

# Allgemeine Toxikologie für Chemiker

Einführung in die Theoretische Toxikologie

Von Prof. Dr. med. Günter Fred Fuhrmann  
Universität Marburg



B. G. Teubner Stuttgart 1994

# Inhaltshaltsverzeichnis

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einführung in die Allgemeine Toxikologie</b>               | <b>9</b>  |
| 1.1      | Geschichte und Grundbegriffe der Toxikologie                  | 9         |
| 1.2      | Definitionen von Toxikologie und Pharmakologie                | 12        |
| 1.2.1    | Wirkungscharakteristika                                       | 13        |
| 1.3      | Aufgabengebiete der Toxikologie                               | 14        |
| 1.4      | Methoden der Toxizitätsprüfung                                | 16        |
| <b>2</b> | <b>Toxikokinetik</b>  | <b>24</b> |
| 2.1      | Aufnahme von toxischen Substanzen -<br>die Expositionsphase   | 25        |
| 2.1.1    | Die Haut  | 27        |
| 2.1.2    | Schleimhäute  | 30        |
| 2.1.3    | Der Verdauungstrakt   | 30        |
| 2.1.4    | Der Respirationstrakt   | 34        |
| 2.2      | Organisation des menschlichen Körpers                         | 42        |
| 2.2.1    | Die Verteilungsräume  | 45        |
| 2.2.2    | Das zirkulatorische System                                    | 49        |
| 2.2.3    | Der "kolloidosmotische" Druck der Plasmaproteine              | 51        |
| 2.3      | Der Aufbau von Zellmembranen                                  | 53        |
| 2.3.1    | Amphiphile Biomoleküle  | 53        |
| 2.3.2    | Vom Erythrozyten zum Membranmodell                            | 54        |
| 2.3.3    | Kompartimentierung innerhalb von Zellen                       | 59        |
| 2.3.4    | Permeabilität von Membranen für toxische Substanzen           | 61        |
| 2.3.5    | Eintritt in die Zelle durch Pinozytose und Phagozytose        | 67        |
| 2.4      | Bindung und Speicherung                                       | 68        |
| 2.4.1    | Plasmaproteine, Hämoglobin und Muskelproteine                 | 70        |
| 2.4.2    | Fettgewebe, Membranen   | 72        |
| 2.4.3    | Leber, Niere, Lunge und andere Organe                         | 73        |
| 2.4.4    | Knochengewebe   | 73        |
| 2.5      | Umwandlung von toxischen Substanzen<br>durch den Stoffwechsel | 74        |
| 2.5.1    | Phase-I-Reaktion  | 78        |
| 2.5.1.1  | Das mikrosomale Monooxygenase System                          | 78        |
| 2.5.1.2  | Enzyminduktion  | 80        |
| 2.5.1.3  | Grundtypen der Cytochrom P-450 katalysierten Reaktion         | 81        |
| 2.5.1.4  | Hydrolyse, Oxidation und Reduktion                            | 83        |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 2.5.2    | Phase-II-Reaktionen  | 85         |
| 2.5.2.1  | Einfluß des Alters auf die Biotransformationen                           | 87         |
| 2.6      | Elimination von toxischen Substanzen durch Exkretion                     | 88         |
| 2.6.1    | Ausscheidung durch die Niere   | 89         |
| 2.6.2    | Ausscheidung über die Galle  | 93         |
| 2.6.3    | Ausscheidung durch Sekrete, Schweiß und Milch                            | 95         |
| 2.6.4    | Ausscheidung über die Lungen   | 96         |
| 2.7      | Toxikokinetische Modellvorstellungen                                     | 97         |
| 2.7.1    | Das Ein-Kompartiment Modell  | 97         |
| 2.7.2    | Das Zwei-Kompartiment Modell   | 103        |
| <b>3</b> | <b>Toxikodynamik</b>   | <b>105</b> |
| 3.1      | Der Begriff des Rezeptors  | 106        |
| 3.2      | Bindungskräfte am Rezeptor   | 111        |
| 3.2.1    | Die Ionenbindung und Wasserstoffbrückenbindung                           | 113        |
| 3.2.2    | Van der Waals-Bindung  | 113        |
| 3.2.3    | Komplexität der Rezeptor-Substrat-Wechselwirkungen                       | 114        |
| 3.2.4    | Kovalente Bindung  | 114        |
| 3.3      | Charakterisierung von Rezeptoren   | 115        |
| 3.3.1    | Indirekte Rezeptor Charakterisierung (SAR)                               | 115        |
| 3.3.2    | Direkte Rezeptorisolierung   | 118        |
| 3.3.3    | Molekularbiologische Rezeptor Charakterisierung                          | 120        |
| 3.4      | Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkungen -<br>Massenwirkungsgesetz            | 120        |
| 3.4.1    | LDR-Kurven-Diskussion, allgemeine Begriffe                               | 126        |
| 3.4.2    | Agonisten  | 128        |
| 3.4.3    | Antagonisten   | 129        |
| 3.4.3.1  | Kompetitive Antagonisten   | 129        |
| 3.4.3.2  | Nichtkompetitive Antagonisten  | 130        |
| 3.4.3.3  | Funktionelle und physiologische Antagonisten                             | 132        |
| 3.4.3.4  | Chemische Antagonisten   | 132        |
| 3.4.3.5  | Allosterische Effekte  | 133        |
| 3.5      | Ausgewählte Beispiele über toxische Mechanismen                          | 134        |
| 3.5.1    | Unspezifische toxische Wirkungen,<br>Zerstörungen von Zellen und Geweben | 135        |
| 3.5.2    | Toxische Einflüsse auf die Blutgerinnung                                 | 136        |
| 3.5.3    | Erythrozyten als Modell für toxische Mechanismen                         | 141        |
| 3.5.3.1  | Die osmotische Resistenz der Erythrozyten                                | 142        |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 3.5.3.2  | Die Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATPase           | 143        |
| 3.5.3.3  | Der Anionen-Transporter                               | 146        |
| 3.5.3.4  | Das Hämoglobin als Sauerstofftransporter              | 151        |
| 3.5.3.5  | Der Erythrozytenstoffwechsel                          | 154        |
| 3.5.4    | Toxische Einflüsse auf das Nervensystem               | 156        |
| 3.5.4.1  | Effekte auf die Nervenfasern                          | 157        |
| 3.5.4.2  | Effekte am synaptischen Spalt                         | 161        |
| 3.5.4.3  | Effekte auf die Acetylcholin-Esterase                 | 166        |
| 3.5.4.4  | Organische Phosphorsäureester (Alkylphosphate)        | 168        |
| <b>4</b> | <b>Behandlungsprinzipien bei akuter Vergiftung</b>    | <b>172</b> |
| 4.1      | Einleitung  | 172        |
| 4.2      | Allgemeine Maßnahmen bei Vergiftungen                 | 173        |
| 4.2.1    | Erste Maßnahmen durch Laien, ABC Regel                | 174        |
| 4.2.2    | Kliniktransport, Asservierung                         | 177        |
| 4.2.3    | Maßnahmen zur Verhinderung der Giftresorption         | 178        |
| 4.2.3.1  | Dekontamination der Haut                              | 178        |
| 4.2.3.2  | Augenverletzungen                                     | 179        |
| 4.2.3.3  | "Entschärfen" vor der Resorption                      | 179        |
| 4.2.3.4  | Provoziertes Erbrechen                                | 180        |
| 4.2.3.5  | Entgiftung von wasserlöslichen Substanzen durch Kohle | 181        |
| 4.2.3.6  | Magenspülung  | 182        |
| 4.3      | Maßnahmen nach erfolgter Resorption                   | 183        |
| 4.3.1    | Behandlung mit Antidoten (Gegengifte)                 | 184        |
| 4.3.2    | Chelatbildner, Therapie der Schwermetallvergiftung    | 184        |
| 4.3.3    | Sekundäre Giftelimination                             | 188        |
| 4.3.3.1  | Forcierte Diurese                                     | 188        |
| 4.3.3.2  | Hämodialyse und Hämo-perfusion                        | 189        |
| 4.4      | Informationszentren für Vergiftungsfälle              | 190        |
| <b>5</b> | <b>Literaturverweise</b>                              | <b>193</b> |
| <b>6</b> | <b>Stichwortverzeichnis</b>                           | <b>195</b> |