Inhaltsverzeichnis

I Theoretische Toxikologie 1

1 Einführung in die Theoretische Toxikologie 3
Günter Fred Fuhrmann 3

1.1 Geschichte und Grundbegriffe der Toxikologie 3

1.2 Definitionen von Toxikologie und Pharmakologie 6
1.2.1 Wirkungscharakteristika 6
1.2.2 Aufgabengebiete der Toxikologie 7
1.2.3 Methoden der Toxizitätsprüfung 10

2 Toxikokinetik 17
Günter Fred Fuhrmann 17

2.1 Aufnahme von toxischen Substanzen 18
2.1.1 Haut 20
2.1.2 Schleimhäute 22
2.1.3 Verdauungstrakt 23
2.1.4 Respirationstrakt 26

2.2 Organisation des menschlichen Körpers 32
2.2.1 Verteilungsräume 35
2.2.2 Das zirkulatorische System 38
2.2.3 Der „kolloidosmotische" Druck der Plasmaproteine 40

2.3 Der Aufbau von Zellmembranen 41
2.3.1 Amphiphile Biomoleküle 42
2.3.2 Vom Erythrozyten zum Membranmodell 43
2.3.3 Kompartimentierung innerhalb von Zellen 47
2.3.4 Permeabilität von Membranen für toxische Substanzen . . 48
2.3.5 Eintritt in die Zelle durch Pinozytose und Phagozytose . . 56

2.4 Bindung und Speicherung 57
2.4.1 Plasmaproteine, Hämoglobin und Muskelproteine 58
2.4.2 Fettgewebe, Membranen 60
2.4.3 Leber, Niere, Lunge und andere Organe 61

2.4.4 Knochengewebe 61
2.5 Umwandlung von toxischen Substanzen durch den Stoffwechsel 62
2.5.1 Phase-I-Reaktion 66
2.5.1.1 Das mikrosomale Monooxygenase-System 66
2.5.1.2 Systematik und Nomenklatur von Cytochrom P-450 . . . 68
2.5.1.3 Enzymatische Eigenschaften von Cytochrom P-450, Induktion 69
2.5.1.4 Grundtypen der Cytochrom P-450 katalysierten Reaktionen 70
2.5.1.5 Flavin-abhängige Monooxygenasen 73
2.5.1.6 Monoaminoxydase 74
2.5.1.7 Cyclooxygenasen 74
2.5.1.8 Dehydrogenasen, Reduktasen 76
2.5.1.9 Hydrolyse 79
2.5.2 Phase-II-Reaktionen 80
2.5.2.1 Einfluss des Alters auf die Biotransformation 86
2.6 Elimination durch Exkretion 87
2.6.1 Ausscheidung durch die Nieren 87
2.6.2 Ausscheidung über die Galle 91
2.6.3 Ausscheidung durch Sekrete, Schweiß und Milch 93
2.6.4 Ausscheidung über die Lungen 94
2.7 Toxikokinetische Modellvorstellungen 94
2.7.1 Das Ein-Kompartiment-Modell 95
2.7.2 Das Zwei-Kompartiment-Modell 100

3 Toxikodynamik **103**
Günter Fred Fuhrmann 103
3.1 Der Begriff des Rezeptors 104
3.2 Bindungskräfte am Rezeptor 108
3.2.1 Ionenbindung und Wasserstoffbrückenbindung 108
3.2.2 Van-der-Waals-Bindungen 110
3.2.3 Komplexität der Rezeptor-Substrat-Wechselwirkungen . . 110
3.2.4 Kovalente Bindung 110
3.3 Charakterisierung von Rezeptoren 111
3.3.1 Indirekte Rezeptor-Charakterisierung (SAR) 111
3.3.2 Direkte Rezeptor-Isolierung 114
3.3.3 Molekularbiologische Rezeptor-Charakterisierung 116
3.4 Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkungen 117
3.4.1 LDR-Kurven-Diskussion, allgemeine Begriffe 123

3.4.2 Agonisten 124
3.4.3 Antagonisten 125
3.4.3.1 Kompetitive Antagonisten 125
3.4.3.2 Nichtkompetitive Antagonisten 126
3.4.3.3 Allosterische Effekte 128
3.4.3.4 Funktionelle und physiologische Antagonisten 129
3.4.3.5 Chemische Antagonisten 129
3.5 Ausgewählte Beispiele toxischer Mechanismen 129
3.5.1 Unspezifische toxische Wirkungen, Zerstörungen von Zellen und Geweben 130
3.5.2 Toxische Einflüsse auf die Blutgerinnung 132
3.5.3 Erythrozyten als Modell für toxische Mechanismen 136
3.5.3.1 Osmotische Resistenz der Erythrozyten 137
3.5.3.2 Die Na^+-K^+-ATPase 139
3.5.3.3 Der Anionentransporter 141
3.5.3.4 Das Hämoglobin als Sauerstofftransporter 145
3.5.3.5 Der Erythrozytenstoffwechsel 148
3.5.4 Toxische Einflüsse auf das Nervensystem 150
3.5.4.1 Effekte auf die Nervenfasern 151
3.5.4.2 Effekte am synaptischen Spalt 154
3.5.4.3 Effekte auf die Acetylcholin-Esterase 159
3.5.4.4 Organische Phosphorsäureester (Alkylphosphate) 161

II Spezielle Toxikologie 167

4 Toxikologie der Metalle und Metalloide 169

4.1 Allgemeine Toxikologie der Schwermetalle 169
Günter Fred Fuhrmann 169
4.1.1 Einführung 169
4.1.2 Geschichte 170
4.1.3 Kreislauf der Metalle 175
4.1.4 Ausnutzung der toxischen Wirkung von Schwermetallen und Metalloiden 181
4.1.5 Einteilung der Metalle 182
4.1.6 Transport von Eisen im menschlichen Organismus 188
4.1.7 Molekulare und ionische Mimikry toxischer Metalle 192
4.1.8 Metalle im menschlichen Organismus 197
4.1.9 Maßsystem für die akute Toxizität der Metalle 199
4.1.10 Entgiftungsmechanismen für toxische Metalle im Organismus 200
4.1.11 Chelatbildner, Therapie der Schwermetallvergiftung . . . 202

4.2 Toxikologie ausgewählter Metalle 206
Wolfgang Legrum 206
4.2.1 Blei 206
4.2.2 Cadmium 212
4.2.3 Chrom 217
4.2.4 Nickel 223
4.2.5 Quecksilber 228
4.2.6 Thallium 239
4.2.7 Vanadium (Vanadin) 242
4.2.8 Metalloid Arsen 246
4.2.9 Eintrag der Metalle in die Umwelt 256

5 Lösungsmittel **259**
Günter Fred Fuhrmann 259

5.1 Einleitung 259

5.2 Toxische Wirkung der Lösungsmittel 260
5.2.1 Lokale toxische Wirkung auf die Haut 260
5.2.2 Reizung der Schleimhäute 261
5.2.3 Narkotische Wirkung 261

5.3 Toxikologische Bewertung von Lösungsmitteln 264

5.4 Lösungsmittel nach chemischen Klassen 268
5.4.1 Einwertige Alkohole 268
5.4.2 Mehrwertige Alkohole 272
5.4.3 Ester 276
5.4.4 Ketone 276
5.4.5 Alkane 277
5.4.6 Halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe 279
5.4.7 Aromatische Kohlenwasserstoffe 288

6 Toxikologie der Biozide **293**
Wolfgang Legrum 293

6.1 Insektizide 295
6.1.1 Organophosphate 296
6.1.2 Carbaminsäureester (Carbamate) 298
6.1.3 Pyrethrine und Pyrethroide 299
6.1.4 Chlorierte cyclische Kohlenwasserstoffe 302

6.2 Herbizide 306
6.2.1 Dinitrophenole 306
6.2.2 Harnstoffderivate 308
6.2.3 Bipyridylium-Salze 308

6.2.4 Natriumchlorat 309
6.2.5 Phenoxycarbonsäuren 310
6.2.6 Chlorcarbonsäuren und aliphatische Säuren 313
6.2.7 Triazine 315
6.3 Fungizide 316
6.3.1 Organische Quecksilberverbindungen 317
6.3.2 Organische Zinnverbindungen 317
6.3.3 Dithiocarbamate, Thiurame 318
6.3.4 Thiadiazine 319
6.3.5 Diphenyle, Benzimidazole 320
6.4 Rodentizide 321

7 Rückstände, technische Produkte und Gefahrstoffe 323
Wolfgang Legrum 323
7.1 Rückstände von Bioziden 323
7.2 Rückstände von Arzneistoffen 329
7.3 Rückstände von Duftstoffen 330
7.4 Rückstände von hormonaktiven Stoffen 331
7.4.1 Xeno-Östrogene aus Bioziden 333
7.4.2 Xeno-Östrogene aus Industriechemikalien 334
7.4.3 Xeno-Androgene 337
7.4.4 Xeno-Thyroxine 337
7.4.5 Phyto-Östrogene 338
7.4.6 Myko-Östrogene 339
7.5 Biologische Nachweise von Substanzen östrogener Wirkung 340
7.5.1 Rezeptorbindung (in vitro) 340
7.5.2 E-Screen-Assay 341
7.5.3 Reportergensysteme für Östrogene 342
7.5.4 Vitellogenin-Test (ex vivo) 343
7.5.5 Nagetiere (in vivo) 344
7.6 Toxizität technischer Produkte 345
7.7 Substitution und Vermeidung von Gefahrstoffen 346

8 Atemgifte 349
Christian Steffen 349
8.1 Toxische Effekte auf die äußere Atmung 349
8.1.1 Toxizität des Sauerstoffs 351
8.2 Toxische Effekte auf den Gastransport im Blut 353

8.2.1 Kohlenmonoxid . . . 353
8.2.2 Methämoglobinbildner . . . 354
8.2.2.1 Direkte Methämoglobinbildner . . . 355
8.2.2.2 Indirekte Methämoglobinbildner . . . 357
8.3 Toxische Effekte auf die innere Atmung . . . 359
8.3.1 Vergiftung durch Cyanwasserstoff (Blausäure) . . . 359
8.3.2 Vergiftung durch Schwefelwasserstoff . . . 362

9 Karzinogenese 365
Achim Aigner . . . 365
9.1 Krebserkrankungen . . . 365
9.2 Tumorentwicklung . . . 368
9.3 Karzinogene . . . 371
9.4 Genotoxizität . . . 372
9.5 Molekulare Mechanismen der Genotoxizität . . . 372
9.6 Genotoxische Stoffe und Stoffklassen . . . 379
9.6.1 Direkt genotoxisch wirkende Stoffe . . . 379
9.6.2 Indirekt genotoxisch wirkende Stoffe . . . 394
9.7 Testsysteme zur Genotoxizitätsprüfung . . . 407
9.7.1 Tests auf DNA-Adduktbildung . . . 408
9.7.2 Tests an Mikroorganismen . . . 409
9.7.3 Test an Warmblüterzellen (Säugetierzellen) . . . 412
9.7.4 Tests am Tier . . . 418

III Behandlungsprinzipien 421

10 Behandlungsprinzipien bei akuter Vergiftung 423
Thomas R. H. Büch . . . 423
10.1 Einleitung . . . 423
10.2 Allgemeine Maßnahmen bei Vergiftungen . . . 429
10.2.1 Erste Maßnahmen durch den Laien . . . 430
10.2.2 Asservierung . . . 432
10.3 Maßnahmen zur Verhinderung der Giftresorption . . . 433
10.3.1 Dekontamination der Haut . . . 433
10.3.2 Augenverletzungen . . . 433
10.3.3 Orale Vergiftung: „Entschärfen“ vor der Resorption . . . 437
10.3.3.1 Gabe von Entschäumern . . . 437

10.3.3.2 Aktivkohle-Gabe 438
10.3.3.3 Induziertes Erbrechen 439
10.3.3.4 Magenspülung 439
10.4 Maßnahmen nach erfolgter Giftresorption 440
10.4.1 Behandlung mit Antidoten (Gegengiften) 441
10.4.2 Sekundäre Giftentfernung 442
10.4.2.1 Forcierte Diurese 442
10.4.2.2 Extrakorporale Methoden der Giftelimination 443
10.5 Informationszentren für Vergiftungsfälle 444
10.6 Frei zugängliche Informationen im Internet 446

Glossar **449**

Literaturverweise **461**

Index **465**