicht des in der Industrie tätigen Toxikologen besteht darin, mögliche Risiken für Mensch, Tier und Umwelt, die sich aus der Anwendung der verschiedenen Produkte ergeben können, vorherzusagen und Möglichkeiten aufzuzeigen, diese zu minimieren. Die Rolle der Toxikologie hat sich dabei in den vergangenen Jahren stark geändert. Während in der Vergangenheit standardisierte Programme, die nach einem genau vorgegebenen Muster durchgeführt wurden, im Vordergrund standen, werden heute insbesondere in der Arzneimittelforschung und -entwicklung flexible und auf die spezifischen Bedürfnisse der Substanzen bzw. Wirkmechanismen zugeschnittene präklinische Teststrategien verfolgt. Das regulatorische Umfeld unterstützt und fördert diese Vorgehensweisen.

Für die chemische Industrie besitzt die Toxikologie ebenfalls eine Schlüsselfunktion. Wesentliche Aspekte sind die Bewertung der Gefährdung und die Ableitung von Referenzwerten für die sichere Verwendung (Verbraucherschutz) ebenso wie für den sicheren Umgang bei der Herstellung (Arbeitsschutz) von Chemikalien. Der Umgang mit und die Anwendung von chemischen Stoffen wird von der Öffentlichkeit zunehmend kritisch wahrgenommen. Der Fokus liegt mittlerweile fast ausschließlich auf der Betrachtung der Risiken. Umso wichtiger wird die fundierte wissenschaftliche Bewertung und Einordnung der Gefährdungen und Risiken von Chemikalien auf der Grundlage neuester Erkenntnisse und modernster Technologien. Dies ist nur möglich mit einer starken Toxikologie.

7.5 Beratung von nationalen und internationalen staatlichen/regulatorischen Gremien

Bereits 1975 waren Toxikologen in die Beratung staatlicher Einrichtungen, zumeist auf nationaler Ebene eingebunden. Rund 110 Mitglieder der Gesellschaft stellen in nationalen und internationalen Ausschüssen ihren toxikologischen Sachverstand zur Verfügung. Bei den Ausschüssen handelt es sich um Ausschüsse aus dem Geschäftsbereich eines Ministeriums oder eines der EU-Direktorate (siehe Anhang 2).

Die Mitwirkung in diesen Gremien erfolgt ehrenamtlich. Viele nationale und europäische Einrichtungen lassen sich auf diese Weise mit hoher toxikologischer Fachkompetenz beraten und könnten ohne diese ihre Aufgabe nicht erfüllen. Hunderte Bewertungen, Grenzwertableitungen am Arbeitsplatz, in der Innenraumluft, Außenluft, und Daten zum Humanbiomonitoring, Grenzwertableitungen für Zusatzstoffe in Lebensmitteln, Lebensmittelverpackungen, Kosmetika und Spielzeug hängen von der Mitwirkung unabhängiger toxikologischer Experten ab. In erster Linie bringt diese Mitwirkung einen Gewinn im Bereich von Gesundheits- und Umweltschutz; es sollte aber auch bedacht werden, dass Regelungen und Standardsetzungen auch einen enormen Einfluss auf die Aktivitäten der Wirtschaft ausüben.

Die mittel- und langfristige Aufrechterhaltung dieser Expertise wird nur sichergestellt, wenn der toxikologisch qualifizierte Nachwuchs in ausreichendem Umfang Arbeitsplätze auch in akademischen Einrichtungen findet. Dass hier Sorgen berechtigt sind, wird offenkundig, wenn man die Altersstruktur der Experten betrachtet. Bereits jetzt ergeben sich Schwierigkeiten, die Plätze von ausscheidenden Experten nachzubeseetzen und in den nächsten 10 Jahren werden zwei Drittel der heute tätigen Experten älter als 65 Jahre alt sein, wie eine eigene aktuell erstellte Recherche ergab. Diese Zahlen unterstreichen den Bedarf, toxikologisch qualifizierte Wissenschaftler als unabhängige Experten in Hochschulen und anderen öffentlichen Einrichtungen auszubilden und ihnen an diesen Einrichtungen eine langfristige Perspektive zu ermöglichen.

7.6 Ausbildung im Fach Toxikologie

Ziel der Ausbildung im Fach Toxikologie muss es sein, die Grundlagen und Wechselwirkungen zwischen chemischen Stoffen und Lebewesen sowie die molekularen Mechanismen der gesundheitsschädlichen Wirkungen von Stoffen zu vermitteln. Diese Kenntnisse sollen dazu befähigen, Forschung im Fach Toxikologie zu betreiben, sein Wissen weiterzugeben sowie eine wissenschaftlich basierte Risikobewertung vorzunehmen bzw. schädliche Wirkungen von Stoffen vorherzusagen, so dass im Sinne einer Prävention ein höheres Maß an Sicherheit für Mensch und Umwelt erreicht wird.

Bis zum Jahr 1975 bestand für Naturwissenschaftler in Deutschland keine Möglichkeit, Qualifikationen im Fach Toxikologie zu erlangen. 2015 befinden sich etwa 250 junge Wissenschaftler/innen in qualifizierenden Aus- und Weiterbildungsprogrammen; davon der größte Teil im Weiterbildungsprogramm der GT.

7.6.1 Weiterbildungsprogramm der GT

Zur Qualifizierung von Nachwuchswissenschaftlern im Fach Toxikologie wurde, da kein universitäres Curriculum existierte, entsprechend der Denkschrift der DFG 1975, im Jahr 1979 das Weiterbildungsprogramm „Fachtoxikologe/Fachtoxikologin DGPT“ in Analogie zur Weiterbildung zur Facharzt-/Fachtierarztweiterbildung etabliert. Ziel des Programms ist die Vermittlung von toxikologischen Kenntnissen und Fertigkeiten entsprechend den durch die Sektion Toxikologie erarbeiteten Weiterbildungsrichtlinien.

Das Curriculum dieses Weiterbildungsprogramms wird berufsbegleitend absolviert. Der Erwerb von grundlegenden (13 Teilgebiete), vertieften (2 Teilgebiete) oder umfassenden (1 Teilgebiet) Kenntnissen in den Curriculumsthemen, die absolvierte fünfjährige Weiterbildungszeit an einer anerkannten Weiterbildungsstätte und drei selbständige Leistungen im Feld (Publikationen oder komplexe Stoffdossiers) sind die Zulassungsvoraussetzungen für das abschließende Fachgespräch und bei Erfolg die Zertifizierung als "Fachtoxikologe/Fachtoxikologin DGPT". Das Programm wurde ständig weiterentwickelt. Seit Kurzem sind Kurse zur Risikobewertung und zur Expositionsbewertung im Programm integriert; die Teilnehmer werden durch den erfolgreichen Besuch dieser Kurse qualifiziert, die Anforderungen für den Erwerb der auf europäischer Ebene in den nächsten Jahren erwarteten Qualifikation „Risk Assessor“ zu erfüllen.

Die DGPT-Weiterbildung kann aufbauend auf den Abschlüssen in den Masterstudiengängen absolviert werden. Kenntnisse in Curriculumsthemen, die in anderen Weiterbildungsmaßnahmen erfolgreich erworben wurden, können für die DGPT-Weiterbildung als gleichwertig akzeptiert werden.

Insgesamt unterrichten rund 250 Dozenten, davon sind rund die Hälfte Mitglieder der Gesellschaft.

Das Zertifikat „Fachtoxikologe/Fachtoxikologin DGPT“ wird von der Europäischen Toxikologenvereinigung EUROTOX als Qualifikation für die Bezeichnung „European Registered Toxicologist (ERT)“ anerkannt. Diese qualifizierende Bezeichnung ist für Einstellung und Aufstieg in Industrie und Behörden von großer Bedeutung.

Das Weiterbildungsprogramm wird von knapp 200 Personen genutzt; nicht alle von ihnen streben den Abschluss an. Ein Teil der die Weiterbildungskurse besuchenden Wissenschaftler/innen nimmt daran teil, um fachliche Lücken in einem oder mehreren Gebieten (z.B. Reproduktionstoxikologie, Ernährungstoxikologie) zu schließen.

Im Vergleich zu den in Deutschland vorhandenen Masterkursen (Berlin [25 Plätze], Düsseldorf [15], Kaiserslautern [15]) besucht eine größere Anzahl von jungen Wissenschaftler/innen das Weiterbildungsprogramm Fachtoxikologe/Fachtoxikologin.

Das Weiterbildungsprogramm zum Fachtoxikologen/in der GT ist ein Erfolg, der anhält, und wesentlich vom ehrenamtlichen Engagement der Mitglieder der Gesellschaft lebt.

7.6.2 Masterstudiengänge Toxikologie

Seit wenigen Jahren werden in Deutschland an drei Universitäten (Berlin, Düsseldorf, Kaiserslautern) Masterstudiengänge zur Weiterbildung im Fach Toxikologie angeboten. Voraussetzung für eine Bewerbung ist ein berufsqualifizierender Hochschulabschluss (Bachelor, Diplom, Staatsexamen) in einem naturwissenschaftlich ausgerichteten Studium, wie Chemie, Biochemie, Biologie, Biowissenschaften, Ernährungswissenschaft, Lebensmittelchemie, Pharmazie oder in den Fächern Medizin bzw. Veterinärmedizin.

7.6.3 Berufsbegleitendes Postgradualstudienprogramm: "Toxikologie und Umweltschutz", Universität Leipzig

Das Postgradualstudienprogramm "Toxikologie und Umweltschutz" mit Fernstudiencharakter richtet sich an Naturwissenschaftler (Biologen, Pharmazeuten, Chemiker und Biochemiker), Human- und Veterinärmediziner, Ökotoxikologen, Landwirte und Absolventen

adäquater Ingenieursfächer. Man kann in elf einwöchigen Intensivlehrgängen den Abschluss erwerben. Praktika, Ausstellungen und Exkursionen bereichern die Vermittlung eines breiten Wissens toxikologischer und ökologischer Kenntnisse. Zugangsvoraussetzung ist ein abgeschlossenes Hochschul- bzw. Fachhochschulstudium in den genannten Fächern.

7.6.4 SafeSciMET (European Modular Education and Training Programme in Safety Sciences for Medicines)

SafeSciMET ist ein Europäisches Weiterbildungsprogramm, das mit dem Erwerb der Bezeichnung "MSc of Advanced Safety Sciences and CPD" abgeschlossen werden kann. Derzeit werden 20 Basiskurse mit einheitlichem Format angeboten. Mit jedem Kurs werden 3 Leistungspunkte erworben (Gesamt: 60 ECTS).

Die Kurse bestehen aus einer Woche Weiterbildung an einem Institut aus einer Universität oder der Industrie und einer anschließenden einwöchigen Selbststudienzeit bzw. e-learning. Das Programm kann in zwei bis fünf Jahren absolviert werden. Falls kein Masterabschluss angestrebt wird, können auch einzelne Kurse absolviert werden. Neben den Basiskursen können Zusatzkurse belegt werden.

8. Perspektiven der Toxikologie in Deutschland

Die Toxikologie hat eine im übergeordneten Sinne zu sehende Aufgabe im Gesundheits- und Umweltschutz, die nur wahrgenommen werden kann, wenn sie entsprechend institutionell unterstützt wird.

In der Zukunft sollte es eine übergeordnete Aufgabe der Toxikologie werden, toxikologische Fragen zu adressieren, die in dem stattfindenden Verlust an Erd-Ressourcen begründet sind: Plastikteilchen im Meer, anwendungsbedingte Veränderung der Zusammensetzung der Böden, Beteiligung von Pestiziden beim Rückgang von Nutzinsekten, anthropogene atmosphärische Veränderungen. Toxikologen werden auch gebraucht, um neue Technologien sicher beherrschen zu können.

Die Anforderungen an die Disziplin Toxikologie sind hoch. Benötigt werden exzellente Wissenschaftler, die neben dem Wissen über das eigene Fachgebiet den ganzheitlichen Blick haben. Translationalen Ansätze lassen sich nur in einem Verbundsystem umsetzen, in dem die verschiedenen Fachfunktionen mit einem interdisziplinären Verständnis und mit einer gemeinsamen Zielsetzung zusammenarbeiten. Die Industrie braucht dafür die Unterstützung der Universitäten, nicht nur bei der Ausbildung von Toxikologen, die in den vergangenen Jahren an der Universität sträflich vernachlässigt worden ist, sondern auch bei der Bearbeitung gemeinsamer Fragestellungen. Neue Technologien, die das Potenzial haben, die Sicherheitsabschätzung zu verbessern, können nur im Verbundsystem Akademie/Universität – Regulation/ Zulassungsbehörden – Industrie vorgeschlagen, erprobt und etabliert werden. Auch der Übergang zu immer weniger Tierversuchen mit der Vision, vielleicht einmal ganz darauf verzichten zu können, lässt sich nur auf der Grundlage eines erstklassigen toxikologischen Expertenwissens vollziehen. Die Toxikologie bringt sich aktiv und mit einer eigenen Position in diese Diskussion ein.

Der risikoabschätzende Toxikologe muss in der Lage sein, experimentelle Ergebnisse zu beurteilen. Dies erfordert detailliertes Wissen über Methoden, mögliche methodische Fehler und korrekte Interpretation von Daten. Deswegen muss ein Toxikologe über eigene experimentelle

Erfahrungen im biomedizinischen und/oder analytischen Bereich verfügen. Ausbildungseinrichtungen müssen entsprechend ausgestattet sein.

Die Toxikologie ist eine translationale Wissenschaft par excellence. Ihr wissenschaftliches Spektrum wie auch ihr Anwendungsspektrum geht weit über die Medizin hinaus. Es ist daher sinnvoll, über die strukturelle Einbindung der Forschung und Ausbildung an den Universitäten nachzudenken und sich neu zu orientieren.

Ein hohes Niveau toxikologischer Grundlagenforschung stellt sicher, dass bei Auftreten neuartiger Schwierigkeiten bei der Entwicklung von Medikamenten, Chemikalien und Materialien eine grundlegende Bewertung möglich ist und Handlungsanleitungen abgeleitet werden können. Selbstverständlich ist es im Sinne einer „Nachhaltigkeit“ wünschenswert, dass toxikologische Grundlagenforschung die Spitze technologischer Entwicklungen unmittelbar begleitet, wie dies etwa bei der ‚Nanorevolution‘ in den letzten 15 Jahren praktiziert wurde. Toxikologische Grundlagenforschung sollte möglichst alle humanrelevanten Stoffe, Mechanismen und Techniken umfassen.

In den letzten Jahren wurde kontrovers diskutiert, wie endokrin wirksame Substanzen regulatorisch gewürdigt werden sollen. Diese Kontroverse erreichte ihren bisherigen Höhepunkt durch einen EU-Gesetzesentwurf, welcher diese Substanzen unter der *a priori* Annahme regulieren wollte, dass keine Schwellen existieren, also auch kleinste Expositionen noch schädlich sein können. Dieser EU-Gesetzesentwurf führte zu erheblicher Kritik von Seiten zahlreicher Wissenschaftler. Denn sowohl Hormone, als auch endokrin wirksame Substanzen, interagieren mit Rezeptoren nach Gesetzmäßigkeiten, die quantitativ erfasst werden können. Daher sollten solche Konzentrationsbereiche identifizierbar sein, welche unterhalb einer rezeptorvermittelten schädigenden Wirkung liegen. Der Stellenwert der Grundlagenforschung ist auch von daher nicht hoch genug einzuschätzen, als dass sie durchaus vor dem Aufkommen von Interessenskonflikten stattfinden kann und eine Balance ermöglicht zwischen „*precautionary principle*“ und „*panic paralysis*“.

Letztlich bleibt es eine gesellschaftliche und somit politische Entscheidung, ob zugunsten kurzfristiger Einsparungen auf toxikologische Forschung

verzichtet und somit das Risiko von vermeidbaren Schäden bei Mensch und Umwelt in Kauf genommen wird, oder ob ein hoher Stand toxikologischer Forschung als Grundlage unserer Gesellschaft akzeptiert und gefördert wird. In einem Land wie Deutschland, in dem die Chemie- und Pharmaindustrie einen beträchtlichen Teil unseres Bruttoinlandsproduktes erarbeitet (vergleichbar der Autoindustrie) und in dem andererseits auch zahlreiche Produkte ihren Weg in den Weltmarkt finden, liegt es auch in der Verantwortung des Staates, dass der Sicherheit von Chemie- und Pharmaprodukten ein hoher Stellenwert eingeräumt wird. Die Unterstützung der Toxikologie als Wissenschafts- und Ausbildungsbereich, der sich genau um diese Sicherheit kümmert, kann deshalb nicht groß genug sein.

Aus Sicht der Industrie lässt sich feststellen, dass die forschende pharmazeutische Industrie in Deutschland dabei ist, den Anschluss an die Weltspitze herzustellen – die chemische Industrie gehört ohnehin zum Kreis der Marktführer – und dafür wird eine starke Toxikologie benötigt. Verloren gegangenes Terrain in Wissenschaft und Lehre muss zurückgewonnen werden. Das Potenzial ist in Deutschland vorhanden, aber es muss auch gefördert und genutzt werden.

Handlungsbedarf: Die GT sieht mit Sorge die Entwicklung an den Universitäten und Hochschulen, die zu einem Verlust an Einrichtungen, Verkleinerung vorhandener Einrichtungen, und damit einer Verringerung von Lehr- und Forschungskapazität geführt hat (siehe Anhang 1). Wir sind der Überzeugung, dass hier dringend gegengesteuert werden muss. Bund und Länder müssen dafür Sorge tragen, dass die in den vergangenen Jahren durch die Schließung oder Herunterstufung von Instituten verloren gegangenen Stellen wieder geschaffen werden. Hier ist ohne Zeitverzug zu handeln, wie aus Anhang 1 überdeutlich hervorgeht. Die Größenordnung der unmittelbar erforderliche Stellen in der akademischen Forschung liegt bei 40-60 Stellen, vergleichbar mit der bereits 1975 ausgesprochenen Forderung. Es ist zu überlegen, ob die bisherige Anbindung der toxikologischen Hochschulinstitute überwiegend an medizinische Fakultäten ergänzt werden sollte durch eine Anbindung an andere

Fakultäten. Dieses Vorgehen kann die Möglichkeiten für toxikologische Institute erweitern, wie bereits an einigen Stellen geschehen (z.B. Lebensmitteltoxikologie, Chemie, Lebenswissenschaften). Toxikologische Institute könnten somit je nach Schwerpunkt einer Universität z.B. im Bereich der Chemie, der Pharmazie, der Biologie und an einer technischen Universität bei der Materialentwicklung eingerichtet werden.

Die GT ist davon überzeugt, dass jede Universität über eine toxikologische Forschungseinheit (Institut, Lehrstuhl, planmäßige Professur) verfügen sollte und wiederholt die bereits vor 40 Jahren aufgestellten Forderungen. Wir erinnern hier an die Verantwortung für die Gesundheit der Bevölkerung und auch für die wirtschaftliche Entwicklung, die unter anderem bei den Ministerien der Länder liegt, die an diesen Stellen die Notwendigkeit des Faches Toxikologie unzureichend wahrgenommen und ihren Erhalt zu wenig gefordert und unterstützt haben.

Die GT ist weiterhin davon überzeugt, dass angesichts des aufgezeigten Bedarfs auf Gebieten der Grundlagenforschung die Einrichtung von Instituten der Grundlagenforschung, die sich auf toxikologische Problemfelder fokussieren, einen angemessenen und notwendigen Schritt darstellt.

Die GT ist auch zukünftig bereit, ihren Beitrag in Weiterbildung und fachlicher Beratung im Sinne der Sicherung der Gesundheit der Bevölkerung zu leisten, solange die entsprechenden Ressourcen bei den Mitgliedern vorhanden sind. Sie steht Ländern und Bund zur Beratung bezüglich der Errichtung entsprechender Institute an den Hochschulen gerne zur Verfügung. Angesichts des breiten Spektrums an fachlicher Expertise aus den verschiedenen Bereichen der Toxikologie und den unterschiedlichen Einrichtungenbereichen, in welchen Mitglieder beruflich tätig sind, ist dies ein Angebot, das ein ausgewogenes Spektrum repräsentiert und Aspekte von Bedarf und Nachfrage aus eigener Erfahrung und Forschung beitragen kann.

Die GT hofft, dass der vorgelegte Denkanstoß eine positive Resonanz auslöst.

Danksagung

Folgende Mitgliedern der GT haben für die Positionsbeschreibung Beiträge erbracht: Christoph Alexiou, Annette Bitsch, Georg Damm, Herbert Desel, Heidrun Ellinger-Ziegelbauer, Alexius Freyberger, Thomas Gebel, Martin Göttlicher, Jan Hengstler, Christina Janko, Ingo Just, Eckhard von Keutz, Peter J. Kramer, Edmund Maser, Thomas Platzek, Michael Schwarz, Mike Schwenk, Ralf Stahlmann, Thomas Steger-Hartmann, Helga Stopper, Wim Wätjen, Klaus-Michael Wollin

Anhang 1:

**a) Universitätsinstitute mit toxikologischer Ausrichtung
(Medizinische/Veterinärmedizinische Fakultät)**

Seit 2000 sind 7 toxikologische Institute aufgelöst worden und 1 Institut zur Abteilung heruntergestuft worden.

Bundesland	Universität	Fachbereich	Stand 2014/2015 Institut für Toxikologie	Vergleich mit Anhang 3 der DFG Denkschrift 2000
BW	Universität Ulm	Medizin	Toxikologie	wie 2000
BW	Universität Heidelberg	Medizin. Fakultät Mannheim	keine Toxikologie	nicht wieder-besetzt
BW	Universität Heidelberg	Medizin. Fakultät Heidelberg	keine Toxikologie	wie 2000
BW	Universität Freiburg	Medizin	Institut für Pharmakologie und Toxikologie I	wie 2000
BW	Universität Tübingen	Medizin	Abt. Toxikologie	Weiterführung offen
Bayern	LMU München	Veterinärmedizin		wie 2000
Bayern	TU München	Medizin		wie 2000
Bayern	Universität Erlangen-Nürnberg	Medizin	keine Toxikologie	wie 2000 angekündigt
Bayern	Universität	Medizin		Nachbesetzung

	Würzburg			steht seit langem offen
Berlin	Charité Berlin	Medizin	Experimentelle und Klinische Toxikologie	Umwidmung von Einrichtungen; Leiter der Abt. Toxikologie gleichzeitig Leiter einer Abt. des BfR
Bremen			keine Toxikologie	wie 2000
Hamburg	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Medizin		nicht wiederbesetzt
Hessen	Universität Gießen	Veterinärmedizin	keine Toxikologie	wie 2000
Hessen	Universität Marburg		keine Toxikologie	wie 2000
Mecklenburg-Vorpommern	Universität Rostock	Medizin		nicht wiederbesetzt
Mecklenburg-Vorpommern	Universität Greifswald	Medizin		nicht wiederbesetzt
Niedersachsen	Med. Hochschule Hannover	Medizin	Institut für Toxikologie	wie 2000
Niedersachsen	Tierärztliche Hochschule Hannover	Veterinärmedizin	Lebensmitteltoxikologie und chemische Analytik	wie 2000
Niedersachsen	Göttingen	Medizin		nicht wiederbesetzt
Nordrhein-Westfalen	Universität Düsseldorf	Medizin	Institut für Toxikologie	wie 2000

Nordrhein-Westfalen	Universität Münster	Medizin	keine Toxikologie	wie 2000
Rheinland-Pfalz	Universität Mainz	Medizin	Institut für Toxikologie	Derzeit keine Veränderungen
Saarland	Universität des Saarlandes Homburg	Medizin	Experimentelle und Klinische Toxikologie	in 2000 nicht aufgeführt
Sachsen	Universität Dresden	Medizin	keine Toxikologie	nicht wieder- besetzt
Sachsen	Universität Leipzig	Veterinärme- dizin	AG Toxikologie	heruntergestuft
Sachsen-Anhalt	Universität Magdeburg	Medizin	keine Toxikologie	in 2000 nicht aufgeführt
Sachsen-Anhalt	Universität Halle	Medizin	Institut für Umwelttoxikol- ogie	Weiterführung fraglich
Schleswig-Holstein	Universität Kiel	Medizin	Institut für Toxikologie und Pharmakologie für Naturwissen- schaftler	wie 2000
Schleswig-Holstein	Universität zu Lübeck	Medizin-	keine Toxikologie	wie 2000
Thüringen	Universitäts- klinikum Jena	Medizin	keine Toxikologie	nicht wieder- besetzt

b) Hochschuleinrichtungen mit Professuren für Toxikologie/thematische Schwerpunkte in der Toxikologie (Naturwissenschaftliche Fakultäten/Fachbereiche)

Bundesland	Universität	Fachbereich	2014/2015 Professuren für Toxikologie	Vergleich mit Anhang 3 der DFG Denkschrift 2000
BW	Universität Konstanz	Biologie	Molekulare Toxikologie	nicht aufgeführt
BW	Universität Konstanz	Biologie	Stiftungsprofessur für In vitro Toxikologie	nicht aufgeführt
BW	Universität Konstanz	Biologie	Umwelttoxikologie	nicht aufgeführt
Berlin	FU Berlin	Biologie, Chemie, Pharmazie	Pharmakologie und Toxikologie	nicht aufgeführt
Brandenburg	Universität Potsdam	Mathem.-. Naturwissenschaftl. Fak.	Professur für Ernährungstoxikologie	nicht aufgeführt
Rheinland-Pfalz	Universität Mainz	Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften	Pharmakologie und Toxikologie	nicht aufgeführt
Rheinland-Pfalz	Technische Universität Kaiserslautern	Chemie	Lebensmittelchemie und Toxikologie	bereits 2000 aufgeführt
Rheinland-Pfalz	Universität Trier	Umwelt	Umwelttoxikologie	nicht aufgeführt

c) Mit Bundesmitteln geförderte Forschungsinstitute mit toxikologischer Ausrichtung

Baden-Württemberg	Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg	Arbeitsgruppe Toxikologie und Chemotherapie
BW	Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	Biowissenschaften
Bayern	Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt München	Institut für Molekulare Toxikologie und Pharmakologie
Bayern	Sanitätszentrum München	Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr
Brandenburg	Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke	Abteilung Molekulare Toxikologie
Niedersachsen	Fraunhofer ITEM, Hannover	Toxikologie und experimentelle Medizin
Nordrhein-Westfalen	Leibniz Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo)	Projektgruppe Systemtoxikologie
Nordrhein-Westfalen	Leibniz Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Universität Düsseldorf	Umweltinduzierte Erkrankungen

Anhang 2: Anzahl der Mitglieder der GT, die in nationalen und Europäischen Ausschüssen als Experten beratend tätig sind.

Nationale Ausschüsse	Geschäftsbereich	Anzahl der GT-Mitglieder im Ausschuss
AGS	BMAS	7
UAIII	BMAS	12
MAK	BMAS	25
BfR-Ausschüsse	BMEL	25
SKLM	BMEL	7
UBA-Ausschüsse	BMU	12
Sachverständigenrat für Umweltfragen	BMU	1
<i>Nationale Ausschüsse Gesamt</i>		84
Internationale Ausschüsse		
EFSA	EU DG Health and Consumer	9
ECHA	EU DG Environment	4
SCCS	EU DG Health and Consumer	5
SCHER	EU DG Health and Consumer	1
SCOEL	EU DG Employment, Social Affairs & Inclusion	3
<i>Europäische Ausschüsse Gesamt</i>		22

BMAS = Bundesministerium für Arbeit und Soziales
 BMEL = Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
 BMU = Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit
 EFSA = European Food Safety Authority

ECHA = European Chemicals Agency
SCCS = Scientific Committee on Consumer Safety
SCHER = Scientific Committee on Health and Environmental Risks
SCOEL = Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
EU DG = European Union Directorate General