

# Die Ratte am Arbeitsplatz

**Schritt 1: Auswahl des Startpunktes**

**Schritt 2: Anpassung des Startpunktes**

## Schritt 1: Auswahl des Startpunktes

Der Startpunkt für die Ableitung eines DNELs ist die Dosis, bei der eine Substanz noch keinen **adversen Effekt** verursacht. Deshalb wird sie auch der **NAEL** oder **No Adverse Effect Level** genannt.

Hodenatrophie  
↓ Körpergröße  
Metaplasie  
↑ Organgewicht  
Leberenzymen in Blutbahn  
Nierenschäden  
Leberhypertrophie  
Nekrose

# Der NAEL ist abhängig von .....

## Aufnahmeweg/Expositionspfad

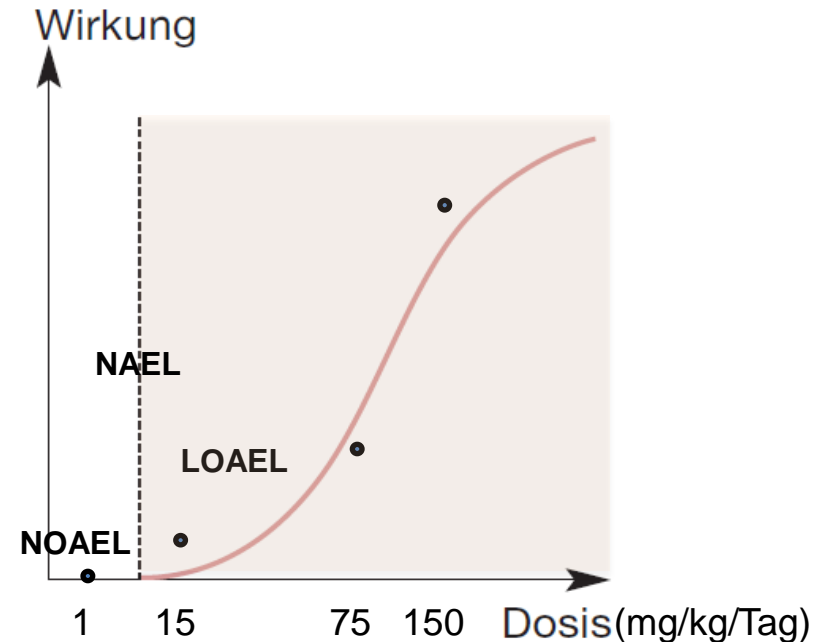
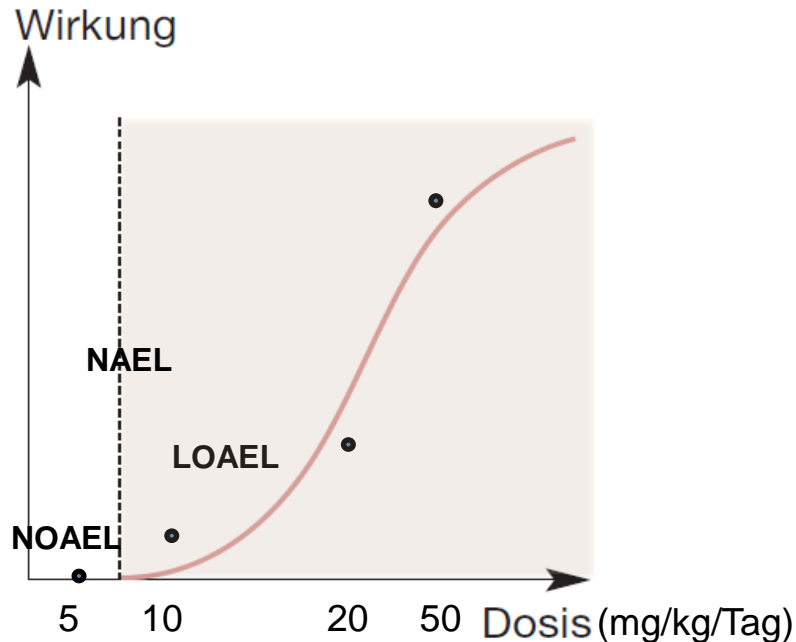
- Inhalativ
- Dermal
- Oral

Unterschiede in der:   
————→ Aufnahme  
————→ Verteilung  
————→ Metabolisierung (Speziesabhängig)

## Der **NOAEL** ein operativer NAEL

Der **NOAEL** (**No Observed Adverse Effect Level**) ist die höchste in einer Studie ermittelte Dosis oder Konzentration einer Testsubstanz, bei der keine signifikanten adversen Effekte auftreten.

Es ist ein operativer Wert, der aus einem begrenzten Test abgeleitet wurde.



## Startpunkt DNEL-Ableitung?

- Studie mit **mehreren adversen** Effekten  
————→ DNEL-Ableitung für Effekt mit empfindlichstem NOAEL
- Studie mit **lokalem Effekt**: Effekt tritt am Ort des ersten Kontakte der Substanz auf.  
+ **Systemischem Effekt**: Effekt tritt erst nach systemischer Verfügbarkeit der Substanz auf.  
————→ DNEL-Ableitung für lokalen + systemischen NOAEL
- Kann **kein** NOAEL aus einer Studie abgeleitet werden  
————→ Verwendung des LOAELs  
Aber: Überprüfung nach Generierung neuer Daten !

# Adverser Effekt = Effekt mit Krankheitswert

Bsp.: Die Leber

## **Advers**

Zerstörung der Leberzellen (Nekrose)

Beeinträchtigung von Funktion und Stresskompensationsfähigkeit

## **Adaptiv**

Vergrößerung der Leberzellen (Hypertrophie)

Anpassung, durch erhöhte Anforderungen

## Ergebnis: Auswahl des Startpunktes

- Startpunkt (**POD = Point Of Departure**)  
NOAEL, LOAEL

Wichtige Informationen:

- Studientyp
- Studiendauer
- Verwendete Spezies der Studie
- Applikationsweg + Absorption
- Effekt: systemisch - lokal

## Schritt 2 : Anpassung des Startpunktes

Startpunkt  
Tierversuch

?



Korrigierter Startpunkt  
(Arbeitsplatz)



# Anpassung ?

## Mögliche Unterschiede .....

- **Expositionsbedingungen**  
Tier im Experiment versus Mensch (am Arbeitsplatz)
- **Atemvolumen**  
Versuchstier in Ruhe versus Arbeitnehmer leichte Aktivität
- **Absorption**  
Tier versus Mensch
- **Pfad-zu-Pfad-Umrechnung**  
fehlender Startpunkt für Aufnahmeweg (beim Arbeitnehmer)

## Unterschiede: Expositionsbedingungen (EB)

Unterschiede in Expositionsbedingungen (Experiment vs. Arbeitsplatz)	Tierexperiment: Beispiel: 6 (Std/Tag) 7 (Tage/Wo)	Arbeitnehmer Standard: 8 (Std/Tag) 5 (Tage/Wo)

Anwenden:

Toxischer Effekt verursacht durch: Gesamtdosis  
Gesamtdosis und Stoffkonzentration

Nicht anwenden:

Toxischer Effekt ist konzentrationsabhängig



## Unterschiede: Atemvolumen (AV)

Unterschiede in Atemvolumen (Tier in Ruhe versus Mensch leichte Aktivität)	Versuchstier in Ruhe	Arbeitnehmer (AN) leichte Aktivität AV in Ruhe 6,7 m <sup>3</sup> /Pers./8Std AV leichte Aktivität 10 m <sup>3</sup> /AN/8Std <b>Standardfaktor: 0.67</b>

Anwenden: Inhalative Exposition des AN



# Physiologische Standard Parameter

	Ratte	Mensch
Körpergewicht	250 g	70 kg
Standard Atemvolumen	0,2 l/min/Ratte = 0,8 l/min/kg KG	0,2 l/min/kg KG
Für relevante Zeiträume		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Std Exposition</li> <li>• 8 Std Exposition</li> <li>• 24 Std Exposition</li> </ul>	0,29 m <sup>3</sup> /kg KG 0,38 m <sup>3</sup> /kg KG 1,15 m <sup>3</sup> /kg KG	5 m <sup>3</sup> /Pers. 6,7 m <sup>3</sup> /Pers. (in Ruhe) 20 m <sup>3</sup> /Pers.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 Std Exposition</li> </ul>		10 m <sup>3</sup> /AN (leichte Aktivität)

# Unterschiede: Absorption (ABS) Tier versus Mensch

	5 mg/kg/d C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O	5 mg/kg/d C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O
Unterschiedliche Absorption (Tier versus Mensch)	Absorption Tier (oral, dermal, inhalativ)	Absorption Mensch (oral, dermal, inhalativ)

Bei fehlenden Informationen gilt: **Absorption Tier = Absorption Mensch**

# Beispiel: Anpassung Startpunkt (inhalativ → inhalativ)

## Ratte

Inhalationsstudie

systemischer Effekt

**NOAEC** 5 mg/m<sup>3</sup>

Exposition: 6 Std/Tag  
5 Tage/Wo

Tier in Ruhe

Inhalative ABS 70%

## Anpassung

Expobedingungen (EB) →

Atemvolumen (AV) →

Absorption (ABS) →

## Arbeitnehmer (AN)

Inhalative Exposition

Exposition: 8 Std/Tag  
5 Tage/Wo

AN leichte Aktivität

Inhalative ABS 80%

# Beispiel: Anpassung Startpunkt (inhalativ → inhalativ)

	Ratte	Anpassung	Arbeitnehmer (AN)
<b>EB</b>	6 Std/Tag 5 Tage/Wo	$\frac{EB_{Ratte} \quad (6 \text{ Std/Tag})}{EB_{AN} \quad (8 \text{ Std/Tag})}$	8 Std/Tag 5 Tage/Wo
<b>AV</b>	In Ruhe	$\frac{AV_{Ruhe} \quad (6,7 \text{ m}^3/\text{Pers.}/8 \text{ Std})}{AV_{Aktivität} \quad (10 \text{ m}^3/\text{AN}/8 \text{ Std})}$	leichte Aktivität Faktor 0,67
<b>ABS</b>	70%	$\frac{ABS_{Ratte} \quad (70\%)}{ABS_{AN} \quad (80\%)}$	80%

## Ergebnis – Beispiel: Anpassung Startpunkt (inhalativ → inhalativ)

### Ratte

Exposition: 6 Std/Tag  
5 Tage/Wo  
Tier in Ruhe  
Inhalative ABS 70%

### Anpassung

### Arbeitnehmer (AN)

Exposition: 8 Std/Tag  
5 Tage/Wo  
Arbeiter leichte Aktivität  
Inhalative ABS 80%

$$\text{NOAEC } 5 \text{ mg/m}^3 * \frac{6 \text{ Std/Tag}}{8 \text{ Std/Tag}} * \frac{6,7 \text{ m}^3/\text{Pers.}/8\text{Std}_{\text{Ruhe}}}{10 \text{ m}^3/\text{AN}/8\text{Std}_{\text{Aktiviät}}} * \frac{70\%}{80\%}$$

$$= \text{Korr. NOAEC } 2,2 \text{ mg/m}^3$$



# Unterschiede: Absorption (ABS) Pfad-zu-Pfad-Umrechnung



Bei fehlenden Daten: Konservativ ! **Standardfaktor 1/2**

Bsp.: oral - inhalativ: (50 % oral - 100 % inhalative Absorption)

Ausnahmen:

- inhalativ – oral: Faktor 1 (oral 2 x > inhalativ: empirisch nicht vertretbar)
- oral – dermal: Faktor 1 (dermale Absorption  $\leq$  orale Absorption)

# Pfad-zu-Pfad-Umrechnung: Wann ?

## **Durchführbar:**

- Systemische Effekte **ohne** First-Pass-Effekt

## **Nicht durchführbar:**

- Systemische Effekte **mit** First-Pass-Effekt
- Lokale Effekte



# Beispiel: Pfad-zu-Pfad-Umrechnung (oral → inhalativ)

## Ratte

Orale Studie

systemischer Effekt

**NOAEL** 50 mg/kg/Tag

Dosis (mg/kg/Tag)

Orale ABS 50%

Tier in Ruhe

## Anpassung

Umrechnung →

Absorption (ABS) →

Atemvolumen (AV) →

## Arbeitnehmer (AN)

Inhalative Exposition

Konzentration (mg/m<sup>3</sup>)

Inhalative ABS 70%

AN leichte Aktivität

# Tagesdosis und Luftkonzentration

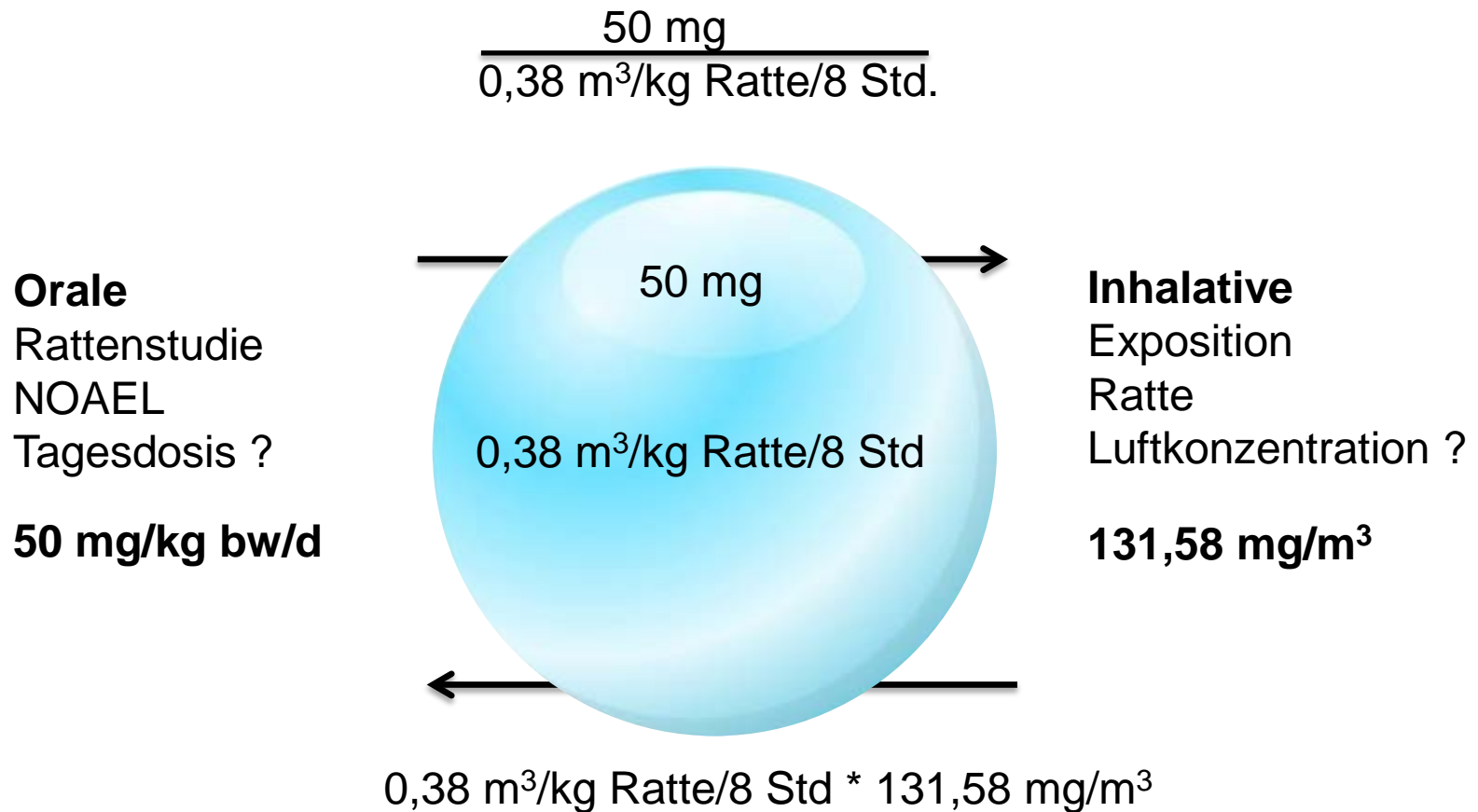
**Tagesdosis** = Menge einer Substanz, die innerhalb von 24 h aufgenommen wird.

→ Menge Substanz (mg) / Körpergewicht (kg) / Zeit (Std.)  
**mg/kg/d**

Ausgedrückt als:

- **Luftkonzentration bei** inhalativer Exposition am Arbeitsplatz  
→ Menge Substanz (mg) / Volumen Atemluft (m<sup>3</sup>) / Zeit (Std.)  
**mg/ m<sup>3</sup>/d**

# Bsp.: Umrechnung Tagesdosis $\longleftrightarrow$ Luftkonzentration



# Beispiel: Pfad-zu-Pfad-Umrechnung (oral → inhalativ)

	Ratte	Anpassung	Arbeitnehmer (AN)
Umrechnung	NOAEL 50 mg/kg/d	$\frac{1}{AV_{Ratte/8Std} (0,38 \text{ m}^3/\text{kg})}$	NOAEC 131,58 mg/ m <sup>3</sup>
ABS	oral 50%	$\frac{ABS_{Ratte} (50\%)}{ABS_{AN} (70\%)}$	inhalativ 70%
AV	In Ruhe	$\frac{AV_{Ruhe} (6,7 \text{ m}^3/\text{Pers.}/8 \text{ Std})}{AV_{Tätigkeit} (10 \text{ m}^3/\text{AN}/8 \text{ Std})}$	leichte Aktivität Faktor 0,67

## Ergebnis – Beispiel: Pfad-zu-Pfad-Umrechnung (oral → inhalativ)

### Ratte

Orale Studie

Orale ABS 50%

Tier in Ruhe

### Anpassung

### Arbeitnehmer (AN)

Inhalative Studie

Inhalative ABS 70%

AN leichte Aktivität

$$\text{NOAEL } 50 \text{ mg/kg/Tag} * \frac{1}{0,38 \text{ m}^3/\text{kg KG}} * \frac{50\%}{70\%} * \frac{6,7 \text{ m}^3/\text{Pers.}/8\text{Std}_{\text{Ruhe}}}{10 \text{ m}^3/\text{AN}/8\text{Std}_{\text{Aktivität}}}$$

**= Korr. NOAEC 62,97 mg/m<sup>3</sup>**

## Ergebnis : Schritt 2: Anpassung des Startpunktes

Die Gesamtdosis setzt den Effekt

Anpassung:

- Expositionsbedingungen
- Atemvolumen
- Absorption

Dosis Ratte im Tierversuch =  
Dosis Ratte am Arbeitsplatz



Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit !