



Department Aquatic Ecotoxicology

Vorlesung: "Einführung in die Humantoxikologie"

Jörg Oehlmann

Johann Wolfgang Goethe University Frankfurt, Institute for Ecology,
Evolution and Diversity, Siesmayerstr. 70, D-60054 Frankfurt/M.

Raum 318, oehlmann@bio.uni-frankfurt.de



1 Grundlagen

Gliederung der Vorlesung I



1 Grundlagen

1.1 Definitionen, Pharmakologie & Toxikologie

1.2 Toxikodynamik

- 1.2.1 Wirkungscharakteristika
- 1.2.2 Wirkungsorte und –mechanismen
- 1.2.3 Rezeptoren
- 1.2.4 Agonismus und Antagonismus
- 1.2.5 Struktur-Wirkungs-Beziehungen
- 1.2.6 Dosis-Wirkungs-Beziehungen

1.3 Toxikokinetik

- 1.3.1 Resorption
- 1.3.2 Verteilung
- 1.3.3 Metabolismus
- 1.3.4 Exkretion

1.4 Toxizitätsbewertung gefährlicher Stoffe

1.5 Behandlungen von Vergiftungen

2

Gliederung der Vorlesung II



2 Toxikologie wichtiger Organsysteme

- 2.1 Zelle, Gewebe, Organ
- 2.2 Verdauungssystem
- 2.3 Exkretionssystem
- 2.4 Blut und blutbildende Organe
 - 2.4.1 Blutbildung
 - 2.4.2 Sauerstofftransport und Sauerstoffverwertung
 - 2.4.3 Blutgerinnung
- 2.5 Immunsystem
- 2.6 Nervensystem und Sinnesorgane
- 2.7 Integument und Lunge
- 2.8 Fortpflanzung und Entwicklung
- 2.9 Kanzerogenese

3

Gliederung der Vorlesung III



3 Spezielle Toxikologie exemplarischer Substanzgruppen

- 3.1 Metalle und Metalloide
- 3.2 Kohlenwasserstoffe
- 3.3 Organische Stickstoffverbindungen
- 3.4 Halogenierte Verbindungen
- 3.5 Alkohole
- 3.6 Ether
- 3.7 Phosphorsäureester und Carbamate
- 3.8 Alkylanzien

4

Literaturempfehlungen



- Aus der Literaturliste sind besonders zu empfehlen:
 - Dekant, W. & Vamvakas, S. (1994): *Toxikologie für Chemiker und Biologen*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag. 432 S. 24,95 €.
 - Eisenbrand, G. & Metzler, M. (2002): *Toxikologie für Naturwissenschaftler und Mediziner. Stoffe, Mechanismen, Prüfverfahren*. 2. Aufl. Weinheim: Wiley/VCH. 320 S. 32,90 €.
 - Oehlmann, J. & Markert, B. (1997): *Humantoxikologie. Eine Einführung für Apotheker, Ärzte, Natur- und Ingenieurwissenschaftler*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 261 S. 34,80 €.

5

Was ist Toxikologie ?



- Def. **Toxikologie**: Lehre von den schädlichen Wirkungen chemischer Substanzen auf lebende Organismen.
 - abgeleitet von gr. toxikon = Pfeilgift.
 - seit dem 17. Jahrhundert als Wissenschaftsdisziplin etabliert, obwohl das Wissen um Gifte älter ist.
- Im Unterschied zum Toxikon ist ein **Toxin** eine (wasser-) lösliche, von Organismen produzierte Substanz, also ein biogenes "Gift".
Toxine werden im Rahmen der **Toxinologie**, einem Teilgebiet der Toxikologie, untersucht.



(Gagnacci: Selbstmord der Kleopatra) 6

Pharmakologie & Toxikologie I

- Theoretische und praktische Grundlagen der Toxikologie stammen aus der Pharmakologie (= Lehre von den Wechselwirkungen von chemischen Substanzen und lebenden Organismen).
- Zwischen beiden Disziplinen bestehen fließende Übergänge; vgl. Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), genannt Paracelsus:

Lehrsatz aus den 7 Defensiones (1537/38):

*"Wenn ihr jedes Gift richtig erklären wollet,
was ist dann kein Gift ?*

*Alle Ding sind Gift und nichts ist ohn' Gift,
nur die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist"*



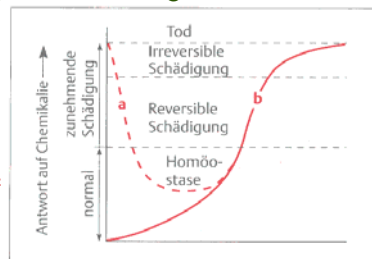
Pharmakologie & Toxikologie II

- Bedeutung des Paracelsus-Lehrsatzes für nicht-essentielle Stoffe:
 - keine Wirkung unterhalb einer Schwellendosis
 - mit der Dosis nehmen negative Wirkungen bis zum Maximaleffekt zu

a: essentieller Stoff

b: nicht-essentieller Stoff

(aus: Fent, 1998)



- Bedeutung für essentielle Stoffe:
 - sowohl Unterversorgung wie Überdosierung führen zu negativen Wirkungen (Bspl.: Cu, Mn, Se, Co, H₂O, NaCl)

Pharmakologie & Toxikologie III



- Wegen Dosisabhängigkeit der Wirkungen ist die Bezeichnung "Gift" problematisch. Alternativen:
 - Toxikon oder Schadstoff (z.B. Kohlenmonoxid)
 - Umweltchemikalie (z.B. Dioxine, Formaldehyd)
 - Fremdstoff oder Xenobiotikum (gr. xenos = fremd; bios = Leben) (z.B. Dioxine, Vinylchlorid)
- In Pharmakologie und Toxikologie werden zwei Hauptdisziplinen unterschieden:
 - Dynamik: was macht die Substanz mit dem Organismus?
 - Kinetik: was macht der Organismus mit der Substanz?

9

Toxikologische Arbeitsgebiete



- Arzneimitteltoxikologie: "Nebenwirkungen" von Arzneimitteln.
- Gewerbe- oder Arbeitstoxikologie: akute und chronische Intoxikationen bei Arbeitsprozessen.
- Umwelttoxikologie: Umweltschadstoffe und menschliche Gesundheit (nicht identisch mit Ökotoxikologie!).
- Lebensmitteltoxikologie: Schädwirkungen von Nahrungsmitteln, spezifischer Inhaltsstoffe und Verpackungen.
- Wehrtoxikologie: Einsatz und Abwehr chemischer Kampfstoffe.
- Klinische Toxikologie: Therapie akzidenteller und absichtlicher Vergiftungen.
- Forensische Toxikologie: Aufklärung von Vergiftungsverdachtsfällen.

10

Was ist Toxikodynamik ?



- Toxikodynamik charakterisiert die Schadstoffwirkung zeitlich und räumlich sowie hinsichtlich des zugrundeliegenden Mechanismus:
 - wann tritt welcher Effekt auf?
 - wie wirkt die Substanz?
 - welche Funktionen und Strukturen sind betroffen?
 - welche Dosierungen/Konzentrationen sind wirksam?
- "Was macht die Substanz mit dem Organismus ?"*
- Wie können die durch eine fast unüberschaubare Zahl potentieller Schadstoffe verursachten Vergiftungen charakterisiert werden?

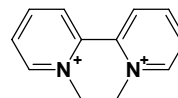
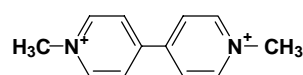
11

Charakterisierung von Vergiftungen I



- Nach der Zeitspanne zwischen Schadstoffexposition und Effektmanifestation (Latenz) wird unterschieden:
 - kurze (Sekunden bis wenige Tage): **akute Wirkung**.
Beispiel: Lungenödeme durch Toluol oder Cd-Staub.
 - lange (Wochen bis Jahre): **chronische Wirkung**.
Beispiel: Lungenfibrosen & -krebs durch Asbest.

Es gibt Substanz, die akut und chronisch wirken, z.B. die Bispyridium-Verbindungen Paraquat und Diquat:



- "**akut**" und "**chronisch**" werden auch zur Charakterisierung des Expositionszeitraums verwendet.

12

Charakterisierung von Vergiftungen II



- Nach dem Umfang der Schädigung des Organismus werden unterschieden:

- **lokale Wirkung:** nur direkt exponierte Körperteile werden geschädigt.

Beispiel:
Säure-Verätzungen
auf der Haut oder
im Mundraum.



- **systemische Wirkung:** die Substanz wird resorbiert, im Körper verteilt und kann so den gesamten Organismus schädigen.

Beispiel: Panzytopenie durch Benzol.

13

Charakterisierung von Vergiftungen III

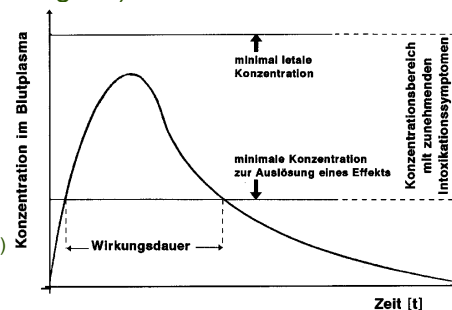


- Nach Mechanismus und Dauer der Schädigung des Organismus werden unterschieden:

- **reversible Wirkung:** Organismus kehrt mit Elimination der Noxe (= schädigendes Agens) in Normalzustand zurück.

Beispiel:
Kohlenmonoxid-
Intoxikation.

(aus: Oehlmann & Markert, 1997)



- **irreversible Wirkung:** Schädigung besteht nach vollständiger Elimination der Noxe fort. Beispiel: alle Kanzerogene.

14

Wirkungsmechanismen



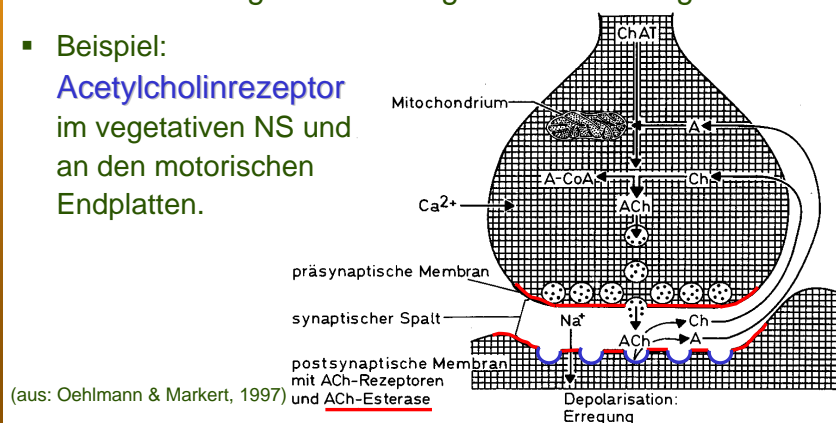
- Schadstoffe können über folgende biochemische oder biophysikalische Vorgänge Organismen schädigen:
 1. Reaktion mit definierten Rezeptoren
 2. Modulation der Enzymaktivität
 3. Interferenz mit spezifische Transportvorgängen
 4. Einlagerung in Membranen und Änderung ihrer Eigenschaften
 5. Kovalente Bindung an essentielle Substanzen des Zellstoffwechsels

15

Reaktion mit Rezeptoren I

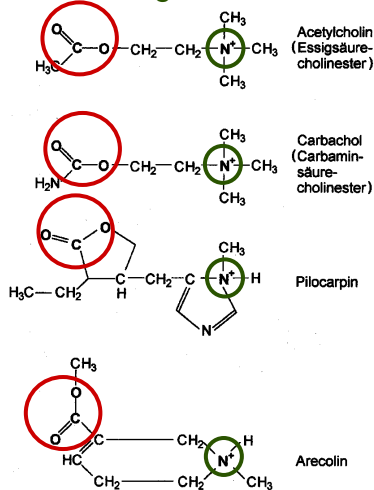


- **Rezeptor:** biologisches Makromolekül mit spezifischer Bindungsstelle für ein Signalmolekül (= Ligand), nach dessen Bindung über eine Signaltransduktionskette eine Änderung zellulärer Eigenschaften ausgelöst wird.
- Beispiel:
Acetylcholinrezeptor
im vegetativen NS und an den motorischen Endplatten.



Reaktion mit Rezeptoren II

- Acetylcholin (ACh) als natürlicher Ligand weist zwei Teilladungen im Abstand von ca. 0,5 nm auf:



Andere Substanzen mit ähnlichem Aufbau und vergleichbarem Abstand der Teilladungen können ebenfalls an den ACh-Rezeptor binden und ihn aktivieren:

Agonisten

Beispiele:

Pilocarpin, Alkaloid aus *Pilocarpus pennatifolius*

Arecolin, Alkaloid der Betelnuss (*Areca cetechu*) und des Betelpfeffers (*Piper betel*)

17

Reaktion mit Rezeptoren III

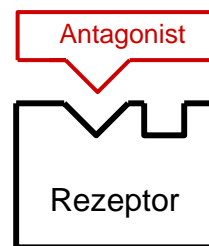
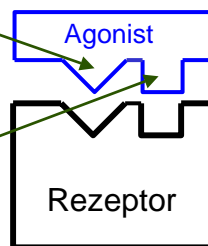
- Anders als ACh können diese Agonisten nicht oder nur eingeschränkt durch die Esterase abgebaut werden.
- Daueraktivierung führt zu typischem Vergiftungssyndrom: zentralnervöse Erregung, Schweißausbruch, Speichelfluss, Diarrhöe, Erbrechen, Akkommodations- und Herzkrampf (= parasymphatomimetisches Syndrom).
- Neben Agonisten gibt es auch Antagonisten:

Affinität:

Bindung am Rezeptor

Intrinsische Aktivität:

Wirkungsauslösung

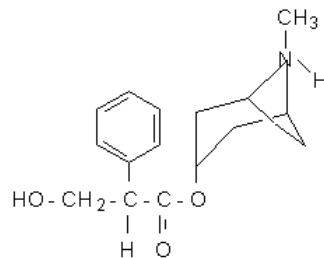


18

Reaktion mit Rezeptoren IV



- Strukturelle Ähnlichkeit der Antagonisten zu Agonisten reicht für Rezeptorbindung aus, aber nicht für Konformationsänderung: "Rezeptorblockade"
- Beispiel für Antagonisten am ACh-Rezeptor:
 - **Atropin**, Alkaloid aus der Tollkirsche (*Atropa belladonna*)



19

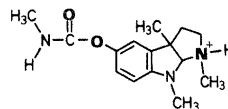
Enzymmodulation, z.B. Hemmung



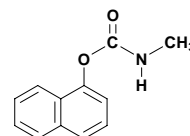
- 2. Wirkmechanismus ebenfalls am Beispiel des vegetativen Nervensystems: **ACh-Esterase**.
- Zahlreiche toxische Substanzen hemmen die Acetylcholinesterase, so Phosphorsäureester, zu denen Insektizide (z.B. Parathion) und Kampfstoffe gehören (z.B. Tabun, VX).

Weitere Beispiele:

- **Physostigmin**, Alkaloid aus der Calabar- oder Gottesurteilbohne (*Physostigma venenosum*)



- **Carbaryl**, ein technisches Insektizid aus der Gruppe der Carbamate: reversible Hemmung der ACh-Esterase



20

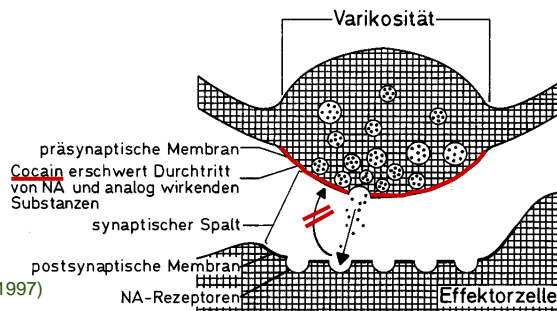
Interferenz mit Transportvorgängen I



- Substanzen können den Transport über Membranen hinweg behindern und so:
 - zum **Zusammenbruch von Ionengradienten** führen
 - **Exkretion von Stoffwechselendprodukten** beeinflussen
 - **Sekretion und Rückresorption von Signalmolekülen** beeinflussen. Beispiel: **Cocain-Wirkung** im Sympathikus.

Cocain dichtet die präsynaptische Membran gegen neuronale Wiederaufnahme des Noradrenalins ab.

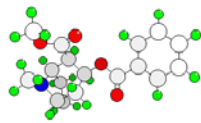
(aus: Oehlmann & Markert, 1997)



Interferenz mit Transportvorgängen II



- Wirkungen von Cocain, dem Alkaloid aus der Coca-Pflanze (*Erythroxylum coca*):

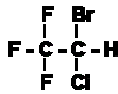


- zentralnervös stimulierend, euphorisierend (Suchtpotential!) durch Hemmung der NA-Wiederaufnahme
- lokalanästhetisch
- vasokonstriktorisch (Perforationen der Nasenscheidewand bei notorischen Cocain-Schnüfflern)
- während der Schwangerschaft: urogenitale Missbildungen des Fetus.

Membraneinlagerung

- Aufgrund des Membranaufbaus (Phospholipid-Doppelschicht) werden v.a. **lipophile Stoffe** eingelagert.
- Einige dieser Substanzen **stabilisieren** die Membranen und erschweren somit die **Erregungsleitung**. Es kommt (dosisabhängig) zum Verlust von Bewusstsein, Schmerzempfindlichkeit, Atem- und Kreislaufdepression und schließlich zum Tod. Substanzbeispiele:

- Halothan:



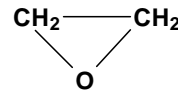
- Chloroform
- Diethylether
- andere Narkosegase.

23

Kovalente Bindung an Targetmoleküle

- Wichtige Substanz"gruppe" mit diesem Wirkungsmechanismus: **Alkylanzien**.
- Übertragen hochreaktive Alkylgruppen auf **biologische Makromoleküle**, wie Proteine und Nukleinsäuren (DNA, RNA) und können so mutagen wirken oder Zelltod auslösen. Substanzbeispiele:

- Ethylenoxid ("T-Gas", Entwesungsmittel und Phytohormon):



- Dimethylnitrosamin (DMNA, $(\text{CH}_3)_2\text{N-NO}$)
- Dimethylsulfat ($(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, technisches Methylierungsmittel in der chemischen Industrie).

24

Summationsgift - Konzentrationsgift



- Alle Substanzen, die irreversible Effekte hervorrufen, wie z.B. die Alkylanzien, werden als **Summationsgifte** bezeichnet, d.h. ihre Wirkung ist additiv oder kumulativ.
- Substanzen, die dagegen reversible Veränderungen verursachen, z.B. über die Bindung an Rezeptoren, werden als **Konzentrationsgifte** bezeichnet, d.h. die Wirkstärke ist direkt konzentrationsabhängig, und der Effekt bildet sich mit der Elimination der Substanz vollständig zurück.

25

Rezeptortypen



- Rezeptoren weisen 2 Charakteristika auf:
 - spezifische Liganden-Bindungsstelle
 - Möglichkeit der Konformationsänderung als Auslösung der Signaltransduktionskette.
- Beim Menschen treten 4 Rezeptortypen auf, die sich hinsichtlich der Reaktionseinstellung und des zellulären Vorkommens unterscheiden:
 - Ligand-gesteuerte Ionenkanäle
 - G-Protein gekoppelte Rezeptoren
 - Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität
 - DNA-Transkription-regulierende Rezeptoren.

26

Ligand-gesteuerte Ionenkanäle

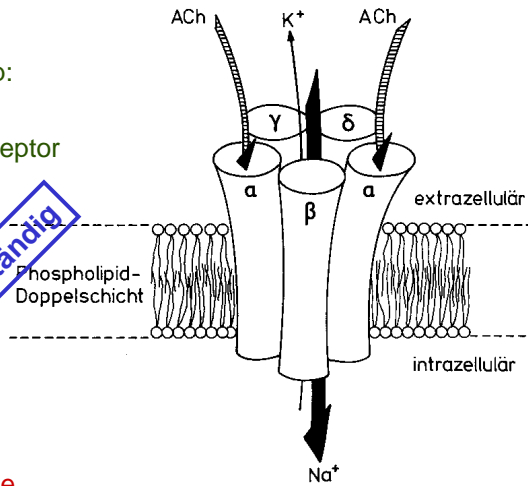


- Beispiel: **ACh-Rezeptor** an motorischen Endplatten:

Gleicher Rezeptortyp:

- GABA_A
- 5-HT₃ Serotoninrezeptor
- Glutamatrezeptor

membranständig



Latenz:

- Sekundenbruchteile

(aus: Oehlmann & Markert, 1997) 27

G-Protein gekoppelte Rezeptoren



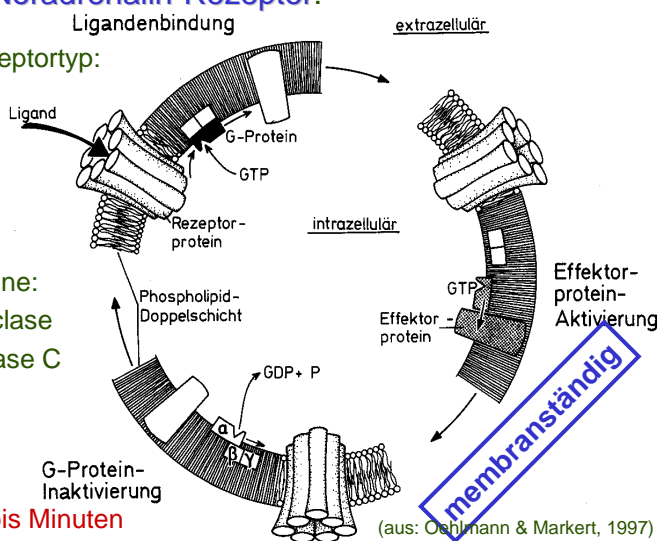
- Beispiel: **Noradrenalin-Rezeptor**:

Gleicher Rezeptortyp:

- Ca-Kanäle am Herzen

Beispiele Effektorproteine:

- Adenylatcyclase
- Phospholipase C



Latenz:

- Sekunden bis Minuten

(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität

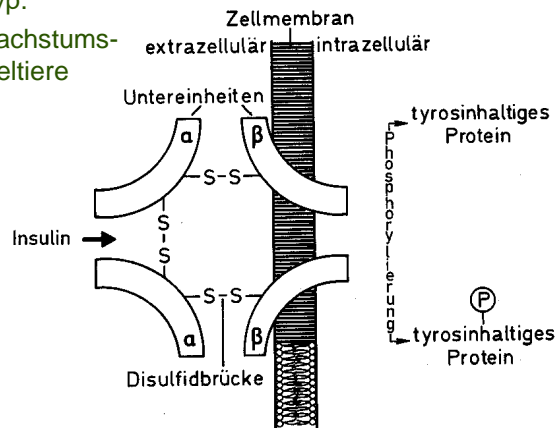


- Beispiel: **Insulinrezeptor:**

Gleicher Rezeptortyp:

- Rezeptoren für Wachstumsfaktoren der Wirbeltiere

membranständig



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

Latenz:

- Minuten bis wenige Stunden

DNA-Transkription-regulierende Rezeptoren

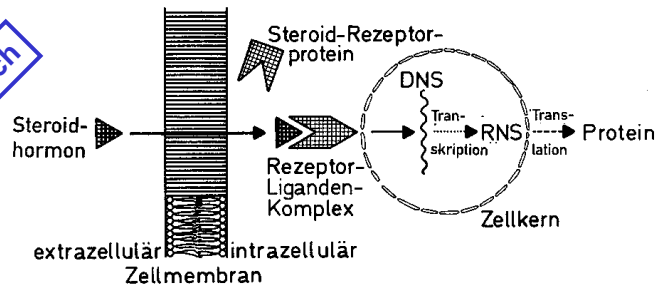


- Beispiel: **Steroidrezeptor:**

Gleicher Rezeptortyp:

- Schilddrüsenhormon-Rezeptoren

cytosolisch



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

Latenz:

- wenige Stunden bis mehrere Tage

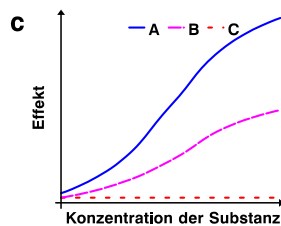
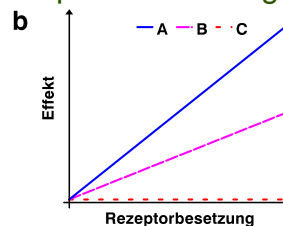
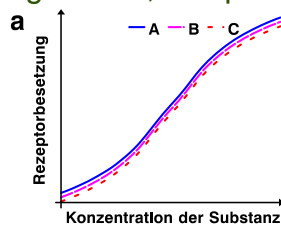
Definitionen - Rezeptortheorie

- **Agonist:** Substanz mit hoher Affinität und hoher intrinsischer Aktivität (IA).
Beispiele: ACh und Pilocarpin am ACh-Rezeptor.
- **(Kompetitiver) Antagonist:** Substanz mit hoher Affinität und fehlender intrinsischer Aktivität (IA).
Beispiele: Atropin am ACh-Rezeptor.
- **Partieller Agonist (= partieller Antagonist):** Substanz mit Affinität zum Rezeptor, aber im Vergleich zum Agonisten reduzierter intrinsischer Aktivität (IA).
Beispiele: Nalorphin am Morphinrezeptor (heute durch komp. Antagonisten Naloxon ersetzt); zahlreiche weitere Antidota.

31

Intrinsische Aktivität - Beispiele

- Vergleich von Affinität, IA und Effektstärke bei Agonisten, kompetitiven und partiellen Antagonisten:



	relative Intrinsische Aktivität	relative Rezeptor- affinität
A	1,0	1,0
B	0,5	1,0
C	0	1,0

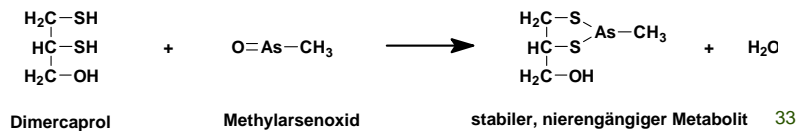
(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

32

Formen des Antagonismus



- Neben dem **kompetitiven Antagonismus** in der Rezeptortheorie werden in der Toxikologie zwei weitere Formen des Antagonismus unterschieden:
 - **Funktioneller Antagonismus:** "Agonist" und "Antagonist" haben auf Zellebene unterschiedliche Wirkort.
Beispiel: Atropin und AChE-Hemmstoffe (z.B. Phosphorsäureester).
 - **Chemischer Antagonismus:** "Antagonist" inaktiviert den "Agonisten" durch eine chemische Reaktion.
Beispiel: BAL (Dimercaprol) und As sowie andere Antidota.



QSAR I



- Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen (**QSAR** = *quantitative structure activity relationship*) basieren z.T. auf der Rezeptortheorie (Prinzip von Schloss und Schlüssel).
- Ziel ist es, biologische Wirkungen (dynamischer Aspekt) oder das Verhalten von Substanzen (kinetischer Aspekt) aus Struktureigenschaften abzuleiten und prospektiv einzusetzen.
- Dadurch:
 - Beschleunigung der Suche nach neuen Wirkstoffen
 - Schnellere toxikologische Substanzbewertung
 - Verzicht auf Tierversuche als Fernziel.



QSAR II

- Besonders **erfolgreich** bei:
 - einfachen Testsystemen (z.B. isolierte Enzyme)
 - unspezifische Wirkung der Substanzen (z.B. apolare Narkose)
 - hoher Dominanz eines bestimmten Mechanismus für die Effektauslösung (z.B. Phosphorsäureester).
- **Problematisch** bei Wirkungsvorhersagen in intakten Organismen bei Überlagerung durch toxikokinetische Prozesse wie z.B.:
 - Enzyminduktion oder –suppression (vgl. Kap. 1.3.3)
 - Existenz spezifischer intrazellulärer Schutzmechanismen (z.B. Metallothioneine).

35



QSAR III

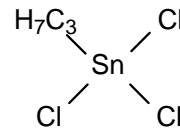
- **Beispiel:**
Akuttoxizität von anorganischem Sn und Butylzinnverbindungen bei Ratten:

anorganisches Zinn



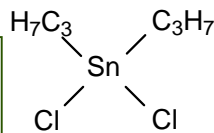
LD 50 : ?

MBT= Monobutylzinn



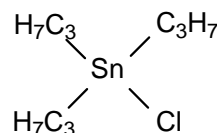
LD 50 : 2140 mg/kg KG

LD 50 : 1360 mg/kg KG



DBT = Dibutylzinn

LD 50 : 70 mg/kg KG



TBT = Tributylzinn

aber:
TeBT = Tetrabutylzinn
LD₅₀: 1389 mg/kg KG

36

Banales zuerst !

- Aus dem Alltagswissen ist bekannt, dass eine positive Beziehung zwischen der aufgenommenen Menge eines Wirkstoffs und dem biologischen Effekt besteht.
- Ab einer bestimmten Substanzmenge führen weitere Dosis-/Konzentrationserhöhung nicht mehr zur Effektsteigerung: Absättigung des Systems, z.B. weil alle Rezeptoren bereits besetzt sind.

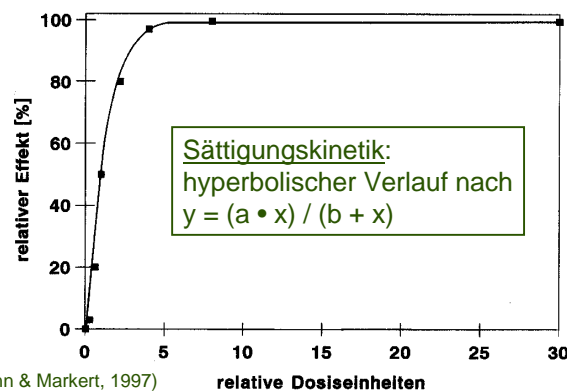
typische Dosis- / Konzentrations-Wirkungs-Beziehung

- **Dosis:** aufgenommene Substanzmasse pro kg Körpergewicht (z.B. mg/kg KG).
- **Konzentration:** pro Volumeneinheit gelöste Substanzmasse (z.B. mg/L)

37

Die prinzipielle Beziehung

- Effekte treten auf:
 - nach dem **Alles-oder-nichts-Gesetz** (z.B. Tod): **Inzidenz**
 - als **graduelle Antwort** (z.B. Enzymhemmung): **Effektstärke**.
- Typische Dosis-Wirkungs-Kurve:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

relativer Dosisseinheiten

38

Toxikologische Kenngrößen



- Grafische Darstellungen von Dosis-Wirkungs-Beziehungen erleichtern die Ableitung toxikologischer Kenngrößen:
 - LD_{50} : letale Dosis für 50% der geprüften Individuen.
 - ED_{50} : Dosis, die 50% des Maximaleffekts beim Individuum oder den Effekt bei 50% der Individuen hervorruft.
- Als zusätzliche Kenngrößen werden heute häufig LD_x - bzw. ED_x -Werte angegeben (z.B. LD_{10}):

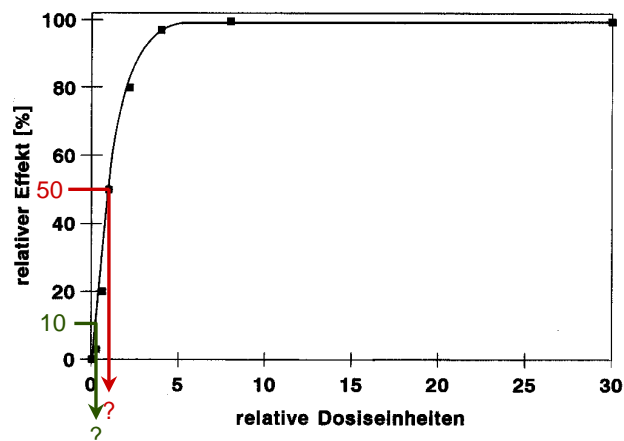
Steigung der Dosis-Wirkungs-Beziehung.

39

Grafische LD_x -Ableitung I



- Beispiel: grafische LD_{50} und LD_{10} -Ableitung:

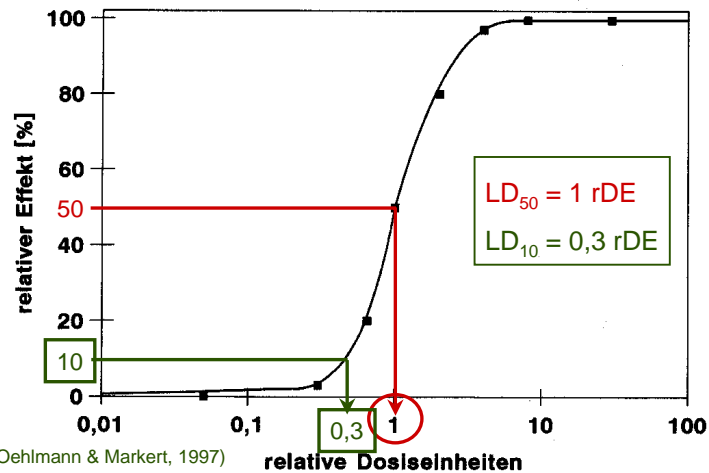


problematische Auflösung im X-Achsenbereich

40

Grafische LD_x -Ableitung II

- Verbesserung durch halblogarithmische Transformation:



- heute vor allem mathematische Ableitung üblich.

41

Der "klassische" Zweifler



- Prinzip monoton steigender Dosis-Wirkungskurven erstmals durch Samuel Hahnemann (1755-1843) in Frage gestellt:

Begründer der **Homöopathie** (1810)



- Hauptaussagen:
 - Simileprinzip: Krankheiten sind mit Arzneien zu behandeln, die ähnliche Symptome hervorbringen
 - Potenzierungsprinzip: mit steigender Verdünnung steigt die Wirksamkeit der Substanzen.

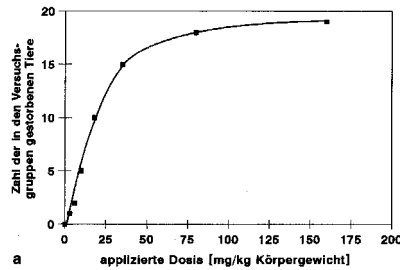
42

Hypothetisches Beispiel, Teil II



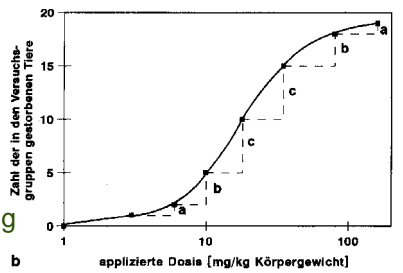
- Dosis-Wirkungs-Beziehung:

Lineare Darstellung



Halblogarithmische Darstellung

(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

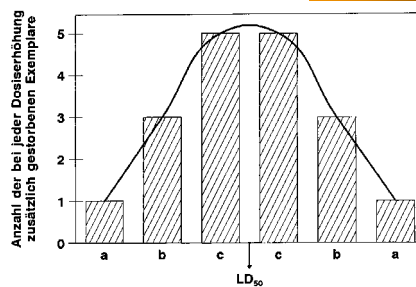


45

Hypothetisches Beispiel, Teil III

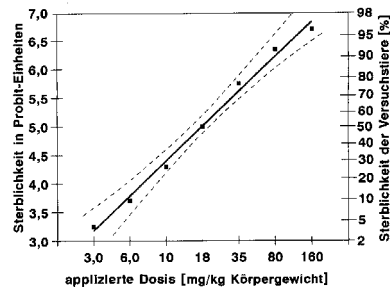


- Histogramm:



- Probit-Transformation:

(aus: Oehlmann & Markert, 1997)



46

Was ist Toxikokinetik ?

- Toxikokinetik charakterisiert die Geschwindigkeit und den Massenfluss der
 - Aufnahme, → Invasion
 - Verteilung, → Distribution / Partitionierung
 - Umwandlung und } Evasion
 - Ausscheidung }

toxischer Substanzen. Vereinfacht:

"Was macht der Organismus mit der Substanz?"

47

Resorptionspfade

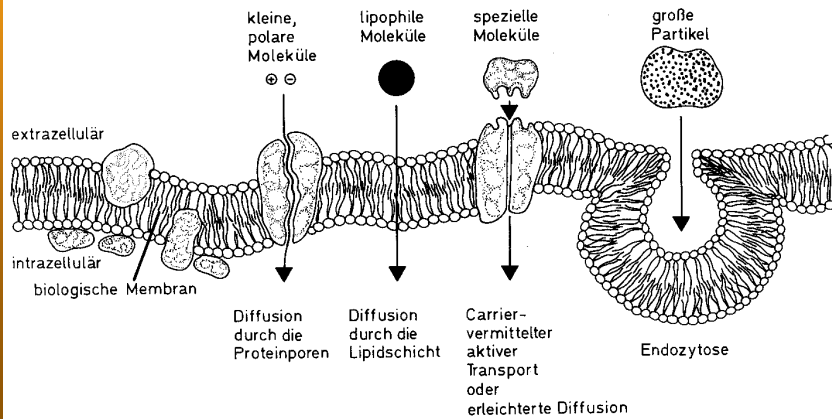
- Verbindungen müssen, bevor sie toxisch wirken können, vom Organismus aufgenommen (= resorbiert) werden. Dies kann über folgende Pfade erfolgen:
 - **enteral** (d.h. über den Verdauungstrakt) nach oraler Aufnahme,
 - **pulmonal** (d.h. über die Lunge) nach inhalativer Aufnahme,
 - **perkutan** (d.h. über die Haut).
- } **parenteral**
- Nur in der klinischen und experimentellen Toxikologie sind zwei Injektionsformen von Bedeutung:
 - **intravenös** (oder allgemein intravasal),
 - **intraperitoneal** (d.h. in das Coelom bei Nagetieren).

48

Membranen als Barrieren



- Resorption beginnt mit der Aufnahme der Substanz durch Körperzellen, d.h. es sind zunächst Membranbarrieren zu überwinden:



49

Blut-Organ-Schranken



- Blut-Organ-Schranken bilden physiologische Hürden für einen ungehinderten Übergang von Stoffen aus dem Blut in die Organe. Beispiele:
 - **Blut-Hirn-Schranke** (= Blut-Liquor-Schranke); schützt das ZNS, d.h. Gehirn und Rückenmark,
 - **(Blut-)Plazenta-Schranke**; schützt den Embryo/Fetus,
 - **Blut-Hoden-Schranke**.
- Schranken wirken selektiv, sind nicht unüberwindlich:
 - Apolare (= lipophile) Substanzen sind uneingeschränkt schrankengängig.
 - Zerstörung der Schranke (z.B. durch Blutdruckerhöhung).

abnehmende
Effektivität

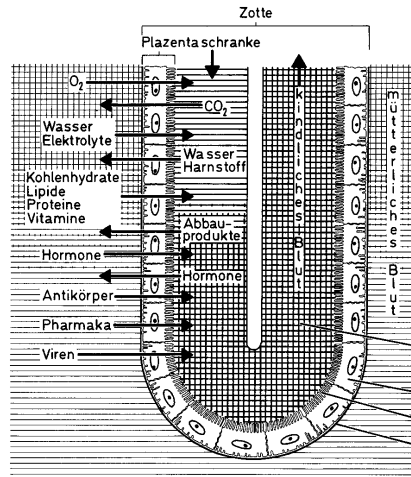


50

Beispiel: Plazenta-Schranke



- Plazenta-Schranke erlaubt intensiven Stoffaustausch zwischen maternalem und fetalem Organismus:



Daher:

- Nutzung der Transportmöglichkeiten durch toxische Substanzen
- eingeschränkter Schutz des Fetus

(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

51

Orale Aufnahme – enterale Resorption

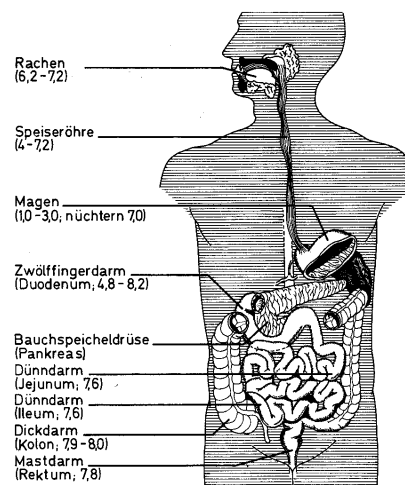


- Für die enterale Resorption entscheidende Faktoren:

- Resorptionsfläche (z.B. Magen 0,2 m², Dünndarm 200 m²)
- Verweildauer des Nahrungsbreis
- Milieubedingungen, v.a. pH-Wert

- Weitere Faktoren:

- Giftung durch Darmmikroben
- Nutzung spezifischer Transportsysteme



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

52

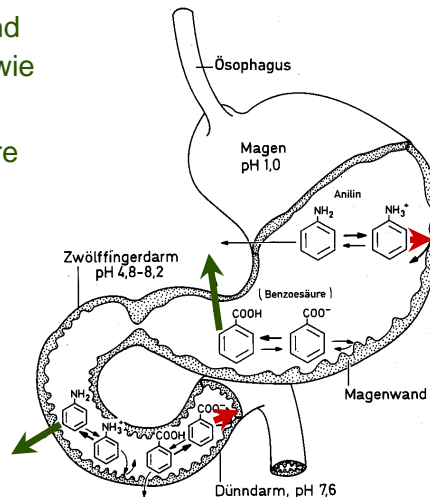
Enterale Resorption und pH-Wert



- Wechselnde pH-Werte im Milieu beeinflussen v.a. die Resorption von Säuren und Basen. Beispiel:

- Benzoesäure (und andere Säuren, wie Salizylsäure),
- Anilin (und andere Basen, wie Toluidin oder Phenazon)

(aus: Oehlmann & Markert, 1997)



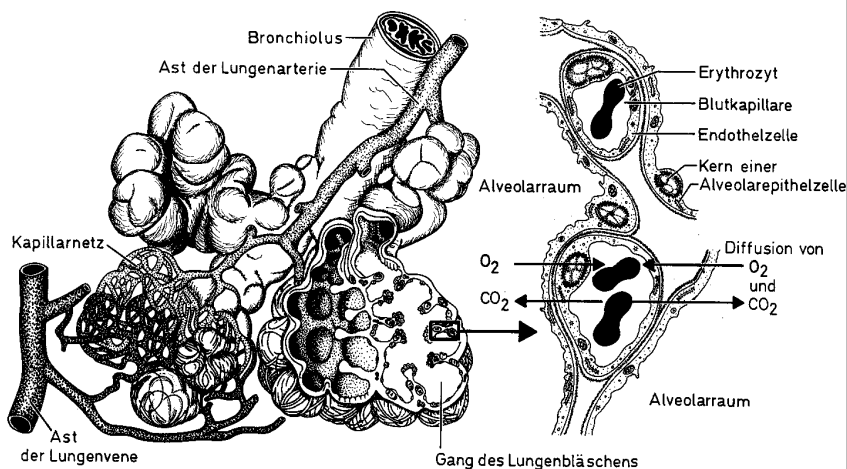
53

Pulmonale Resorption I



- Ort der pulmonalen Resorption: Alveolarbereich der Lunge:

(aus: Oehlmann & Markert, 1997)



Pulmonale Resorption II



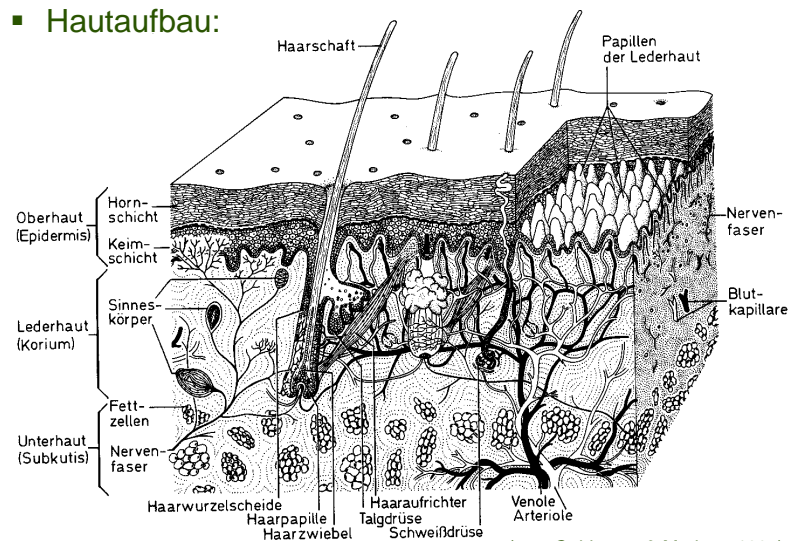
- Pulmonale Resorption nach inhalativer Aufnahme begünstigt durch:
 - große respiratorische Oberfläche (80-100 m²)
 - starke Ventilation der Lunge
 - intensive Durchblutung (ca. 5 L/min und kg)
 - kurze Diffusionsdistanz (< 1 µm).
- Kritische Partikelgröße (Aerosole, Stäube) für die Resorption in der ungeschädigten Lunge: **5 µm**.
- Polare, gasförmige Stoffe (z.B. SO₂, NH₃, HCl) werden nicht resorbiert, können aber reizend, ätzend wirken oder Lungenödeme auslösen.

55

Perkutane Resorption I



- Hautaufbau:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997) 56

Perkutane Resorption II



- Lipophile Xenobiotika werden oft perkutan resorbiert (trotz geringer Hautoberfläche von 1,8 – 2 m² und Dicke der Oberhaut):
 - apolare Lösemittel (z.B. CCl₄, Benzol),
 - zahlreiche Insektizide (z.B. Dieldrin) und
 - Pharmaka (z.B. Nikotin, Glyceroltrinitrat oder Steroide in TTS = transdermale therapeutische Systeme)
- Resorptionsrate abhängig von Hautdicke (Hinterrohr und Achselhöhle vs. Unterarm), aber generell niedriger als bei pulmonaler und enteraler Resorption.
- Große artspezifische Unterschiede. Beispiel Testosteron: Ratte 50%, Schwein 30%, Rhesusaffe 20%, Mensch 15%.

57

Verteilungsbeeinflussende Faktoren



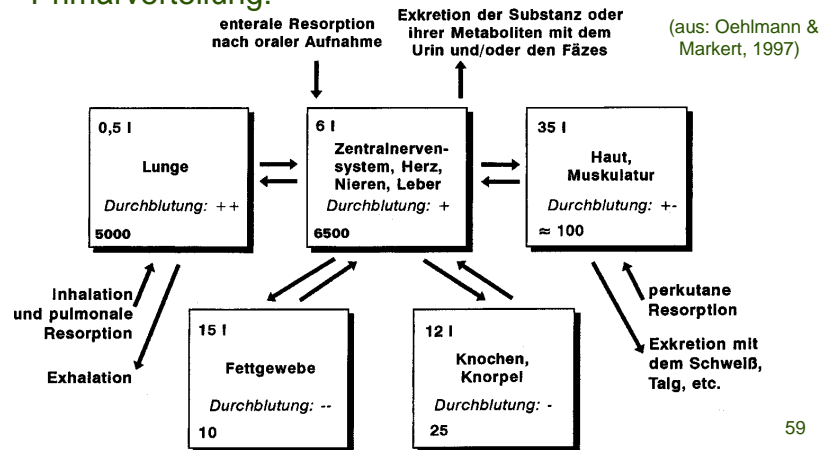
- Folgende Faktoren beeinflussen das Verteilungsmuster von Xenobiotika:
 - physiko-chemische Substanzeigenschaften:
 - ❖ Säure-Basen-Eigenschaften,
 - ❖ Molekülgröße und -masse,
 - ❖ Ionisierung (d.h. Polarität)
 - Durchblutungsintensität der Organe
 - Kapillartypen in den Organen
 - Bindung an (Blut-)Plasmaproteine

58

Durchblutungsintensität



- Blut = zentrales Verteilungskompartiment
- **Durchblutungsintensität** entscheidet über Primärverteilung:



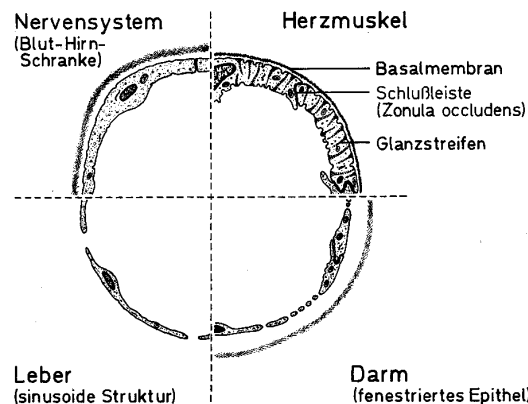
59

Kapillartypen



- Kapillaren sind aufgrund geringer Fließgeschwindigkeit des Blutes und ihrer Oberfläche (8.000 m²) entscheidend für die Substanzverteilung.

- **Kapillartypen:**



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

60

Blutplasmaproteine



- Pro Liter Blutplasma sind 70 bis 80 g Proteine gelöst, z.B. Albumin und zahlreiche Globuline.
- Diese "**Plasmaproteine**" binden vor allem apolare körpereigene und körperfremde Stoffe (z.B. 98% der Sexualsteroiden) und inaktivieren sie so physiologisch.
- Lipophile Xenobiotika erreichen Plasmaprotein-Bindungsanteile von 25% (z.B. Nikotin) bis 99% (z.B. Parathion, DDT, Lindan).
- Plasmaproteine wirken damit als Depot, das Schadstoffspitzen wegfängt, aber bei Entgiftungsmaßnahmen problematisch ist.

61

Biotransformation - Metabolisierung



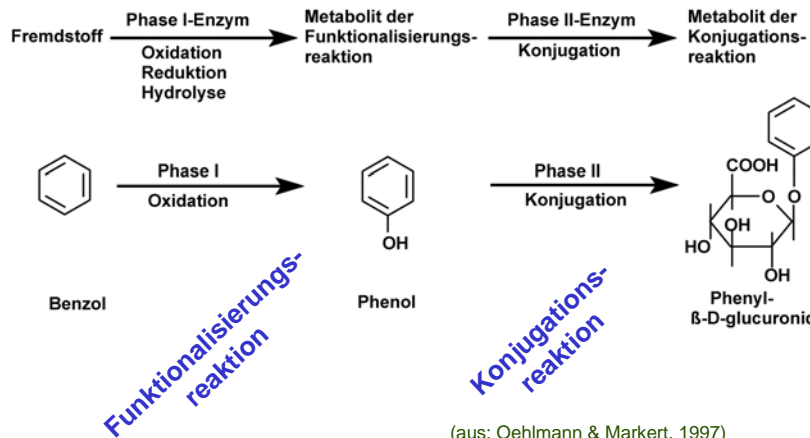
- Toxische Elemente können nicht abgebaut, aber durch Biotransformationsprozesse in andere Bindungsverhältnisse überführt werden.
- Organische Verbindungen können dagegen durch Enzyme katalysiert abgebaut (**metabolisiert**) werden.
- Ziel der Biotransformation: Erhöhung der Polarität und damit Erleichterung der Elimination (via Urin und/oder Faeces).
- Biotransformationsenzyme sind generell durch geringe Substratspezifität gekennzeichnet. Dies erlaubt Abbaubarkeit zahlreicher Substrate mit wenigen Enzymklassen.

62

Phase I und Phase II



- Biotransformationsprozesse laufen meist in zwei Schritten ab:



63

Entgiftung und Giftung



- Produkte von Biotransformationsreaktionen sind zwar in der Regel, aber nicht ausnahmslos weniger toxisch als die Ausgangsverbindung:
 - **Entgiftung** (= metabolische Deaktivierung): das Produkt weist eine geringere Toxizität auf.
Beispiel: Oxidation von Benzol zu Phenol.
 - **Giftung** (= metabolische Aktivierung): das Produkt weist eine höhere Toxizität auf.
Beispiele: Oxidation von Methanol zum Formaldehyd
Epoxidierung des Benzols und Benzo[a]pyrens.
- Die Leber mit dem höchsten Gehalt biotransformierender Enzyme wird als wichtigstes Entgiftungsorgan des Menschen bezeichnet.

64

Phase I: MFO-System I

- MFO-System (= Cytochrom P450-haltige Monooxygenasen oder mischfunktionelle Oxygenasen) ist eines der wichtigsten oxidierenden Enzymsysteme im Fremdstoffmetabolismus. Bestandteile:
 - **Cytochrom P450** (= CYP) mit Häm als prosthetischer Gruppe
 - **CYP-Reductase**
 - **Coenzym NADPH+H⁺** als Elektronendonator.
- MFO überträgt ein einzelnes Sauerstoffatom auf das Substrat (vgl. "*Monooxygenase*").

65

Phase I: MFO-System II

- Cytochrom P450 weist geringe Substratspezifität auf und katalysiert zahlreiche Reaktionen:

Cytochrom P-450

- oxidative Desalkylierung
- oxidative Desulfurierung
- oxidative Desaminierung
- Oxidation von Heteroatomen (N, S)
- Hydroxylierung von Aliphaten
- Hydroxylierung von Aromaten
- Epoxidierung von Aromaten
- Epoxidierung von Alkenen und Alkinen

(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

- Xenobiotika und körpereigene Substanzen (Steroide, Prostaglandine, etc.) dienen als Substrat.

66

Phase I: MFO-System III



- Es existieren zahlreiche Cytochrom P450-Familien und –Unterfamilien mit spezifischer Verteilung und Substratpräferenz:

Tab. 2. Typen, Lokalisation und Substrate der Cytochrom P450-Familien.

P450-Familie	Vorkommen	Substratbeispiele
CYP1A1	in vielen Organen	Benzo[<i>a</i>]pyren
CYP1A2	Leber	Aflatoxin B ₁ , Coffein, Phenacetin, heterozyklische Arylamine
CYP2C8	Leber, Dickdarm	Tolbutamid, R-Mephenytoin
CYP2D6	Leber, Dickdarm, Niere	Bufuratol, Debrisquin, Spartein
CYP2E1	Leber, Dickdarm, Leukozyten	Tetrachlorkohlenstoff, Ethanol, Dimethylnitrosamin
CYP3A3	Leber	Aflatoxin B ₁ , Cyclosporin, Nifedipin, Testosteron
CYP3A4	Magen-Darm-Trakt, Leber	Aflatoxin B ₁ , Cyclosporin, Nifedipin, Testosteron

67

Phase I: MFO-System IV



- Bei hohen Substratgehalten im Organismus werden verstärkt die abbauenden Enzyme gebildet:
Enzyminduktion
- Enzyminduktion ist heute für zahlreiche Phase I- und II-Enzyme bekannt und wird u.a. auch zum biologischen Effektmonitoring eingesetzt:

Tab. 3. Beispiele für Enzyminduktoren bei Phase I- und Phase II-Enzymen.

Induktor	beeinflusste Enzymsysteme
2,3,7,8-TCDD	Cytochrom P450, Glucuronyltransferasen
Ethanol	Cytochrom P450
Phenobarbital	Cytochrom P450, Epoxidhydrolasen, Glucuronyltransferasen
<i>trans</i> -Stilbenoxid	Epoxidhydrolasen
3-Methylcholanthren	Cytochrom P450, Glucuronyltransferasen

68

Phase I: weitere oxidierende Enzyme



- Neben dem **MFO-System** gibt es weitere oxidierende Phase I-Enzyme:
 - **FMO-System**: Flavin-haltige Monooxygenasen (v.a. N- und S-haltige Substrate), in Leber, Nieren und Lunge.
 - **PGS**: Prostaglandinsynthase und andere Peroxidasen (zahlreiche PAK), in allen Zellen.
 - **MAO**: Monoaminoxidasen (v.a. Desaminierung von Aminen), weit verbreitet.
 - **ADH**: Alkoholdehydrogenase und andere Dehydrogenasen (v.a. Alkohole), in der Leber.
 - **MEOS**: Mikrosomales Ethanol-oxidierendes System (v.a. Alkohole), in der Leber.

69

Nicht-oxidative Phase I-Reaktionen



- Neben den Oxidationen sind zwei weitere Reaktionstypen für den Phase I-Metabolismus bedeutend:
 - **Reduktionen**, z.B.
 - ❖ von Chinonen zu Hydrochinonen durch Menadion-Oxidoreductase
 - ❖ von aromatischen Aminen zu Hydroxylaminen.
 - **Hydrolysen**, z.B.
 - ❖ von Benzo[a]pyren und anderen PAK durch Epoxidhydrolasen.

70

Phase II-Reaktionen



- Phase II-Reaktionen sind Konjugationsreaktionen.
- Unter Einsatz von Stoffwechselenergie werden polare körpereigene Substanzen an den Phase I-Metaboliten gekoppelt, z.B.:
 - Glucuronsäure
 - Acetyl-CoA
 - Glutathion
 - Methionin und andere Aminosäuren.
- So entsteht ein polares, d.h. wasserlösliches und damit gut ausscheidbares Produkt.

71

Übersicht Phase II-Reaktionen



Tab. 4. Übersicht über typische Konjugationsreaktionen für Xenobiotika.

Konjugationsreaktion	Konjugationsagens	funktionelle Zielgruppen
Glucuronidierung	aktivierte Glucuronsäure (UDPG)	OH (Phenole, Alkohole), COOH (org. Säuren), NH ₂ (Amine, Amide), SH (Mercaptane)
Sulfatierung	aktiviertes Sulfat (PAPS)	OH (Phenole, Alkohole), NH ₂ (Amine, Amide), SH
Glutathionkonjugation	Glutathion (GSH)	elektrophile Zentren (Epoxide, Alkyl-, Allyl- und Benzylhalogenide, Chinone)
Acetylierung	aktivierte Essigsäure (Acetyl-CoA)	NH ₂ (Amine, Amide, Hydrazine, Aminosäuren)
Methylierung	aktiviertes Methionin (SAM)	OH (Phenole, Catechole), NH ₂ (Amine, Amide)
Aminosäurenkonjugation	Aminosäuren	COOH (organische Säuren)

72

Exkretionspfade



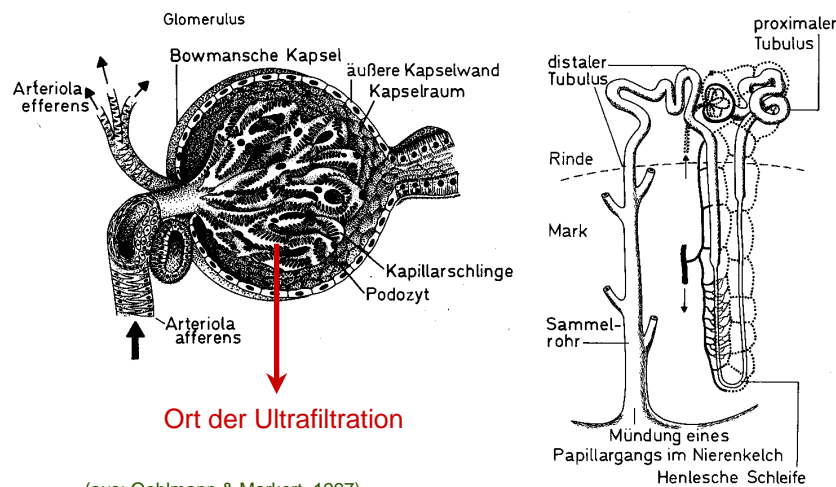
- Toxische Substanzen oder ihre Metabolite können über einen der folgenden Pfade ausgeschieden werden:
 - **renal** (d.h. über die Nieren) mit dem Harn, der das quantitativ bedeutendste Ausscheidungsprodukt des menschlichen Organismus darstellt,
 - **biliär** (d.h. über Leber) mit der Galle, über die noch lipophilere Substanzen als über den Harn abgegeben werden können,
 - **pulmonal** (d.h. über die Lunge): nur für flüchtige Substanzen (z.B. Inhalationsnarkotika) und Gase (z.B. CO) relevant,
 - über **Körpersekrete** (z.B. Schweiß, Talg, Speichel, Sperma): meist vernachlässigbar; Ausnahme: Humanmilch und lipophile Schadstoffe.

73

Renale Exkretion I



- **Nephron** als funktionelle Einheit der Niere:



74

Renale Exkretion II



- **Primärharnbildung:**
 - Ort: in der Bowmanschen Kapsel,
 - Filter: Glomerulusendothel und innere Kapselwand,
 - treibende Kraft: Blutdruck im Glomerulus (arterielles Gefäß),
 - Volumen: 200 Liter pro Tag,
 - Zusammensetzung: entspricht dem Blutplasma, jedoch ohne Makromoleküle (< 15.000 Dalton).
- **Sekundärharnbildung:**
 - Rückresorption (H_2O , Salze, Aminosäuren, Glucose, etc.) und tubuläre Sekretion von Stoffwechselendprodukten,
 - Einengung auf Volumen von 1,5 Liter pro Tag.

75

Renale Exkretion III



- Nur polare Substanzen verbleiben im Tubuluslumen und können daher ausgeschieden werden; apolare Verbindungen werden rückresorbiert.
- Für die Rückresorption gelten die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie für die Resorption, d.h.:
 - größere polare Verbindungen sind nur unter Nutzung von Carriern membrangängig,
 - kleine polare und alle apolaren Verbindungen sind uneingeschränkt membrangängig.
 - aufgrund des leicht sauren Harns (pH 4,8 – 7,5) sind basische Substanzen besser ausscheidbar als saure Verbindungen.

76

Biliäre Exkretion I



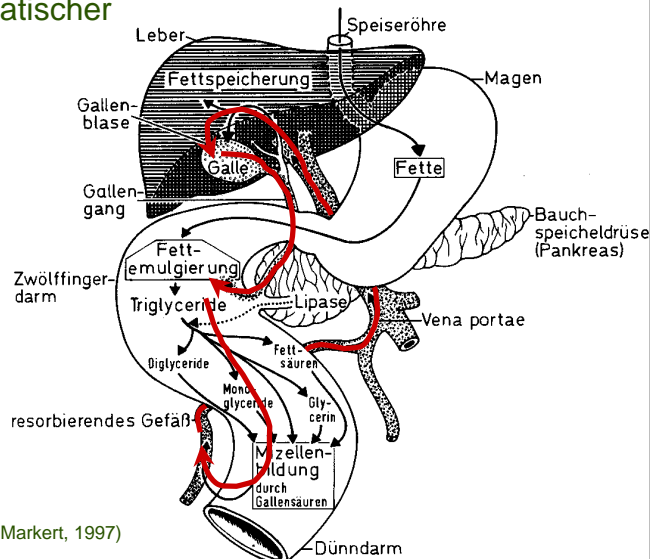
- Viele Substanzen werden **biliär** effektiver als über die Nieren ausgeschieden, z.B. As, Cu, Mn, Glucuronid- und Glutathionkonjugate.
- Schadstoffe gelangen durch aktiven Transport aus der Leber in die Gallenblase des Menschen bei einer Molekülmasse über 470 Da. Durch Konjugationen steigt die Molekülmasse der Metabolite stark an (+ 177 Da bei Glucuronidierung, + 307 Da bei Glutathionkonjugation).
- Über die Galle können deutlich lipophilere Substanzen als über die Nieren ausgeschieden werden. Im Duodenum werden diese z.T. mit den Gallensäuren rückresorbiert: **enterohepatischer Kreislauf**

77

Biliäre Exkretion II



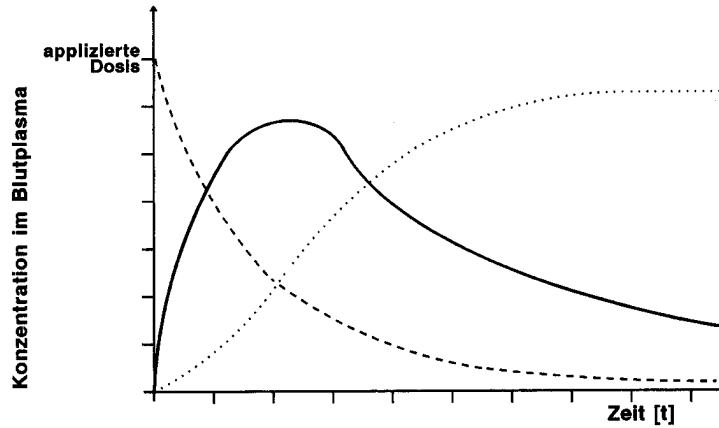
- **Enterohepatischer Kreislauf:**



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

Konzentrations-Zeit-Kurven I

- Durch die Überlagerung von Invasions- und Evasionsprozessen ergeben sich **Konzentrations-Zeit-Kurven**, die bei einmaliger Applikation mit Hilfe der Bateman-Funktion

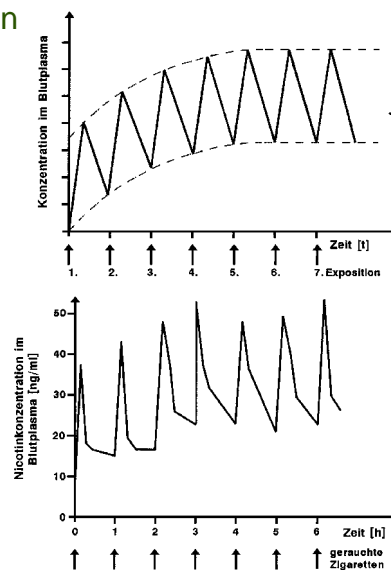


(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

79

Konzentrations-Zeit-Kurven II

- Typischerweise erfolgen Expositionen jedoch kontinuierlich oder iterativ.
- Dies kann zur Kumulation führen:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

80

Vorbemerkungen

- Problematisches Arbeitsgebiet aufgrund wirtschaftlicher und gesellschaftspolitischer Implikationen.
- Schutzziel: Individuum.
- Das Gefährdungspotential steigt mit der (zu erwartenden) **Exposition** und der substanzspezifischen **Toxizität**.
- Bezüglich der Exposition werden deshalb unterschieden:
 - Betriebspersonal bei der Herstellung
 - Anwender und Verabreiter
 - Verbraucher

abnehmende
Exposition

81

Generelle Toxizitätseinstufung I

- Toxizitätseinstufungen erfolgt zumeist auf der Basis von Tests mit Tiermodellen:

Tab. 6. Übersicht über die Toxizitätseinstufung von Chemikalien aufgrund der Ergebnisse von Akuttoxizitätstests mit Ratten.

Kategorie	LD ₅₀ , oral [mg/kg]	LD ₅₀ , dermal [mg/kg]	LD ₅₀ , inhalativ [mg/l/4 h]
sehr giftig	< 25	< 50	< 0,5
giftig	25-200	50-400	0,5-2
mindergiftig	200-2.000	400-2.000	2-20

- Diese Einteilung findet sich auch in den Gefahrensymbolen:



T+



T



Xi

82

Generelle Toxizitätseinstufung II



- Darüber hinaus gibt es für frei handelbare Chemikalien das System der R- und S-Sätze, die auf besondere Gefahren hinweisen und Sicherheitsratschläge geben:
 - R1: "im trockenen Zustand explosionsgefährlich"
 - R28: "sehr giftig beim Verschlucken"
 - S2: "darf nicht in die Hände von Kindern gelangen"
 - S39: "Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen"
- In Deutschland, wie in den meisten anderen Industrieländern, ist der Schutz der berufstätigen Bevölkerung weitaus stärker reglementiert als der für die "Wohnbevölkerung".

83

MAK-System



- **MAK** = maximale Arbeitsplatzkonzentration:
"höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffs als Gas, Dampf oder Schwebstoff in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich 8-stündiger Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden, im Allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt."
(Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG)
- Probleme: gilt nur für Inhalationsgifte; berücksichtigt nur reine Substanzen und keine individuellen Unterschiede; Überprüfung der Einhaltung aufwändig.

84

MAK-Kategorien



- Die MAK-Werteliste enthält folgende Kategorien:
 - **Begrenzung von Expositionsspitzen** (I – IV)
 - **Hautresorption** (H) und **Sensibilisierung** (S)
 - **krebserzeugende** Stoffe:
 - ✓ IIIA eindeutig krebserzeugend
 - ✓ IIIA1 Stoffe, die erfahrungsgemäß Krebs auslösen
 - ✓ IIIA2 bislang nur im Tierversuch eindeutig krebsauslösend
 - ✓ IIIB Stoffe mit begründetem Verdacht auf Krebsauslösung
 - **fruchtschädigende** Stoffe (A – D)
 - **erbgutverändernde** Stoffe (1 – 3)

85

BAT-System



- **BAT = biologische Arbeitsstofftoleranz:**

BAT-Werte werden für Gewerbeschadstoffe oder ihre Metaboliten im Blut oder Harn angegeben und stellen Grenzwerte dar, bei deren Einhaltung für einen 40 Stunden/Woche-Beschäftigten in der Regel keine negative Beeinflussung der Gesundheit zu befürchten ist

(Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG)
- Vorteil gegenüber MAK: Exposition kann verlässlicher erfasst werden, inklusive individueller Unterschiede.
- Problem: bisher nur wenige MAK-Stoffe verfügbar.

86

TRK – Richtwerte für Kanzerogene



- **TRK** = technische **Richtkonzentrationen**:

Da es für krebserzeugende Substanzen keine "sicheren" Konzentrationen geben kann, werden für Substanzen der MAK-Kategorien IIIA, IIIA1 und IIIA2 TRK angegeben, die nach dem Stand der Technik erreicht werden können und die als Anhalt für schutztechnische Maßnahmen am Arbeitsplatz heranzuziehen sind.

- Stoffe der MAK-Kategorie IIIB und Tabakrauch-Kanzerogene werden nicht in die TRK-Tabellen aufgenommen.

87

MIK-System



- **MIK** = maximale **Immissionskonzentration**:

Für die Normalbevölkerung definierte Maximalbelastungen (bisher 18 Verbindungen, 2 Staubarten); im Allgemeinen unbedenkliche Konzentrationen in der Atemluft bei kurz-dauernder (30 min) und längerer Einwirkung (1 d - 1 a):

Tab. 8. MIK für ausgewählte Substanzen.

Stoff	Mittelwert in mg/m ³ über		
	½ h	1 Tag	1 Jahr
Ammoniak	2,0	1,0	0,5
Fluorwasserstoff	0,2	0,1	0,05
Kohlenmonoxid	50	10	10
Ozon	0,12	-	-
Schwefeldioxid	1,0	0,3	-
Schwefelsäure	0,2	0,1	0,05
Stickstoffdioxid	0,2	0,1	-

88

ADI- oder TDI-Werte



- **ADI/TDI** = acceptable/tolerable daily intake:
Höchstzulässige Menge eines Schadstoffs, die der Mensch nach jeweiligem Kenntnisstand täglich ohne gesundheitliche Schädigungen mit der Nahrung (einschließlich Trinkwasser) über die Lebensspanne aufnehmen kann.
- Durch internationale (FAO) oder nationale Behörden (z.B. FDA, BgVV) festgelegte Grenzwerte.

89

NEL- oder NOEL-Werte



- **NEL / NOEL** = no (observed) effect level:
Höchste Konzentration oder Dosis einer Prüfsubstanz in einem Laborexperiment, bei der keine signifikanten Veränderungen gegenüber der (unbelasteten) Kontrollgruppe festzustellen waren.
- Der NOEL geht in die Ableitung von Grenzwerten ein, wobei der ermittelte NOEL für die empfindlichste Tierart mit einem Sicherheitsfaktor (meist 10 oder 100) beaufschlagt wird.
- So beträgt der ADI in der Regel 1% des NOEL für die empfindlichste Tierart.

90

Maßnahmenfolge



- Es gilt grundsätzlich für alle Helfer folgende Reihenfolge der einzuleitenden Maßnahmen:
 - Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen ("Elementarhilfe")
 - Hinderung der Giftresorption ("primäre Giftentfernung")
 - Beschleunigung der Ausscheidung ("sekundäre Giftentfernung")
- Für die Maßnahmen nach der Elementarhilfe ist grundsätzlich ein **Arzt** hinzuzuziehen. Hilfreich sind oft auch die Giftinformationszentralen.
- Wichtig (und leider oft vergessen): **Asservierung** von Proben (Erbrochenes, Tabletten, Ausscheidungen, Pflanzen- oder Giftreste).

91

Elementarhilfe I



- Im Umfang vergleichbar mit den Aufgaben des Ersthelfers bei Verkehrsunfällen:
 - bei Atemstillstand: Atemwege freimachen und Beatmen
 - bei Herzstillstand: Herzmassage
 - bei Kreislaufversagen und Schock: Beinhochlage und Volumenersatztransfusion (medizinisches Personal !)
- Weitergehende Maßnahmen:
 - nach oraler Aufnahme von Säuren und Laugen: reichlich Flüssigkeit zuführen (Wasser, nicht kohlenstoffhaltig !)
 - nach rektaler Fehlmedikamentation: digitale Ausräumung, ggf. Mikroklist
 - Hautexposition: Bekleidung entfernen, benetzte Hautstellen abwaschen oder duschen

92

Elementarhilfe II



- Weitergehende Maßnahmen (Forts.):
 - Vergiftung durch Gase: an die frische Luft bringen (Achtung: Eigengefährdung ausschließen!), Bekleidung entfernen
 - Augenverätzung: unter fließendem Wasser Auge auswachen und immer (!) Augenarzt aufsuchen
 - Falschinjektion, Schlangenbiss:
 - ✓ betroffene Extremität ruhigstellen
 - ✓ Kompressionsverband an Injektions-/Bissstelle anlegen
 - ✓ bis zum Eintreffen des Arztes Extremität in kaltes Wasser tauchen
 - keinesfalls abbinden

93

Primäre Giftentfernung



- Ausschließlich von Ärzten durchzuführen:
 - Entleerung des Magens: Spülen, absaugen oder durch Emetika-Verabreichung (Apomorphin, Ipecacuanha-Sirup)
 - Beschleunigung der Darmpassage: Glaubersalz, Ricinusöl (KI bei lipophilen Schadstoffen)
 - Adsorption an Aktivkohle oder IA-Harze
 - Bindung fettlöslicher Gifte an Paraffin als nicht resorbierbares Lösemittel
 - Chemische Antidote zur "Neutralisierung" der aufgenommenen Substanzen

94

Sekundäre Gifentfernung



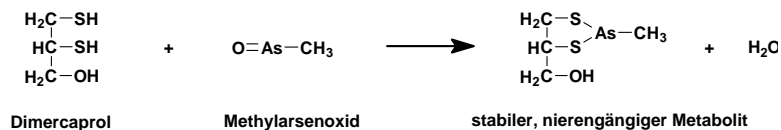
- Ebenfalls ausschließlich von Ärzten durchzuführen:
 - forcierte Diurese: Schleifendiuretika, Infusion von Mannitol-Lösung (KI bei Herzinsuffizienz, Koma, etc.)
 - Hämodialyse: "künstliche Niere"
 - Hämoperfusion: heparinisiertes Blut wird über adsorbierende Substanzen (Aktivkohle, IA-Harze) geleitet; sehr effektiv (KI bei bestehenden Verletzungen)
 - Membranplasmaseparation: Ersatz des eigenen (belasteten) Blutplasmas durch Spenderplasma
 - Peritonealdialyse: heute praktisch bedeutungslos
 - Hyperventilationsbehandlung und O₂-Überdruckbeatmung: bei Intoxikation mit flüchtigen Stoffen, CO, etc.

95

Beispiele für Antidote



- BAL (British Anti-Lewisit) = Dimercaprol:



- Dimercaprol ist heute in Deutschland nicht mehr erhältlich, da obsolet (i.m.-Applikation notwendig).
- Nachfolgepräparate:
 - DMPS (Dimercaptopropansulfonsäure): oral wirksam
 - DMSA (2,3-Dimercaptobornsteinsäure): wasserlöslich, daher i.v. applizierbar.

96