

Lernziele Toxikologie

- 1. Was ist Toxikologie? Was sind toxische Reaktionen? Wie wird die Giftigkeit von Stoffen und ihr Gefahrenpotential ermittelt?**
- 2. Welche generellen Grundsätze gelten für die Therapie von Vergifteten? Toxische Syndrome. Einsatz und Wirkung spezifischer Antidote.**

Selbststudium:

- 3. Spezielle Toxikologie: Vergiftungsbilder und Wirkungsmechanismen ausgewählter Gruppen spezieller Giftstoffe gemäss Substanzenliste (Schwermetalle, Gase, Lösungsmittel, Insektizide Pflanzenschutzmittel, Naturstoffe) und Grundzüge stoffspezifischer Therapie.*

Internet

Toxikologische Informationen (deutsch)

www.toxi.ch

www.giftinfo.uni-mainz.de

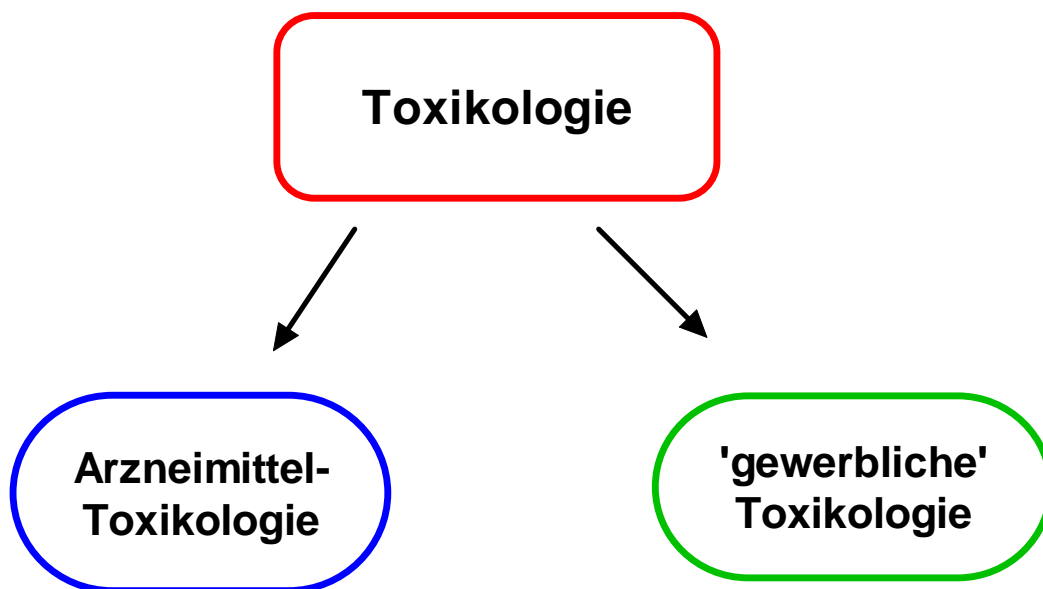
Tutorium (englisch)

[sis.nem.nih.gov/Tox/Tox Tutor.html](http://sis.nem.nih.gov/Tox/Tox_Tutor.html)

Definition

Toxikologie ist die Wissenschaft von den schädlichen Wirkungen chemischer Substanzen auf den lebenden Organismus

Deskriptive Toxikologie
Mechanistische Toxikologie
Regulatorische Toxikologie

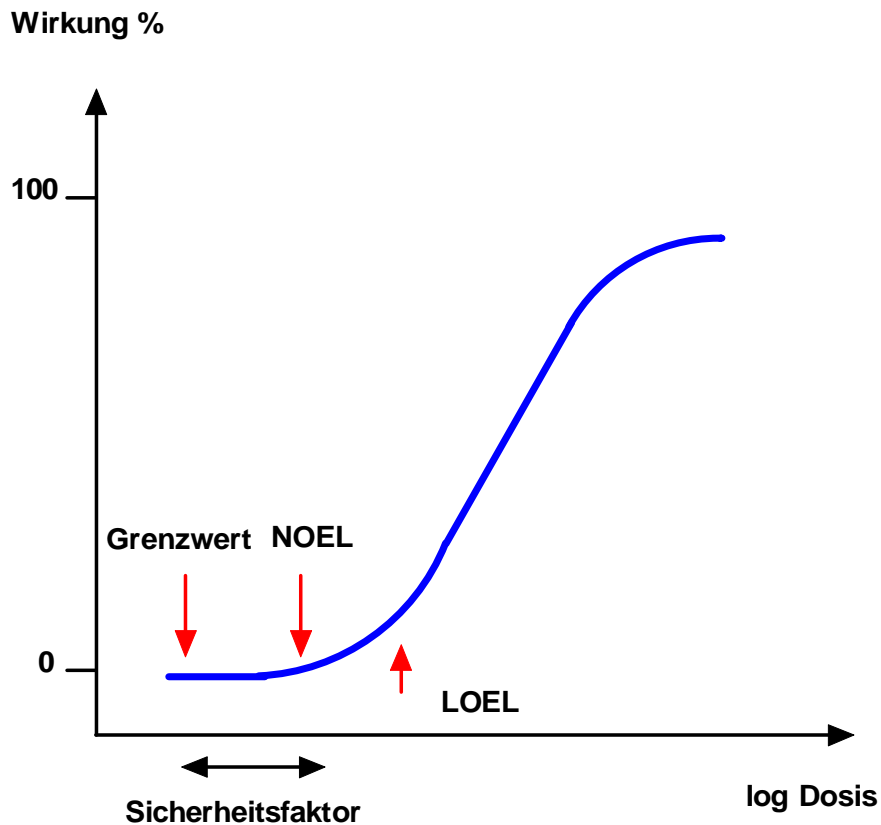


Kenntnis des toxischen Potentials eines Pharmakons ist eine **Voraussetzung für die Zulassung** (Vermarktung).

Kenntnis des toxischen Potentials ist eine **Grundlage für die Risikoabschätzung**.

Malariamorbidity vor und nach Bekämpfung mit DDT

Türkei	1950	1'188'969
	1969	2'173
<hr/>		
Italien	1945	411'602
	1968	37
<hr/>		
Rumänien	1948	338'198
	1969	4
<hr/>		
Ceylon	1946	2'800'000
	1961	110
	1968/69 4 Jahre ohne DDT	2'500'000



Dosis-Wirkungskurve für einen toxischen Effekt und der Dosisbereich zur Abschätzung von Grenzwerten. NOEL = No Observed Effect Level, LOEL = Lowest Observed Effect Level

$$\frac{\text{NOEL}}{\text{Sicherheitsfaktor}} = \text{'zulässige Höchstmenge'}$$

Grenzwerte

- MAK = Maximale ArbeitsplatzKonzentration
- MIK = Maximale ImmissionsKonzentration
- BAT = Biologischer ArbeitsstoffToleranzwert
- ADI = Acceptable Daily Intake
- TRK = Technische RichtKonzentration

Typen toxischer Reaktionen

Reaktionstyp	Beispiel
<i>Allergische Reaktion</i>	Penicillin, Nickel
<i>Idiosynkratische Reaktion</i>	Succinylcholin
<i>Sofortreaktion</i>	Nikotin, Benzol
<i>Verzögerte Reaktion</i>	Diethylstilöstrol, Asbest
<i>Chronische Reaktion</i>	Benzol
<i>Reversible Reaktion</i>	Schlafmittelüberdosis
<i>Irreversible Reaktion</i>	Karzinogenese
<i>Lokale Reaktion</i>	Verätzung
<i>Systemische Reaktion</i>	Bleivergiftung

Mechanismen Toxischer Effekte

Verstärkung der pharmakologischen Wirkung (z.B. Hypnotika)

Pathologische Wirkung ohne direkten Bezug zur pharmakologischen Wirkung (z.B. Paracetamol)

Genotoxische Wirkung (z.B. DNS Effekte durch Tumorchemotherapeutika)

Organspezifität

Systemische Toxizität trifft in abnehmender Häufigkeit

ZNS

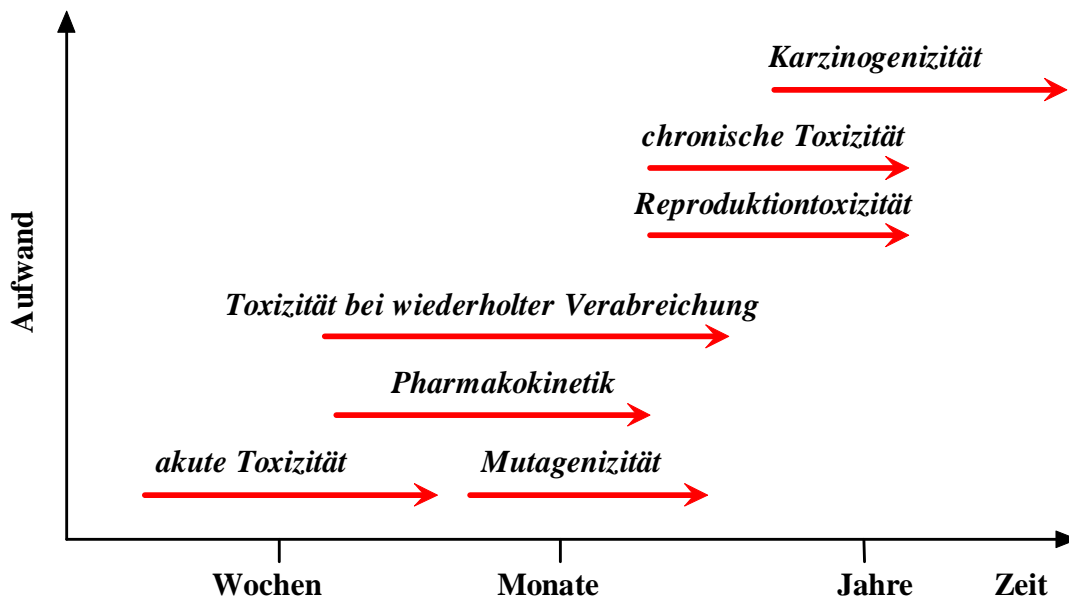
Herz-Kreislauf

Hämatopoetisches System, Blut

Innere Organe

Haut

Muskel-Knochen

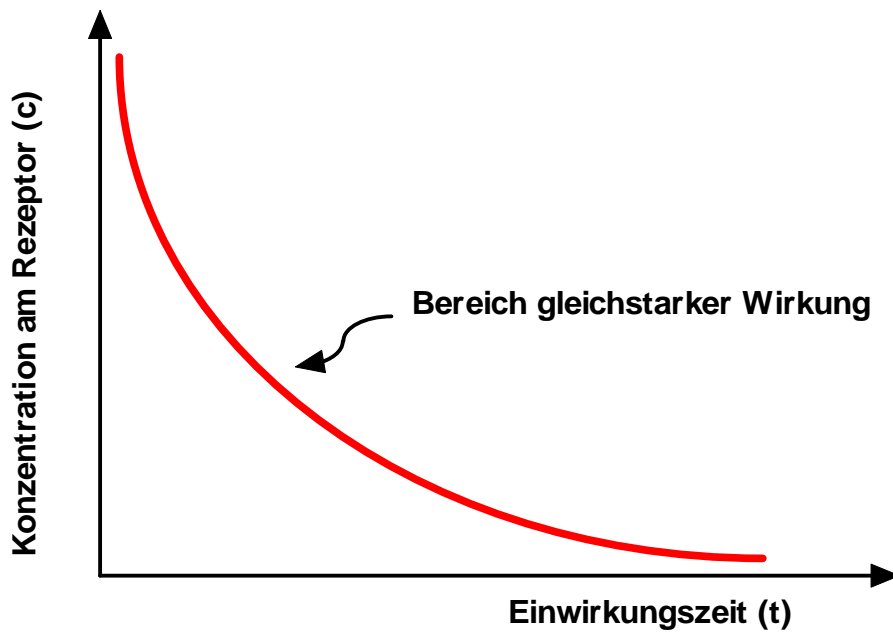


*Grundmuster der Strategie von Toxizitätsprüfungen
Verhältnis von Dauer und akkumulativen Aufwand*

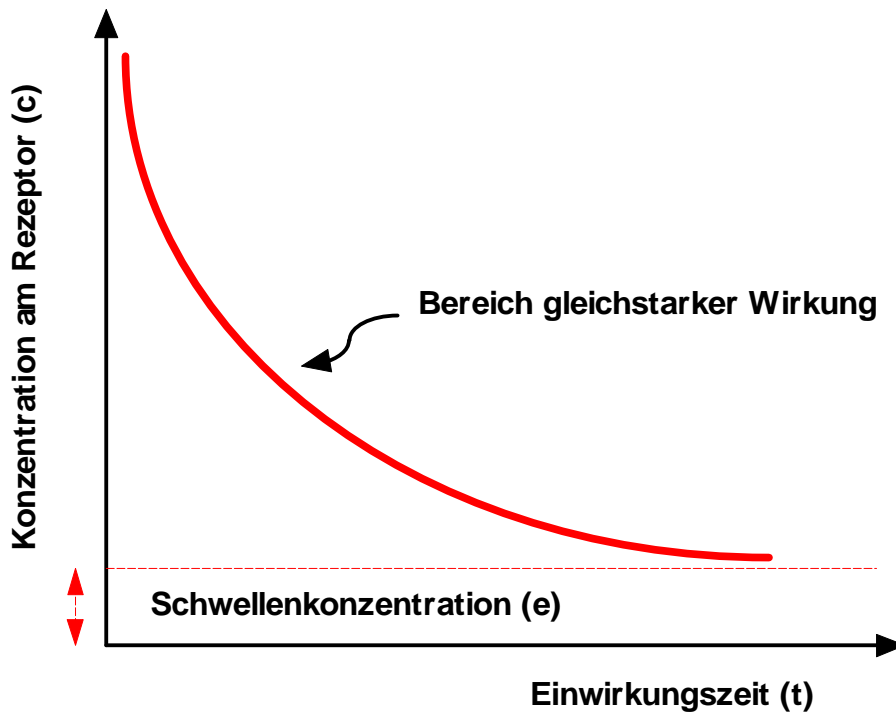
(nach Forth et al. Allg. u. Spez. Pharmakologie und Toxikologie, 8. Aufl. 2001)

Die Testung der Toxizität am Tier beruht auf zwei Grundannahmen:

- 1. Der Effekt einer toxischen Substanz im Tierversuch tritt in ähnlicher Form auch beim Menschen auf.**
- 2. Die Exposition des Versuchstiers gegen hohe Konzentrationen der potentiell toxischen Substanz ist eine notwendige und geeignete Methode um eine mögliche Gefährdung des Menschen zu entdecken.**



Habersche Regel: $c \times t = W = \text{const.}$



Habersche Regel: $(c-e) \times t = W = \text{const.}$

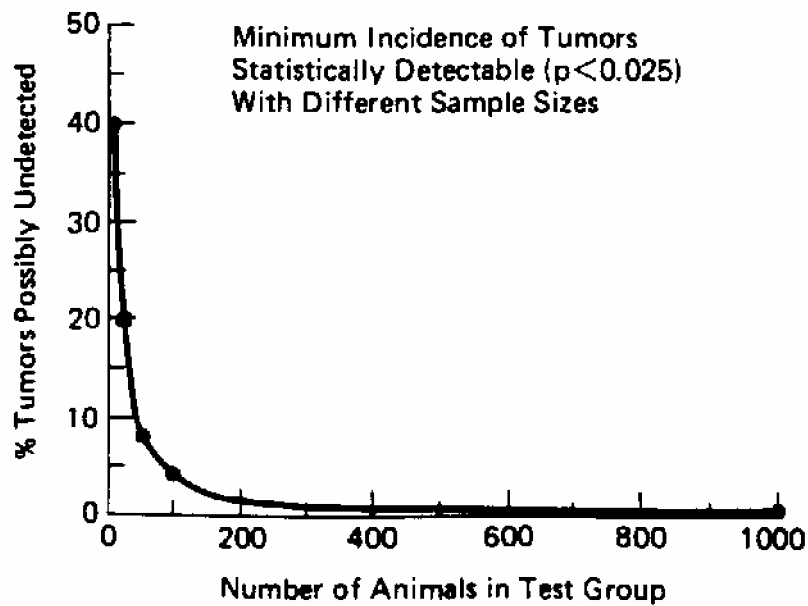


Figure 2-8. Statistical limitations in the power of experimental animal studies to detect tumorigenic effects.

Mögliche Ursachen für die Nichtübertragbarkeit von Befunden an Tieren auf den Menschen:

- Arzneimittelwirkung kann am Tier schlecht beobachtet werden (z.B. psychische Effekte)
- Unterschiedlicher Arzneimittelstoffwechsel
- Das Ereignis tritt sehr selten auf
- Immunologische Unterschiede

Die Arzneimittelwirkung tritt erst nach sehr langer chronischer Verabreichung auf

Therapie von Vergiftungen

- 1. Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen**
- 2. Primärdekontamination (Hemmung der Absorption, Beschleunigung der Elimination mit einfachen Mitteln)**
- 3. Sekundärdekontamination (wie 2., Intensivmedizinische Massnahmen)**
- 4. Spezifische Antidote (falls indiziert)**
- 5. Weitere symptomatische Massnahmen**

Spezifische Dekontamination

Erfordert Informationen über

Verteilungsvolumen

(hohes V_d = ungeeignet für Hämodialyse)

Clearance

(überwiegend hepatische Metabolisierung = ungeeignet für forcierte Diurese)

Toxikodynamik (Dosis-Wirkungskurve)

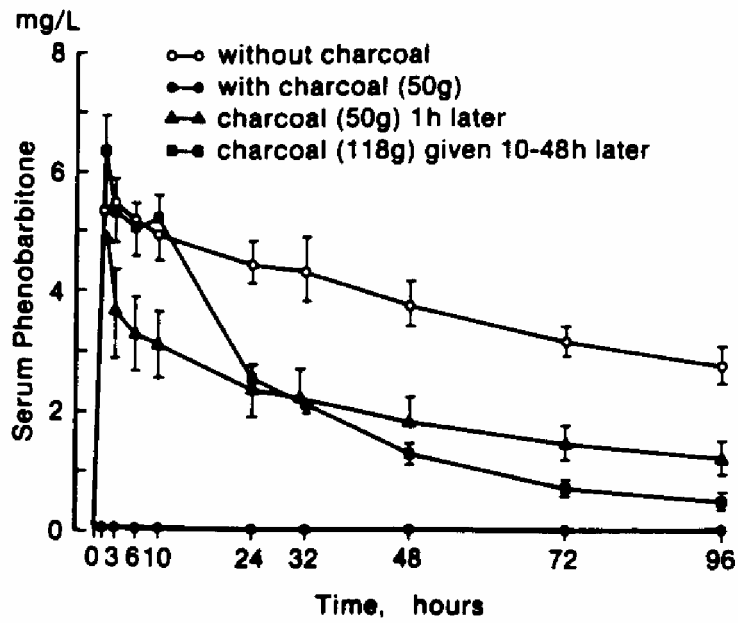


FIG. 4. Effect of activated charcoal on serum phenobarbitone (phenobarbital) concentration. Subjects received 200 mg phenobarbitone with or without activated charcoal. (From ref. 62.)

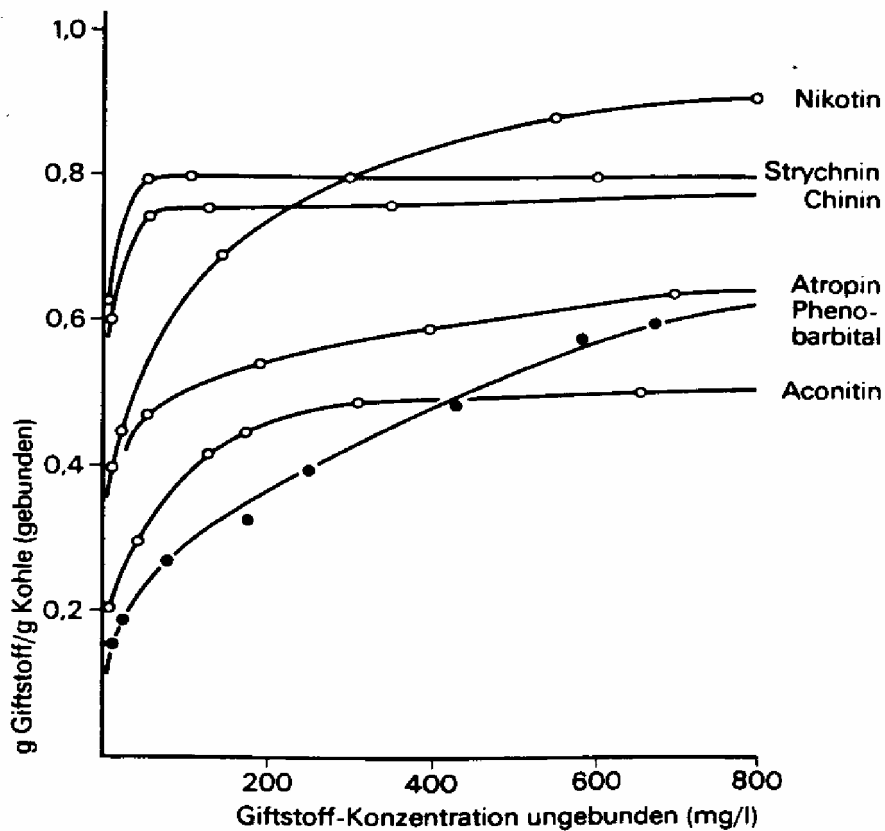


Abb. 3: Bindung von Giftstoffen durch Aktivkohle.

Fehler bei der Erstbehandlung von Vergifteten

- **Unterdosierung von Aktivkohle (mindestens 50 g, keine Kohletabletten geben!)**
- **Behandlung von Säure- und Laugenvergiftungen durch Neutralisation**
- **Magenspülung bei Vergiftung mit flüchtigen Kohlenwasserstoffen (Benzin) oder mit Säuren/Laugen**
- **Auslösen von Erbrechen durch Seifenwasser, hypertone Salzlösung oder mechanischen Reiz**
- **Gabe von öligen Abführmitteln (Rizinus)**
- **Gabe von Stimulantien (,Analeptika') bei Bewusstseinstäubung (Gefahr von Krampfanfällen)**

Die häufigsten toxischen Syndrome

	Symptome	Auslöser
Sympathomimetisches Syndrom	Wahnvorstellungen, Tachykardie, Hypertension, Hyperpyrexie, Schwitzen, Mydriasis . In schweren Fällen: Krampfanfälle, Hypotension, Herzarrhythmien	Kokain, Amphetamin und Derivate, ‚Grippemittel‘ mit Ephedrin u.ä., Koffein, Theophyllin.
Cholinerges Syndrom	Verwirrtheit, Muskelschwäche, Speichelfluss, Harn- und Stuhlinkontinenz, Magen-Darmkrämpfe, Erbrechen , Schwitzen, Muskelzuckungen, Lungenödem, Miosis , Bradykardie oder Tachykardie, Krampfanfälle	Insektizide, Physostigmin, Edrophonium, Pilzvergiftungen
Anticholinerges Syndrom	Delir, verwaschene Sprache, Tachykardie, trockene, gerötete Haut, Mydriasis, erhöhte Temperatur , Harnverhaltung, verminderte Darmgeräusche, Krampfanfälle, Herzrhythmusstörungen	Antihistaminika, Anti-Parkinson Medikamente, Atropin, Scopolamin, Antipsychotika, Antidepressiva, Spasmolytika, mydriatische Augentropfen, Muskelrelaxantien, viele Pflanzeninhaltsstoffe (z. B. Tollkirsche, Stechapfel, Fliegenpilz)
Opiat-, Sedativa-, Alkoholsyndrom	Koma, Atemdepression, Miosis, Hypotension , Bradykardie, Hypothermie ,	Narkotika, Drogen, Barbiturate, Benzodiazepine,

	Lungenödem, verminderte Darmgeräusche, Nadeleinstiche, manchmal Krampfanfälle	Alkohol, Clonidin
--	--	-------------------

Mechanismen der Antidot Therapie

Antidot bindet und inaktiviert Toxin (z. B. Schwermetalle)

Antidot beschleunigt metabolische Umwandlung in untoxisches Produkt (CN⁻)

Antidot blockiert Bildung eines toxischen Metaboliten (Methanol)

Antidot beschleunigt Ausscheidung (z. B. Bromide)

Antidot hat kompetitiven Effekt an spezifischen Rezeptoren (CO, Opiate, Benzodiazepine)

Antidot blockiert Rezeptoren, die den toxischen Effekt vermitteln (AChE-I)

Important novel findings in Toxicology

March 2007: It has been discovered that the enigmatic intracellular dioxin receptor (AhR for arylhydrocarbon receptor) is a component of a novel cullin 4B ubiquitin ligase complex (CUL4B^{AhR}). AhR was previously known as a sequence-specific transcription factor. It was also known that AhR ligands modulate sex hormone signalling, both positively and negatively. However part of their mode of action could not be explained by alterations of transcriptional activity. This new work addresses the non-genomic actions of AhR-ligand complexes. The ubiquitin-proteasome system regulates selective protein degradation, in which the E3 ubiquitin ligases determine target specificity. Ubiquitin ligase activity of this CUL4B complex and also its assembly are dependent on the AhR ligand. The ligand-activated AhR acts as an adaptor component that targets sex steroid receptors for degradation. (Nature, 446, 562, 2007)

Indikation, Anwendung und Wirkungsweise der Antidota

<i>Substanz</i>	<i>Indikation</i>	<i>Wirkung</i>
Aktivkohle	"Universales Antidot" zur Bindung vieler Noxen	1. Verhinderung der Absorption 2. bei wiederholter Gabe: Erhöhung der nichtrenalen Clearance
Atropin	Phosphorsäureester- und Carbamatvergiftung Nikotinvergiftung Digitalisvergiftung Prämedikation	Blockierung der muskarinartigen Wirkungen an den parasymphatischen Nervenendungen Antagonismus an den Muskarinrezeptoren Bekämpfung der Bradykardie und der AV-Überleitungsstörungen Hemmung der vasovagalen Reflexe
Biperiden	Extrapyramidale Symptomatik z.B. bei Neuroleptika-, Antihistaminika- und Antiemetikaintoxikationen	Zentral anticholinerg mit geringen peripheren parasympholytischen Eigenschaften
Calcium	Vergiftung mit Calciumkanalblockern Vergiftungen mit Ethylenglykol, Fluoriden und Oxalsäure Flusssäure-Verätzungen	Erhöhung der intrazellulären Calcium-Konzentration über nicht blockierte Calciumkanal-Subtypen Therapie der Hypokalzämie Bindung der Fluorid-Ionen
Calcium-dinatrium-EDTA	Blei- und andere Schwermetallvergiftungen Vergiftung mit Radionukleiden	Chelatbildung durch Austausch von Ca gegen Metall-Ionen
Calciumgluconat-Hydrogel	Flusssäure-Verätzungen	Bindung der Fluorid-Ionen

**INHALTSSTOFFE BAKTERIELLER GIFTE ALS
EXPERIMENTELLE WERKZEUGE
FÜR PHARMAKOLOGISCHE UND PHYSIOLOGISCHE
FORSCHUNG**

ZIELSTRUKTUR	TOXIN	EFFEKT
G _s Proteine	Choleratoxin	irreversible Aktivierung
G _{i/o} Proteine	Pertussistoxin	irreversible Inaktivierung
Rho-, Rac-, Cdc42- Proteine	Clostridientoxine (C3, difficile A, B)	Inaktivierung, Zerstörung des Zytoskeletts
Aktin	C. botulinum C2 Toxin	Hemmung der Polymerisation, Zerstörung des Zytoskeletts
Synaptische Transmission	Botulinustoxine Tetanustoxine	enzymatische Spaltung synaptischer Proteine, Blockade der Neurotransmitter- freisetzung