

Glossary - Introduction to Toxicology

Dosage: The dose is the total amount of a substance administered to an organism whereas the term dosage includes a characteristic of the organism, typically body weight or surface area, and it can be related to other organisms, for example as [mg] substance / [kg] body weight –dosage response relationships; Usually given as the apparent volume of distribution (V_D): Since plasma constitutes only 6% of the total body weight (0.06L plasma/kg of body weight), V_D can reach values >1 ;
 $V_D = \text{Dose} / \text{Plasma concentration} \quad [\text{g/L}]$

Excretion: Elimination of metabolic waste products from the blood, tissues, or organs. Rapid elimination reduces both the likelihood of toxic effects occurring and their duration. The plasma half-life is the time required for half the compound to be eliminated from the body and therefore reflects the excretion of the compound.

Bile (via Liver): Excretion into bile is an important route for large polar and amphipathic substances; the factors which affect biliary excretion are molecular weight (<300), charge, and the species of organism (animal, human). Compounds excreted into the bile are usually eliminated in the faeces.

Gastrointestinal Tract: Passive diffusion into the lumen of the gut of weak bases, which are non-ionized in the plasma; this route is of particular importance for highly soluble compounds.

Lungs: A rapid route for lipid soluble compounds as the capillary and alveolar membrane are thin and in very close proximity to allow gas exchange in breathing. A continuous concentration gradient between the blood and the air ensures that volatile compounds are exhaled easily. Elimination rate depends on the blood to gas solubility ratio.

Milk: Excretion into breast milk is an important route for lipid soluble substances (due to high lipid content and low pH of 6.5 of milk).

Miscellaneous: Foreign compounds may be excreted into other body fluids such as sweat, tears, semen, or saliva by passive diffusion depending on the lipophilicity of the compound.

Urine: 25% of the cardiac output of blood flows through both kidneys which filter out a large amount of any water-soluble substances into the urine; it involves one of three mechanisms:

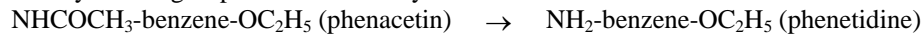
- Filtration from the blood through pores in the glomerulus,
- Diffusion from the bloodstream into the tubulus,
- Active transport into the tubular fluid.

Metabolism: The physical and chemical processes that living things carry on to maintain life. Organic substances which metabolize heavily cannot be detected directly, whereas their end-product can be traced e.g. in the urine (polar post-metabolite). The following metabolic reactions can take place:

Phase-I Reaction: (not valid for inorganic substances) Alteration of the original foreign molecule so as to add on a functional group which can then be conjugated in phase-II.

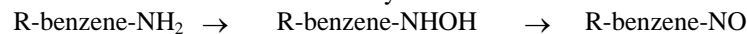
Hydrolysis: Esters, amides, hydrazides and carbamates can all be metabolized by hydrolysis. The enzyme which catalyze these reaction, carboxylesterases and amidases, are usually found in the cytosol, but microsomal esterases and amidases are also present in the plasma.

- Amides: Hydrolysis of some amides is catalyzed by a liver microsomal carboxyl esterase; hydrolysis of the acetylamino-group results in deacetylation:

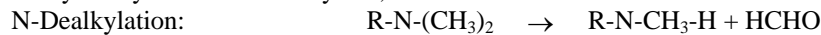


Oxidation: Microsomal oxidation catalyzed by mono-oxygenase enzymes found in smooth endoplasmic reticulum are activated by oxygen; other enzymes involved in the oxidation of xenobiotics are found in mitochondria and the cytosol (especially in the liver); oxidation reactions can be subdivided into:

- Amine Oxidation: As well as the microsomal enzymes involved in the oxidation of amines, there are a number of other amine oxidase enzymes with different subcellular distribution.



- Dealkylation: The removal of an alkyl group (e.g. CH₃, methyl) from a carrier atom (N, S, O) catalyzed by microsomal enzymes;



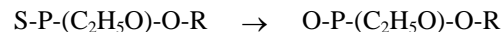
- Deamination: Amine groups can be removed oxidatively via deamination reaction which may be catalyzed by catochromes-P450, or other enzymes like monamine oxidase:



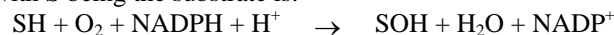
- Dehydration: Oxidation of ethanol by alcohol dehydrogenase which is found in the soluble fraction in various tissues;



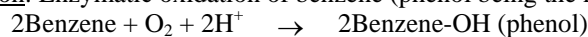
- Desulfuration: Replacement of sulfur by oxygen (typical component of insecticides, E605) results in an even more toxic substance:



- Mono-oxygenase reactions of the cytochrome-P450-enzyme: Cytochrome-P450 complex consists of two coupled enzymes (NADPH-reductase and the heme (-Fe^{II}-) containing cytochrome-P450; its UV-absorption spectrum at 450nm in the activated form); the overall which reaction requires NADPH and molecular O₂ with S being the substrate is:



Aromatic Hydroxylation: Enzymatic oxidation of benzene (phenol being the major metabolite):



Epoxidation: Unsaturated aliphatic and heterocyclic compounds may be metabolized via epoxide intermediates; the oxygen atom with the two reactive sites bridges to reactive neighboring atoms (see scan);

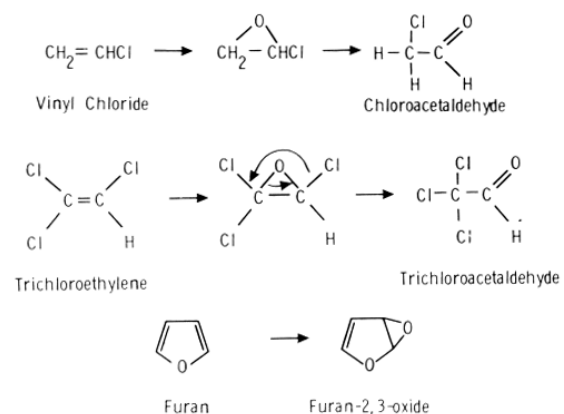
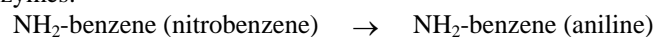
Reduction: Enzymes possible for reduction may be located both in the microsomal and the soluble cell fraction.

- Dehalogenation: The reductive microsomal enzyme-mediated removal of a halogen atom from a foreign compound.

Dehalogenation of the insectide DDT is catalyzed by glutathione and yields DDE



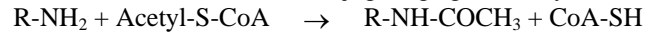
- N-groups to amino groups: The reduction of nitro groups is catalyzed by microsomal reductases and gut bacterial enzymes:



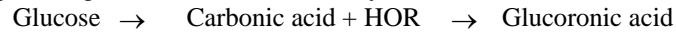
Phase-II Reaction: (not valid for inorganic substances) If the foreign molecule already possesses a functional group suitable for a phase II reaction, a phase I reaction will be unnecessary.

Conjugation: These reactions involve the addition of foreign compounds of endogenous groups which are generally polar and readily available in vivo (need to be activated, hence can also originate from phase I reactions);

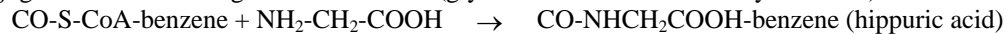
- C. w/ acetic acid (HAc): Acetylation is an important route of metabolism for aromatic amines, sulfonamides, and hydrazines. It involves an activated conjugating agent (acetyl-CoA):



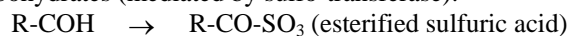
- C. w/ glucuronic acid: It involves the transfer of glucuronic acid in an activated form to hydroxyl, carboxyl, nitrogen sulfur, and occasionally carbon atoms:



- C. w/ glycine (amino acid): Organic acids are the usual substrates for this reaction which involves conjugation with an endogenous amino acid (glycine is the most commonly used AA):



- C. w/ sulfuric acid (H₂SO₄): The formation of sulfate esters is a major route of conjugation for various types of OH-groups; substrate include aliphatic alcohols, phenols, aromatic amines and endogenous compounds such as steroids and carbohydrates (mediated by sulfo-transferase):



Interaction B/w substances:

Antagonistic E.: Substances that suppress or even cancel the effect of another substance.

- Delayed Resorption: Resorption of substance A is hindered by the presence of substance B.
- Induced Substance Degradation: Any substance that facilitates the degradation of another; once application of the inducing degradant ceases, the remaining substance shows an increase effect.
- Competition: Enzymes involved in the metabolic degradation of foreign substances may be hindered by inducing an other substance which slows down the overall rate of decomposition; therefore, reducing plasma concentration of toxic metabolites; e.g. methanol versus ethanol (methanol degradation results in the formation of formic acid which is far more toxic than acetic acid from ethanol degradation).

Amplification: Presence of one substance increases the effect of another substance.

- Competition about protein-bondage: Transport proteins can only work when present in their activated form (unloaded); ...the dose makes the poison....
- Competition about receptors: Positive stimulation of the effect of one substance by another; e.g. alcohol boosts the effect of narcotics.
- Competition during excretion: Increase of substance effectiveness due to delayed excretion.

Poisoning: A substance that causes injury, illness, or death, especially by chemical means. According to *Paracelsus* (1493-1541), all substances are poisons; there is none which is not a poison. The right doses differentiates a poison from a remedy.

Classification of P.:

- Involuntary:
 - Business Related P.:** Poisoning at the workplace due to unhealthy production methods (chronic).
 - Economically Related P.:** Improper storage, wrong labeling, of chemicals of daily usage; e.g. detergents, etc.
 - Medically Related P.:** Improper use of medicines (overdose), badly written prescriptions, etc.
- Intentional:
 - Addiction:** Misuse of narcotics and other toxifying substances.
 - By others:** Harm caused by others.
 - Self-imposed Damage:** Use of poison to induce a status of impaired health (unfit for work).
 - Suicide:** Use of poison to kill oneself.

Resorption: Resorption of a substance can be summarized in the following 5 steps:

- **Absorption** initiates the cycle of
- **Distribution** throughout the body tissue; it is followed by
- **Storage** in specific tissues (ionic compounds in bony tissue, hydrophobic substances predominantly in the adipose - fat - tissue, and hydrophilic homogeneously throughout the body).
- **Metabolic** pathways followed by decomposition within metabolic processes of the body (usually by the liver) modify the substance; eventually the altered substance can be finally
- **Excreted** via kidneys (polar substances), bile (lipophilic substances), lungs (gaseous substances), etc.

Toxicology: (Gk. toxicon, a poisonous substance) The study of poisons and the treatment of poisoning.

Environmental T.: One can subdivide environmental pollution into pollution with toxicological consequences for man, pollution that changes the biosphere therefore disturbs the biological equilibrium, and pollution that affects the aesthetics of the environment.

Forensic Medicine and Toxicology: This area has to do with detection of poisons, often in postmortem material, for instance, where there is suspicion of murder or attempted murder by poisoning; e.g. determination of alcohol concentration in expired air or blood and identification of suspicious substances in connection with trade in narcotics, as well as investigations on doping in sports.

Toxin: A poisonous substance that causes harmful effects in the user. Only those substances that associated with a great risk of harmful effects are designated as poisons (any substance which has a harmful effect on living system; whether we regard a substance as a poison may depend on its use).

Deposition of T.: Once in the body, any dissolved substance experiences a certain absorption by the tissue; absorption is strongly dependent upon membrane permeability which determines the amount of substance being introduced into a cell of the body expressing a distinct effect;

- Water soluble substances (hydrophilic) are evenly distributed and can be determined indirectly (alcohol content in the blood-plasma);
- Fat soluble substances (lipophilic) are predominantly deposited in the adipose tissues of the body; e.g. soporific (= sleeping pills), narcotics and are gradually released - continuous uptake can result in an accumulative effect;
- Ionic substances (especially metal-ions) are predominantly stored in the bony tissues; e.g. Ca^{2+} , Pb^{2+} , F^- , and in the case of Plutonium (α -emitter) extremely dangerous; difficult to get rid of;

Effects influencing Toxicity:

Age: Many biological functions are unknown in newborns, whereas some functions are over-tuned in the elderly.

Allergy: Usually of substances with molecular weights >2000 ; can be lower if attached to certain proteins of the body; e.g. intolerance to penicillin.

Accumulation.: Accumulation of foreign substances in the body's fat tissue and subsequent delayed release increases the overall blood-plasma level beyond tolerability.

Genetic Factors: Defective or missing enzymes which are not involved in the degradation of a substance; e.g. genetically related alteration of cholin-esterase activity which results in a prolonged stimulation by neurotransmitters or may even provoke a permanent activation of the synapse (depolarization cannot be performed due to the absence of the down-breaking enzyme ACh-ase).

Miscellaneous E.: Sex, hunger (protein deficiency) body temperature, partial pressure of oxygen (adaptation to altitude), etc. also influence the effect of certain foreign substances.

Tolerance: Reduced responsiveness due to repeated administration.

- Accelerated elimination due to an of increased or decreased enzyme concentration involved in the altering of receptors (enzyme, central nervous system, etc.).
- Binding of antibodies onto foreign substances.
- Cell adaptation of the central nervous system (e.g. morphine) requires an ever increasing dosage to obtain the same results.

Uptake: Take-up of any substance can occur in various ways;

Injection: (L. injectus, to put in) A forcefully introduction of a substance (fluid) into the body; most substances injected in this way exhibit a strong but shortened effect; injected substance is not suppressed by digestive means.

- **Intramuscular I.:** Injection of the substance into muscular tissue;
- **Intraperitoneal I.:** Injection into the abdominal cavity; used for rapid resorption especially in experimental toxicology;
- **Intravenous I.:** Injection of the substance into a vein;

Lungs: Inhalation of gaseous (vapor) substances; resorption via the alveolar tissue through the epithelial wall into the blood; the lungs have a very large surface area, $\approx 50\text{-}100\text{ m}^2$ in man, they have an excellent blood supply, and the barrier between the air in the alveolus and the blood stream may as little as two cell membranes thick. Consequently, absorption from the lungs is rapid and efficient. Two factors which affect absorption via the lungs are blood flow and breathing rate.

Oral: (peroral, via the mouth) Uptake of substance (predominantly lipid-soluble) via the gastro-intestinal tract (e.g. duodenum); easily reabsorbed by the mucosa of duodenum; effect weakened by delayed resorption but usually last longer than an injection.

Skin (percutane via the skin): Epidermal resorption through healthy skin only by lipophilic substances (benzene, nicotine, AsO_3 , $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$, etc.); an open wound absorbs a wider spectrum of substances from the external environment; polar (H_2O , isotopes of Na^+ , I^+ , etc.) and gaseous substances (HCN) are easily resorbed as well.

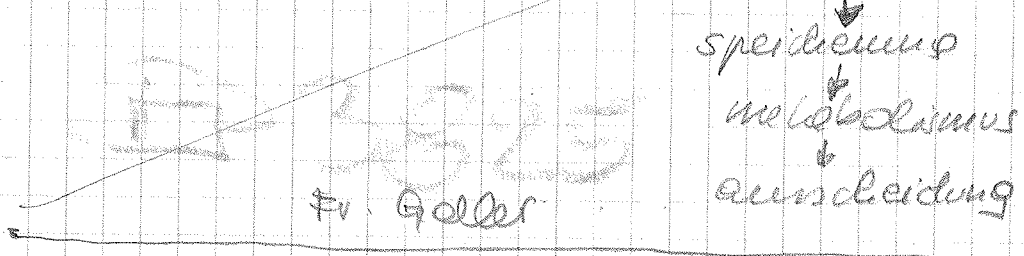
① 4.3.99

Toxi

Kisser

Allgemeine TOX

1) Aufnahme & Resorption → Verteilung im Körper

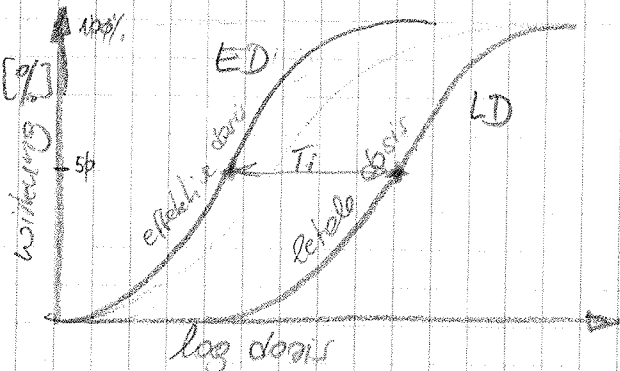


Gift = Substanz od. Leber gewisse d. unter best. Bedingungen, in tel. gewisser Menge (Dosis) gesundheitliche Wirkung bewirkt. Physikalisch-chem. Wirkstoffwirkungen auf d. Organismus des Empfängers od. auf d. Organismus des Empfängers od. auf d. Organismus des Empfängers od. auf d. Organismus des Empfängers.

d.h. Gift kommt aus unheilbarer Moleküle von (amphibien, Viren, Bakterien (Zellen?, Krankheitserreger))

- art der bringung → es macht e. unterschied ob oral oder intravenös (z.B. Schlaumpilz sind Proteine die sich bei oraler Aufnahme zersetzen) ebenso mit saure empfindliche Toxine bei oraler Aufnahme nicht wirksam
- unter best. Bedingungen; z.B. die Abwehr ist eine erhebliche Wideraufnahme/Unbedenklichkeit?
- die Dosis macht das Gift
keine / hohe ist f. eine Maus tödlich!

Dosis-Wirkungs-Beziehung



(Ti) Therapeut. Index (breite) =
z. einer diese breite, sehr gefährlicher d. Substanz?

$$\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

z. einer diese breite, sehr gefährlicher d. Substanz?



38 03
38 05

Fv. Galler
Hn. Kisser

- chemisch od. physikal. chem. Wechselwirkung mit d. Körper; kein Organismus kann i. e. N₂-atmo überleben, daher ist N₂ u/ toxisch!
- lebender Organismus: häufig auf d. menschl. bezogen; St: eife sind Stoffe d. i. den menschl. Körper einzufließen od. in verhältnismäßig geringen Mengen die gesundheitl. zu stören od. d. Leben zu bedrohen können.

DDT (Dichlorid) chlorierte Substanz das mit tödlicher Wirt: D₅₀ = 100 mg/kg KG → Mensch
 : D₅₀ = 1 · 10⁻⁵ mg/kg KG → Fische

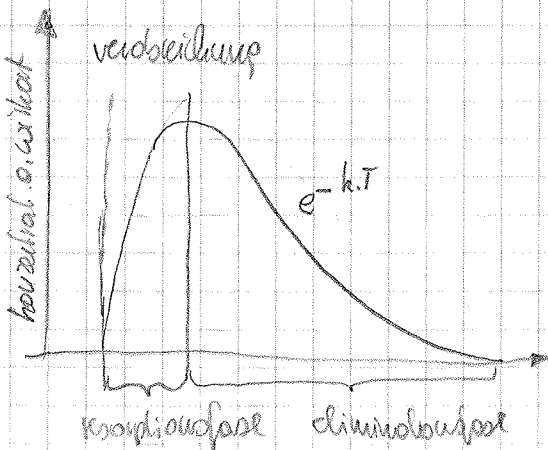
da Toxizität am Menschen u/ direkt vom Hersteller übertragbar ist; z.B.

Hexobarbital (Narkosemittel) verabreicht durch 100 mg/kg KG
 Messweite: Halbwertszeit d. Plasmakonzentration (min)
 oder Dauer (min)

	H ₂ [min]	SD [min]
Maus	19	12
Kanarienvogel	66	49
Ratte	146	96
Hund	266	315
Mensch	~366	?

Diese Substanz wirkt daher 18x stärker b. Mensch als b. d. Maus, daher kann man die Versuche u/ Fischen u/ unbedingt auf dem Menschen anlegen

Aufnahme - resorption - & Verteilung i. Organismus



- ↘ evtl. Speicherung d. Stoffes
- ↘ Stoffwechsel (metabolismus) d. Stoffes i. Körper
- ↘ Ausscheidung d. Körper fremden Stoffes; (Xenobiotika)

③ 4.3.99

Toxikologie

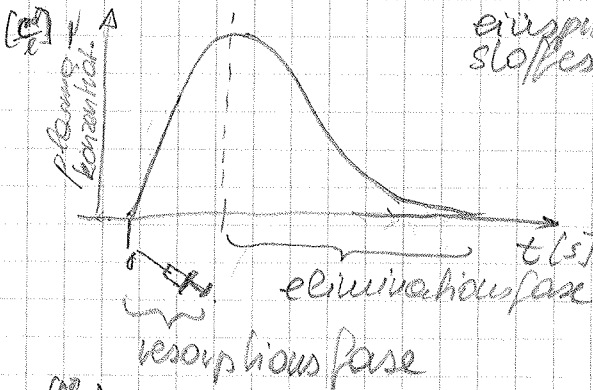
Kisser

→ ✓ a)

b)

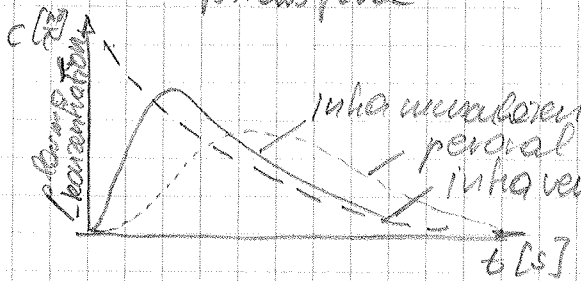
✓ c) aufnahme e. stoffes d. injektion:

- intra-muskulär / venös im mesenchym (intra-muskulär, subkutan)
- erspaltung ohne resorption (hier aktiviert in blutbahn)
- höher bl. spiegel in kurzer zeit - (umgebung der leber)
- daher visko beladung
- intra-muskulär - resorptionszeit größer mit depotwirkung



lauf nach e^{-k.t}-pattern ab

- durch ausscheidung und metabolismus



3 leichte depotwirkung durch erhöhten wirkstoffspiegel entfall d. resorptionsphase durch direkt erspaltung

✓ d) perkutane aufnahme d. die haut

"epidermale resorption" von H_2O , O_2 , Na^+ , I^- etc. (wenig giftig)
 toxisch sind gasförmige stoffe wie HCN (blausäure) AsO_3 , $Pb(C_2H_5)_4$... bei zimmertemp. flüchtige
 stoffe mit guter lipidlöslichkeit ebenso → fettige cremes
 aber auch AsO_3 , $Pb(C_2H_5)_4$... bei zimmertemp. flüchtige
 2*) giftige flüssigkeit → Octocel (150mg/l) Pb - $leha$ - $ethyl$ mit ON v. Pb IV $benzin$

GIFT STOFFE (wenn sie am ort (in die blutbahn) kommen) heißt resorption

GIFT WIRKUNG VORAUSSETZUNG:

Ba^{++} (toxisch)

$BaSO_4$ (tox) x-ray contrastmittel (als saure) im darm fackles, nicht tox. wenn Ba^{++} is ausgeschieden.

2*) sehr gut fettlösliche Pb - $leha$ - $ethyl$ flüssigkeit früher bei medikationen d. zahn auf Pb -haltigen becken die hande waschen, zu Pb -vergiftungen;

1*) tragen e. gasmaske nicht nichts!

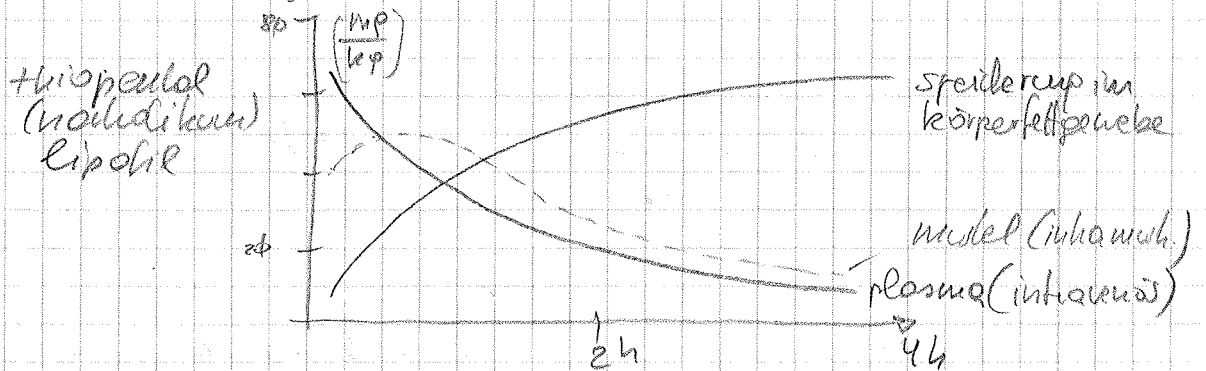
Verteilung im Körper: meist gelöst im Plasma (blutbahn)
 jedoch auch an Proteine gebundene
 Verteilung im Körper möglich (Körperproteine)



Pb-Verteilung: toxisch nur wenn ungebunden (ohne Protein)
 ~ 95% i. d. Erythrocyten (plasma Pb-Lös)

- bei Verteilung im Körper spielen membran-
 permeabilitätsme. Rolle.
- wasserlösliche Stoffe (alcohol) können unbeeinträchtigt bestimmt werden (plasmakonz.)
 - fettlösliche Stoffe (z.B. Schlafmittel) verteilen sich im Körper \rightarrow langsame Abgabe bei erneuter Verteilung \rightarrow Accumulation
 - Metalle \rightarrow werden über Proteine im Knochen abgelagert; Ca^{++} , Pb^{++} , F^{-}
 \rightarrow schwer abbaubar, erfolgt bei Pt \rightarrow extremer α -Stoller

- wasserlösliche Stoffe verteilen sich gleichmäßig
- fettlösliche \rightarrow eher im Fettgewebe
- Ionen-Verbindungen in der Knochenstruktur



Verteilungsvolumen (volume of distribution V_D)
 = verabreichte Dosis [g] über Plasmaconzentration [$\frac{g}{l}$]

$$V_D = \frac{D}{C} \cdot \frac{\text{Dosis [g]}}{\text{Plasmaconz. } [\frac{g}{l}]}$$
$$[\frac{g}{l}] C = \frac{m}{V} \Rightarrow V = \frac{m}{C} [\frac{g}{l}]$$

eher scheinbar als reell

- plasma
 - extrazellulär
 - intrazellulär
- } raum

bei e. Narkose oder einem anderen
 behält das Blutvolumen
 $\sim 6L \rightarrow$ Plasma Raum $6 \cdot 0.65L$

Dextran: $6\Phi g \Rightarrow 1\Phi g/l$ (plasma ^{überwiegend im})!

(A)

lt. Verteilungsvolumen $V_D = \frac{6\Phi}{1\Phi} = 6l$

um auf ~~kg~~ basis in l/kg umzurechnen

gilt $\frac{V_D}{1\Phi kg} = \underline{\underline{0,6 l/kg kg}}$

alc (EtOH) $6\Phi g$ verabreicht \Rightarrow ergibt plasmakonzentration von $1g/l [= 1\%]$ \rightarrow berechnung des Verteilungsvolum.

$V_D = \frac{6\Phi}{1} = 6\Phi l \hat{=} 0,6 l/kg kg \rightarrow$ gleichmäßig im Körper wasserverteilt

psychosedativum (chlorpromazin) - gut lipidlöslich - Körperfett gespeichert;

$1g$ verabreicht $\Rightarrow 0,5 mg/l \hat{=} 5E^{-4} g/l \Rightarrow V_D$

$V_D = \frac{1}{5E^{-4}} = 2\Phi\Phi\Phi l \hat{=} \frac{2\Phi l}{kg kg}$ da kaum im plasma, noch mehr im fett

das ist doch unreal \rightarrow hypothetische proz

wie ist daher V_D definiert?

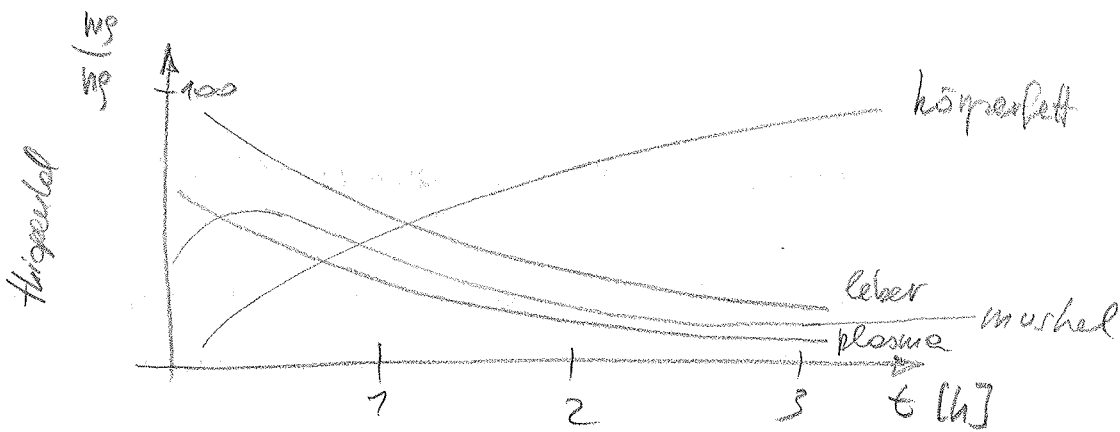
V_D = jenes oftmals hypothetische volumen an körperfähigkeit in welchem e. bestimmte menge (dosis) e. körperfremden stoffes i. der selben konzentration (verteilt) wäre, wie im plasma.
 gelöst

V_D von $< 0,6 l/kg$ im plasma (durchdringt membran nicht)

$\sim 0,6 l \rightarrow$ sehr gut löslich \rightarrow membranpermeabel

$\gg V_D$ ($\approx 2\Phi\Phi\Phi l$) wird stoff gespeichert z.B. fettlöslich im körperfett

A



Thiopental: kurzzeitnarkotikum
Speicherung d. Stoffes im Körperfett kann bei unvollständiger
Verarbeitung zur Wirkungsverstärkung führen!

Pb & F-Ionen werden bevorzugt in Knochen gespeichert (proteinf.,
die werden anorgan. Substanzen → einbauen i. d. Koll.-matrix)

ad Metabolismus: mind. Zweck von Biochemie ist es
körper die lipidlöslich sind, sollte
auch polare Eigenschaften haben um
deren excretion via H₂O (urin) zu
erleichtern;

stoffwechsel ist keine entgiftung - viele
stoffe werden erst durch v. metabolismus
erst toxisch;
metabolismus dient nur dazu den
körper die möglichkeit zu geben die
excretion via d. nieren zu
erleichtern

ad oxidationsreakt.: dioxygenasen nehmen beide O₂-atome
z.B.: $A + O_2 \rightarrow AO_2$

⑤ 14.3.99

TOX

Kirser

~~Diät~~
~~Verlage~~
A

angaben in $[\frac{l}{kg}]$: ϕ gewicht statisch $1kg$ menschl $\approx 1.65l H_2O$
 z.B.: alc. $\phi 6l/kg$ verbleibendes
 z.B.: plasmavolumen 6% von körperrgewicht
 d.h.: $1kg$ menschl. = $\phi 6l$ plasmavolumen
 $100kg$ schwerer menschl. $6l$ blut ($6l$ $\phi 6l$ plasmavolumen)
 folglich steigt V_D bei $<$ plasmakonzentration
 bei speicherung im fettgewebe
 $\rightarrow V_D$ kann so groß werden, größer als
 körperrgewicht e.g.: $20l/kg$ körperrgewicht
 daher V_D als reelle grösse betrachten

Metabolismus: stark metabolisierend
 "stoffwechsel"
 lassen sich nicht direkt erfassen (z.B. urin),
 sondern nur deren metaboliten (abbauprodukte)
 dies trifft nur bei ORGANISCHEN substanzien
 zu nicht bei anorganischen;

biotransformierende stoffe sollen polar erpen-
 -dieser haben um via exkretion abzugeben
 werden können.
 (viele stoffe werden erst toxisch wenn sie im
 metabolischen verlauf transformiert werden)

LIVER

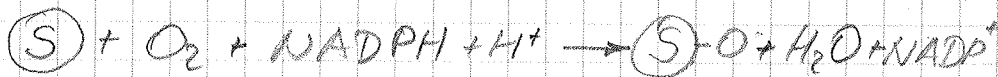
metabolischer wirkort weit leberspezifisch!
 chem. reaktionen i.d. leber
 1.) Oxidation - * } reaktionen
 2.) Hydrolyse - * }
 3.) Reduktion - * }
 4.) Konjugation - ** }
 ... schrittweise *) fase I-R.
 ... nach reaktion **) fase II-R.

phase I-R: laufen primärs; phase II-R: nachgeschaltet!

FASE I-

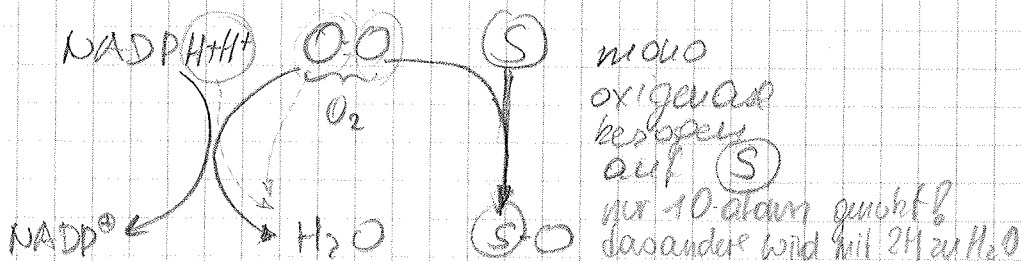
Furchell

ad/oxidations reaktio: monooxygenasen welche
 über das cytochrom P_{450} ablaufen (i.d. leber)
 (proteine mit heme-gruppe, mit CO gesättigt
 und bei $650nm$ absorbiert = ϕ enzym);
 ⑤ = substanz & O_2 werden an Fe gebunden
 ($O^{2+} \rightarrow O^{3+}$ über)



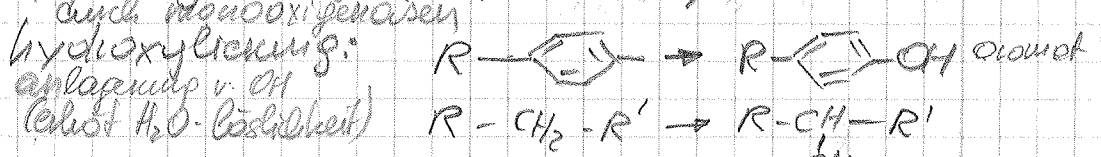
Timbrell 77b

Stuyver 648/25.24

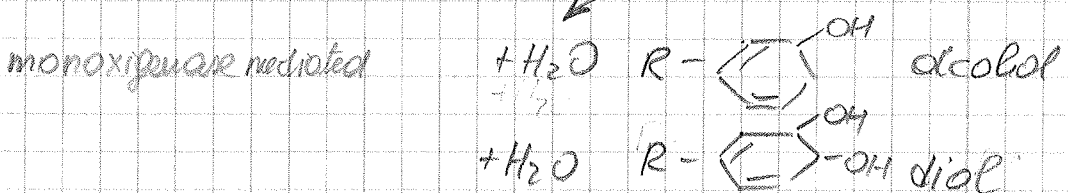
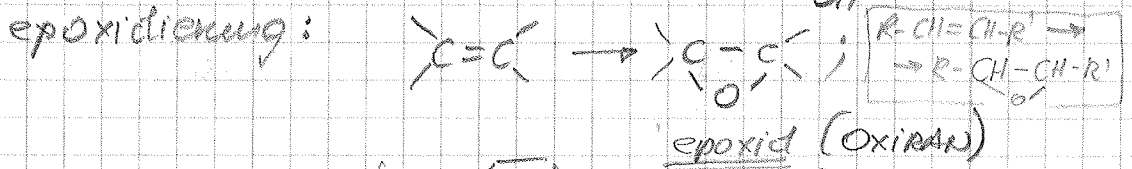


1a) hydroxylierungs- (+ epoxidierungs-) reaktionen

Timbell 36/4.7

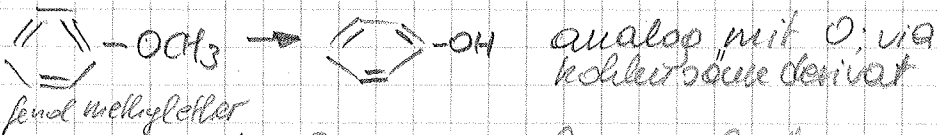


Timbell 106/4.47



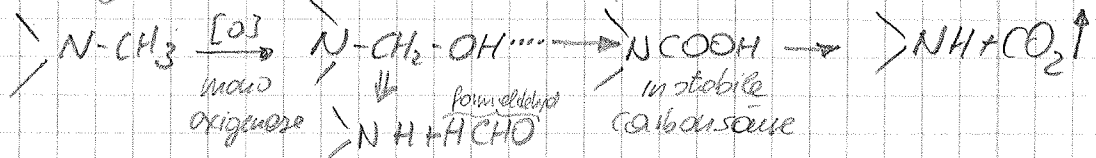
1b) N- bzw. O- desalkylierungs-reaktion
abspaltung einer alkylgruppe z.B. methyl

Timbell 90/4.16



wie geht das? nun in mehreren schritten

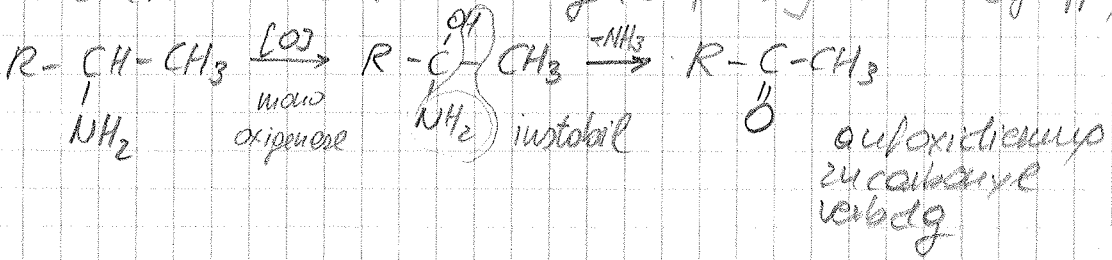
Timbell 90/4.17



nebenesekt: gesteigerte wasserlöslichkeit d. endprodukte

1c) oxidative desaminierung (entfernung e. aminogruppe)

Timbell 95/4.27



⑦ 11.3.99

Tox

Kister

1d) Oxidation von Aminen (N-Oxidation) am N-Atom

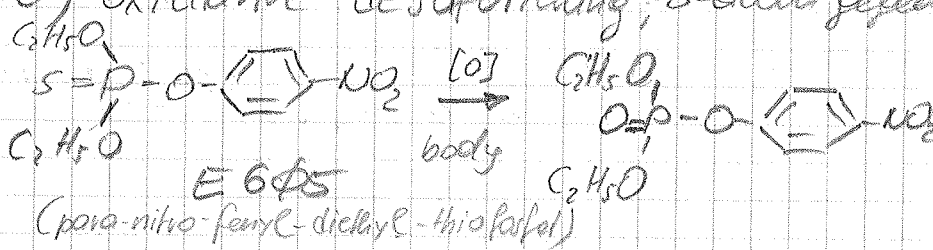
Timbell 96/4.34



Nitroso-Verbindg

1e) oxidative desulfurierung, S-Atom gegen O-Atom tauschen

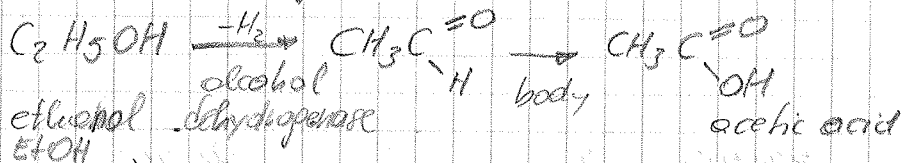
Timbell 99/4.25



$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = \text{EtOH}$
 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} = \text{EtO}$
giftiger
als Ursprung.
Substanz!

1f) dehydrierungsreaktion (H-entzug) durch dehydrogenase

Timbell 97/4.32



ad 2) hydrolyse-reaktionen, $A-B + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{AH} + \text{HB}$

wasserspaltreaktionen
z.B.: Abbau von FA, Proteinen etc.
hauptsächlich Ester & Säureamide

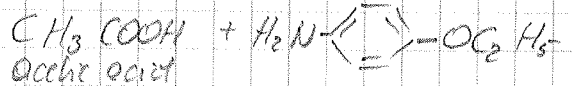
Timbell 105/4.43

d.h.: es erfolgt eine
Wasseraddition

phenacetin (Kopfschmerzmittel)



↓

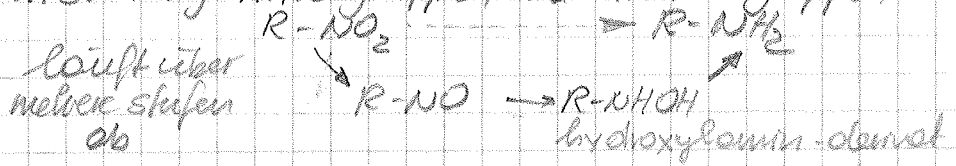


phenetidin
(stoffwechselprodukt)

ad 3) reduktionsreaktionen (zellener reaktion)

3a) reduktion v. org. nitro gruppen zu amino gruppen

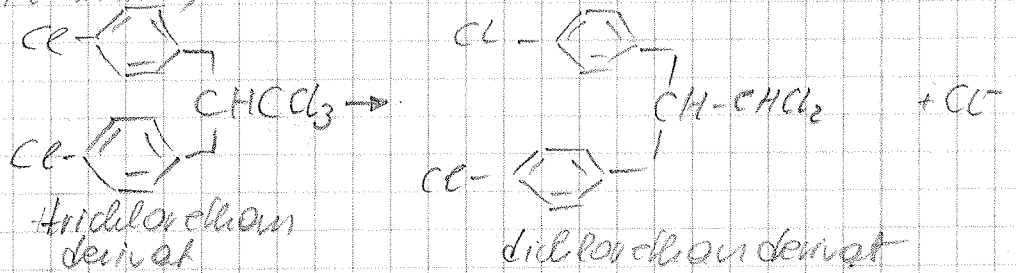
Timbrell 107/4.35



3b) deshalogenierungsreaktion (abspaltung v. halogenen) i.e.c. von anfangen stoffen

DDT (insektizid)

Timbrell 103/4.41



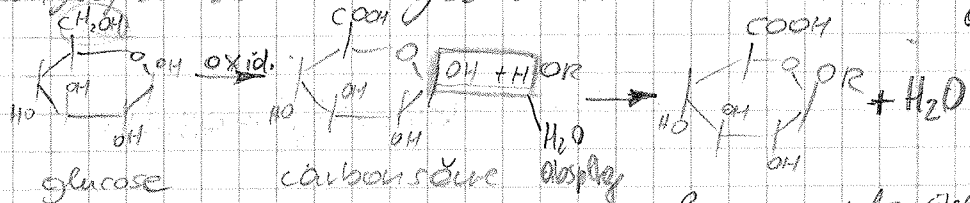
arsenate werden zu arsenite umgewandelt

ad 4) konjugationsreaktionen (FASE 2-reaktionen)



4a) konjugation mit glucuronsäure: oxid. primären alcohols

Timbrell 107/4.48

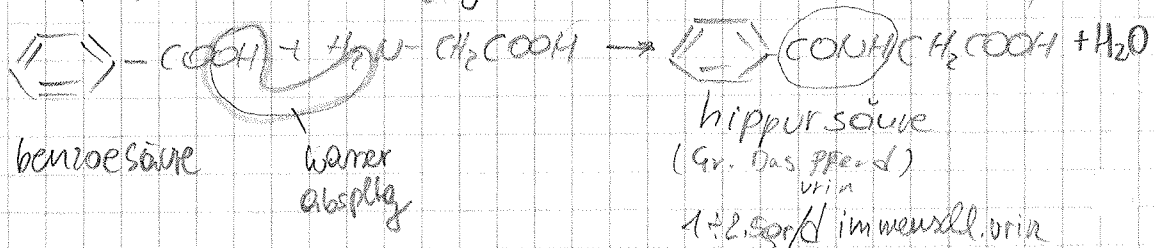


glucuronide sind gut H₂O-löslich (außer wenn R lipophil)

e.g.: morfin als OH-reiche substanz wird zu glucuronide excreiert

4b) konjugation mit glycol (glycylglycol: H₂NCH₂COOH)

Timbrell 117/4.65



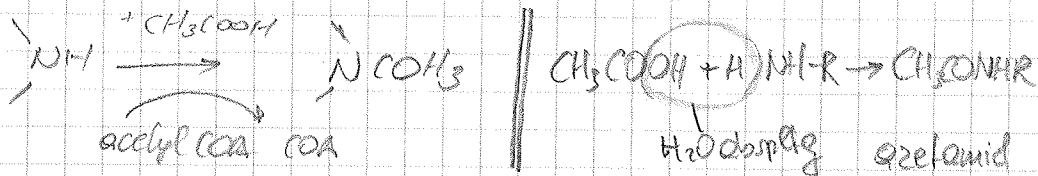
9) 11.3.99

TOX

LINIER

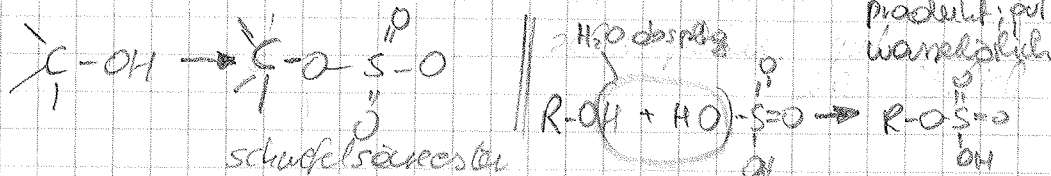
4c) konjugation mit HAc (-acetylierung)

Timbiell 115f



4d) konjugation mit H₂SO₄ (sulfatierung)

Timbiell 115f
115



Excretion von körperfremden Stoffen (ausscheidung)

Timbiell 64-7p

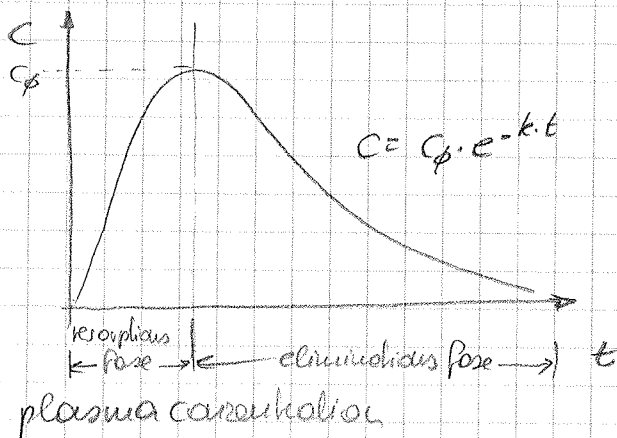
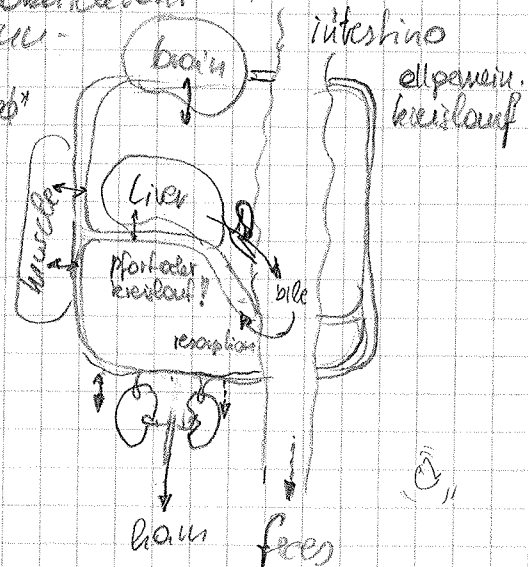
- haupt ausscheidungsorgan: niere via glomerul-excretion & reabsorption über tubuli
 vorausgesetzt substanz ist gut wasserlöslich und vom durchsatz des blutes pro zeiteinheit.

niere: ϕ 3% d. körperrgewicht mit 2 ϕ +25% des herz-mindern-pumpvolumens über nierearterien \approx 1.2 l/min? ergibt rund 125 ml filtrat an primärharn!

- gasförmige stoffe welche über d. darmtrakt reabsorbiert werden, können auch wieder von dieser abgeatmet werden \rightarrow siehe CO₂-respiration narkotika, alcohol (sind in alveolen abatemot)

Timbiell 67/332

- excretion über bile in den dünn-darm - kann dort wieder reabsorbiert werden; bevorzugt polare stoffe in /MG² stoff²
 elimination: vermindern der concentration durch metabolismus & excretion



Hg-vergiftung bedingt letale schädigung der niere

*) mg = molekulargewicht

Einfluss endog/exogener Faktoren auf die Giftwirkung;

Timbell 150/

1. Kummulation (Anhäufung) zupol eines lipophilen Stoffes (auch bei hochdosierter zupol) Anhäufung im Wasser durch Speicherung im Körperfett, → Tox. Wirkung möglich; Steigerung d. Wirksamkeit dadurch dass e. höherer Konzentration vorliegt; Ursachen: Leberschädigung und nodus aus Geschlechts → menseschäden können kummulative sein

Timbell 14

2. Toleranz (Gewöhnung); dosisabhängig um Wirkung constant zu halten (spielt bei Langzeit einnehmen eine Rolle); Ursachen:

a) beschleunigte Elimination durch Induktion von Fremdstoffabbauenzymen (moxifenaraz) in d. Leber → sehr häufig (Blüte - Konzentration) = pharmakokinetische Toleranz
 insbes. Phenomen: chron. Einnahme von z.B.: Schlafmittel kann das schon bewirken (z.B.: Barbiturate) nicht an spezielle Mittel angepasst
 andere z.B.: Nikotin, Alkohol, Valium

b) Anpassung d. Zellen d. Erfolgsorgans: NSA & Morphin Toleranz kann für "normal" leidet sein für dessen abkloppen aber die mind.-dosis um Effekt zu zeigen
 = pharmakodynam. Toleranz durch nachgelagerte Prozesse i.e. Morphinrezeptoren

c) Bindung von körpereigenen Stoffen an Antikörper → Wirkungshemmung

Timbell 167

3. Lebensalter (endogen): viele biolog. Fktn. sind dem Neugeborenen unbekannt → Empfindlichkeit an div. Fremdstoffen bindende Toxine; z.B. mit hemoglobin-bindende Gifte; ältere Menschen können überempfindlich

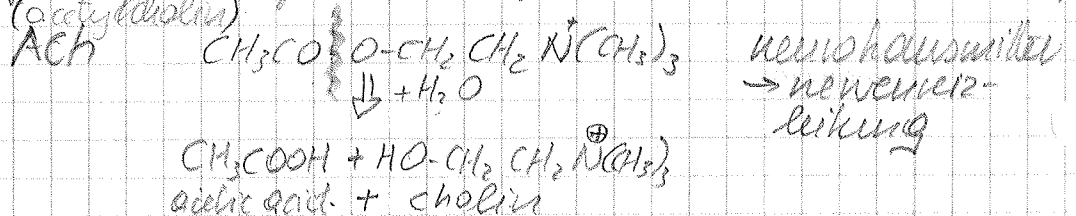
Timbell 144

4. rez. - Hunger - Proteinmangel; Körper-T. pO₂ (Pulsen - Atmungsrate); Schlafmittel (empfindlicher)

Timbell 147

5. genet. Faktoren; best. Enzyme können fehlen bzw. defekt sein

a) genet. polymorphe Variation d. cholinesterase activity: (acetylcholin)



6. Krankheiten die Leber (metabolismus) & Nieren (excretion) beeinflussen

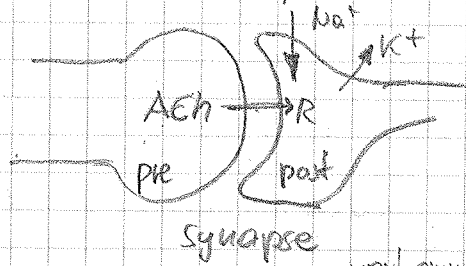
11) 18.3.99

TOX

Kisser

ad plit 5a-nervenreiz-leitung:

zusammenspiel von chem. + elektr. trigger



R...rezeptor → Ionen
 permeabilität ändert sich →
 membranpotential -
 bildung an ganglien (neuronen)
 & motorischen endplatten
 vorhanden; besonders an motorischen endplatten
 an skelettmuskel.
 kann durch tox. substanzien die
 ACh-speicherung hemmen zur lähmung
 führen

dauer-depolarisation wird d. ACh unterbunden

↑
 ACh-hemmer sind daher schwere gifte.
 medizinisch zur muskel-relaxation genutzt.
 z.B. durch "cholinesterase hemmer"

Eichert 194/195

→ rezeptorblockade (kompetitiven hemmung)
 tubocurarin, pfeilgift d. indier



} folgende muskellähmung

da reichen schon einige µg um einen fröhen zu lähmen

→ depolarisierende hemmstoffe; die von
 ACh nur schlecht abgebaut werden → dauer-
 depolarisation (öffnen Na⁺-kanäle! im postsynop. rezeptor!)
 succinyl-dicholin (bernsteinsäureester d. cholin)



cholin - bicarbonsäure (bernsteinsäure) - cholin

bindung am R; verzögerten abbau, lähm-
 -kopung der nervenreiz-leitung i.d. medizin zur
 muskelrelaxation (narkose) von olem & bauchwirbel genutzt (*)
 genet. bedingter mangel an cholinesterase erkrankung
 kann zum tode führen; heute behandelbar
 (*) bedingt ersatz von her-lungenmaschine;

atmungsanstoff durch künstl. beatmung

→ glucose 6-phosphat dehydrogenase mangel

Eichert p132
 postsynaptic Toxins
 C. physostigmine

Stryer 598 1999

3. alleig. reaktionen erst ab molekulargewicht > 2000;

doch die bindung d. allergen an ein protein kann eine reaktion auslösen; wenige ausnahmen wie e.g. penicillinallergie (AK-protein-komplex); die meisten annehmen binden u/ an autohörper, daher können allergische effekte

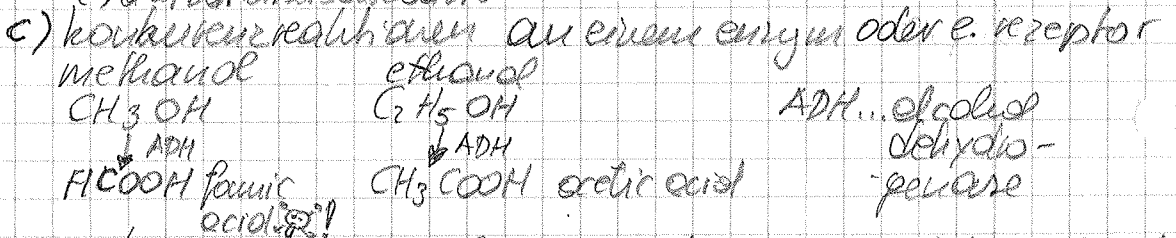
Wirkelwirkungen bei pleidropher aufnahme webrer gifte (bzw. abwehrstoffe)

Trimbrell 16

1. Abdruckung / aufbekump e. komponente bei anwesenheit e. anderen.

a) verzögerte resorption v. stoff A bei präsenz v. stoff B
stoff A wird daher weniger gut → resorptionsverzögerung sind aber selten!

b) inhibition v. freudstoffabbauender Cholinesterase (mono-oxiphenole) → viele auf vorles (2)
e.g.: perinanzstimmmer & schlafmittel, bei absetzung von schlafmittel → cholinergis → int. blutungen
(* auf barbitursäurebasis)



↳ durch verbrennung von ethanol bindet an rezeptor wie methanol → 1% alc-spiegel! dabei wird methanol-stoff-wechsel wesentlich verlangsamt viele auch (2)

Trimbrell 9

2. vertörung des effektes von stoff A, bei präsenz v. st. B

a) konkurrenz um serumproteinbindung; z.B.: fransportproteine (49/100ml blut)
AM + P ⇌ AM-Protein
wird nur wenn partner frei ist.

wenn zu wenige transportproteine vorliegen kommt es dadurch zur überdosierung, da AM in freier form im blut / serum vorkommt & so starker wirkung auslöst?

b) konkurrenzreaktionen am rezeptor; e.g. CNS-rezeptoren wie u.a. d. schmerz-, schlafmittel
z.B.: anzei & alk-aufnahme
schlafmitteleffekte x2

c) konkurrenzreaktion b. d. wasserabweisung
wirkungslagerung durch d. verzögerte excretion!

(B)

29.3.01

ad p. 12 #1c:

Morphin-rezeptor bindung kann durch ähnliche
stoffe bewirkt werden ohne e. entscheidende
wirkung (den morfin) ergibt

Konkurrenzreaktion um den rezeptor; verzögert wirkung
des giftstoffes morfin;

Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte

VI. Bedeutung und Benutzung von BAT-Werten → *blut plasma* *corrente*

Definition

Der BAT-Wert (Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert) ist die beim Menschen höchstzulässige Quantität eines Arbeitsstoffes bzw. Arbeitsstoffmetaboliten oder die dadurch ausgelöste Abweichung eines biologischen Indikators von seiner Norm, die nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Kenntnis im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten auch dann nicht beeinträchtigt, wenn sie durch Einflüsse des Arbeitsplatzes regelhaft erzielt wird. Wie bei den MAK-Werten wird in der Regel eine Arbeitsstoffbelastung von maximal 8 Stunden täglich und 40 Stunden wöchentlich zugrunde gelegt. BAT-Werte können als Konzentrationen, Bildungs- oder Ausscheidungsraten (Menge/Zeiteinheit) definiert sein. BAT-Werte sind als Höchstwerte für gesunde Einzelpersonen konzipiert. Sie werden unter Berücksichtigung der Wirkungscharakteristika der Arbeitsstoffe und einer angemessenen Sicherheitsspanne in der Regel für Blut und/oder Harn aufgestellt. Maßgebend sind dabei arbeitsmedizinisch-toxikologisch fundierte Kriterien des Gesundheitsschutzes.

Voraussetzungen

BAT-Werte können definitionsgemäß nur für solche Arbeitsstoffe angegeben werden, die über die Lunge und/oder andere Körperoberflächen in nennenswertem Maße in den Organismus eintreten. Weitere Voraussetzungen für die Aufstellung eines BAT-Wertes sind ausreichende arbeitsmedizinische und toxikologische Erfahrungen mit dem Arbeitsstoff, wobei sich die Angaben auf Beobachtungen am Menschen stützen sollen. Die verwertbaren Erkenntnisse müssen mittels zuverlässiger Methoden erhalten worden sein. Für die Neuaufnahme und jährliche Überprüfung von BAT-Werten sind Anregungen und Mitteilungen über Erfahrungen am Menschen erwünscht.

Zweck

BAT-Werte dienen im Rahmen spezieller ärztlicher Vorsorgeuntersuchungen dem Schutz der Gesundheit am Arbeitsplatz. Sie geben eine Grundlage für die Beurteilung der Bedenklichkeit oder Unbedenklichkeit vom Organismus aufgenommenen Arbeitsstoffmengen ab. Bei der Anwendung der BAT-Werte sind die ärztlichen Ausschlußkriterien nach den Berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen zu berücksichtigen. Der BAT-Wert ist nicht geeignet, biologische Grenzwerte für langdauernde Belastungen aus der allgemeinen Umwelt, etwa durch Verunreinigungen der freien Atmosphäre oder von Nahrungsmitteln, anhand konstanter Umrechnungsfaktoren abzuleiten.

engl TLV (Threshold Limit Value)

Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen

I. Bedeutung und Benutzung von MAK-Werten *Luft-Konzentration*

Definition

Der MAK-Wert (maximale Arbeitsplatz-Konzentration) ist die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes 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 8stündiger Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden (in Vierschichtbetrieben 42 Stunden je Woche im Durchschnitt von vier aufeinanderfolgenden Wochen) im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt. In der Regel wird der MAK-Wert als Durchschnittswert über Zeiträume bis zu einem Arbeitstag oder einer Arbeitsschicht integriert. Bei der Aufstellung von MAK-Werten sind in erster Linie die Wirkungscharakteristika der Stoffe berücksichtigt, daneben aber auch – soweit möglich – praktische Gegebenheiten der Arbeitsprozesse bzw. der durch diese bestimmten Expositionsmuster. Maßgebend sind dabei wissenschaftlich fundierte Kriterien des Gesundheitsschutzes, nicht die technischen und wirtschaftlichen Möglichkeiten der Realisation in der Praxis.

Zweck

MAK-Werte dienen dem Schutz der Gesundheit am Arbeitsplatz. Sie geben für die Beurteilung der Bedenklichkeit oder Unbedenklichkeit der am Arbeitsplatz vorhandenen Konzentrationen eine Urteilsgrundlage ab. Sie sind jedoch keine Konstanten, aus denen das Eintreten oder Ausbleiben von Wirkungen bei längeren oder kürzeren Einwirkungszeiten errechnet werden kann. Eben-
sowenig läßt sich aus MAK-Werten oder der Einstufung als krebserzeugender Arbeitsstoff eine festgestellte oder angenommene Schädigung im Einzelfalle herleiten; hier entscheidet allein der ärztliche Befund unter Berücksichtigung aller äußeren Umstände des Fall-Herganges. Angaben in der MAK-Werte-Liste sind daher grundsätzlich nicht als vorgezogene Gutachten für Einzelfallentscheidungen zu betrachten. Neben der Einwirkung über die Atemwege bestimmen noch eine Reihe anderer Faktoren Art und Ausmaß schädlicher Wirkungen: sensibilisierende Eigenschaften, Hautresorption, Ätzwirkung, Brennbarkeit, Dampfdruck u.a. Die Einhaltung des MAK-Wertes entbindet nicht grundsätzlich von der ärztlichen Überwachung des Gesundheitszustandes exponierter Personen.

Der MAK-Wert ist nicht geeignet, mögliche Gesundheitsgefährdung durch langdauernde Einwirkung von Verunreinigungen der freien Atmosphäre, z. B. in der Nachbarschaft von Industrieunternehmen, anhand konstanter Umrechnungsfaktoren abzuleiten.

13) 18.3.99

TOX

Krise

Einteilung d. Vergiftungen

(Einteilung n. Wirkung u. Chemismus bei vielen jedoch unknown)

noch oft duerst wie die Vergiftung voranschreitet

- 1) Accidentelle (unbeabsichtigte) Vergiftungen
- 2) Absichtliche

ad 1) fallbürtige; zufällige

a) gewerbliche Vergiftungen; am Arbeitsplatz verursacht d. ein Piff im produktionsprozess (vom unedel (ausgedillt) (verarbeitet)) sind "wert" charakteristischer art
 e.g.: Pb-Vergiftung, Lösungsmittelvergiftung
 daher Berufshautigkeit → Steuerkennungsstoff
 daher MAK (max. Arbeitsplatzkonzentration festlegung notwendig) in form eines jährlichen booklet



vide copie

bei gasen in ppm (ml/m^3); $1000 \text{ ppm} \approx 0.1 \text{ Vol} \%$
 bei staub (mg/m^3)

(B)

karcinogene stoffe sind ausgeklammert

BAT (biolog. arbeitstoff toleranz wert)
 dient d. unmittelbaren überprüfung d. geschädigt von bekoffen

e.g. blutblei concentration bei ♂ $\leq 7 \mu\text{g Pb/dL}$
 (obergrenze) < 45 jahre ♀ $\leq 4.5 \mu\text{g Pb/dL}$

b) chronom. vergiftungen; hauslichtdämmhelmen
 - inhaletischer gebrauch; unvorsichtige aufbewahrung (in ölflasche, emulflasche) von toxinen; kindervergiftungen

c) medizinale vergiftungen; unvorsichtige anwendung und überdosierung
 e.g.: schlecht berechnete rezepte

ad 2) absichtliche vergiftungen

a) durch fremde hand → gift mail, durch schusswaffen gebrauch zurückgefangen

b) durch eigene hand → suizid

↳ selbstschädigende verordnung → erwerbsfähigkeit

↳ medikamentenmissbrauch → sucht

~~Spezielle Toxiologie~~

Prinzipien der chem. toxiologischen Analyse

- welche Methoden
welche Verfahren zum Nachweis von Giftstoffen

richtet sich nach d. Art des Untersuchungsmaterial

- 1) Isolierung d. Giftes: (am besten nur bis $\eta\phi = 80\%$ möglich)
- 2) Identifizierung - (nachweis):
- 3) quantitative Bestimmung

ad 1) je nach Art d. Stoffes Einteilung in 3 Klassen (praktische)

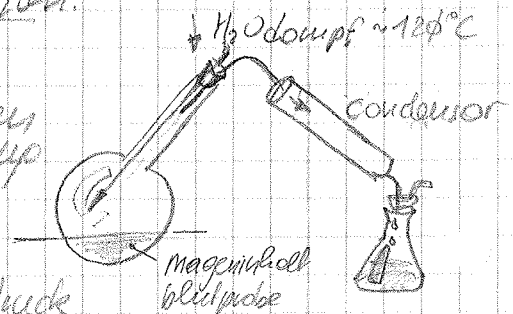
a) flüchtige Gifte: (hoher Dampfdruck = < 512 hPa)
alle gasförmige Stoffe (CO, H₂S, HCN, CH₃OH, beheim, bened, chlorierte CH, EGGS = Phosphorsäureester etc...)

b) anorgan. Gifte: me-Gifte (Pb, As, Hg, Te, Cd) und anorg. Anionen (F⁻, NO₃⁻ Nitrate)

c) organ. Gifte: Arzneimittel, Schädlingsbekämpfungsmittel, -pestizide, Alkaloide (= Drogen), Süßgifte, Schmerzmittel, etc. Die h/unter a) fallen

ad 1a) Isolierung v. flüchtigen Giften:

•) Wasserdampf-destillation
 abtrennung des flüchtigen Giftes aus Probe d. überführt in wässrige Lösung
 Siedepaarung
 Mischung von flüchtigen
 Σ aller Dampfdrücke = Dampfdruck



$p_1, p_2, p_3, \dots, p_i$	Sieder: $\Sigma p_i = p_{\text{atmo}}$
$n_1, n_2, n_3, \dots, n_i$	$n_i = \frac{m_i}{M_i}$

$p \cdot V = n \cdot R \cdot T$

$p_i = \frac{n_i \cdot R \cdot T}{V}$

$m_i = M_i \cdot p_i \cdot \frac{V}{RT}$

h/ gemacht

EGGS siedet bei $\sim 300^\circ\text{C}$!

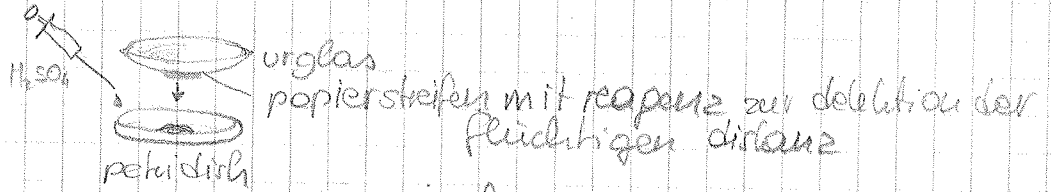
$\frac{m_1}{m_2} = \frac{M_1 \cdot p_1}{M_2 \cdot p_2}$

$= \frac{18 \times 1}{297 \times 1,3E^{-4}} = \frac{47\phi}{1}$

wie groß Vol von H₂O: EGGS? bezogen auf p bei 100°C

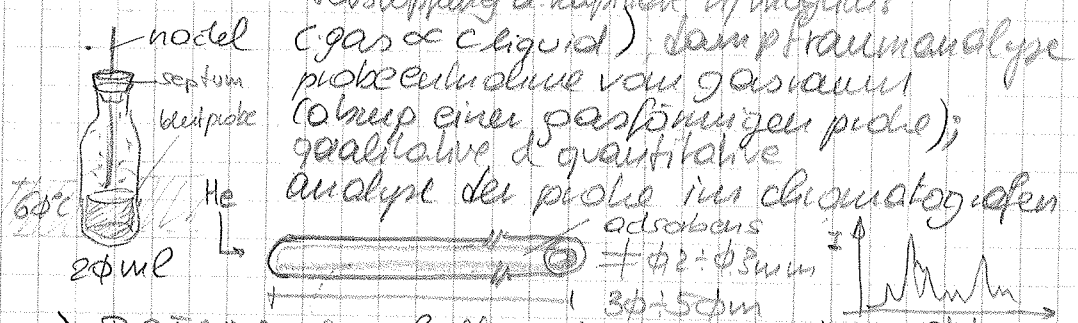
d.h.: pro 47φ H₂O geben 1g EGGS mit

*) microdiffusionsverfahren



zum nachweis von kaliumcyanid
versetzt man die probe mit H_2SO_4 , zht blauviolett
frei, ist flüchtig \rightarrow reagiert mit papierstreifenreagenz
das auf HC reagiert \rightarrow farbragenzen?

*) gaschromatografie (Head space technike)



*) DRÄGER'sche luftanalyse apparate

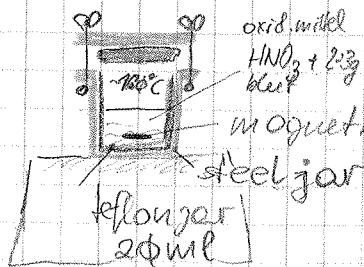


1000 ppm = 0.1 Vol %
nachweisreaktionen für die verschiedensten gifte
v. d. fa. eiböflich
 $CO_2 + H_2N-NH_2 \rightarrow H_2N-NHCOOH \rightarrow pH \gg \rightarrow$ indikator
hydrazin coluramin re kobromodlag

*) ad 1b) isolierung von ME-gifte: "wasser aufschließen" der probe

(zerstörung d. organ. komp-
-nenten) \rightarrow viele PINTARIC

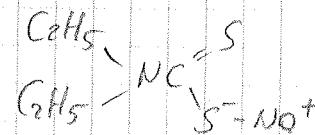
verlustfreie aufschlies-
sung d. probe nur im
geschl. gefäß (autoclave) durch oxidieren unter druck
für As, Pb, Hg um verluste zu vermeiden



aufschl. mit konzentrierter HNO_3 (sul)
suprapur, aufkochen mit magnet-
rührer

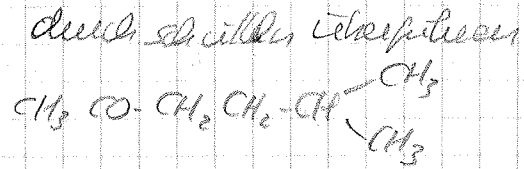
nachweis per
AAS oder
per komplex bildner

anwendung mit komplex bildner
 Na -diethyl di-terz-arsomot (lydichil)
komplex ist i. organ. um
löslich \rightarrow
extraktion im
schmelzebildner o/o
p.A-reagenzien verwenden!





Komplexbildner
+ isobutylacetat
solubiler in organ.
matrix

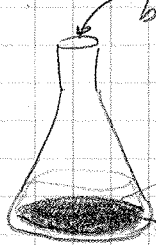


der Me-Komplex wird in isobutyl (organisch) bleiben; qualitativ & quantitativer nachweis im AAS

nachweis von Br⁻: aufzählen mit alkohol. methen, da säuren sehr flüchtig; → pH > 10 → eindampfen (500°C) in wärmp-fasenzentrifugen & nachweisen

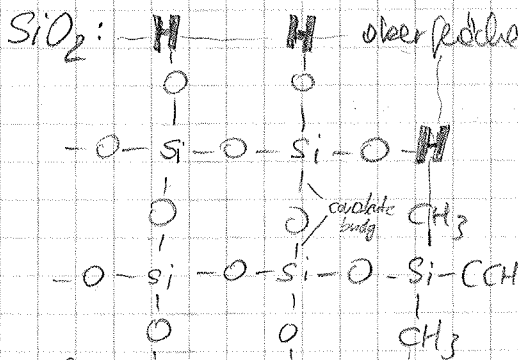
ad 1c) organ. giftstoff isolierung; drogen, herbizide, etc

→ extraktionsverfahren via flüssig-flüssig (2-phasen mix) im schiedetrichter



blood pickindendurchmischung mit EtOH od. acetone → ausfällen d. eiweißstoffe, nach fällung eindampfen (vacuum) → lösung in heisses wasser (dadurch ds-kennung von fettstoffen) danach isolierung d. giftes via scheidetrichter prozedur (siehe oben)

1) fest-flüssig (solid-phase) SP- extraktion durch kreuzelpel



ie. adsorptionsmittel SiO₂ (hydrophil)
je größer oberfläche desto mehr OH-gruppen vorhanden → sehr polar (hydrophil)
modifiziertes kreuzelpel list and. enden chlor silanen mit eher unpolaren eigenschaften
→ siehe opp (B)



5ul urprobe mit exaktem pH
500mg modif. SiO₂



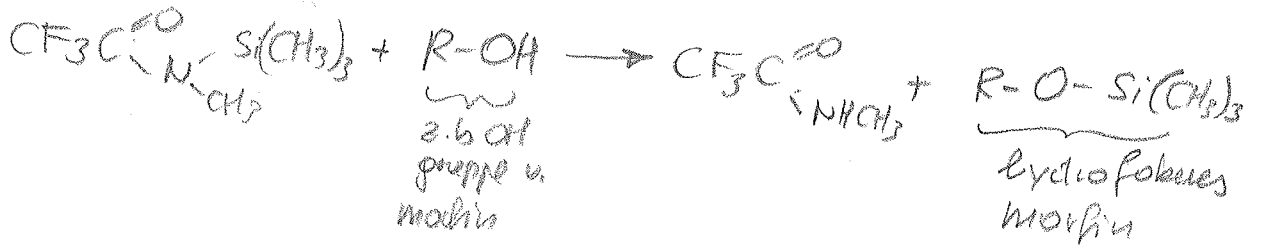
fluss auf adsorbens beschichteten röhren mit 10ul forungsvolumen

schadstoff bleibt am adsorber haften → durch methanol od. anderen elutionsmittel mit ammoniak nachspülen sehr gift frei kann im gaschromatographen analysiert werden

» « la chromatographen »

©

übertragung appendix (B)



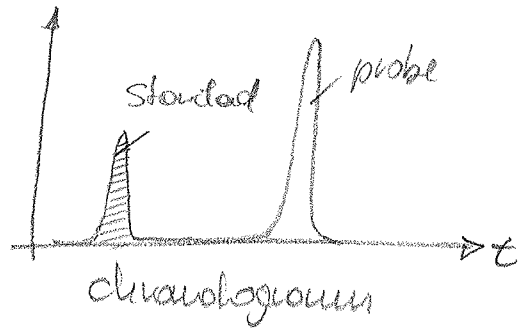
$\text{CF}_3\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{NCH}_3 \end{array}$ ist leicht flüchtig evtl. oder aus chromatogramm nach t_R retentionzeit t_R

VT: das hydrophobere morphin kann u/ ebenfalls besser nach wertgrenze bestimmt werden;

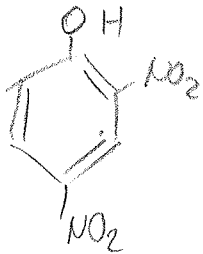
innere standard:

anlegen einer eichkurve u/ verschiedenen konzentrationen

$\frac{\text{verhältnis der probe}}{\text{innere standard}}$ erlaubt quantitative bestimmung



od haptene; p.B di-nitro fenol löst keine AK-reaktion aus;

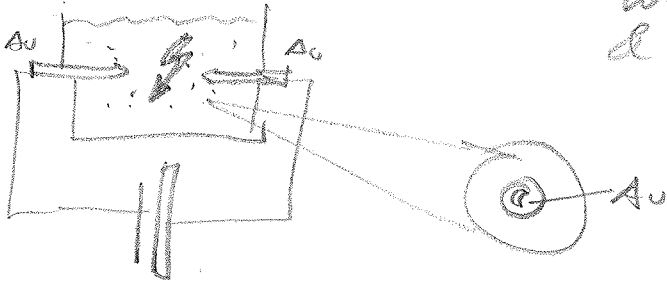


bei substitution d. H (d. OH gruppe) mit rindert-albumin (RA) löst sich eine immunantwort aufbauen; i.e. di-nitrofenol bindung u/ AK

klassisches beispiel: blutgruppenuntersuchung (R3f durch langplener) blutgruppe A + B führt zu e. präzipitationsreaktion die u/ dem gleichung erklärbar ist!

od Hape led
p. 20

colloidale Au-Lösung; d. y bedingt das
Au durch d. Lichtbogen v. d.
warmeren Lösung überföhrt
d. tief rot v. d. färbt



Au wird u/nahm
colloidel gebunden

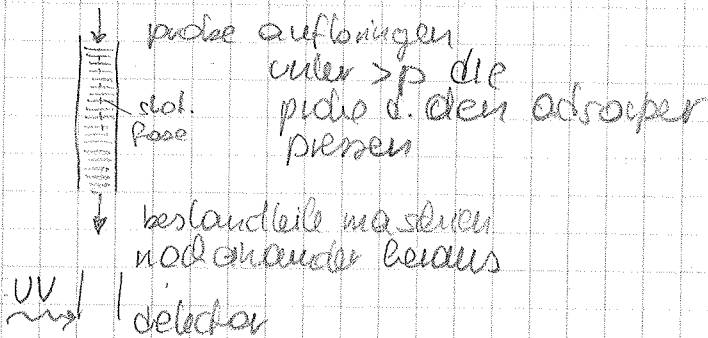
17) 25.3.99

TOX

WIDER

→) chromatografie als analyseverfahren;

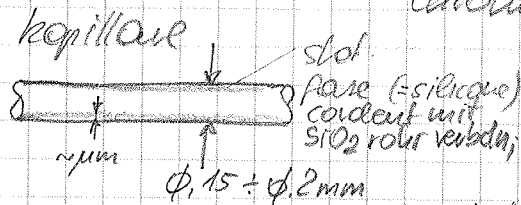
*) High performance liquid chromatography HPLC



*) gas chromatografie: Trennung in d. gasphase bei entsprechend \rightarrow T (200-300°C)

T-gesteuerte analyse?

lassen sich viele tox. stoffe chromatogr. analysieren; i.e. viele org. stoffe verdampfen dabei unzerlegt



entwickelt \sim 60m lang \rightarrow 1ml/min!

am ende d. säule fassen die einzelnen substanz heraus- und kann mit einem massenspektrometer (bei hoch-vacuum); daher tragergas He !

mobile phase He-gas (tragergas) $\frac{1\text{ml}}{\text{min}}$
 He wird im MS identifiziert; jedoch die org. substanz sehr wohl \rightarrow bruchstücke \rightarrow können kann mit datenbank verglichen werden (per PC)

(*) He-Fluss ist die höchste aller elemente; Nachweis empfindlichkeit sehr hoch ng \div pg!

alternativmethoden

IR-spektrale-erkennung d. giftes - substanz uoch. an den benötigten mengen

ausreichend e. IR-spektrum \rightarrow als massenspektrom

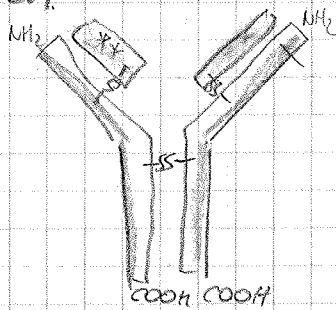
nicht auch (B) & (C)

innerer standard:

mit Hilfe von Deuterium-wasser als referenz-substanz kann man bei nur 70% isop austausch bei bekannter zugabe auf die ursprungs-konzentration des unkonu-nten stoffes schließen

o) immundop. nachweisverfahren (Immuno assay) "spezifisch"
 substanz kann direkt im erkrankten patienten -
 - kollektiv erfolgen \rightarrow versch. (screening)
 \Rightarrow AG-AK-reaktion

AK Antikörper = lösl. serumproteine welche spez. bindungsstellen f. körperfremden subst. besitzen



light chains } proteinketten
 heavy chains }

(*) variable AA-dioing um verschiedene subst. zu finden - via zw.-molekulare kräfte und sind die bindungsstellen zu dem körperfremden stoff

AK antikörper

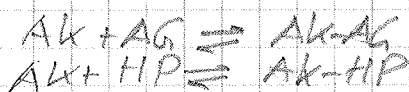
immunisierung durch vermehrung dieser spez. dockungsschlüssel

AG antigene (viren, bakter.) $M_n > 20000$ welche v. lösl. im serum als körperfremd erkannt werden und zur bildung von antikörpern führen

HP haplene eine substanz mit $< M_n$ welches von antikörpern gebunden werden, deren bildung jedoch nicht auslösen, siehe auch opp. (C)

erst ein protein-komplex (> 20000) führt zur bildg v. AK.

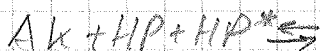
sowohl AK & HP können mit antigenen reagieren und bilden einen AK-AG-komplex



kann im labor zum präzipitat führen (bei $>$ mengen)

\rightarrow leicht nachzuweisen bei mischung der drei blutgruppen \rightarrow Agglutinationsreaktion

röntg. analyse verfahren im drogenbereich be-ziehen sich auf AK-HP-complexe, wobei die HP's markiert sind

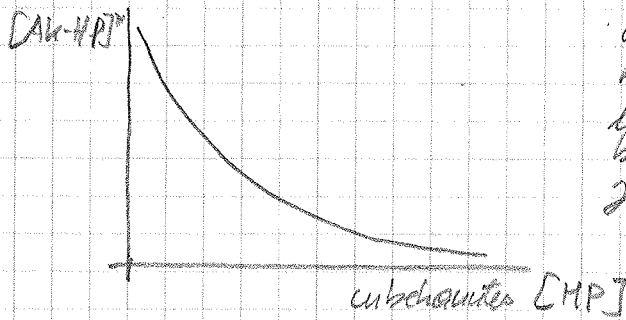


annahme AK unbeschränkt nicht zw HP/HP*



je größer d. konzentration an AK-HP* desto geringer d. zu bestimmende AK-HP.

bestimmung des HP. mittels des Ak-HP* complex



wenn kein HP, so ist Ak-HP* complex-concentration hoch, → Ak kann nur auf HP* binden bei >HP-concentration jedoch umgekehrt

i.e.: Konkurrenzreaktion

HP* macht mit radioaktiven Atom (¹²⁵I) ist ein γ-strahler, daher einfacher zu detektieren als β-strahler eines ¹⁴C → RADIOIMUNOASSAY v. Rosalyn Yalow

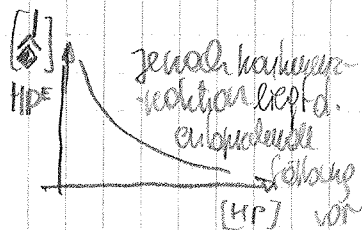
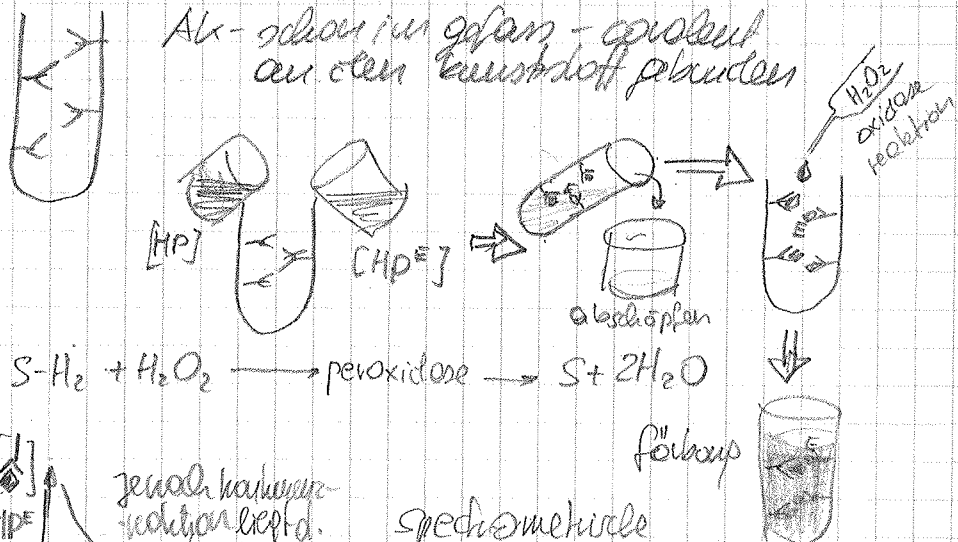
womit noch weis empfindlichkeit in [ng]-bereich bereits hochgefahren wurde (aber aufwendig) & besond. teuer → strahlen Schutz daher heute

besser Enzym-Immuno-Assay in dem das HP mit einem enzym-molekül-gekoppelt wurde → HPE womit eine enzymat. reaktion möglich wurde

alternativ Fluoreszenz-Immuno Assay in dem das HP mit einem fluoreszierenden (Fluorin) molekül wurde HP^{FL}

alternativ Lumineszenz-Immuno Assay - Lichtquanten emitter → HP^L ... noch in entwickelung

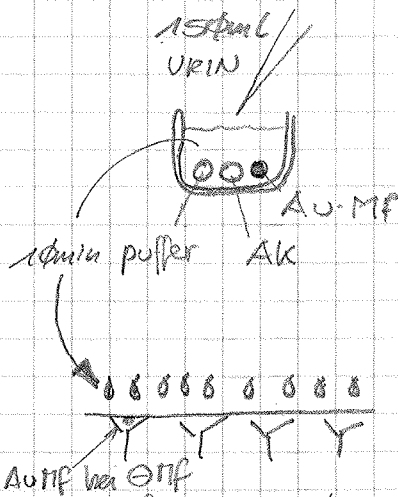
z.B.: solid phase test m/ einem enzymgekoppelten HPE



spektrometrische analyse prop. G-conzentration in [ng/ml]

"qualitativer" test: nur J/N - Aussage möglich
 schnell (cut-off - wert)
 z.B.: $C > 300 \mu\text{g/ml}$ (Y)
 $C < \text{---}$ (N)

TRIAGE-B-TEST (MERCK®): modifiziertes HP in Form von colloidalen Au-particle an dem morfin-moleküle ange-bunden sind Au-MF (Chelatbagen u. wasser \rightarrow goldpartikel) selekt (C)



urinprobe bei zi-temperatur (ϕ , 15ml) kapieren lösen \rightarrow 10min

Konjugation $\text{AK-MF} \leftarrow \text{MF} \dots \oplus \text{MF}$
 $\text{AK-AuMF} \leftarrow \text{Au-MF} \dots \ominus \text{MF}$

incubiert auf cellulose streifen träufeln (papier mit AK-dohert)

AuMF bei \ominus MF morfin: \oplus MF	kein morfin: \ominus MF
\leftarrow MF AuMF	\leftarrow AuMF
\leftarrow MF AuMF	\leftarrow AuMF
\leftarrow MF AuMF	\leftarrow AuMF

wenn kein MF \ominus so sind alle AuMF-complexe gebunden \rightarrow kein papier kein test

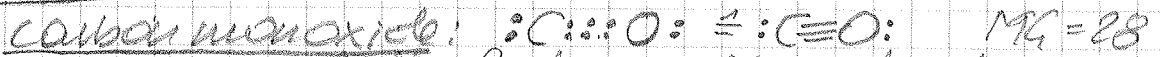
wenn MF \oplus so kleben kein auftraufen auf papier die freien Au-MF-complexe klumpen \rightarrow reagieren rot

B-test i. form v. kodain, morfin, codein, methadon, antipyrin, triazin, amitriptylin etc. test arbeitet gruppenspezifisch u. substanzspezifisch! auch morfin ähnliche substanz wie codein werden jedoch auch erfasst, so wie decoden, (kurzwort reagent)

d.h.: bei pos. testergebnis muss man nachsehen welches morfinähnlich wirklich vorkommt!

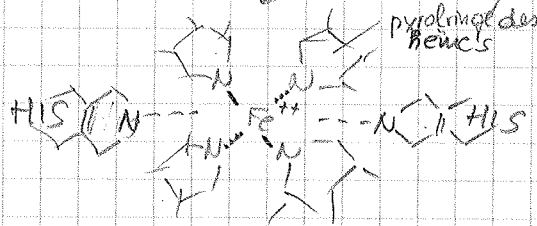
SPEZ. TOXICOLOGY

① flüchtige Gifte (auswahl):

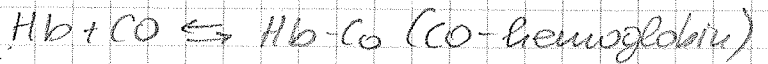
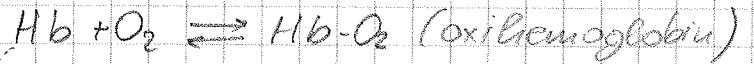


eigenschaft: farb-, geruchloses, brennbares gas
 diffundiert leicht
 ähnlich dem $:N:::N: \rightleftharpoons N_2$ $M_G = 28$
 daher verhält sich wie N_2
 siedepkt.: $-191.5^\circ C$

vergiftungsmechanismus: bindet stark mit Fe von Hämoglobin
 unterbindet zellatmung durch verbindung
 der O_2 anbindung



CO bindet 300x
 stärker als O_2
 (siehe streyer)



$K_{O_2} = \frac{[HbO_2]}{[Hb] \cdot pO_2}$ gaslösung sauer $[O_2]$

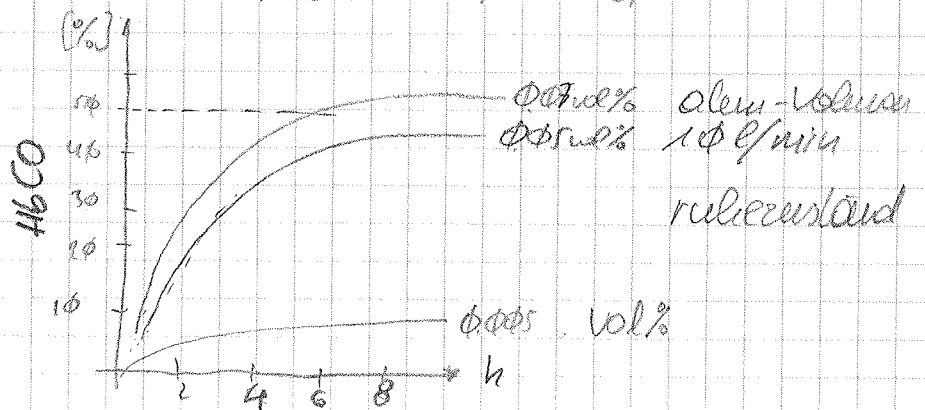
$K_{CO} = \frac{[HbCO]}{[Hb] \cdot pCO}$
 $\frac{[HbCO]}{[HbO_2]} = \frac{pCO \cdot K_{CO}}{pO_2 \cdot K_{O_2}} \approx 300 \frac{pCO}{pO_2}$

wann ist
 $\frac{[HbCO]}{[HbO_2]} = 1?$
 (50% HbCO)

$\frac{K_{CO}}{K_{O_2}} \approx 300$
 wenn $= 1: 300 \cdot \frac{pCO}{pO_2} = 1 \Rightarrow pCO = \frac{pO_2}{300}$
 $\approx 0.33\% CO$
 Hb-CO complex. blut $\approx 50\%$

O_2 in atmo $\sim 21\%$, wenn CO $\frac{21}{300} \sim 0.07\% CO$
 volumenskonzentration

d.h.: $0.07\% = 0.07\% CO$ in atmo ergibt
 50% Hb-CO & Hb- O_2 im blut,
 ist bereits tödlich



Kaiser

TOX

15.9.99 (22)

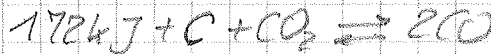
bei schwerer arbeit reduziert sich der
verpflungszeitraum auf rund 1/3

verhormen & entblutung v. CO:



- 2% brandgas
- 3% tabakrauch
- 5% kopferoxydbrand
- 10% steinkohlendampf
- 20% halogengas
- 50% wasserdampf
- H₂O dampf über glühende kohle

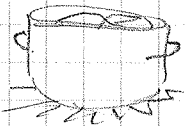
CO entsteht immer bei C-haltigen verbindungen die unvollständig
verbrennen; Boudouard gleichgewicht (endotherme reaktion)



jeder verbrennungs-
motor, gasbrand
läuft ned. d. glg.

↓ bei 450°C liegt gwp bei 98% CO₂ / 2% CO
• bei 900°C liegt bei 1% CO₂ / 99% CO

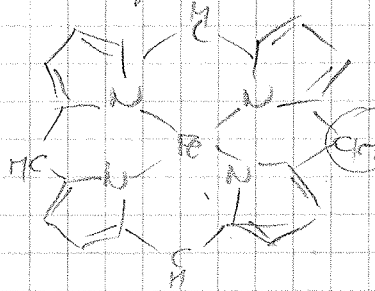
kochwände



O₂-arme flamme
bildet CO gas

O₂-mangel produziert >> CO! bsp.: kochwände
eg. undichte kaminrohre wärmlöcher
CO-diffundiert leicht durch d. wauer
park garage, tabakrauch (siedeleuchte
bis zu 15% Hb-CO im blut)

endogene CO-bildung im körper



kein abbau von hämoglobin
oxidiert der körper die
CH-moleküle zu CO, jedoch
in minimaler cirkulation (1%)

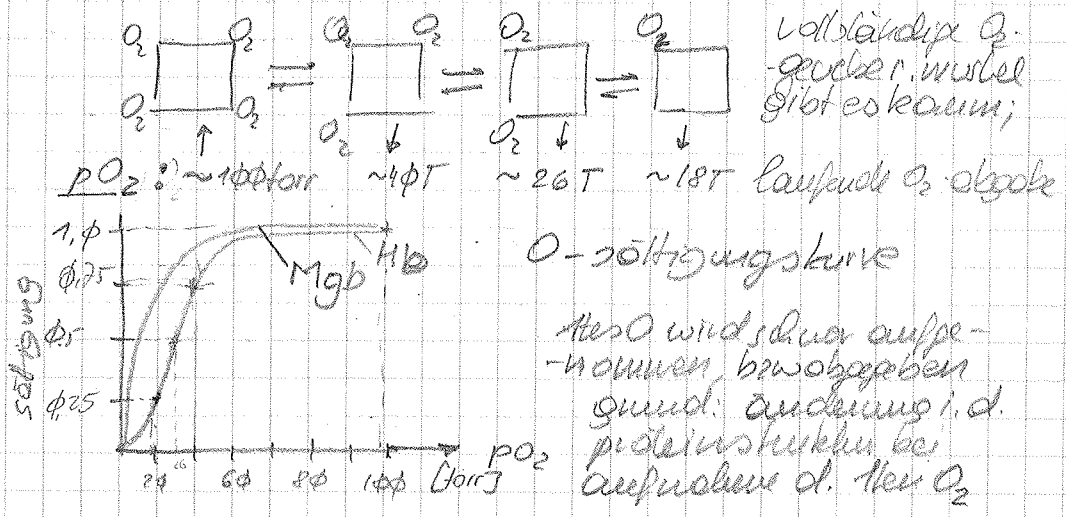
MAK: 30 ppm = 0,003%
= 35 mg CO / m³

symptome: bis 15% Hb-CO im blut kaum
herdrucken, jedoch b. schwerarbeit
→ kurzatmig (Anemie-symptome & kranke bewirkt)

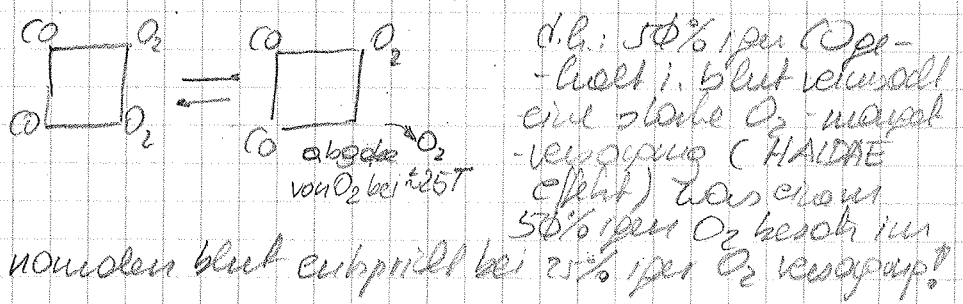
bis 25-35% schwindel, erbrechen, kopf
bis 45% höherer koma-ähnliche zustände
>55% unmittelbar fatale
abw. zeichn. zeigt, selbst ob
über Hb-O-werte bis 90% möglich

Spätschäden: u. schwerer CO-exposition - schmerzhaften
lebenslange behinderung

O₂-bindungsfähigkeit v. Hämoglobin: kleiner K_d: 16000
 gesamt Hb im Blut ~ 64000

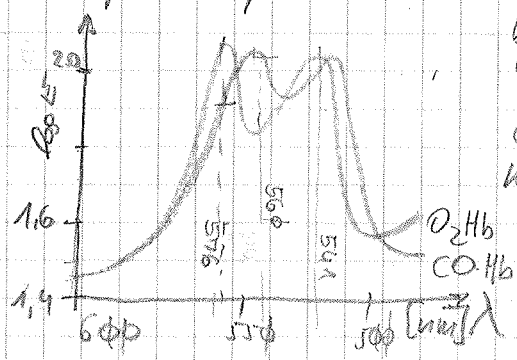


warum ist ein 50%iger Gehalt an CO tödlich?
 d. g. beim ♂ ~ 160g/l Hämoglobin ~ 80g/l
 bei ♀ etwas geringer



Nachweis von CO: Blutanalyse: Halbwertszeit von CO im Blut ist auf 2-3h begrenzt

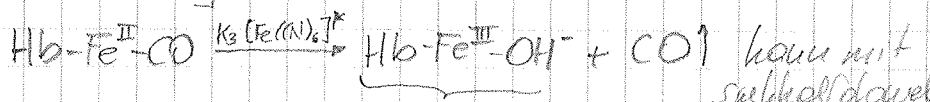
Spektrophotometrische Methode: verdünnte Blutprobe (verdünnt mit ammoniak. Lösung)
 es wird der Quotient der min-max gebildet (aus der Extinktion)



$$\frac{E_{576}}{E_{560}} \text{ \& \ } \frac{E_{541}}{E_{560}}$$

vergleiche prof. p.34

oder Austrickung des CO durch Oxidation des Fe



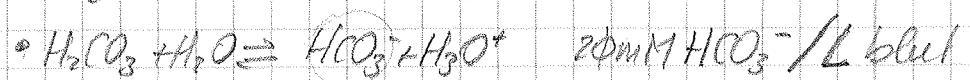
(*) kann Carboxyoxiferrihemoglobin als schw. Oxidationsmittel
 methemoglobin speichert davor zu vermeiden

CO₂: farblos, schwach riechend, nicht brennbares Gas. bei -78°C einer Schmelzdruck v. 1 bar leicht verflüchtigbar

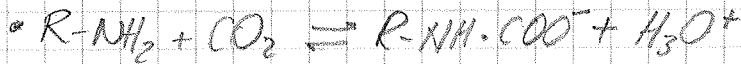
CO₂ ist 1,5 x schwerer als Luft; (Verhalten ist ähnlich prop. d. Molekulargewicht);

Vorkommen: 0,03% CO₂ in atmo, Endprodukt der Verbrennung von C-Brennstoffen, sowie bei physiolog. Prozessen (5% der ausatemten Luft = 35 l / day = 0,7 kg)
• Fermentations- und Gärungsprodukt, Weinstock, Weinbrennerei, Futtermittel, Backwaren, etc.

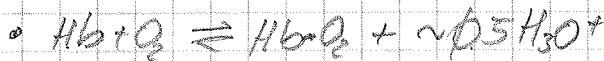
vergiftungsmechanismus: CO₂-aufz. abnahme sind mit atmung gekoppelt



bindung an carbaminat-ion



weil Hb 1 O₂-molekül bindet so werden 93 mol CO₂ per sechste (= atmung) & verdrängt den blutplasma pH?



Bolus effekt:

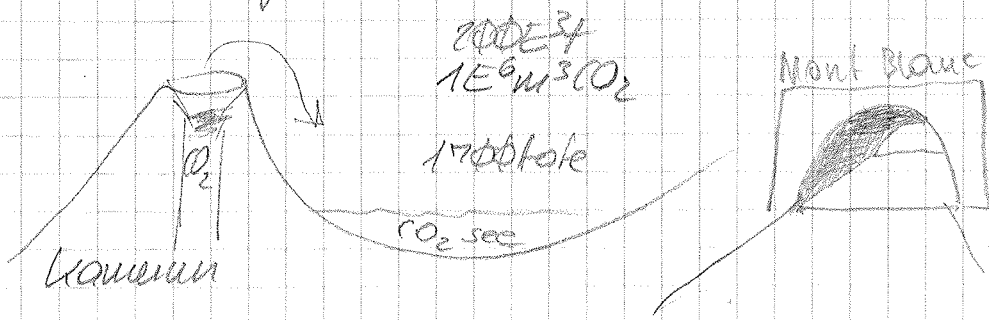
tox. Wirkung v. CO₂: alle Gleichgewichte verschieben sich nach rechts; O₂-aufnahme wird erschwert, folglich i. extremer Behinderung d. Zellatmung, doppelt!

5% CO₂ in einatmer Luft verursachen tox. Wirkung
5-8% O₂ (erleidet eine Kerze) dabei konzentriert unzulässig

20% CO₂ sind tödlich

MAK f. CO₂: 5000 ppm = 0,5 Vol% = 9 g/m³

CO₂-vergiftung ist schwer nachweisbar



25) 22.4.99

TOX

WISSE

Cyansäure HCN

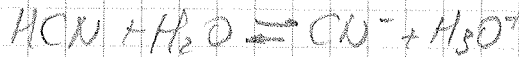


MG=27

gutes complex bildungsagens

blauwäsig, leicht flüchtig
wässrig lösliches
freiedphl 27°C

bittermandel artiger geruch; HCN ist eine schwache Säure.



$$K_A = \frac{[CN^-][H_3O^+]}{[HCN]} = 10^{-9,2} \quad pK_A = 9,2$$

ist daher schwächer als HAc!

Henderson-Hasselbalch - eq: wie prozent ist v. vorhanden von einer zu HCN bei physiologischem pH:

$$\log \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_A$$

$$\log \frac{[CN^-]}{[HCN]} = 7,4 - 9,2 = -1,8$$

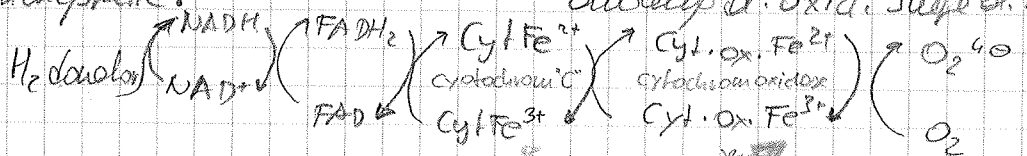
$$\frac{[CN^-]}{[HCN]} = 10^{-1,8} = 15,8 \cdot 10^{-3} \approx 1,6\%$$

folglich ist im physiolog. milieu lediglich 1,6% als CN⁻ vorhanden, der prozent von 98,4% als HCN im blut -> breitet sich daher rasch aus (erhöht rasche cyanid verflucht)

zelle d. HCN; $K_3[Fe(CN)_6]$ (rote Cyt. oxidase); KCN; NaCN; $K_4[Fe(CN)_6]$ (gelbe Cyt. oxidase)

wirkungsmechanismus: bindet auf complex bildungsstelle d. CN⁻ ions alle ME d. heteropropyl bilden komplexe -> ursache d. toxicity
Hb bindet CN⁻ fast mehr, soeben bilden Fe-histidyl complex (cytochrome), auch Co-histidyl oxid. = übertragung von e durch aufbau d. oxid.stufe d. Fe

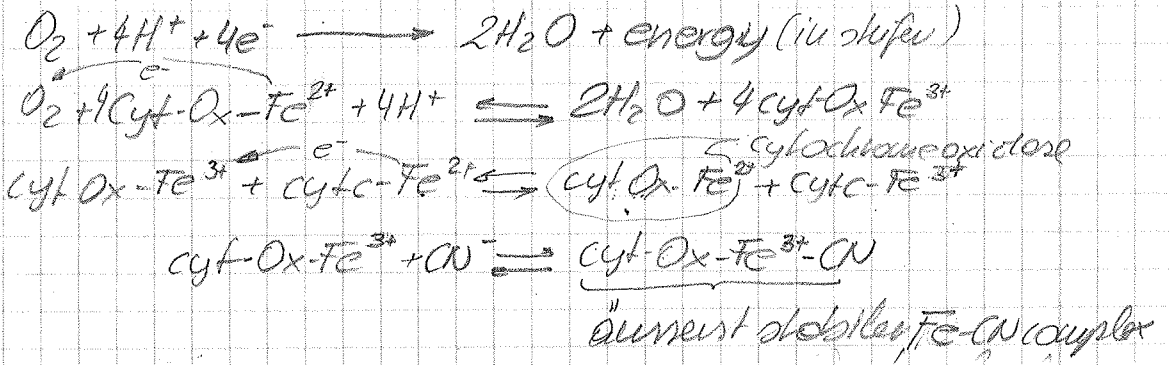
cyanoide blockiert die atemkette:



CN⁻ bindet an Fe^{II}

CN⁻ blockiert cytochrom oxidase

womit gesamte zellatmung unterbunden wird, indem e⁻-übertragung gestoppt wird



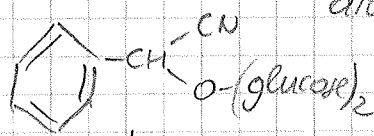
HCN vorhanden: Bildung d. Brandgase (bei T durch zusammenkommen von H_2, C, O_2) gilt auch für raucher
 Herstellung e-lyt ME überzugs
 • cyanid laugerei für Au- & Ag Gewinnung bei einem mit < edel ME Konzentration im Erz



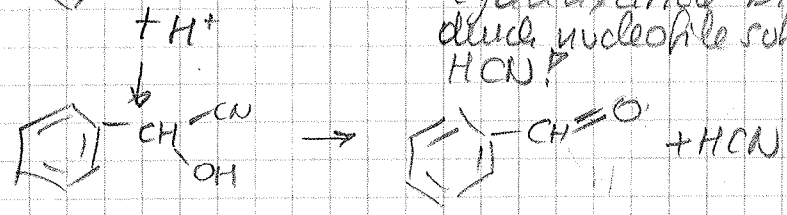
$K_3[Fe(CN)_6]$ rot toxisch, KCN Kaliumcyanid

$K_4[Fe(CN)_6]$ gelb ungiftig

• Amygdalin (i. mandeln, pfirsich- & kirschkernen)



dieses cyanogene glycoside spaltet unter einwirkung von saure dem zuckerrest ab → diese cyanhydride bilden durch nucleophile sub-stitution HCN!



toxicity v. HCN:

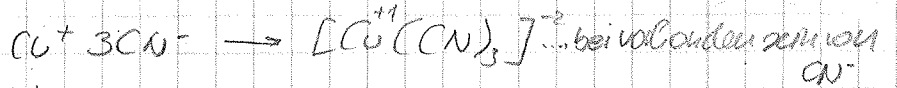
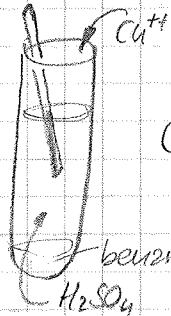
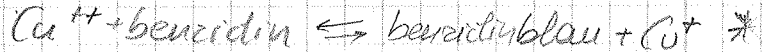
1-2g/kg tödlich (50mg/dosen lebensbedrohlich)
 100+200mg HCN lethal
 0,01% vol gas - selten kontamination

MAK v. HCN: 10 ppm = 0,001 vol% = 11mg/m³

kann bleibende schäden → ja/nein überlebensfrage

HCN wird auch über die haut resorbiert d.h.: gasmaske + schutzanzug

schwefelbein:
reaktion



(*): bei CN^{-} versetzen blut wird das Cu^{+} sofort komplexiert; deidgew. wird nicht
mit n. re \rightarrow "le chafalter-gleichgewicht" \rightarrow lösung wird intensiv blau



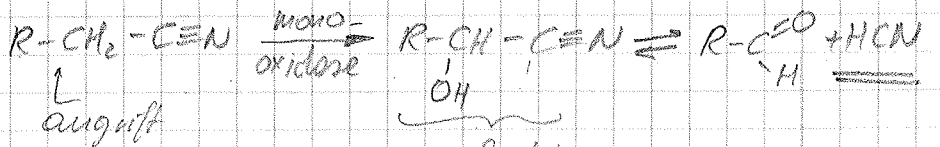
blutprobe + H_2SO_4 zehl HCN frei (pos)
welches sofort mit dem
scheiben reagiert \rightarrow blau färbung

weitere cyanid-verbindungen:

$N \equiv C - C \equiv N$: DICYAN: siedep. $-21^{\circ}C$, farblos; wird bei $>T$ gebildet,
wenn N, C verb. zueinander kommen ($C \equiv N$ -3-fachb. v.
sehr stabil)
Vorkommen: hochtemp. faseren, reagiert mit H_2O zu
 HCN ;

$R - C \equiv N$ NITRIL: Lösungsmittel; aseptisch / synthet. produkt

$CH_3 - C \equiv N$ Acetonitril: aseptisch siedend, siedep. $82^{\circ}C$, hydrophil
techn. Lösungsmittel, d. w. f. f. in der pharmazie
MAK: 4 ppm; bildet HCN im Körper

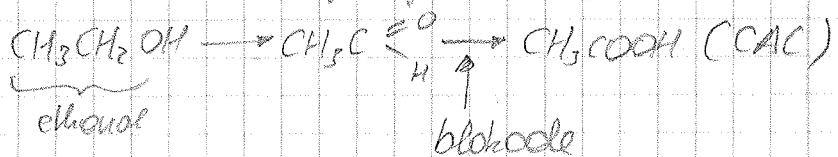


angift

cyonhydrin
sehr instabil

$n CH_2 = CH - CN$ polyacrylnitril: zur Herstellung v. industriellen &
Kunststoffen, siedep. $77^{\circ}C$
 $(CH_2 - CH -)_n$
CN
sauerstoff

$H_2N - C \equiv N$ Cyanamid (weist in Form von $CaN_2 = C \equiv N$ als
Düngemittel; z. n. stabilisiert als. in toberanz,
da als. dehydratation geliebt wird



n/ vorgelagert

n/ vorgelagert

29 29.4.99

TOX

KISSER

H_2S (Schwefelwasserstoff) ist eine schwache Säure
 bildet dabei die Salze
 $H_2S \rightarrow SH^- \rightarrow S=$ (Sulfide)
 farblos, siedet bei $60^\circ C$
 brennbares gas (mit O_2) schwerer als Luft
 fauliger Geruch, bei \ll Konzentration 10^{-3} bis 10^{-2} % (10 ppm)
 höhere Konz. stören Geruchssinn, und bewirkt
 gedämpfte Wahrnehmung;

Vergiftungsquellen: Faulnisprozesse bei org. m. oder
 Erntearbeiten, Gärdegüsse, Gärkeller, Zellulosefabrik
 (BaS, CaS zur Fäulnisentlastung fördern
 Bildung v. H_2S)

Toxizitätswirkung nach Einwirkung \rightarrow Zellstoff.
 - Wirkung ähnlich d. HCN-Vergiftung (Behinderung
 der Cytochromoxidase) MAK-Wert 10 ppm \approx 5 mg/m³
 Grenzwert = 1 ppm!

Toxizität:
 100-400 ppm Schleimhautreizung
 500 ppm tödlich! fast so tox. wie CO
 mld. unterschied H_2S stinkt; CO nicht!

Polysulfide sind dabei schon bei 10-100 mg tödlich
 durch Vergiftungen führen zu Schleimhautreizung
 & Hautentzündung

Abwehrung als paraffin H_2S oder
 oxidiert zu H_2SO_4 via Urin

Lungenreizstoffe: alle kohlenstoffhaltige Feinstäube,
 staubförmige Substanzen die Probleme deha-
 -tieren können (hindernd voratmen) \rightarrow
 schleimhautschädigend d. Atemwege bei Inhalation

Krankheitsbilder durch Wundheilbarkeit geprägt
 \rightarrow Angriffspkt: Atemtrakt

- rachen-kehlkopf-trachea-bronchien-bronchiden-oleolen
- nasenschleimhaut + schleimhäute des Auges;

Angriffspkte im Atemtrakt (Wirkung) hängt v. d. H_2O Löslichkeit ab
 gut wasserlöslich - greift oberen Atemtrakt an
 mittel - " - greift trachea, bronchien an
 schlecht - " - - oleolen

wasserlöslich

ausputzpflicht

z.B.:

syntomatische Wirkung

GUT

rachen, augen
wasserlöslichkeit
Hohe

NH₃ (ammoniak)
HCl
Formaldehyd
(CH₂O)
acrolein
(CH₂=CHCHO)
niedert. 52°C; syntheseprodukt d. industrie

reizungen,
veratmen
m/ entzündung
d/ somit narben-
bildung

MITTEL

bronchien,
bronchiolen

SO₂
halogene
(Cl₂, Br₂)
organ.
säurechloride
(R-C(=O)Cl)
(SO₂Cl₂)

oder m/ obstruktive
Lungenleiden
bronchiopneumonie (akute)
bronchitis, Keuchhusten

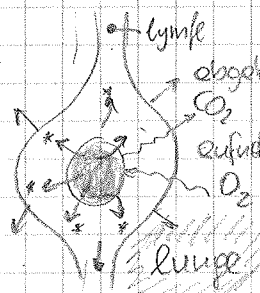
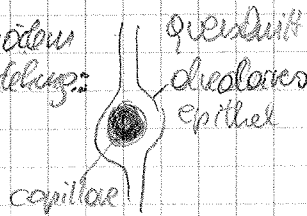
GERING

bronchien
alveolen, und des
Kapillarsystems

NO₂
Fosgen (COCl₂)
Ozon
CdO (staub)

Tox. Lungenödem
↳ siehe kurze
(Chouh Lethal sein)
z.B.: 2h Retardanzzeit

Tox. Lungenödem
& demerf. entzündung:



hier wird
diffusionsstrecke
zu groß für
ausführung pfeile → wasser-
gefüllter alveolarraum
ertränkungsstod

entzündet sich erst
später nach der auf-
nahme des toxischen;

(*) schädigung → anstieg
von lymphflüssigkeit und damit
verbreiterung der diffusionsstrecke

lebensl.: versagen d. lymphdrainage; alveolares
ödem m/ schaumbildung; versagen
der atemwege

3) 29/4/99

TOX

KISER

NO_2 (oxid.stufe +4) Stickstoffdioxid - braunrot, tropft 12°C wenn N & O durch $>T$ zusammen kommen

Vorkommen: $\text{N}_2 + \text{O}_2 \xrightleftharpoons{T} 2\text{NO}$ AUTOABGAS
 $\downarrow + \text{O}_2 \rightarrow \text{NO}_2$

- tobak rauch
- HNO_3 (ox.stufe +5) ¹⁵ flüchtige ME (e.g.) reduzieren HNO_3 zu NO_2 (e.g.)
- brandgase von N-halogenen, dämpfen & schweißen!

MAK 5ppm = $9\text{mg}/\text{m}^3$
100-200ppm NO_2 sind tolerierbar erst nach stunden bildet sich tox. Lungenödem

COCl_2 phosgen (säurechlorid der H_2CO_3). $\text{CO} + \text{Cl}_2 \rightleftharpoons \text{COCl}_2$
= carbonylchlorid, farblos, tropft +8°C, nach faulen henn riechend

kann nie bei $>T$ auf Kohlenwasserstoffen gebildet werden
WWI - Kampfgas

$\text{COCl}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCl} + \text{CO}_2$
nicht giftig für zere. toxisch, dann phosgen selbst wirkt durch ungel.

konzentrationen $< 1\text{ppm}$ können unbemerkt eingeatmet werden \rightarrow Latenzzeit noch stunden \rightarrow dann Lungenödem

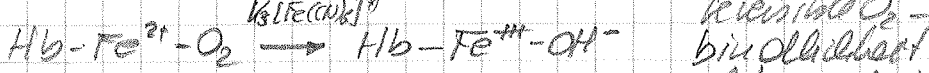
senfgas = $\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ belodder diethylsulfid
14° schmilzt \rightarrow drückt Haut & atmospere
27° siedet \rightarrow cancerogen

O_3 ozon, reiner hochkonz. O_2 kann zum tox. Lungenödem führen, *) reiner $\text{O}_2 \leq 0,5\text{bar}$. 10h $\leq \frac{1}{5}\text{bar}$
bei atmosphärischen bedingungen 20% O_2
bei tauchen besser 20% O_2 & 80% He

(*) p_{O_2} von 18-20% ist längeres verträglich

Methemoglobin (met-Hb) - bildende Stoffe: oxidationsprodukt

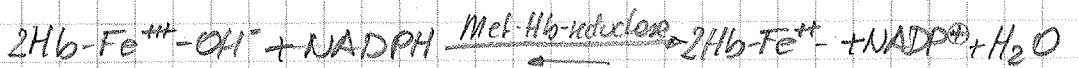
des Hb in dem das Fe²⁺ zu Fe³⁺ oxidiert wurde, die



keine O₂-bindbarkeit
verloren nur bei Fe²⁺

bei Fe³⁺ ist O₂-transport-möglichkeit verloren, dabei verliert totes Hb seine Farbe → braunes met-Hb

met-Hb-reductase kann met-Hb unschädlich machen



einige erb. Krankheiten weisen eine met-Hb-reductase insuffizienz auf; auch neugeborene weisen dies auf, bildet sich erst i. laufe d. 1ten Lebensmonats

glucose-6-phosphat dehydrogenase^{**} interconvertiert met-Hb-nd.



normale met-Hb-werte eines erwachsenen ≤ 1% (**)
kann sehr variabel sein
kann nicht euklinischer mangel an glu-6-P-macht met-Hb giftig toxischer

symptomatik: bläue + bläuliche Hautfarbe (Lippen)

1-2% met-Hb ... erste symptome

> 6% ... tödlich

verläuft ähnlich einer CO-vergiftung

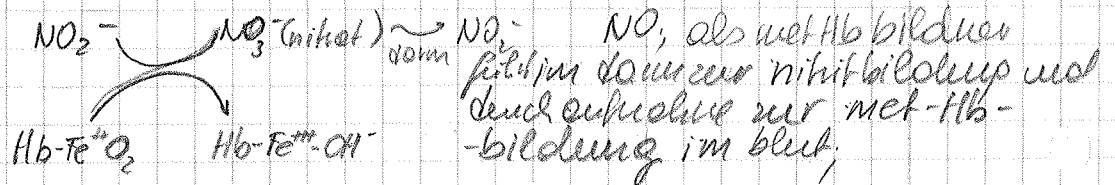
ZYANOSE

mechanismus der met-Hb-bildung

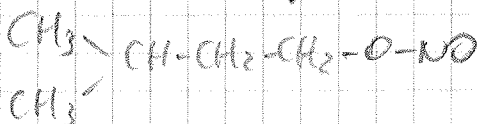
- direkte met-Hb-bildner: oxidationsmittel (chlorate, perchlorate oral, NO₂; *) unbekanntes geronnenes ferkel zur hemolyse & met-Hb-bildung

- indirekte met-Hb-bildner:

1) salze d. salpetrigen säure - NITRITE: NO₂⁻



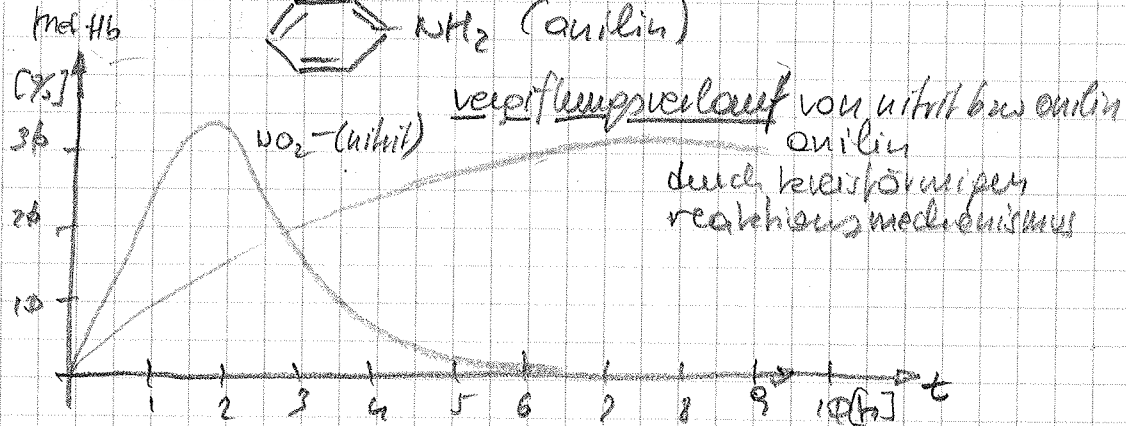
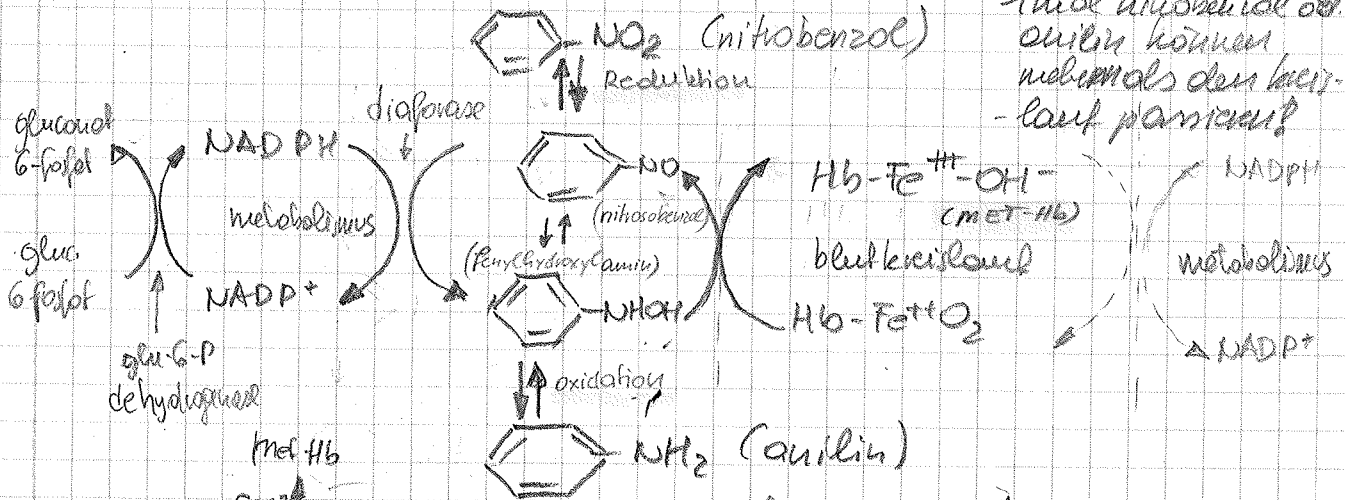
2) isoangyl-nitrit ester d. salper-säure



nitrate werden in d. darmflora zu nitrit reduziert
z.B.: Spinnt aus dinge-pemüre für adult ok
für kleinste räupel + 3%

3) aromat. amino-nitro-verbdpn zur met-Hb-bildung

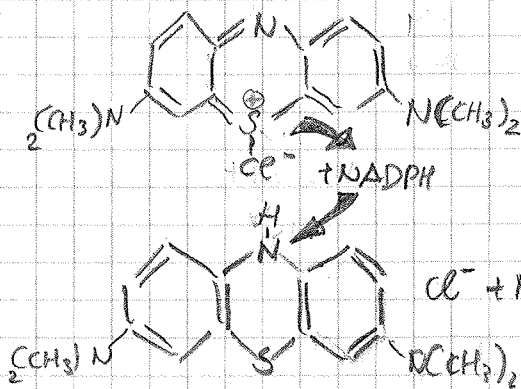
und nitrobenzol od
anilin können
mehrmals dem Kreis-
lauf partizipieren?



medikamente (CH3-CO-NH-C6H4-OC2H5) fenacetin
als schmerzmittel können diesen
zyklus fördern i.e. wirkt wie arom. amin (siehe oben)

solcherart vergiftete personen zeigen intoleranz
zu alcohol, \rightarrow verschärfung der vergiftungsan-
-kemp da die od. dehydrogenase
über das NADPH-system abgebaut
wird;

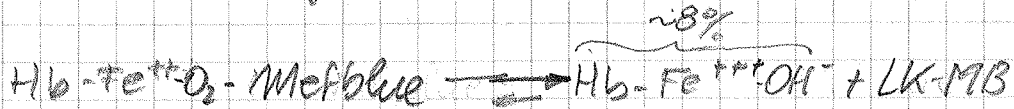
4.) redox farbstoffe (methylen blue = thiazin farbstoff)



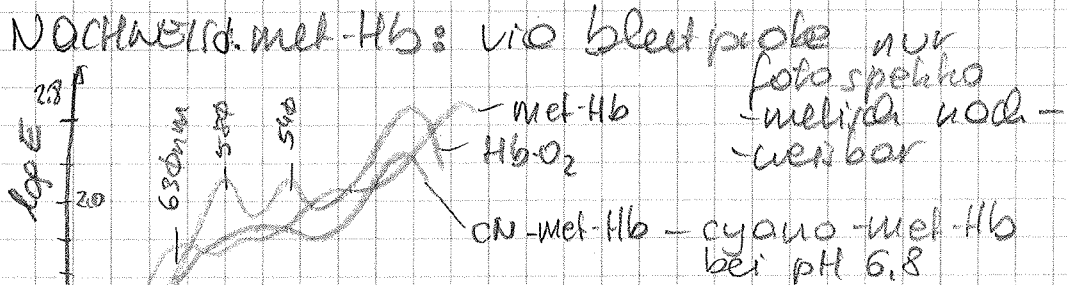
vollständig delocalis. π -orbit
führt zum blauen farbstoff
(kommt als MB-dihydrochlorid i.d. hand)
im reduzierten zustand ist der
farbstoff "farblos".

dieses leuko-meth-blau
kann mit Hb reagieren

leuko-methylene blue ist farblos (Lk-MB)



dabei kann sich met-Hb- vergiften mit einer
8% methblue injektion behandeln; organismus
reduziert MB zu Lk-MB, wodurch die gwg-häufigkeit nach 8 geht



probe mit fosfatpuffer
durch zuprobe von kalium
cyanid wird aus met-Hb
CN-met-Hb
wird auch bei ober cyanid
vergiftung in laborbet werke
genutzt; siehe p. 27.

vergleiche groß p. 23

Bedeutung der Schwermetalle in der Humantoxikologie*

M. Geldmacher-v. Mallinckrodt (1984)

Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 22, 8520 Erlangen, Bundesrepublik Deutschland

Significance of Heavy Metals in Human Toxicology

Summary. Biological relevancy, toxicity and metabolism of heavy metals are discussed. The toxic effect of heavy metals is a very complex process and its mechanism is still widely unknown. After intake of metals into the human organism, resorption, distribution, storage and excretion take place, often in very different ways according to type of metal and general situation. The symptoms of acute intoxication often differ greatly from those of chronic poisoning.

Zusammenfassung. Die biologische Relevanz, Toxizität und der Metabolismus von Schwermetallen im menschlichen Organismus werden diskutiert. Die toxische Wirkung der Metalle ist ein sehr komplexes Geschehen und der Wirkungsmechanismus ist noch weitgehend unbekannt. Nach der Aufnahme der Metalle erfolgen Resorption, Verteilung, Speicherung und Ausscheidung, je nach Metall und Gesamtsituation oft in sehr unterschiedlicher Weise. Die Symptomatik akuter Metallvergiftungen unterscheidet sich oft völlig von derjenigen einer chronischen Vergiftung.

I. Einteilung der Elemente

Im Periodensystem der Elemente (Abb. 1) trennt eine etwa durch B-Si-As-Te gegebene Diagonale die relativ geringe Zahl der *Nichtmetalle* von den *Metallen*, die den größten Anteil der Elemente ausmachen. Die *Metalle* kann man nach ihrem spezifischen Gewicht unterteilen in Leichtmetalle und Schwermetalle:

Leichtmetalle		Schwermetalle	
Def.: spez. Gewicht < 3,5-4		Def.: spez. Gewicht > 5	
Aluminium	Magnesium	z. B.	Nickel
Barium	Natrium	Blei	Platin
Beryllium	Rubidium	Cadmium	Quecksilber
Caesium	Strontium	Eisen	Silber
Calcium	Scandium	Gold	Wolfram
Kalium	(Yttrium)	Kupfer	Zinn
-Lit. n	(Titan)	Mangan	Zink

Die Leichtmetalle Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium gehören zusammen mit Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel und Chlor zu den sog. *Massen- oder*

Hauptelementen, welche den Hauptanteil tierischer Organismen wie z. B. der Säugetiere ausmachen (siehe Abb. 1).

Den *Hauptelementen* stellt man die *Spurenelemente* gegenüber, die einen Anteil von weniger als 0,01 % an der Körpermasse haben. Zu den Spurenelementen gehören zahlreiche *Schwermetalle*.

Ein weiteres Ordnungsprinzip ist der Begriff der *essentiellen Elemente*. Wir wissen heute, daß mindestens 26 der insgesamt 90 natürlich vorkommenden Elemente für das tierische Leben „essentiell“, d. h. lebensnotwendig sind. Von diesen sind 11 sogenannte *Hauptelemente*, nämlich

Kohlenstoff	Schwefel	Natrium
Wasserstoff	Calcium	Chlor
Sauerstoff	Phosphor	Magnesium
Stickstoff	Kalium	

Darunter finden sich 4 Leichtmetalle, jedoch keine Schwermetalle. Die restlichen essentiellen Elemente werden im allgemeinen zu den *Spurenelementen* gezählt.

Die Bezeichnung essentiell ist der Aminosäure-Biochemie entlehnt.

Ein essentielles Element kann wie folgt definiert werden (Overhoff [12]):

1. Es ist in allen lebenden, gesunden Geweben – zumindest innerhalb einer zoologischen Familie – regelmäßig nachzuweisen, wobei die Gewebkonzentrationen von Spezies zu Spezies nicht um Größenordnungen voneinander abweichen sollten.

Periode	Gruppe																O															
	Ia	IIa	IIIb	IVb	Vb	VIb	VIIb	VIII	IB	IIb	IIIa	IVa	Va	VIa	VIIa																	
1	1 H															2 He																
2	3 Li	4 Be									5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne																
3	11 Na	12 Mg									13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar																
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr														
5	37 Rb	38 Y	39 Zr	40 Nb	41 Mo	42 Tc	43 Ru	44 Rh	45 Pd	46 Ag	47 Cd	48 In	49 Sn	50 Sb	51 Te	52 I	53 Xe															
6	55 Cs	56 Ba	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra	89 Ac	90 Th	91 Pa																											

Legend:
 - Hauptelemente, Massenelemente (white box)
 - essentielle Spurenelemente (black box)
 - mögliche weitere essentielle Spurenelemente (hatched box)

Abb. 1. Periodisches System der Elemente mit Massenelementen, gesicherten und möglichen essentiellen Spurenelementen (nach Schwarz [15])

* Herrn Prof. Dr. W. Fresenius zum 70. Geburtstag gewidmet

Biotic Materials

2. Sein Entzug ruft Mangelerscheinungen hervor, die
3. durch Zugabe des Elements ausgeheilt werden können.
4. Die Mangelerscheinungen sollen auf molekularer Ebene einem umschriebenen biochemischen Defekt zuzuordnen sein.

Essentielle Elemente müssen in physiologischen Mengen in der normalen Nahrung vorhanden sein.

Essentielle Spurenelemente sind (siehe Abb. 1):

Fluor	Mangan	Kupfer	Zinn
Silicium	Eisen	Zink	Jod
Vanadium	Cobalt	Selen	
Chrom	Nickel	Molybdän	

Unter diesen finden sich also 10 Schwermetalle.

Im Verlauf der Evolution haben die essentiellen Spurenelemente offenbar für die Lebensfunktion besondere Bedeutung erlangt. Die molekulare Basis für diese Selektion ist nicht klar. Es fällt aber auf, daß nur 3 der 26 Elemente, die bisher als *essentiell* angesehen werden, nämlich außer Jod die Schwermetalle Zinn und Molybdän, eine Ordnungszahl aufweisen, die größer als 34 ist. Auch alle essentiellen Hauptelemente haben ein niedriges Atomgewicht. Ein beträchtlicher Anteil der essentiellen Spurenelemente liegt im Periodischen System zwischen den Ordnungszahlen 21 und 34. Dieses Ordnungszahlintervall enthält jedoch 2 Schwermetalle, Gallium und Germanium, für welche bisher noch keine essentielle Rolle bekannt wurde. Diese beiden Elemente verdienen deswegen das besondere Interesse der Forschung.

Keines der 39 Elemente mit einer Ordnungszahl über 53 ist bisher sicher, mit Ausnahme von toxischen Manifestationen, als von Bedeutung für Tiere festgestellt worden. Es gibt allerdings gewisse Hinweise dafür, daß Wolfram (Ordnungszahl 74) für Ziegen essentiell ist. Der Beweis, daß Blei, das ein Atomgewicht von 207 und eine Ordnungszahl von 82 besitzt, essentiell ist, würde im Zusammenhang mit diesem Bild fast revolutionär erscheinen (siehe hierzu Schwarz [15]).

Essentielle Elemente — häufig Schwermetalle — sind nicht selten wichtige Bestandteile von Enzymen, oft im aktiven Zentrum. Sie können dann nicht durch andere ersetzt werden. Beispiele (nach Overhoff u. a. [12]):

Element	Verbindung, in der das Element enthalten ist		
Eisen	Hämoglobin Cytochrom	Myoglobin Katalase	Peroxydase Flavoproteide
Zink	Carboanhydrase Carboxypeptidase Alkohol-Dehydrogenase Phosphoglycerinaldehyd-Dehydrogenase		Glutamat-Dehydrogenase Lactat-Dehydrogenase DNS-Polymerase
Kupfer	Cytochrom-Oxidase Diphenol-Oxidase Amin-Oxidasen Tyrosin-Hydroxylase		Uricase Superoxid-Dismutase (Cupreine) Flavoproteide

Etwa 20–30 Spurenelemente erfüllen nicht die Kriterien für ein essentielles Element, kommen aber trotzdem mehr oder weniger konstant in unterschiedlichen Konzentrationen im lebenden Gewebe vor. Hierzu gehören neben den Leichtmetallen Aluminium und Rubidium die Schwermetalle

Antimon	Silber	Zirkonium
Quecksilber	Gold	
Germanium	Wismut	

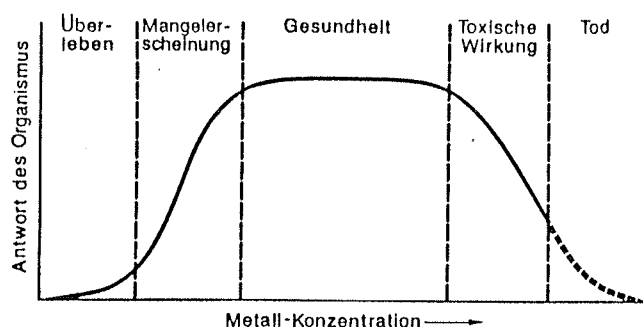


Abb. 2. Komplette Dosis-Wirkungs-Kurve eines essentiellen Metalles

Bei diesen Elementen nimmt man an, daß sie vom tierischen Körper im Sinne einer umweltbedingten Kontamination aufgenommen werden, und den Kontakt des Organismus mit der Umwelt reflektieren. Sie werden „*akzidentelle Spurenelemente*“ genannt.

2. Toxizität der Metalle

Eine Unterteilung der Metalle in *nichttoxische* und *toxische* wurde diskutiert. Zu der Gruppe mit potentieller Toxizität sollten z. B. Blei, Cadmium und Quecksilber zählen. Diese Klassifizierung hat begrenzten Wert, weil auch essentielle Metalle toxisch wirken, wenn sie in entsprechend hohen Dosen über genügend lange Zeit aufgenommen werden.

Auf der anderen Seite hat Schwarz [15] gezeigt, daß einige Elemente, die bis dahin nur bezüglich ihrer toxischen Effekte bekannt waren, in sehr niedrigen Konzentrationen essentielle Spurenelemente sein könnten (z. B. Arsen, Cadmium).

Tatsächlich ist die Bezeichnung „toxische Metalle“ nur vom pragmatischen Standpunkt aus gerechtfertigt.

Die toxische Wirkung eines Metalles ist nämlich nicht als isoliertes Phänomen zu sehen, sondern als ein Teil des kompletten Aktivitätsspektrums bzw. der Dosis-Wirkungs-Beziehung eines Metalles in einem lebenden biologischen System, was Luckey u. a. [8] am Beispiel eines essentiellen Metalles graphisch anschaulich gemacht haben (siehe Abb. 2).

Die Toxizität einer Verbindung kann durch die LD_{50} charakterisiert werden, d. h. die Dosis, die die Hälfte einer Tierpopulation tötet. Um die LD_{50} -Werte zweier Metalle vergleichen zu können, müssen zusätzliche Informationen vorhanden sein. So sind die chemische Form, in der das Metall vorliegt (Wertigkeit, anorganische oder organische Bindung), die Art der Aufnahme (oral, intravenös, intraperitoneal, Inhalation), die Tierart, Alter, Entwicklungszustand usw. sowie das Zeitintervall zwischen Aufnahme und Tod von Bedeutung. Die Basisbedingungen müssen vergleichbar sein.

Luckey u. a. [8] weisen darauf hin, daß es für einen Vergleich der Toxizität von Metallen sinnvoller erscheint, die LD_{50} -Werte in mol/kg anzugeben, statt wie üblich in mg/kg. Metalle mit geringen Differenzen im Atomgewicht können große Unterschiede im spezifischen Gewicht aufweisen, wodurch sich die Reihenfolge der Giftigkeit ändert. So sind z. B. Metavanadat und Wolfram gleich toxisch, wenn die LD_{50} in mM/kg angegeben wird, Vanadat jedoch dreimal toxischer, wenn man die LD_{50} in g/kg angibt.

Betrachtet man die Toxizität der Metalle im Zusammenhang mit ihrer Stellung im Periodensystem, so lassen sich

Gesetzmäßigkeiten erkennen (Luckey [9]). Die Toxizität nimmt mit der Stabilität der Elektronenkonfiguration ab. Metalle der Gruppen IA und IIA sind stark elektropositiv. Diese Metalle liegen im biologischen Milieu meist als freie Kationen vor.

Die Toxizität in den Untergruppen IA und IIA nimmt mit zunehmender Ordnungszahl zu:

I A: $\text{Na} < \text{K} < \text{Rb} < \text{Cs}$

II A: $\text{Mg} < \text{Ca} < \text{Sr} < \text{Ba}$

Die leichteren Metalle Lithium und Beryllium sind weniger elektropositiv, aber trotzdem toxischer als die anderen Angehörigen ihrer Gruppe. Sie haben einen kleineren Ionenradius und ein höheres Verhältnis Ladung/Masse.

Auch in den Untergruppen IB, IIB und IIIA nimmt die akute Giftigkeit der dort stehenden *Schwermetalle* grundsätzlich mit der Elektropositivität zu:

I B: $\text{Cu} < \text{Ag} < \text{Au}$

II B: $\text{Zn} < \text{Cd} < \text{Hg}$

III A: $\text{Al} < \text{Ga} < \text{In} < \text{Tl}$

Diese Zunahme der Toxizität kann durch die steigende Affinität dieser Metalle zu Amino-, Imino- und Sulfhydrylgruppen erklärt werden, die aktive Zentren einer Reihe von Enzymen sind. Die Metalle der 6. Periode sind potentiell die giftigsten Elemente des Periodensystems. Die im allgemeinen schlechte Wasserlöslichkeit ihrer Salze maskiert aber meist die inhärente hohe Toxizität. Diese läßt sich anhand einiger Blei-, Quecksilber- und Thalliums Salze mit relativ hoher Löslichkeit nachweisen.

Die Metalle ab der IV. Gruppe gehen meist kovalente Verbindungen und Komplexe mit biologischen Liganden ein. Einige bilden Sauerstoffsäuren, in denen das Metall Teil des Anions ist.

Für die Toxizität eines Metalles oder seiner Verbindungen sind also der elektrochemische Charakter und die Löslichkeit von Bedeutung. Einfluß kann ferner die Oxydationsstufe haben: Mn^{7+} -Verbindungen (Permanganat) z.B. sind giftiger als Mn^{2+} -Verbindungen, Arsen(III)-oxid ist giftiger als Arsen(V)-oxid. Für die definitive Giftigkeit sind weiter die folgenden Faktoren von Bedeutung (Luckey u.a. [8]):

a) Das Ausmaß der Resorption aus dem Magen-Darmtrakt bzw. im Respirationstrakt.

b) Die Partikelgröße des Metalls oder seiner Verbindungen (besonders wichtig für die Inhalationstoxizität).

c) Die Verteilung mit dem Blut auf die verschiedenen Organe.

d) Das Ausmaß und der Weg der Exkretion sowie deren Beeinflussung durch Metabolisierung und Entgiftungsvorgänge.

e) Die Ablagerung in den Zellen in Form unschädlicher Partikel.

f) Die Effizienz der Mechanismen, die Absorption, Ausscheidung, Verteilung und Retention des toxischen Metalles oder seiner Verbindungen kontrollieren.

g) Die Metallkonzentration in den Organen; diese wiederum beeinflußt die physikalische Form, in der das Metall vorliegt (als Ion, kolloidal, hydratisiert).

h) Der Einfluß des pH-Wertes der Körperflüssigkeiten und Organe auf die Hydrolyse von Schwermetallsalzen sowie die Löslichkeit, Reaktivität und Toxizität der Hydrolyseprodukte.

i) Die Fähigkeit der Metalle, mit Liganden biologischer Makromoleküle und anderen Gewebekomponenten Chelate zu bilden, sowie die Stabilität dieser Chelate.

j) Die Fähigkeit des toxischen Metalls, mit anderen Metallen zu reagieren, oder essentielle Metalle zu verdrängen, bzw. zu aktivieren.

k) Die Möglichkeit anderer Metalle oder körpereigener Verbindungen, die Toxizität eines Metalls zu potenzieren oder zu reduzieren.

3. Wirkungsmechanismus

Während manche Giftgruppen wie z. B. die Organophosphate oder Herzglykoside klar definierte, spezifische Angriffstellen im Organismus haben, gibt es für die akute Giftwirkung der Metalle keinen einheitlichen Mechanismus. Metalle können entweder als Ionen oder kovalent mit einer Vielzahl im biologischen Milieu anwesender Liganden Reaktionen eingehen, meist Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel in organischer Bindung. Diese sind, soweit bekannt, weder für das Metall noch für den Liganden spezifisch, aber häufig sehr fest. Dadurch werden die Molekularstruktur verändert, Wasserstoffbrücken gelöst oder katalytische Aktivitäten gehemmt. Allerdings liegen dieser Annahme vorwiegend in-vitro-Untersuchungen zugrunde, während für in-vivo-Reaktionen noch relativ wenig geklärt ist. Trotzdem kann kein Zweifel daran bestehen, daß auch in vivo die Mitochondrien Zielobjekte z.B. für Pb^{2+} -, Cd^{2+} - und Hg^{2+} -Ionen sind (Webb [16]).

Bei Hautkontakt mit einigen Metallen und Metallverbindungen, z.B. Nickel, kann es weiter zu allergischen Reaktionen kommen.

4. Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung, Speicherung

Metalle bzw. ihre Verbindungen in akut toxischer Menge werden gewöhnlich über den Mund oder über die Lunge aufgenommen. Die Art der Aufnahme bestimmt neben der Dosis die Intensität sowie die Dauer der Giftwirkung und kann zu unterschiedlichen Symptomen führen. Orale Aufnahme bewirkt oft Erbrechen, was die resorbierbare Menge vermindert. Es kommt zu Reaktionen der Metallverbindung mit der Salzsäure des Magens oder im alkalischen Milieu des Darms. Dies kann die Löslichkeit entscheidend beeinflussen. Vor der Verteilung auf den ganzen Körper gelangen die Metalle in die Leber, in der der Entgiftungsprozeß einsetzt. Inhalation feiner Teilchen dagegen kann zu einem direkten Übergang löslicher Metallverbindungen in das Blut führen. Daher kommt es zu rascher Verteilung und sehr schnellem Wirkungseintritt.

Auch über Schleimhaut und Haut können größere Mengen aufgenommen werden. Selten wird über Injektionen berichtet, ebenso über diapylantär entstandene Intoxikationen.

Über die Mechanismen der Resorption von Metallionen ist nur wenig bekannt. Es wird angenommen, daß die Resorption im Darm überwiegend durch transcelluläre Diffusion entsprechend dem Konzentrationsgradienten zwischen Darm-Lumen und Mucosazelle bzw. Blut erfolgt. Neben der Diffusion spielen bei einer Reihe von Metallionen spezielle Transportmechanismen (geförderte Diffusion) sowie aktive Transportprozesse eine Rolle.

Die Resorptionsraten variieren von Metall zu Metall. Außerdem bestehen artspezifische Unterschiede.

Lipophile organische Metallverbindungen werden in der Regel besser resorbiert als die entsprechenden anorganischen Metallverbindungen.

Für die Resorption von Metallen und Metallverbindungen im Darmtrakt sind u. a. nach Ewers u. Schlipköter [2] zu berücksichtigen:

- Löslichkeit bzw. Dissoziationsfähigkeit im Magen-Darm-Trakt,
- Funktionsfähigkeit und Wirksamkeit biochemischer Mechanismen, die bei der Resorption eine Rolle spielen,
- Metabolisierung durch Mikroorganismen der Darmflora (z. B. Bildung von Methylquecksilber aus anorganischen Quecksilberverbindungen im Darm),
- Art und Menge der aufgenommenen Nahrung,
- Passagezeit des Darminhalts,
- Gegenwart chelatisierender Substanzen im Verdauungsbrei,
- Gegenwart anderer Metallionen mit ähnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften (z. B. Interaktion von Ca^{2+} und Pb^{2+} -Ionen),
- physiologischer Status des Organismus (Alter, Geschlecht, evtl. Vorschädigungen usw.).

Nach der Resorption verteilen sich die Metallionen bzw. Metallverbindungen mit dem Blutstrom auf die verschiedenen Organe und Gewebe. Im Blut liegen sie überwiegend in gebundener Form vor. Die Bindung kann an Blutzellen (z. B. Erythrocyten) oder an Plasmaeiweißkörper erfolgen. Das jeweilige Ausmaß ist von Metall zu Metall verschieden und auch speciesabhängig.

Für manche Metallionen existieren spezifische Transportproteine, so z. B. das Transferrin für Eisen, das Coeruloplasmin für Kupfer. Eine besondere Bedeutung für eine große Anzahl von Schwermetallen haben die Metallothioneine (siehe hierzu Weser [17], Kägi u. Nordberg [6]).

Auch der Übergang vom Blut in die Organe hängt nach Ewers u. Schlipköter [1] wieder von zahlreichen Faktoren ab, z. B.

- Anteil der Metallionen bzw. der Metallverbindungen, die im Plasma in diffusionsfähiger Form vorliegen,
- Durchblutung des Organs,
- Permeabilität der Membranen der Blutgefäße und Zellen des jeweiligen Organs für die Form, in der die Metalle im Plasma vorliegen,
- Verfügbarkeit und biologische Halbwertszeit von membran- und intrazellulären Bestandteilen, die Metalle, Metallionen bzw. Metallverbindungen binden können.

Die verschiedenen Organe weisen hinsichtlich der Bindung und Speicherung von Metallen und Metallverbindungen große Unterschiede auf. In Leber und Niere finden sich häufig zunächst höhere Metallkonzentrationen als in anderen Organen. Umverteilungen z. B. von der Leber in die Niere sind bekannt.

Für viele relativ leicht wasserlösliche Verbindungen ist die sogenannte Blut-Hirnschranke eine Barriere. Lipophile metallorganische Verbindungen dagegen können diese Schranke leichter überwinden. Nach Exposition gegenüber Bleitetramethyl u. ä. finden sich im Gehirn daher häufig hohe Metallkonzentrationen. Die zentralnervösen Effekte stehen bei diesen Substanzen deshalb oft im Vordergrund.

Bei Neugeborenen und Kleinkindern ist die Blut-Hirnschranke noch nicht voll ausgebildet, die Permeabilität auch für hydrophile Moleküle und Ionen ist wesentlich größer als beim Erwachsenen. Das erklärt die immer wieder beobachtete

größere Empfindlichkeit des Zentralnervensystems von Kindern, z. B. gegenüber anorganischen Bleiverbindungen.

Viele Schwermetalle können über die Placenta auf den Fötus übergehen. In der Literatur finden sich einige Berichte solcher Vergiftungen beim Menschen. So wurde z. B. bei einer Thalliumvergiftung der Mutter das Kind mit einem typischen thallium-bedingten Haarausfall geboren (Moeschlin [11]).

Die Ausscheidung von Metallen bzw. Metallverbindungen kann über verschiedene Wege erfolgen:

- direkt nach oraler Aufnahme ohne Resorption über den Stuhl,
- nach gastro-intestinaler Sekretion mit dem Stuhl,
- über die Gallenflüssigkeit in den Stuhl (biliäre Exkretion),
- mit dem Urin,
- über Hautanhangsgebilde wie Haare und Nägel.

Bei Metallen, die im Darm gut resorbiert werden, kann es zur Ausbildung eines enterohepatischen bzw. enterosystemischen Kreislaufes kommen. Eine Unterbrechung dieses Kreislaufes kann z. B. durch Gabe von Verbindungen erfolgen, die die Metallionen im Darm physikalisch oder chemisch binden und so in eine nicht-resorbierbare Form überführen. Ein Beispiel hierfür ist die Gabe von Berliner Blau bei der Behandlung von Thalliumvergiftungen. Die Ausscheidung erfolgt bei vielen Metallen in mehr oder minder großem Umfang auch über die Niere. Die renale Exkretion von Metallen wird durch verschiedene Faktoren, z. B. den pH-Wert des Urins, die Konzentration an bestimmten Aminosäuren usw. beeinflusst.

Für einige Metalle ist eine *Speicherung* in bestimmten Organen bekannt. Diese erfolgt je nach Art des Organismus, des Metalls bzw. der Metallverbindung (z. B. anorganisch, organisch), der Art der Vergiftung (akut, chronisch), dem Speichermechanismus, genetischen Gegebenheiten, und den zeitlichen Verhältnissen, häufig in Leber und Niere, aber auch in anderen Organen. Bekannt ist z. B. die Speicherung von Thallium im Knochen (Haare, Nägel), Blei im Knochen, Cadmium in der Niere (Altersabhängigkeit), Kupfer (genetisch bedingt bei M. Wilson).

5. Symptome der akuten Schwermetallvergiftung

Trotz fließender Übergänge im Sinne der zu Anfang gezeigten Dosis-Wirkungskurve fällt in der Praxis die akute Giftwirkung, ausgelöst durch die Aufnahme einer einmaligen hohen Dosis, besonders auf. Die Symptome setzen plötzlich ein und sind stark ausgeprägt. Gelingt es nicht, das Gift rasch unwirksam zu machen, oder zu entfernen, kommt es meist zu irreversiblen Organ- oder Systemveränderungen, die tödlich wirken können.

Die wesentlichen Symptome bei akuten Metallvergiftungen lassen sich folgendermaßen einteilen (Kazantzis [5]):

a) Gastrointestinale Symptome. Bei oraler Aufnahme vieler löslicher Metallsalze kommt es relativ rasch zu einer Gastroenteritis. Die Folge sind Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Durchfall, u. U. Kreislaufzusammenbruch durch Wasser- und Elektrolytverlust. Beispiele: Arsenik-, Zinkvergiftung.

b) Schäden am Respirationstrakt. Inhalation von Metallen bzw. ihren Verbindungen wie z. B. Cadmiumoxid, Zinkchlorid führt zum Lungenödem, gefolgt von Fieber (Metallfieber).

c) Cardiovaskuläre Effekte: Arrhythmien, Hypotonie, Schock.

d) Wirkung auf das Zentralnervensystem: Krämpfe, Coma, Tod.

e) Nierenschädigung mit Oligurie, Anurie, oft infolge einer Tubulusnekrose. *z.B. Hg*

f) Schädigung des Blutes und der blutbildenden Organe.
Beispiele: akute hämolytische Anämie nach Inhalation von Arsenwasserstoff oder Aufnahme von Kupfersalzen.

6. Chronische Schwermetallvergiftung

Als Folge chronischer Einwirkung toxischer Metalle und Metallverbindungen (Ewers und Schlipkötter [2]) finden wir lokale Effekte an Haut und Schleimhäuten (Nase, Augen, Mund und Rachenraum, Magen- Darmtrakt) sowie der Lunge. Bei diesen Erscheinungen kann es sich um Geschwüre, Ekzeme, Dermatitis, Hyperkeratosen, Melanosen handeln. Reizerscheinungen im Bereich der Atemwege können übergehen in Emphysem, chronische Bronchitis. Auch Bronchial- und Lungenkrebs ist beobachtet worden.

Neben den lokalen Effekten werden auch systemische Wirkungen beobachtet, die von großer Verschiedenartigkeit sind. Zielorgane können Magen-Darmtrakt, Leber, Niere, blutbildendes System, Herz, Kreislauf und Nervensystem sein (Einzelheiten z. B. bei Friberg u. a. [4], Merian [10]).

7. Cancerogene, mutagene und teratogene Effekte Friberg u. a. [4])

Die *carcinogene* Aktivität eines Metalles für den Menschen kann nur durch epidemiologische Studien geprüft werden, denn zu den Ergebnissen in Tierexperimenten wurde oft keine Korrelation gefunden. Nur für drei Metalle ist bisher in solchen epidemiologischen Studien die carcinogene Wirkung für den Menschen gesichert worden:

Nickel, Chrom und Arsen. Das heißt nicht, daß nicht auch andere Metalle für den Menschen carcinogen sein können. Diskutiert wird z. B. derzeit die carcinogene Wirkung von Cadmium, Beryllium.

Im Tierversuch haben neben Cadmium und Beryllium auch Eisen, Cobalt, Zink, Titan und Blei Tumoren hervorgerufen.

Metalle können auch Veränderungen des genetischen Materials (*mutagene* Wirkung) bewirken. Um eine mutagene Wirkung beim Menschen zu sichern, sind lange Beobachtungszeiträume (Generationen!) erforderlich. Wir verfügen bisher noch nicht über gesicherte Fakten. Zwar gibt es eine Anzahl von *in vitro*-Tests. Bei der Extrapolation auf den Menschen entstehen aber durch Unterschiede im Stoffwechsel, verschiedene Spezies, und durch Unterschiede in der Herkunft der Zellen erhebliche Unsicherheiten. Immerhin geht aus *in vitro*-Versuchen hervor, daß prinzipiell Metalle mutagen wirken können. Das wurde z. B. für Quecksilber, Blei, Chrom, Cadmium, Mangan, Zink, Nickel, Lithium, Arsen gesichert.

Wenn so auch gezeigt wurde, daß prinzipiell Metalle die genetische Substanz menschlicher Zellen verändern können, so ist bisher nicht sicher gezeigt worden, daß dieses veränderte genetische Material auch in der Generationenfolge weitergegeben wird, derart, daß klinisch erkennbare Veränderungen auffallen.

In Tierversuchen sind durch Gabe hoher Dosen von Metallverbindungen an trächtige Versuchstiere *teratogene*

Effekte beobachtet worden, z. B. für Arsen, Cadmium, Cobalt, Germanium, Indium, Blei, Nickel. Eine Extrapolation auf den Menschen insbesondere bei Einwirkung relativ geringer Mengen erscheint nicht zulässig.

8. Genetisch bedingte Krankheiten durch Schwermetalle

Individuelle Reaktionen auf Schwermetalle aufgrund einer erblichen Prädisposition sind in der gesamten belebten Natur bekannt. Beim Menschen kennen wir solche genetisch bedingten Krankheitsbilder durch fehlerhafte Aufnahme, Verteilung oder Ausscheidung von Metallen, z. B.

a) Primäre oder endogene Hämochromatose, bedingt durch gesteigerte Eisenresorption mit vermehrter Eisenspeicherung, besonders in den parenchymatösen Organen mit Lebercirrhose und Bronzediabetes, Herzinsuffizienz usw. (Stanbury u. a. [14]; Simon u. a. [13]).

b) Wilsonsche Krankheit (hepatolentikuläre Degeneration), eine autosomal rezessiv vererbte Störung des Kupferstoffwechsels mit zunehmender Kupferablagerung in den Organen, z. B. Leber (Leberzirrhose) und Gehirn (intellektueller und psychischer Verfall) bei niedrigem Blutspiegel an Kupfer und Coeruloplasmin (Transportprotein für Kupfer) (Stanbury u. a. [14]).

9. Entgiftung

Nach akuter oraler Aufnahme erfolgt meist eine gründliche Magenspülung.

Bei der Therapie von akuten und chronischen Schwermetallvergiftungen wird neben der Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen (Atmung, Kreislauf, Wasser- und Elektrolytbilanz usw.) eine möglichst rasche Ausschwemmung und Ausscheidung des aufgenommenen Metalls angestrebt. Bei schweren akuten Vergiftungen ist hierzu häufig eine forcierte Diurese oder eine Hämodialyse erforderlich, u. U. Hämoperfusion. Bei Vorliegen eines enterohepatischen Kreislaufs wird die Bindung des Metalls im Darm angestrebt.

Insbesondere auch bei chronischen Vergiftungen besteht die Therapie der Wahl weiter im Einsatz von Chelatbildnern, wie z. B. Dimercaprol (BAL), EDTA, Penicillamin, Diäthylthiocarbaminat und Desferrioxamin.

Diese Chelatbildner sind keineswegs alle bei jeder Metallvergiftung einsetzbar. Deshalb ist eine qualitative Analyse und die sichere Bestimmung des jeweils zur Vergiftung führenden Metalles außerordentlich wichtig. Eine analytische Sicherung der Diagnose ist auch deshalb von Bedeutung, weil praktisch alle Chelatbildner unerwünschte, z. T. schwerwiegende Nebenwirkungen haben können.

10. Häufigkeit von Schwermetallvergiftungen

Akute Vergiftungen durch Schwermetalle und ihre Verbindungen sind relativ selten. Unter 1800 Vergiftungsfällen zählten z. B. Klöppel u. Weiler, Rechtsmedizin Essen [7] nur 15 durch Thallium, 3 durch Blei und einen durch Eisen, keinen durch die „klassischen Metallgifte“ Arsen oder Quecksilber.

In der Toxikologischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg fand sich 1976 unter 2301 behandelten Vergiftungsfällen lediglich eine Thalliumvergiftung (Wirth u. Gloxhuber [18], siehe Tabelle 1).

Fabricius u. Radetzki [3] werteten 1981 den Gesamt-datenbestand von 51 482 Indexlinesätzen aus. Sie fanden die

Tabelle I. 1976 in der Toxikologischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg behandelte Vergiftungen ($n = 2301$)

993	Medikamentenintoxikationen
814	Alkoholintoxikationen
258	Komb. Alkohol-Medikamentenintoxikationen
76	Intoxikationen durch chemische Giftstoffe aus Industrie und Haushalt
73	Lebensmittelintoxikationen einschl. Pilzvergiftungen
36	Drogenvergiftungen (Rauschgifte)
21	Alkylphosphatintoxikationen
14	Kohlenmonoxidvergiftungen
8	Vergiftungen durch Insekten und Reptilien
4	Vergiftungen durch Drogen und Alkohol
2	Nikotinvergiftungen
1	Thalliumvergiftung
1	Bittermandelintoxikation

folgenden Häufigkeiten von Metallvergiftungen über alle Altersgruppen:

Quecksilber	365 Fälle
Blei	302 Fälle
Thallium	119 Fälle

Andere Metalle waren kaum vertreten.

Zum Vergleich: es kamen im gleichen Datenbestand vor

Äthanol	6366 Fälle
Schlafmittel	1337 Fälle
Diazepam	1124 Fälle
E 605	201 Fälle

Auch chronische Schwermetallvergiftungen, z.B. im Sinne einer meldepflichtigen Berufskrankheit, sind nicht häufig.

Metallvergiftungen beim Menschen sind also tatsächlich relativ seltene Ereignisse. Trotzdem umfaßt der diesbezügliche Abschnitt in der „Klinik und Therapie von Vergiftungen“ von Sven Moeschlin [11] (1980) 100 Seiten bei einem Gesamtumfang von 600! Es wird auf Vergiftungen durch insgesamt 33 verschiedene Metalle und Metalloide eingegangen. Das zeigt die Bedeutung, die Metallvergiftungen als relativ seltene Einzelfälle *trotzdem* haben.

Sicher gibt es bei Metallvergiftungen eine verhältnismäßig hohe Dunkelziffer, denn bei vielen Metallvergiftungen fehlt ein typisches Symptomenbild. Vor allem aber erfolgte bisher selbst bei vorhandenem allgemeinen Vergiftungsverdacht meist keine systematische Prüfung auch auf toxische Schwermetalle.

Wir können aus dem gesagten folgende *Schlußfolgerung* ziehen: Die Analytik der Metalle in Körperflüssigkeiten und

Organen sollte verbessert und intensiviert werden, damit möglichst alle Fälle von Schwermetallintoxikationen erfaßt werden. Damit werden unsere Kenntnisse über diese Krankheitsbilder verbessert und die Therapie kann auf rationaler Basis besser ausgebaut werden.

Literatur

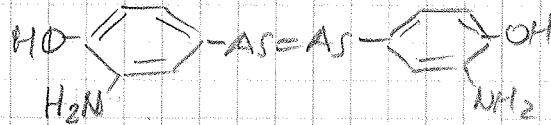
1. Ewers U, Schlipkötter HW (1984) Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Metallen und Metallverbindungen. In: Merian E (Hrsg) Metalle in der Umwelt. Verlag Chemie, Weinheim Deerfield Beach Florida Basel
2. Ewers U, Schlipkötter HW (1984) Chronische Toxizität beim Menschen. In: Merian E (Hrsg) Metalle in der Umwelt. Verlag Chemie, Weinheim Deerfield Beach Florida Basel
3. Fabricius W, Radetzki B (1981) Abschlußbericht zum Forschungsvorhaben „Untersuchungen zur Auswertung bereits dokumentierten Datenmaterials über Vergiftungsfälle und die Stoffe und Zubereitungen, die bei Bedarfsgegenständen zur Vergiftung führten“. Bundesgesundheitsamt, Berlin
4. Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB (1979) Handbook on the toxicology of metals. Elsevier/North Holland, Amsterdam New York Oxford
5. Kazantzis G (1979) General aspects on individual diagnosis and treatment of metal poisoning. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB (eds) Handbook on the toxicology of metals. Elsevier/North Holland, Amsterdam New York Oxford
6. Kägi JHR, Nordberg M (1979) Metallothionein. Birkhäuser, Basel Boston Stuttgart
7. Klöppel A, Weiler G (1978) Deut Med Wochenschr 103:75–76
8. Luckey TD, Venugopal B, Hutcheson D (1975) Heavy metal toxicity, safety and hormology. Thieme, Stuttgart
9. Luckey TD, Venugopal B (1977) Metal toxicity in mammals, vol 1. Plenum Press, New York
10. Merian E (1984) Metalle in der Umwelt. Verlag Chemie, Weinheim Deerfield Beach, Florida Basel
11. Moeschlin S (1980) Klinik und Therapie der Vergiftungen. Thieme, Stuttgart
12. Overhoff H, Forth W (1978) Deut Ärzteblatt 75:301–305.
13. Simon M, Alexandre J-L, Bourel M, Le Marec B, Scordia C (1977) Clin Genet 11:327–341
14. Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (1972) The metabolic basis of inherited disease. McGraw-Hill, New York
15. Schwarz K (1977) Essentiality versus toxicity of metals. In: Brown SS (ed) Clinical chemistry and chemical toxicity of metals. Elsevier, Amsterdam
16. Webb M (1977) Metabolic targets of metal toxicity. In: Brown S (ed) Clinical chemistry and chemical toxicology of metals. Elsevier/North Holland, Amsterdam New York Oxford
17. Weser U (1979) Metalloproteins. Thieme, Stuttgart New York
18. Wirth W, Glöxhuber Ch (1981) Toxikologie, 3. Aufl, Thieme, Stuttgart New York

Eingegangen am 3. November 1983

2 ME-GIFTE (antiparasitika)

Def: einleitet im PS - eher praktisch -> schimmeldalle (schimmeldalle gifte) wie As, Hg, dicke > 5

z.B.: 1914 schwarze (und präparat) zur per. bekämpfung von krankheiten -> As-holip = chemotherapeutische behandlung z.B.: syphilis behandlg



- heute durch antibiotika & sulfonate ersetzt; kaum mehr i.d. medien eingesetzt
 - stoffdienen als universellgift von gr. bedeutung -> früher noch als schädlingbekämpfungsmittel genutzt;
 - few. proteine, molekulargruppierungen können rirkörper komplexe m/ SM bilden:
 - SH; -OH; -NH₂; -COOH; N; >NH; ... = firt
- womit protein denaturierung und enzymhemmung wirkung durch SM resultieren

toxicity im PS noch unten ein grösser (chemotherapie)

z.B.: Cu < Ag < Au (Au-verbindungen sehr toxisch?)
 Zn < Cd < Hg (Hg - " -)
 Al < Ge < In < Tl

viele tox. ME sind heute als spurenelement lebenswichtig (Se, Cu, Co, Fe, Mn, Zn)

Symptomatik der ME-vergiftungen -> bsp p. 43p

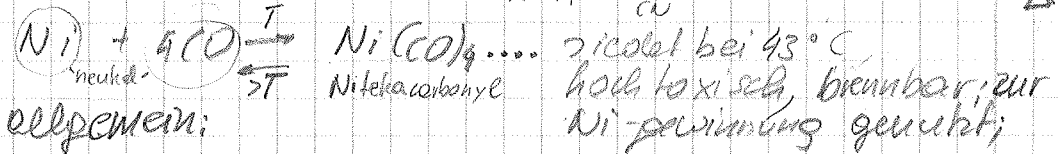
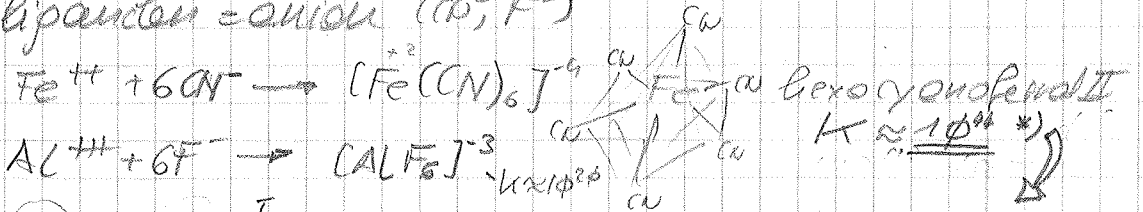
- gastrointestinal symptome
- respirationschwächen
- cardiovasculäre effekte
- CNS-störungen
- neurothoden
- blutbildschädigend



symptome y. direkt auf ein schwer ME-bezogen
 z.B.: saubere rückschleife auf ein SM aufgrund der symptomatik u/ möglich

Wirkungsmechanismus v. SM im Körper; durch ein kurzes
Komplexbindung durch ME: dann verlagert aus
einem ME-Ion (ion), durch Bildung von/induziert
anionen (moleküle = Liganden) entsteht;

(L) Liganden = anion (CN, F-)




allgemein:



$K = \frac{[MeL_n]}{[Me^{+p}] \cdot [L^{-q}]^n}$ \triangleq Stabilitätskonstante
 je größer desto stabiler [MeL_n]-Komplex

(*) $K_4[Fe(CN)_6]$ ist so stabil das es im Meerwasser überlebt, dabei kein Cu-Perolat und sehr unipol!

ME :
orbital
Überlappung

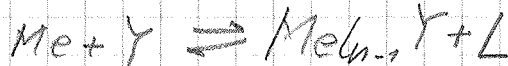
daher stabile Verbdg bestehen
verruhen auf e-Stat. Überlappungen
sowohl COVALENTE bsp zw
ME-Ion & Ligand



d-orbit
d. ME sehr stabil

Komplexreaktionen: Ausbildung von co-
valenten Bindungen

• L-austauschreaktionen



• ME-austauschreaktion



CO, CN⁻ sind
gute Komplexbildner mit
dem heme

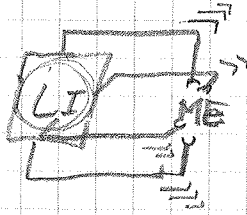
in Vorlesungen

(37) 6/5/99

TOX

LEHNER

Chelatbildner = Lipond welcher 2-000 weitere
Bildungsstellen für ein ME-Atom
(Cenb-Atom) zur Verfügung
stellt



Chelat Gk.: Krebschere ($\times \eta \lambda \eta$)
um Fängt metalle in versch.
endigung, entropie bas.
stabile Komplexe.

Therapie von ME-Vergiftungen: symptom. behandlg
- behaltend sympt. n. Ursache
z.B.: forcierte urin excretion (Diuretika)
hemodialyse

neverdings jedoch wenn d. ME
im körner mit chelat zu fixieren
& gesamt zu excreieren
(verbesserung peripher liponden-transport-
bildner bilden glob. komplex, excretion
via urin)

7 erforderungen eines
idealen komplex-
bildners um als
Therapeutikum
genutzt werden zu
können

- 1° L muss untoxisch sein
- 2° L muss für tox. ME ein $\gg K$
aufweisen für körpereigene
wichtige ME eine $\ll K$
- 3° L muss gut löslich sein um auf
ME-Depot vorzudringen zu können
- 4° L muss stabil sein unter den
physiolog. pH-wert bedingungen
(4 (urin) ÷ 7 (blood))
- 5° L mit ME (komplex zellint.) soll
non-toxic sein
- 6° L muss gut löslich sein damit
excretion via urin/bile möglich
ist
- 7° L soll keinen wesentlichen abbau
unterliegen (metabolischer)

bei Therapie mit komplex bildner muss
sowohl überdosisprodukt (urin) und
blet-plasmakonzentration überwacht
werden;

(39) 6/5/99

TOX

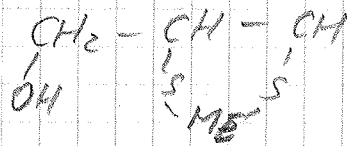
KRISER

Dimercaptol (BAL) 2,3-Dimercapto-propionat
british anti lewisite* (*) WWII - As-binder
CICH-CH-AsCl₂



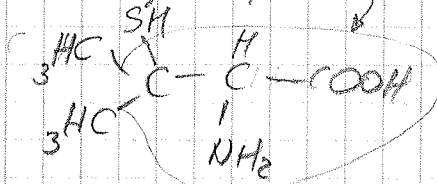
übelriechend, leicht zersetzbar
inhalationsextrem verträglich,
sehr instabil (deshalb 5% Dosis)
biol. HW-Zeit nur 4h

bei As, Hg, At, Wi, Au-Vergiftungen
nicht peripheres für Thd kombinieren
dienen für Pb-Vergiftungen



As hat hohe
Affinität zu S

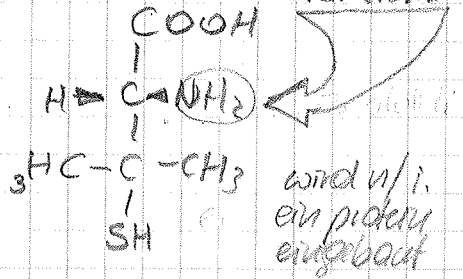
D-Penicillamin (Spaltprodukt d. Penicillin) als AA
= di-methyl-cystein



notwend. AA sind L-AA

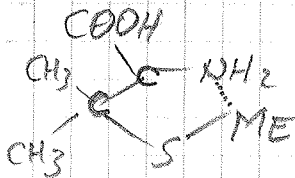
erwe D-AA da NH₂ ist
statt NH₃⁺

ein L-Penicillamin
wäre hochtoxisch!



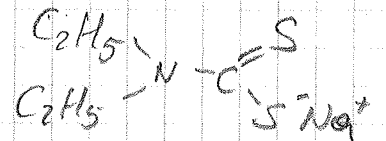
wird u/i.
ein Protein
eingebaut

D-Penicillamin fängt
einen ME-Komplex mit:



bei Cu, Hg-Vergiftungen

Di-ethyl dithio carbamin acid
bindet mit Hg, Pb, Ni, etc
die in organ. (Lipo) löslich
sind





Nachweis von schwer-ME → alpha-Spektroskopie
→ gravimetrisch


Arsen: ^(ubiquitär-verbreitet) ^{plaus plöwend} dampft bei 660°C (sublimiert)
 oxidi-stufen: -3, +3, +5 ^{lockenwasser als} ^{Arsen tetrasulfid As₄S₄}
^{gelegentl. auch pur ind.} ^{hoher CME (oral) nontoxic}

holotoxisch: arsenite As₂O₃ (\cong As₂O₅)
 farb-, geruch-, geschmackslos
 in der Lebensmittelindustrie genutzt; Fe₃As, FeAs, Fe₂As

Cu (CH₃COO)₂ · 3Cu(AsO₂)₂ As-haltige farben wie das "Schwarzfärbegrün"

salze der Ar-säure H₃AsO₄ als herbicid (conocopen)
 viele mineralwasser haben As 

arsensulfide in reinem zustand non-toxic z.B.:
 als "mineral" ^{2 ind. oder} "Realpar" - As₄S₄ (rot)
 quasi "mal" ^{extr. solbl.} "Auripigment" - As₂S₃ (gelb) = "Postgelb" 

arsen-wasserstoff ³AsH₃ - knoblauchgeruch 
 - gasförmig
 starker oxid. = mittel!
 bildet sich bei saure einwirkung von As-haltigen met., bilden z.B. As-haltige toxische schimmelpilze

wirkungsmechanismus: ³AsH₃ effizient zum schmelzen
 blockiert dabei alle SH-haltigen substanz (alle proteine \rightarrow denaturierung)

verarbeitung von Glutathion γ -Glu-Cys-Gly
 wird antagonistisch zu As \rightarrow

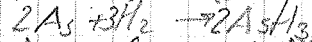
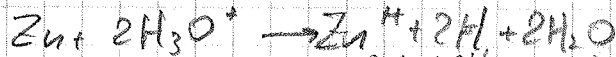
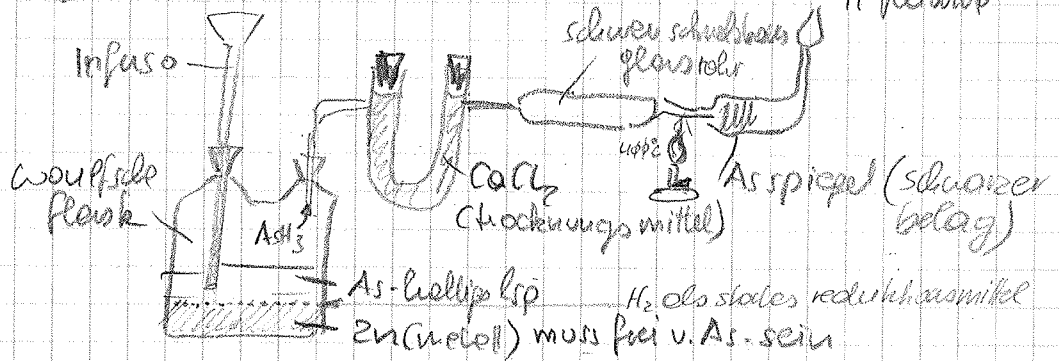
aufnahme: arsenite/ate werden rasch im mager absorbiert
 ebenso As^{III} (verwandelt zu As^{III}) ¹³As \rightarrow (CH₃)₃AsOOH
 1 mg = 15 mg / tag aufgenommen

toxicity: DL 60 + 300 mg As₂O₃ (As₄O₆) arsenic trioxid
 in geringen mengen leistungssteigernd
 auch gewöhnliche d. toleranzsteigernd
 verhalten 1g/d?
 As fließt durch der effizient zu S (in jedem protein einzug erhalten; eq. 100% (normal 1.2 ppm / gluko), excretion im urin < 10 pp / 100 ml
 blut 2 mg / kg K₀; As₂O₃ keratohalimant; arsenwasserstoff 10 ppm / m³ - lethal
 MAK 0.05 ppm \cong 0.2 mg / m³ arsenite cancerogen
 dabei kein MAK-wert mehr angegeben

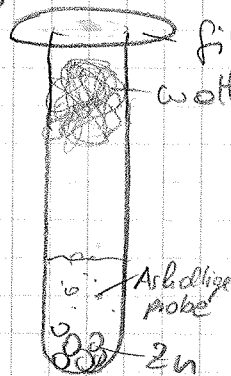
natürl. spuren aufnahme v. As via trink H₂O spalt
 As₂O₃ → protein chelatierung → überheit, erbrechen →
 → gastroenteritis (H₂O ablyt. verlust)
 chron. vergiftung → symptome auf CNS →
 müdigheit, schwäche, erhöhte
 As-wasserstoff → hemolyse, exzitation v.
 AsH₃ Hb im urin → verstopfung
 von nefronen

therapie: mit dimercaprol

Nachweis v. As mittels AAS, einfacher u. od.
 die mausch'sche As-probe (erlaubt bestimmung v. ~µg!)
 H-flammung



Mausch'sche As-probe (zuerst blindprobe)
 bei 300-400°C zersetzt sich AsH₃ wobei As-
 condensiert und H₂ abgeflammt wird
 empfindlich (µg) cross over m/ Antimon (Sb)
 möglich

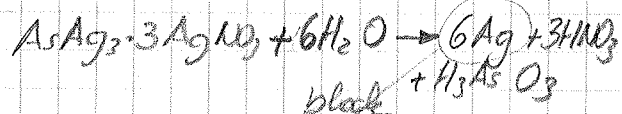


füllpapier m/ AgNO₃ gekonkt



gelb

angefeuert m/ dest. H₂O:



black

empfindlich im [mg]bereich

Gutzeit'sche Reaktion

m/ vorgehen

Pb - bläulich-weiß glänzendes ME
327.4°C Schmelzpunkt, hohe ρ

rel. leicht gewinnbar. heute in Pb-dübel
Kabelummantelg., Pb-folien; strahlenschutz, Pb^{210}
(β -10y), Rostschutz ausstrich Pb_2O_3 (rot gefärbt)
Pb-gläsereien in keramiken (Pb^{2+} im sauren Milieu)
z.B.: Ornamente vor selbst in Pb-glaserner schüssel; Pb-trinkethölglas

1kg 100-500 μg Pb in food H_2O , gekochte aufgewarmen

- orale aufnahme: nur 10-15% resorbiert
rest geht überdarm hinaus;
- inhalation v. Pb staub: resorption wesentlich höher
- percutane aufnahme v. org. Pb-verb. z.B.
via verbleitem berein (0.15 vol%) also
 $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ = (bleikohäolyl)

Körperlicher Pb zu 90% an erythrocyten gebunden
(30 μg /normales blut normal); zentral Pb-gehalt elastin
(n. aemaphysalitidis); Pb^{2+} im knochen gespeichert

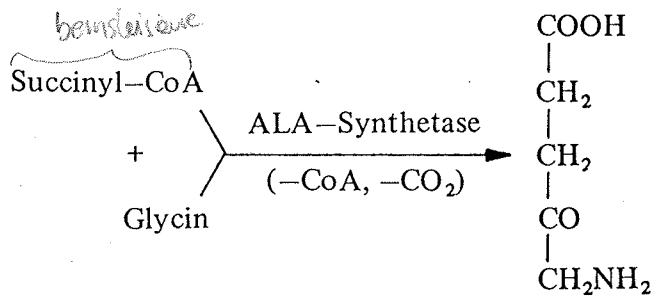
• ausscheidung: oral \rightarrow darm, via urin (7 μg /L)

Wirkungsweise v. Pb: enzymhemmer & hemolytisch

- Wirkung auf glatte muskulatur: blutgefäß-
konstriktion (blau); darm muskulatur (darmkolik);
- Wirkung auf CNS: motor. störungen (partielle lähmungen)
- Wirkung auf Hb-synthese (enzymhemmer)
 - hemmung von ALA-dehydrogenase \rightarrow folge
anreicherung v. ALA im blut \rightarrow excretion
im urin
 - hemmung von $\text{C}_\text{P} \text{P}_\text{g}^{\text{III}}$ -oxidase \rightarrow anreicherung
von $\text{C}_\text{C} \text{P}_\text{g}$ - excretion von $\text{K}_\text{P} \text{P}_\text{g}^{\text{III}}$ (oxidation
mit O_2 von CH_2 zu CH) leuchtet unter UV rot
auf \rightarrow fluoreszenz?
 - hemmung von $\text{P}_\text{P} \text{P}_\text{IX}$ -oxidase - anreicherung
 $\text{P}_\text{P} \text{P}_\text{IX}$

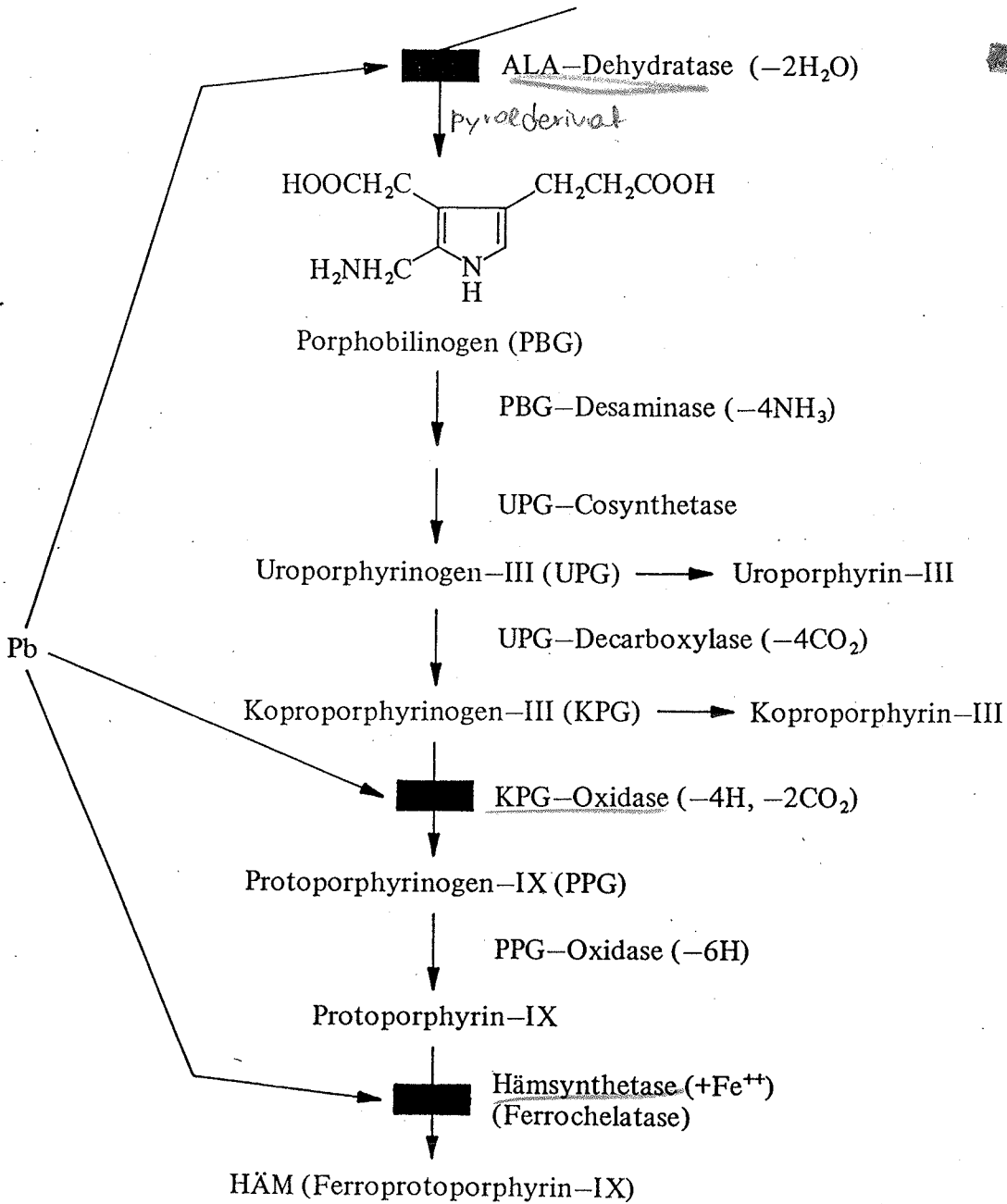
siehe
kopie

diagnostic: ALA wird nur 6 μg /L ausgeschieden
 $\text{C}_\text{P} \text{P}_\text{g}^{\text{III}}$ excretion ... mgl



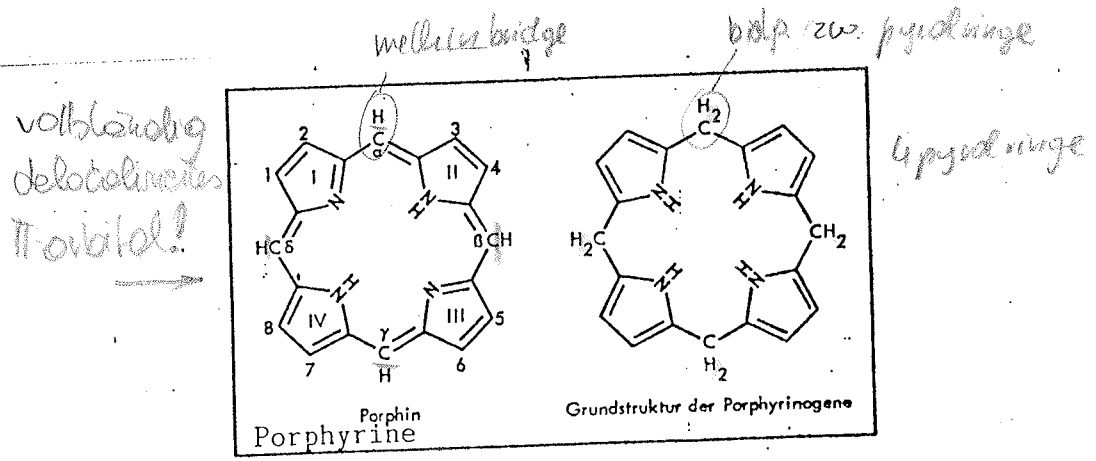
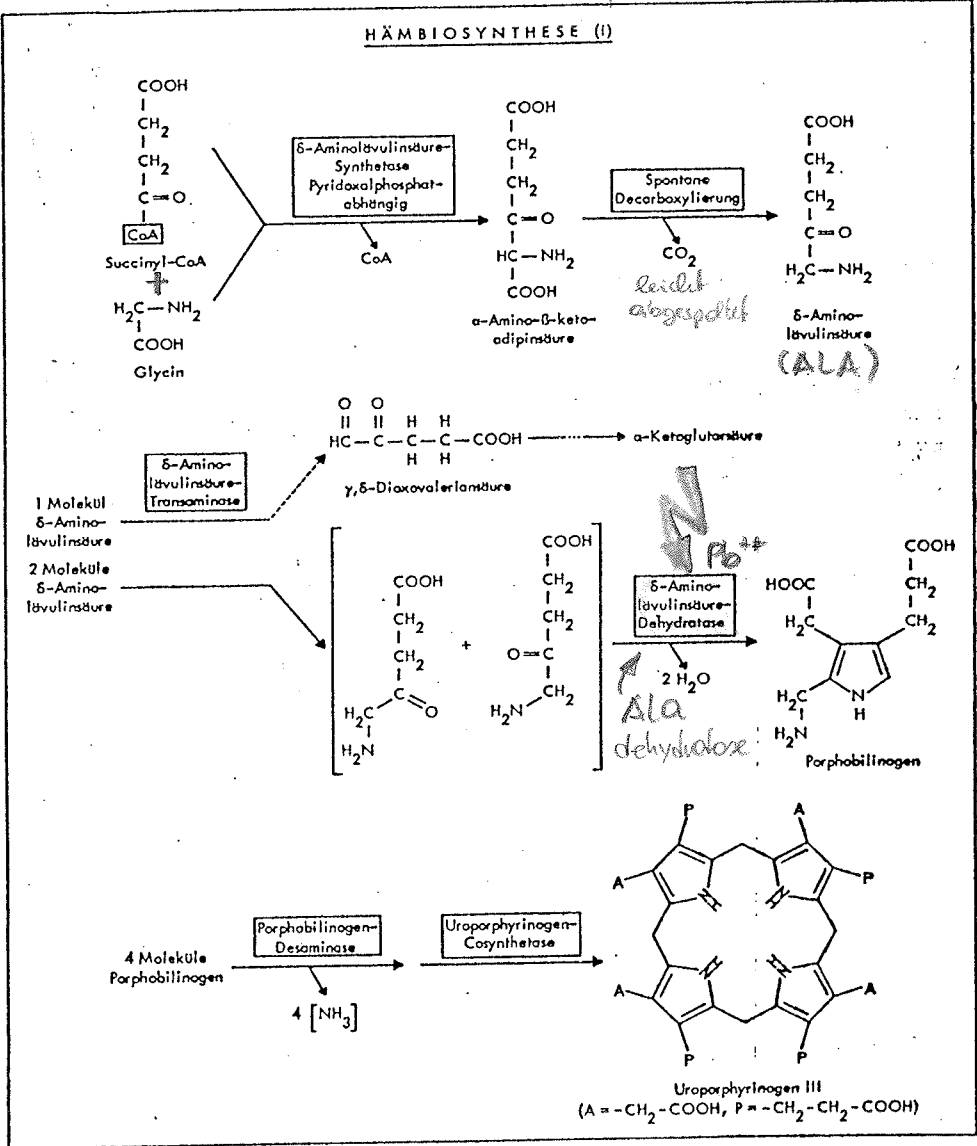
δ-Aminolävulinsäure (ALA)

engaffe des Pb auf den enzym-apparat i.e. oxydation



- 1 -
Porphyrine

n / so anfänglich



n/so ausführlich

-2-

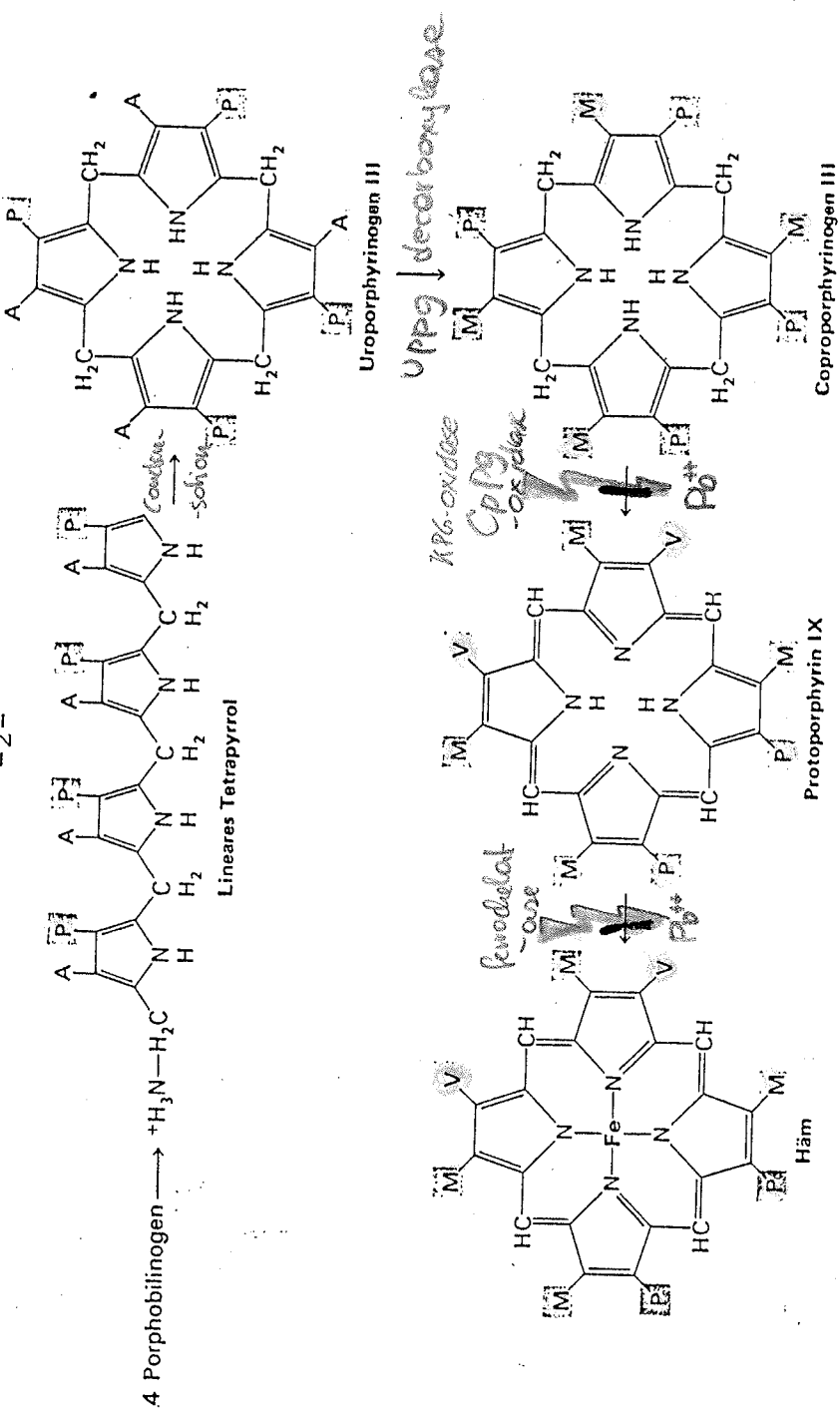


Abb. 21-14

Biosynthese von Häm aus Porphobilinogen (Abkürzungen: A = Acetat; M = Methyl; P = Propionat; V = Vinyl).

$-CH_2COOH$ $-CH_3$ $-CH_2CH_2COOH$ $-CH=CH_2$

57

98

26/5/99

tox

Kiwer

biolop. toleranz-werte

BAT-wert (siehe
allg. TOXIKOLOGIE)

BATwert v. Pb

blut: 700 µg/L ♂
300 µg/L ♀

ALA: 15 mg/L ham ♂
6 mg/L - - ♀

1/1 vorgeschoben

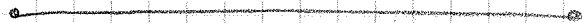
vergiftungsverlauf: erbrechen, durstvoll, kolik
bei akuter vergiftung
chronisch, blaune, lötlung, erömié

toxicity: respiratorisches Pb²⁺ von 1g lethal d.L.:
10-50g Pb²⁺ in lsg. toleriert totl.
ausgrund d. selektiven resorption

MAK: 1 mg/m³

WHO: < 4 µg/L H₂O in trinkwasser

therapie: akut: magenspülung w/ salzhölle &
Na₂SO₄ → precipitat
chron: chelatbildner Na₂ EDTA,



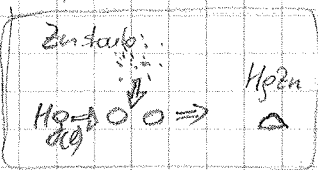
Hg Mercury; in form von HgS (Zinnober) erz
 gelegentlich elementar in form von
 Tröpfchen einschließen
 einziges flüssiges ME Smp 357°C
 schmelzpt -39°C; $\rho = 13.6 \text{ g/cm}^3$

$5d^{10} 6s^2$
 abgeleitete
 äußere Schale

↓
 Dampfdruck
 Hg ist elementar
 -Hg⁰ →

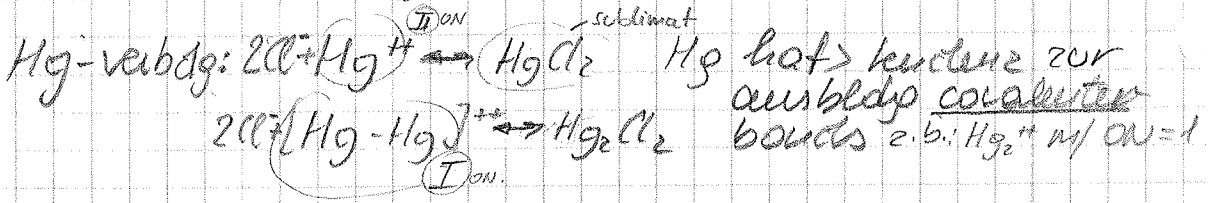
vergiftungsmittel: von elementarem Hg prop. seiner
 Oberfläche; γ ferner relevant desto toxischer
 da Hg Dampf toxic?

Hg in dampfform elementar! auf pol e-
 -configuration
 Dampfdruck 1.6 E⁻⁵ mbar bei 20°C
 d. h.: 14 $\mu\text{g Hg/m}^3$ Luft \Rightarrow schwere Hg-Vergiftung
 geringe H₂O-löslichkeit, 2 $\mu\text{g Hg/L H}_2\text{O}$ 20°C
 60°C 21°C



toxisch: 1. μg - 1. - 90°C
 flüchtiges Hg w/ Zn-staub behandeln
 \rightarrow bildet Amalgam precipit \rightarrow non-toxic

bei \ll Hg-Oberflächen Toxicity geringer \rightarrow
 verschluckt daher unbedenklich, selbst Injektion
 rel unbedenklich



- sublimat (Hg₂) ist erdv. toxic, obwohl \ll H₂O löslich
- Hg₂Cl₂ schwer H₂O löslich daher non-toxic
 früher als abführmittel genutzt, bzw
 Hg in Desinfektionsmittel

Technik: Chlor-Eduli-Depe: Anode: Chlor
 Kathode: Hg-oxidgem
 Hg-haltige abwasser \rightarrow durch elektro-
 -organismen in org. verbdg. reduziert
 \rightarrow fettlösliches [CH₃]₂Hg ... dimethylg. Schwefel
 (Hg-contam. fisch in Japan \rightarrow sdb fete)

5-2 μg Hg im food normal als CH₃Hg⁺

Wirkungsmechanismus: > affinity zu S \rightarrow (HgS) daher
 im protein \rightarrow denaturierend an SH-gruppen
 Nieren tubuli sind sehr empfindlich

Enzymgift

metall. Hg rel. leicht zu Hg²⁺ oxidiert
 oder weniger, percutane möglich,

45

20/5/99

TOX

Küster

Anwendung: Speichenschleim i. d. Uiere; weniger i. Leber & Linn
resorption i. Magen, dann gering
normaler Wert $\leq 5 \mu\text{g/l}$ Blut bzw. $\leq 6 \mu\text{g/l}$ Urin



Hg-O-BOOH

z.B.: Merfen-Tabletten beinhalten Hg!

akute & chron. Vergiftung: sublimat oral
→ Ödem, Speichelfluss, Magen, gastroenteral;
→ polyuremisch → Blut Φ 2-12 p. HgCl₂**

chronisch: Hg-Dämpfe: symptomatisch
abgeschwächt, jedoch $\frac{1}{2}$ auf der reiben,
mit Störung (Zitterstimm)

Ksp HgS = 10^{-54}

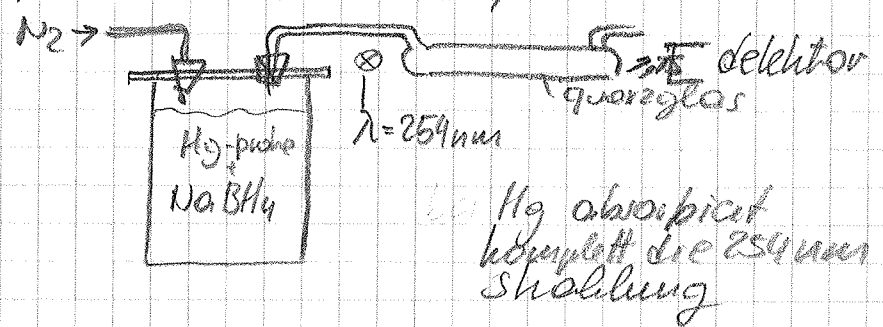
HgS unlöslich daher notoxic
MAK-Hg Dampf*: Φ 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft (Φ 0,1 ppm)
BATV. anorg. Hg: 25 $\mu\text{g}/\text{l}$ Blut
100 $\mu\text{g}/\text{l}$ Häm

Therapie: Dimercaprol - Penicillamin = Chelatbildner
solange wirksam, aber ist na. nuchur
sinnvoll da excretion nur über Niere geht!

nachweis: problematisch i. d. analytisch aufgrund
der \rightarrow Flüchtigkeit v. Hgproben
auflösen u. i. abschließl. apparaturen
nachweis via AAS!
(Kolt-Dampf-Analyse) starke reduktions-
mittel reduzieren Hg²⁺ zu met. Hg

reduktionsmittel NaBH₄

hydrophob



(*) nierenwichtig - poly + anorg; urin abgabe
über 2000 C u. 600 tag d. Nitroxydation
führt zur schädigung d. darmschleimhaut
& bei längeranhaltender vergiftung
zum tot

***) für Hg₂Cl₂ erst bei Hg₂Cl₂

*) für organ. Hg-Verbdgn: Φ 0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Thallium TL ; dem Pb sehr ähnlich ; schmelzpt 304°C
P = 11,85 g/cm³

kommt bevorzugt als TL⁺ vor, teilweise TL⁺⁺
TL-salze sehr toxisch und auffällig
TL₂SO₄ ratenverteilung (celio)

bedeutend: spezialglas socken (TL-silikate mit
hohem brechungsindex) TL-Hg-Luminometer (-60°C nützlich)
i. d. Halbleitertechnik; entleerungsmittel ^{bleibt liquid}

wirkungsmechanismus: affinity zu S → dea-
-hemmung v. proteinen
TL⁺ radius = K⁺ radius; - interferiert mit Na⁺-pumpen
1g tödlich
akkumulation von TL⁺ >>; extrem langsame
excretion



MAK-wert 0,1 mg/m³ auf TL-metall bezogen

resorbiert über nieren - samen-haare, davon 1/2 über nieren
excretion via urin ^{liert}

polyneuropathie (unterer abschnitt des NS, e.g.
bein) ab 10-15 tage k.o. ausfall
(epithelschädigend)*

therapie: (EDTA-komplexe unwirksam)
mit bedimer blau (oxal): [Fe(CN)₆]Fe⁻⁴
da hydrophob → TL⁺ ionen bindet, ⁺² ₊₃

Cadmium Cd dem Zn sehr ähnlich ähnlich (allerdings Zn)
nebenprodukt der Zn-gewinnung; 321°C schmelzpt 8-8,6°C
767°C siedepkt

verwendet: farbstoffe pigmente CdS (gelb) CdSe (rot)
NiCd-Batterien; rostschutzüberzug

Cd ist enzymgift → bsp offritolase stille
produkt: zinn v. Zn (carboanhydrase &
aldoldehyddehydrogenase) → verdrängt Zn & plant
die wirkung d. enzymes (! Zn ist e. spurenelement)
E-protein denaturierend bei der Zn bewerkstelligung



aufnahme: oral, auch Ar, Hg-vergift; bronchien, foll. 6% kreb.
inhalation (und schädlicher - CdO?) 20 cigarretten =
≈ 3µg Cd; bildet im blut ein erythrocyten
(serumspiegel sinken). Cd & Cd-verb. evtl. dämmen
schon beim MAK-wert (0,05 mg/m³).
CdO-schub ist extr. toxisch → tox. lungenerodem (schwerwiegend)

*) 0-3 tage nix, 4-9 tage postexponierlich, >10 tage + 3 wochen k.o. ausfall
>3 wochen periphere lähmungen

47

27/5/99

TOX

Kisser

2) Beryllium Be Leichtmetall $\rho = 1,8 \text{ g/cm}^3$ 1285°C schmelzpt.
 liebt röntgen durchdringt;
 Cu-Be-Legierungen sehr zäh; \rightarrow Leitfähigkeit
 \rightarrow schleifstaub bei E-motoren; kennzeichnet Aqu

aufwache; Be-Verbindungen inubelal \rightarrow Berylose
 evtl. carcinogen, dabei kein MAK
 toxische pneumonie

3) Selen Se dem S, Tellur, Pt sehr ähnlich, Halbmetall, seleni-
 det H_2Se hochtoxisch; selenitfals: H_2SeO_3 , H_2SeO_4
 wegen fotoleitfähigkeit, techn. weit
 verbreitet; halbleitend; Anwendung: selenidolopigmentfals
 toxicity: auf ad. Stabilität zu S, vorliegend Se
 die S-stellen in Proteinen, AK, etc.
 Se-cystein $\text{CH}_2\text{-CH-COOH}$
 (SeH) NH_2 inubelal \rightarrow Lungen-
 selen

GHSchicht
 vor H_2O_2

Protein essentielles Spurenelement 50 $\mu\text{g/d}$
 z.B.: Glutathion-peroxidase GSH; (Se-S-Halt. Atpase)
 $\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{G-S-S-G} + 2\text{H}_2\text{O}$
 1,5-3 mg Na_2SeO_3 / kg KG \rightarrow Letale dosis
 MAK: ϕ , 1 mg / m^3 ; führt zum Lungenödem

1) Ni, Co : essentielle Spurenelemente Co - in Vitamin B₁₂
 meh. Ni, meh. Co & verbleib sind ebenfalls
 toxisch, cutan: \rightarrow Ni-Dermatitis
 Ni-staub sogar carcinogen
 Ni(CO)₄ - nichel tetracarbonyl zur Herstellung
 von reinem Ni
 Co- & d. zölre carcinogen;
 Ni wird im hohlenrydrot hohlenrydrosynthese benötigt

Woh
 vorgelegen

KMnO_4 , stark toxisch (oxidierend) Cr-Spurenelement
 50 $\mu\text{g/d}$ CrO_3 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (oxidierend + ätzend)
 staubförmig carcinogen

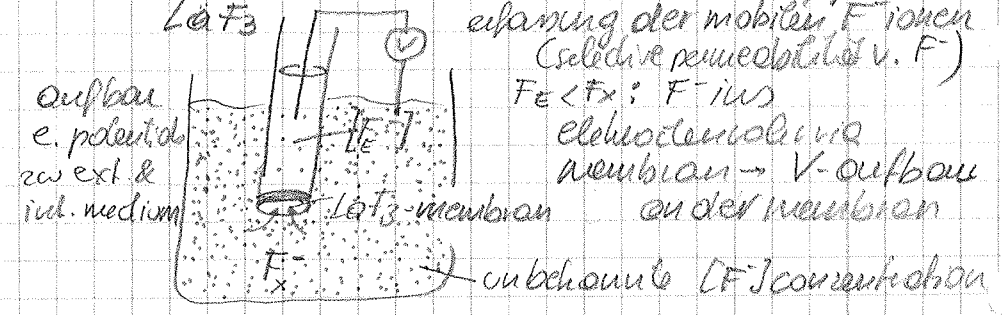
3) Cr : Spurenelement 50 $\mu\text{g/d}$
 toxisch element nur chromate CrO_4^{2-} , $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$
 bzw. Chromtrioxid CrO_3 sind starke oxida-
 tionmittel (ätzend), \rightarrow carcinogen

Fluor:

HF, lieber niederkrit, HF zum Glaschen genutzt,
 & hand auf Haut & schleimhaut (stört als HCl)
 elementares F ist extrem toxisch
 F^- 1:20 toxisch (HF siedet bei +19,5°C)
 SiF_6^{2-} 60 toxisch (silicofluoride); Na_2SiF_6 konserv. v. Gdz.
 Symptome: gastroenteritis; HF 2-fache Wirkung durch HCl
 Spurenelement? kann schmerzen; gespartent (1:2 mg/d)
 im skelett mind 99% in lagern \rightarrow 4:4 g F^-
 pro adult; im blut 10: 40 $\mu g/L$ blut
 hydroxyl-apatit \rightarrow Fluor-apatit
 $Ca_3(PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2 + 2F^- \rightleftharpoons Ca_3(PO_4)_2 \cdot CaF_2 + 2OH^-$

tox Wirkung: bindet Ca-Ionen \rightarrow CaF_2 \rightarrow schwer
 löslich; hemmt in vivo zelluläre
 enzym! z.B. Glucose-6-phosphatase

Indicis: F-sensitive elektrode (Anionenselektive Elektrode)



F-CH₂COOH- fluor-emigraue bei vielen epite plants
 \rightarrow stört CAC (Kohlensäurezyklus)
 F-CH₂COONa als vertilgungsmittel genutzt; geht n/mehr

LD: 2-10 mg/kg KG
F-malot

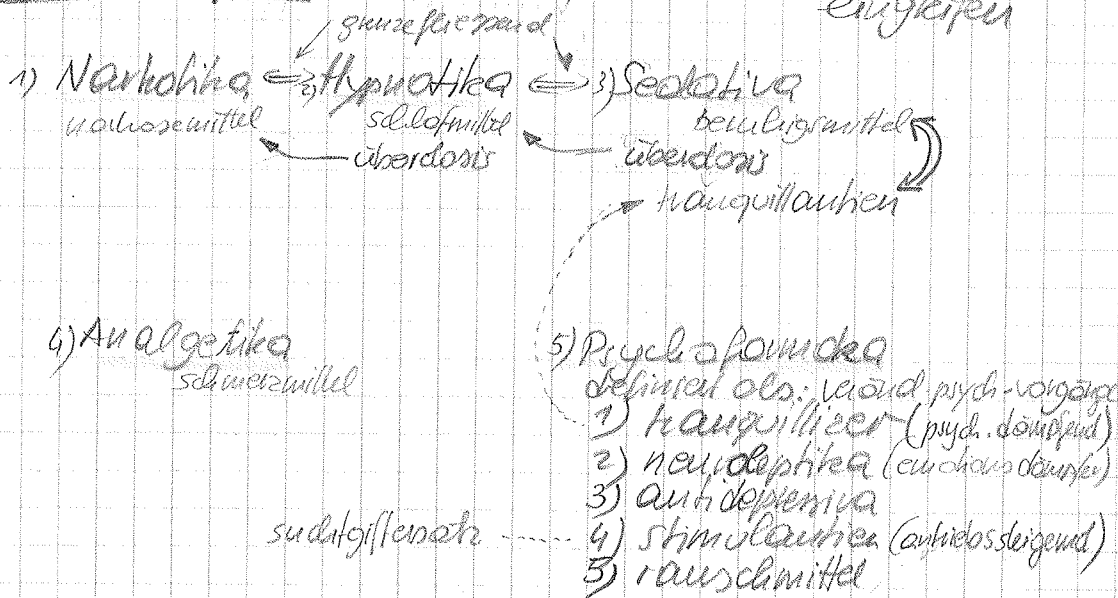
49

27/5/99

TOX

KLOTT

3. Organ. Giftstoffe: aneurotoxische Stoffe die ins CNS-pflanzen eingreifen



ad 1) Narkotika: auroschlump operat bedingter Schmerzen → CNS-betäubung

-) analgetische - Schmerzfreiheit
-) bewussten auroschlump
-) auroschlump protektiver reflexe

auroschlump durch dosis bedingt; (mittel-schlump - widerwehr - medulla oblongata → tod)

theorie: lipid löslich; nach wirkung - ol-wasser-verteilungskoeffizienten K' wiedergegeben



tri-ester d. glycerin
triolein



nach schlump $\frac{C_{\text{I}}}{C_{\text{II}}} = K$

narkotisierend: Xe, C₂H₂, äther C₂H₅-O-C₂H₅, chloral org. verbdg CHCl₃

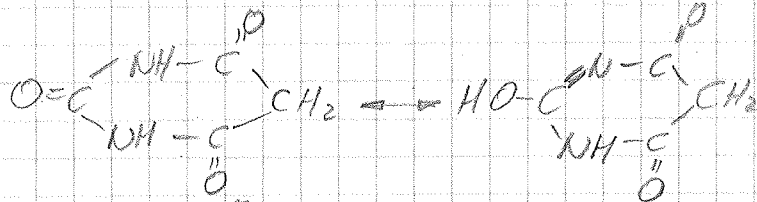
einlagerung dieser lipidlöslichen stoffe in membran d. nerven → auroschlump und dementsprechend permeabilitätserschump (vor h⁺, na⁺)

einlagerung in inkelotikus - d. narkotisierend

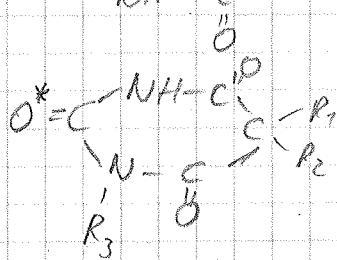
Wohlbien

diäthylether: $C_2H_5-O-C_2H_5$ genug toxisch, - erregend
 N_2O : Lachgas, rötlich, rötlich - analgetisch
 halothan: $CF_3CHBrCl$ - fluor brom chlor ether, induziert \rightarrow Narkose
 chloroform, trichloretylen, perchloethylen
 cyclopropan: $\begin{matrix} CH_2 \\ | \\ CH_2-CH_2 \end{matrix}$ teuer & explosiv
 erst nach 10 Minuten

barbitursäure:

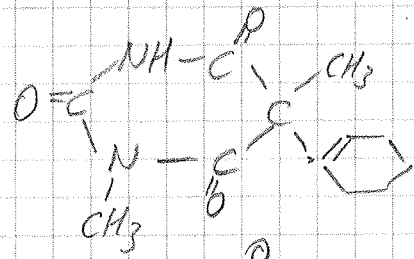


allpainsin



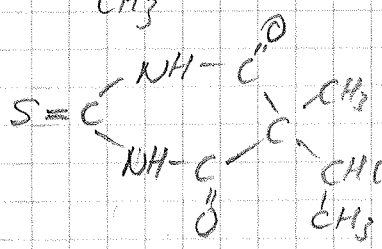
irritations neurotike

Purobarbitursäure derivative (S statt O am *)



hexobarbital (evipan)

$C_{12}H_{10}O = 250$



thiopental (penthonal)

$C_{10}H_{10}O = 580$

51

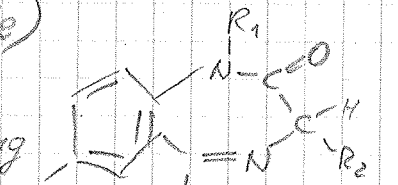
10.6.99

TOX


KISER


ad 2) Hypnotika (Schlafmittel) sind diam. verdrängte schäufelgruppen
früher barbitursäure derivative; waren häufiges
suicidmittel → monooxidase induzent


o Benzodiazepine (derivate)
endosilbe Epine = 7er ring
diazepine = 7er + 2N
benzo - n = 7er ring + benzenering



diazepam (Valium) R1: -CH3 R2: H- R3:  R4: -Cl

oxazepam (Caldolor) R1: -H R2: -OH R3:  R4: -Cl

nitrazepam (Mogadol) R1: -H R2: -H R3:  R4: -NO2

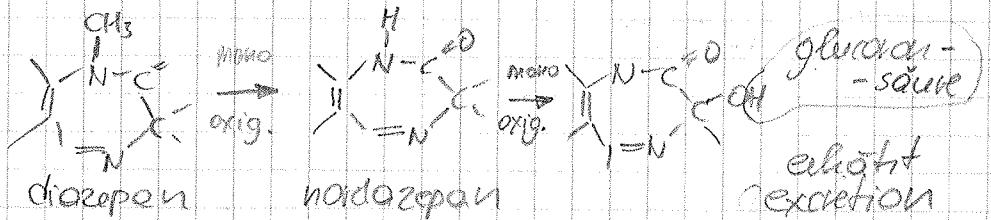
flunitrazepam (Rohypnol) R1: -CH3 R2: -H R3:  R4: -NO2

gegenüber barbitur: größere breite; bei überdosierung
nicht tödlich; tablette: 5mg; 10mg
d.h.: weniger stark als die fröhlich, womit
keine monoxygenasen-effekte

gamma-aminobutyric acid: $H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$
ist ein γ -aminomiles
inhibierender neuro-
transmitter und ist
der hauptwirke mechanismus (förderöffnung
der Cl⁻ kanäle, welches NMDA antagonist

- geht nicht auf glut. receptoren auf sondern
auf anderen, ???

metabol.
abbau



reduktion -NO2 → -NH2

nachweis: chromatograph.
massenspektrometrie

kann als nachweis
von Rohypnol verwendet
werden

alkohole & organ. Lösungsmittel

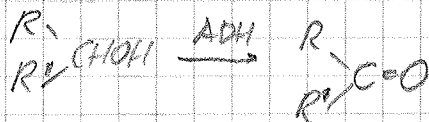
a) alkohol: nachfol. wirkung; lipidlöslichkeit nimmt mit steigender C's zu

		triole H ₂ O-Vh	nachfol. wgr. [mol/l] tole	LD ₅₀ inhärent (mmol/kg KG) mous
methanol	C ₁ H ₃ OH	φ. φ098	φ.52 ÷ φ.62	177
ethanol	C ₂ H ₅ OH	φ. φ35	φ.27 ÷ φ.31	54
prim. alc:				
propanol	1-C ₃ H ₇ OH	φ.155	φ.11	18
butanol	1-C ₄ H ₉ OH	φ.63	φ.φ4	5
pentanol	1-C ₅ H ₁₁ OH	2.3	φ.φ2	2
hexanol	1-C ₆ H ₁₃ OH	7.5	-	1

toxizität nimmt mit nachfol. wirkung zu! beim meersch. zielobj. anders; da alkohol dehydro-genase alkohole dehydriert;



kann auch sekundäre alk's dehydrieren



ethanol C₂H₅OH farblos brennbar, H₂O löslich
 SP. 78,3 °C. δ = φ. 789 g/cm³
 angabe in Vol% [l EtOH / 100 l]
 bzw in Gew% [kg EtOH / 100 kg]
 bzw in lg EtOH / l flüssig

volumenkombination: 100 ml H₂O + 100 ml EtOH = 192 ml

wasserfreies EtOH 99,7 gew% EtOH stark hygroskop.
 daher 96% handelsüblich (wenigerst)

bier: 2φ ÷ 5φ g/l	fementoln
wein: 55 ÷ 75 g/l leicht	wax 144 g/l
75 ÷ 90 g/l	bodenell bestellbar
90 ÷ 110 g/l schwerer	
cognac: 300 g/l ≙ ≥ 38 vol%	hoher % durch
rumi: ≥ 75 vol%	destillation
shibonik: ≥ 50 vol%	
liköre	

53

10.6.99

TOX

KISER

resorption & verteilung: in schleimhäuten, im magen & dünndarm, kann per lunge verteilt werden in körperflüssigkeit

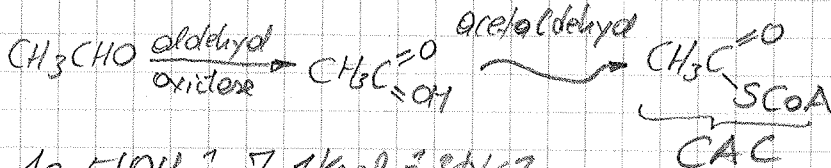
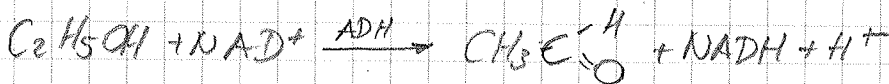
$$m = c \cdot KG \cdot r$$

[g] [g/l] [kg] [$\frac{kg}{kg}$] bei ♀ 0.55
bei ♂ 0.68

$$c_{max} = \frac{m}{KG \cdot r} = \frac{(60g \approx 3/4 \text{ l} \cdot 80g/l)}{75kg \cdot 2/3} = 1.2 \%$$

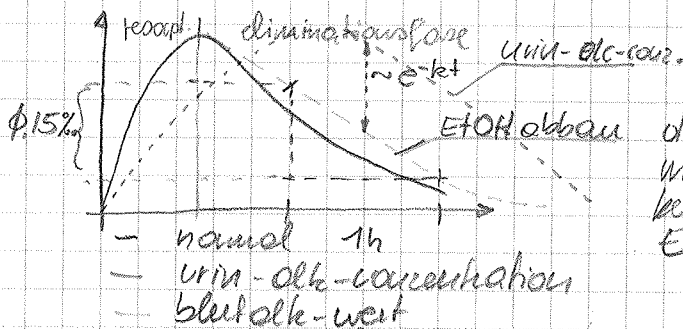
bei gleichzeitiger nahrungsaufnahme ist blutkonzentration erheblich niedriger, speziell bei fettreicher nahrung (verögert abgabe & resorption)

entcheidung & stoffwechsel: geringe mengen als ETOH ausgeschieden; 2-3% via lungen, 2-3% via kidneys; rest durch alkoholdehydrogenase (ADH) metabolisiert (i.d. leber & magenschleimhaut)



$$1g \text{ ETOH} \approx 7,1 \text{ kcal} \approx 30 \text{ kJ}$$

geringe mengen werden durch monoxygenasen metabolisiert → stimuliert monoxygenaseproduktion



da ADH in geringen mengen schon überlastet ist bei wenig ETOH

d.h.: je nach dem ort → bzw umgekehrt kann man den zeitpunkt d. alk-konsum feststellen

alk.-wirkungen sind schwer vorherzusagen

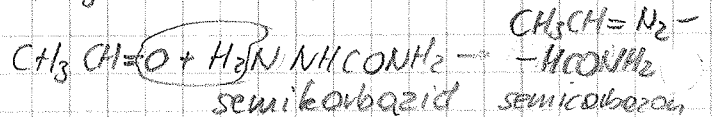
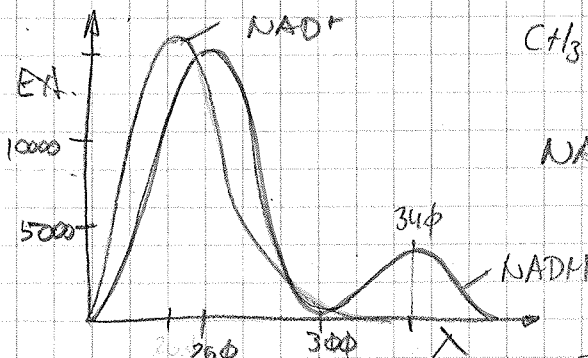
Φ_{Γ} : 1‰ euforisch
 1 \pm 2‰ seel. mot. störung
 2 \pm 3‰ bewusstseinstör. grad
 3 \pm 5‰ lebeweglos

andere wirkungen: blut-druck wirkung
 vasodilatativ (erhöhte wärme-abgabe), keine kälteempfindung
 leberschäden (durch stark er-höhten NAD^+ -bedarf; d störung des FA-cyclus = Oxidation \rightarrow Blutzirkulation)

in verbindung mit brennstein (speziell v. waldkirsche, hydrotis) steigert gift wirkung v. $EtOH$

methoden d. qual. bestimmung (blutalkohol)

- gaschromatografie
- ADH-verfahren

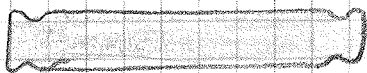


NADH-menge ist der alk.-menge proportional!

alkenalk.-bestimmung (Henry-dalton's law) $p \propto k \cdot c_{EtOH}$

$$Q = \frac{c_{blut}}{c_{luft}} = 2000$$

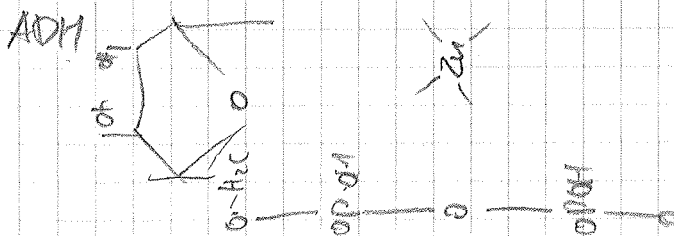
$$1\% \text{ blut} = 1/100 \Rightarrow \frac{1}{2000} \% \text{ luft}$$



kieselgel säulen
 $K_2Cr_2O_7 + H_2SO_4$



heute spektroskopisch via aldehyd



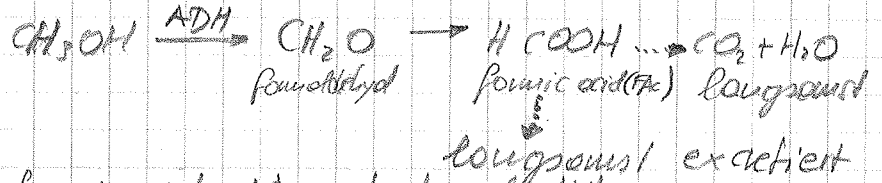
17.6.99

TOX

(55)

KUSJER

Methanol CH_3OH einfachster alifat. Alkohol
 H_2O -löslich; strukt. SP = $64,7^\circ\text{C}$
 als Lösungsmittel & Reinigungsmittel
 auch f. oral ungiftig
 evtl. d. Stoffwechsel metabol. toxisch

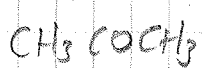
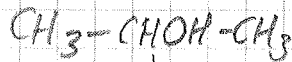


toxicity: Formic acid 10x stärker als HAc
 führt daher zur metabol. acidose (pH-Abfall d. Blutes)
 Folge → erniedrigte Atemfrequenz → $\uparrow \text{CO}_2$ Abgabe
 • irreversible schwere Schädigungen
 für alle Tierarten ist Methanol ungiftig;
 neuroto. Wirkung > als bei EtOH
 3φ + 100ml lethal
 MAK: 200 ppm = 260 µg/m³

therapie: kompetitive Hemmung der ADH durch
 Verabreichung von EtOH (wird schneller
 abgebaut als MeOH) dadurch wird
 FA-Bildung verlangsamt
 künstl. Anhebung des Blut-O₂-Spiegels 0,8%

bei acidose Verabreichung von NaHCO_3 (Na-bicarbonat)
 oder Tris-hydroxymethylaminobull. DL
 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ Tris

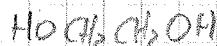
höhere alc: 2-propanol (isopropanol) geringere Neurotoxizität durch >C-Kette



Lösungsmittel: = sekund. Alkohol
 SP 82°C ; wasserlöslich; pK_a mittel,
 doppelt so neurotoxisch
 doppelt so tox. wie EtOH

MAK: 400 ppm = 980 µg/m³

ethylenglycol:

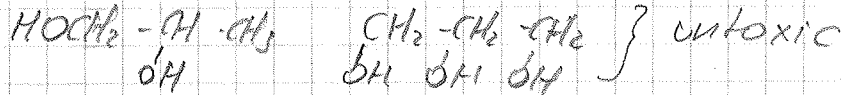


oxalic acid

farblos, ölig, geruchlos, nicht bitter
 schmeckend. SP $19,7^\circ\text{C}$; wasserlöslich
 Frostschutzmittel; Gefährlichkeitsabsetzung
 erst Stoffwechselprodukt ist toxic
 oxalsäure bildet Ca-oxalat (schwer-
 löslich) stört Ca-Stoffwechsel
 & verstopft Nierenkanälchen
 2φ = 25ml untoxic
 10φ = 200ml toxic

therapie: Gabe v. Ethanol (Hemmung v. ADH)

1,2-propandiol & glycerin



1,3-propandiol



keine def. v. Essenzmittel 1) fettlöslichkeit

2) Flüchtigkeit (> Dampfdruck)

hauptanwendung - entfeuerung v. Me-oberflächen
- lack-bleibstoff-
- textilreinigung

dazu wählen höherwertige

- aliphatische
- aromatische
- aldehyd
- ether d. ethylenglycols
- halogenhaltige
- ester - ketone $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}'$ ester
- (acetate)

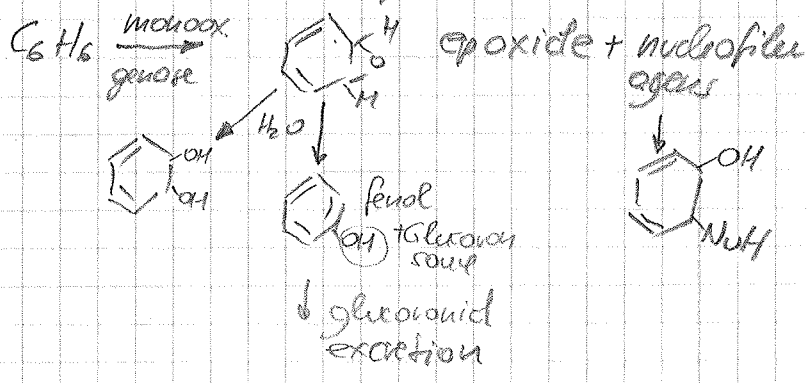
hohe lipidlöslichkeit besitzt: neurotoxische Wirkung (offenbar EPRP) (Indopine 22)
lebergesund
schleimhaut reizend

toxicity: aufgrund Stoffwechselprodukte

alifat. alkanol (arom. KW) benzene C₆H₆

farblos, brennend, SP=80
brennt, rußend durch > C gelöst,
Lösungs- & Reinigungsmittel

toxicity: carcinogen
exzellenter Kraftstoff f. Ottomotor
leicht resorbiert via Haut & Lunge
~ 1/2 über Lunge wieder abgeatmet



17.6.99

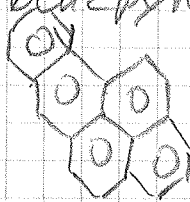
TOX

(52)

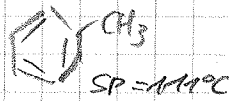
KINDER

- > 1000ppm verd. u/ erford. Komponente
- oral wider 10-15ml → Tod
- chron. benzene vergiftg → Störungen d. Blutbildes (ery-leukozytenhemmung) → Leukämie
- epoxidische reagenen mit DNA → beeinflussen abf. d. DNA → mutagenese

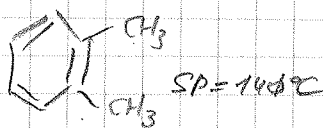
benzopyren (deloc. π -orbitale) im steinkohlenteer reagiert zu epoxid & folglich mit basen d. DNA



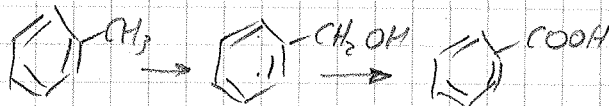
Toluol



Xylol (in mehreren isomeren formen)



diese d. hyl. kerzole als fetten/leer bestandteil weniger tox. als benzene da zerkettung ausgefallen wird



halogeniert (chlorhaltige) erhöhte neurot. Wirkung hochtox. metaboliten sind d. eigentlichen toxischen substanz
→ nicht od. milder starke Lebergifte

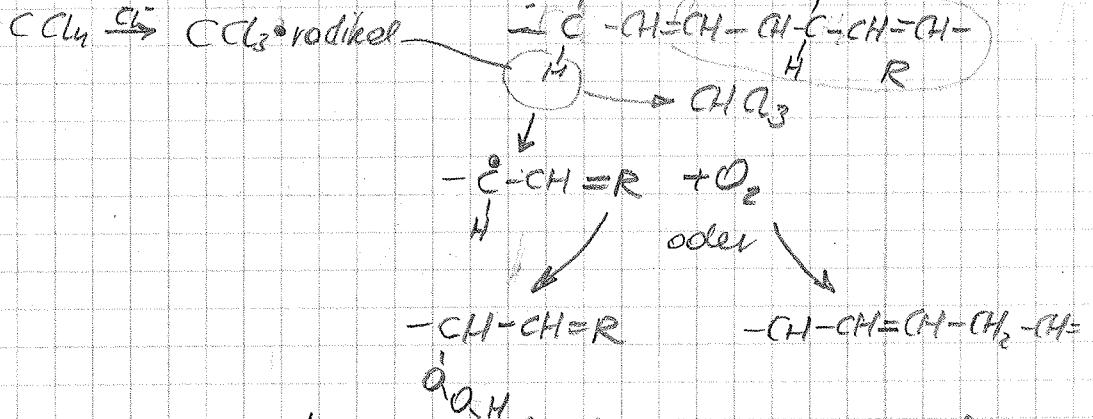
starkes L-gift

- CCl_4 (Tetrachlor-C)
- $CHCl_2CHCl_2$ (1,1,2,2-tetra-chlor-ethan)
- CCl_2-CCl_2 (1,2-dichlor-ethan)

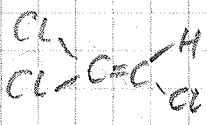
schw. L-gift

- $Cl_2C=CCl_2$ (Tetrachloräthylen)
- $Cl_2C=CCl$ (Trichloräthylen)
- $CHCl_3$ (Chloroform)
- CH_2Cl_2 (Dichloroethan)

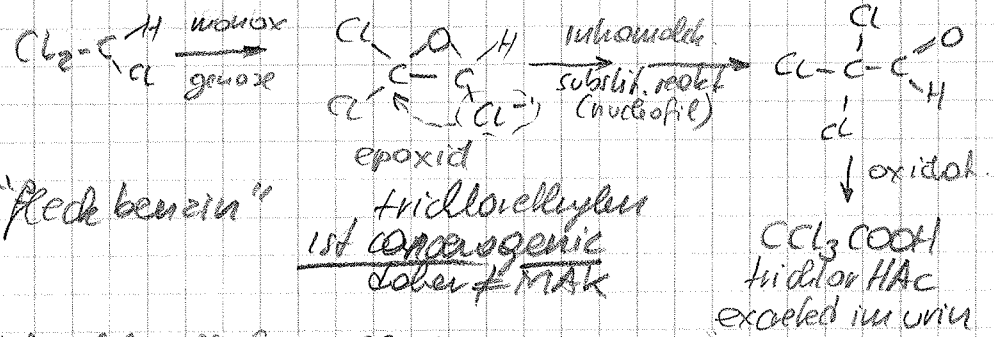
CCl₄ - teke Cl-methan: greift polyunsaturiertes FA ein



schädigung der Leberzell-lipiden, Absump der Membran permeabilität; ausstieg d. Transaminasen
 MAK ~ 10ppm verdacht auf Carcinogenität
 20-40ml löslich

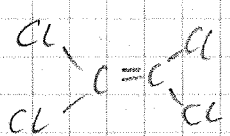


Trichlorethylen; nicht H₂O-löslich; schwerer als H₂O

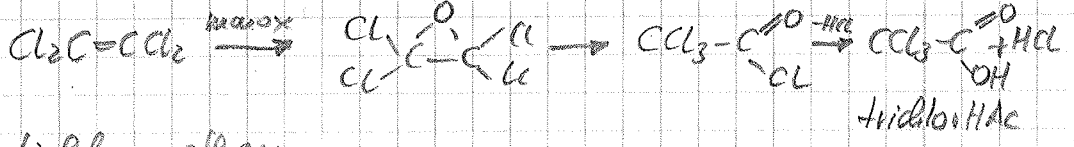


"Flecke benein"

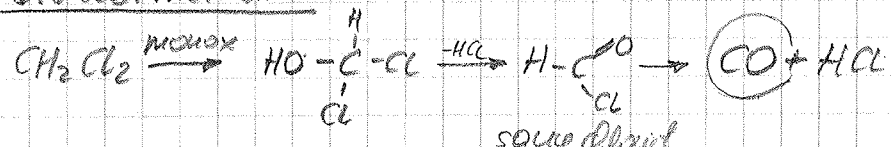
Trichlorethylen ist carcinogen
 über MAK



Tetrachloroethylen; SP = 121°
 MAK 5ppm; wird auch epoxisiert

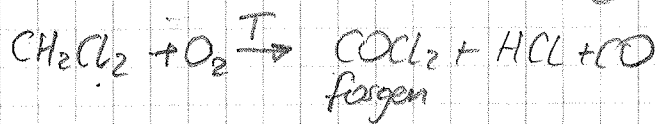


CH₂Cl₂ dichlormethan



einwirkung von dichloro d. FAC
 MAK 10ppm ≈ 36ml/m³; empfindet über 8h ~ 5% O₂ bel

chlorierte KW bilden mit O₂ → fagen!



17.6.99

TOX

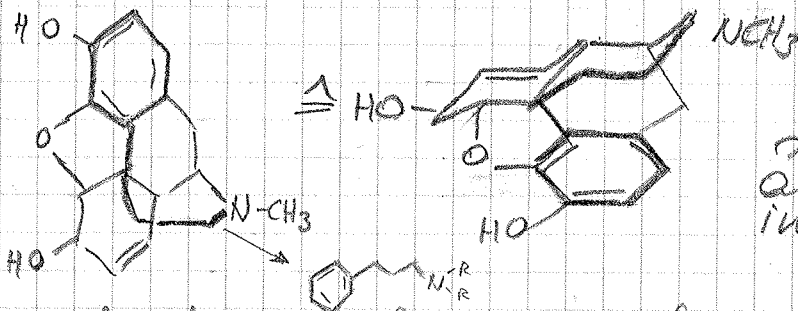
(59) Kiser

od 3) analgetika - CNS regulieren schmerzmittel
Linderung dieser
zentren im Gehirn
(Schmerzrezeptoren, Belohnung)
Linderung Schmerz, keine suchtsüchtiger Wirkung

3.1) stark wirksame AG: Morphin

3.2) gewöhnliche AG (antipyretik; analgetik Wirkung): Aspirin
Fiebermittel, Schmerzmittel

od 3.1 Morphin: Alkaloid d. opium (erf. pflanzliche
soft matter, molek. opium); relativ polar



stark basisch
als Hydrochlorid
im Handel

opioid Wirkung aufgrund v. Morphinrezeptoren im
Nervengewebe (Medulla oblongata)
da körpereigene "Morphine" an diese
docken (endogene Morphine = Endorphine)
i.e. polymorphinartige Stoffe; Oligopeptide;
diese Rezeptoren nur bei Vertebrata

Wirkungsmechanismus: Wirkung inhärenter → stark schmerz-
-Linderung mit Dis. Jentförsche Wirkung
sedativ hypnotisch & reflex hemmende
Wirkung (z.B. Hustensaft u/ Codein)
stark Atemdepressive Wirkung i.e.
Einatmung verzögert sich, d.h.: $\text{pO}_2 > \text{pO}_2$
2 Atemzüge/min
parental stärker als oral

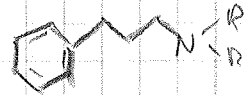


stoffwechsel: schnell Morphin als Glucuronid
molekül aus

tox dosis 5mg (u/süchtiger)
süchtige reagieren bes. stark tolerant
als geburtsl. Tabu

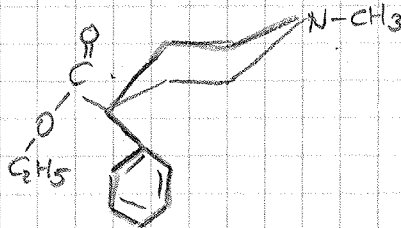
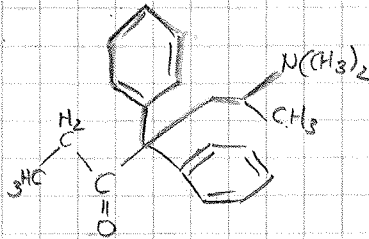
Naloxon (Oxylgruppe -CH₂ CH=CH₂) statt
N-CH₃, verdrängt Morphin v. d. Rezeptoren
& hebt deren Wirkung auf

ad 3.1.) Synth. morfin derivat



methadon

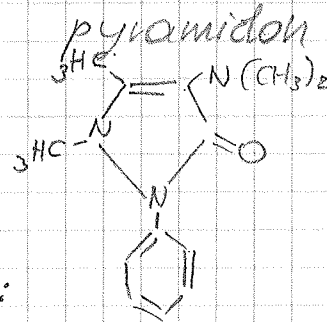
pethidin (dolantin)



Wirkungen: "ähnlich w/ morfin d jedoch die selbe
abhängigkeit hervorzurufen,
sind aber trotzdem süßauslösend"

ad 3.2) atyp. Wirkung toxisch w/ pleichzeitiger
alkohol aufnahme

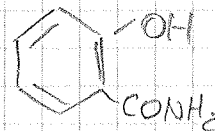
pyrazolderivate



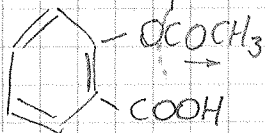
salicyl-A-derivate:



salicyl-amid



acetyl-salicyl-A
»aspirin«



tödliche dosis bei 10g!

29.6.99

TOX

Klausur (61)

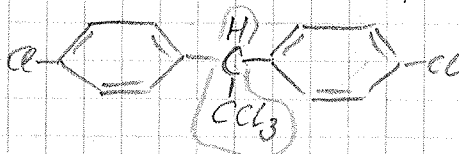
Pestizide: Bekämpfung schädli. Organismen die pflanzl. Nutzung (Kulturpflanzen) Kulturpflanzen & Kreislauf der Nahrung

- Insektizide: Target = Insekten
- Rhodentizide: Nagetiere
- Fungizide: Pilze
- Herbizide: Unkrauter
- Nematizide: Fadenwürmer

insektizid: zelt. tox. Wirkung schadet zu erkrankt (da evtl. nicht verdaulich) als Antibiotika (zu Bakterien)

1) chlorierte zykl. Kohlenwasserstoffe

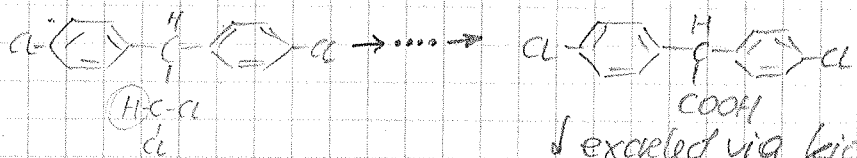
- DDT (Di-dlor-diferyl-trichlor-ethan)



zeit 1874 synthetisiert
insektizide Wirkung seit 1939 bekannt.
Pulver, kristallin
SP 108°C, Epitoxisch

spray - streupulver od. wässrig. Emulsionen

aufnahme: oral & via Haut, fettlöslich
abgebaut; hohe Inhibitoren der
t_{1/2} ~ 9 Jahre
maxigene



reduktion von 1 Cl

↓ excreted via kidneys (carboxyl-acid metabolite)

Wirkungsmechanismus: Nervengift; these: ein-
-lagerung i. d. Epitoxmembran →
blockade d. Na-K-pumpvorgang

toxicity: für wasserleber eher klein
LD ~ 250mg/kg für menschl.?

ecology: hohe Stabilität sowohl d. metabolisch
& mikrobiol. einfluss → bioakkumulation
entlang foodchain

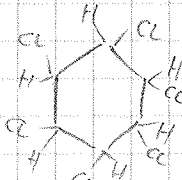
t_{1/2} global ~ 10 Jahre!

USA: 2-40mg/kg/keim menschl.

Indungsmittel (WHO) 1ppm /mg/kg food
as limit.

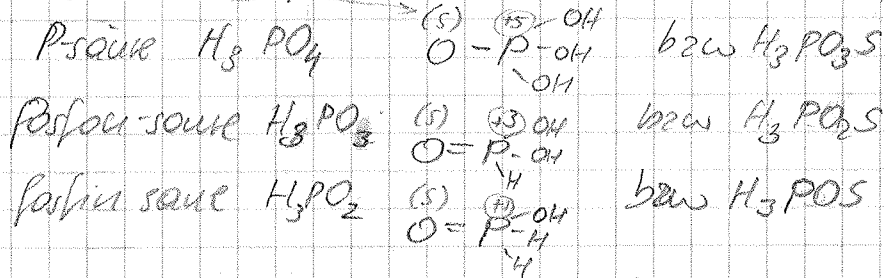
verbot von DDT hat zum einsetz toxischerer
substanzen geföhrt; daher verwendet man
i. d. fischen / schlangen noch DDT zur molarie-
bekämpfung;

Lindan (Gammexan)
LD₅₀: 100mg/kg kg



mit unzerlegten
oil / k. aus isomere

2) organ. Phosphorsäure-ester (ind. Phosphorsäure)

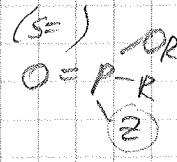
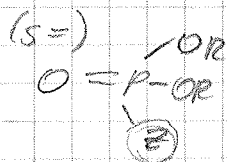


starke inhibitorien d. acetylcholin-esterase
hohe akute toxicity, rascher biol. abbau
keine speicherung im / anhalt d. organismus

anwendp: frangifte (aufnahme i. d. pflanzen-
-soft); Ursprungl. verwendgt WW II

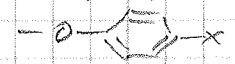
aufnahme: oral (spray), haut

wirkung:



Z = polare gruppe
für nucleophile
substitutions reaktionen

eg.: F, fenylrest



sympathikus
(willkürlich)

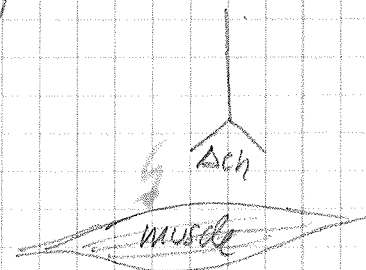
parasymp.
(autonomik)

molekule (sonstic)



1tes neuron

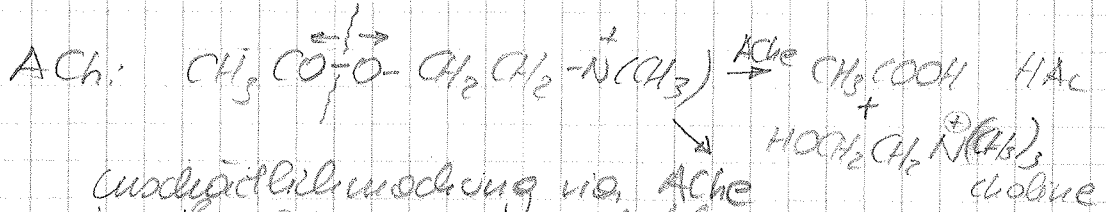
2tes neuron



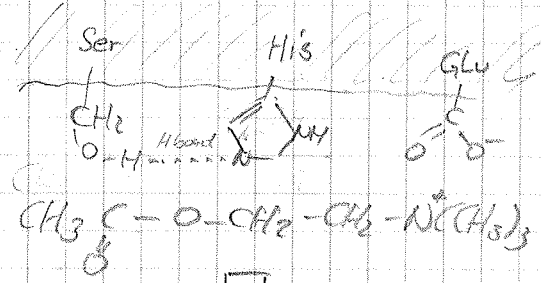
24/6/99

TOX

UNSER 63

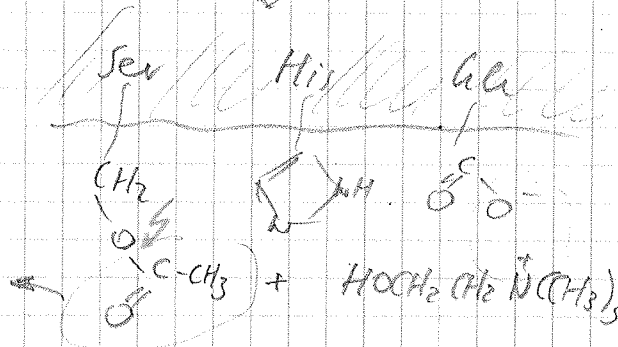


unvollständige Hydrolyse via AChE in ihre Ausgangsprodukte → Dauerdepolarisation!

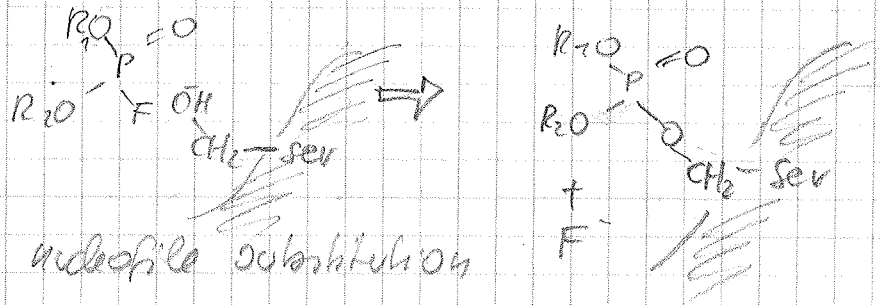


aktives Zentrum des AChE-Proteins

unabhängig auf Carboxyl d. ACh



irreversibel $\frac{1}{10000}$ s abspalt aus ACh → ACh



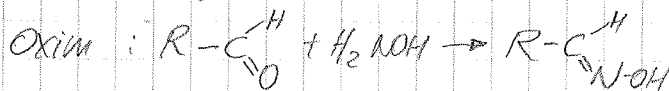
nucleophile Substitution

Spaltungshalbwertszeit von 10^8 Tagen? i.e. total bleibend

Folge: anreicherung v. ACh & Lösung d. Nervensystems

Toxicity: erhöht Sekretion aller Drüsen, Muskelzittern & Krämpfe Atemlähmung

Therapie: kationisch (oder v. alkal. Para - tolkylsulfonid); heute Regeneration der Serin-AA →

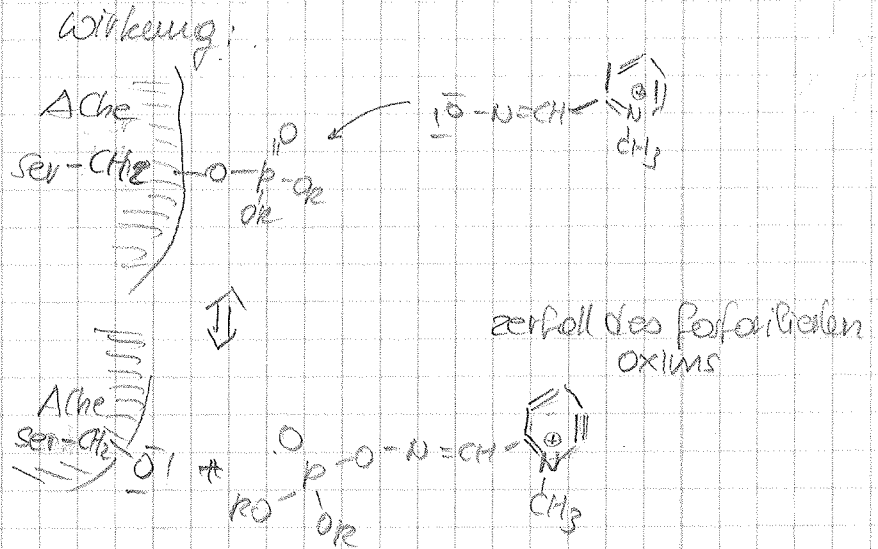
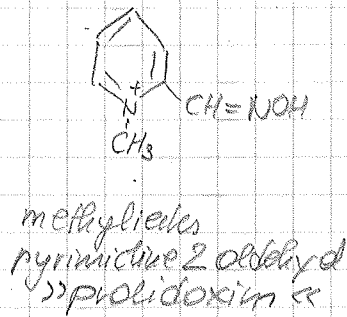


64

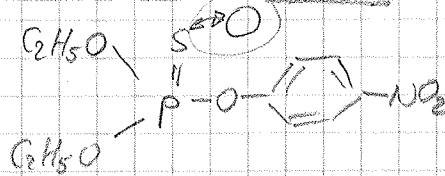
KUNER

TOX

24/6/99



Parafluron (E605)



diethyl-para-nitrophenyl-phosphat

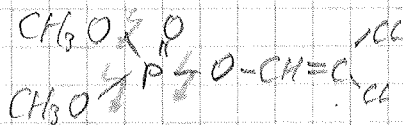
gelblich; ortho-2-Hinckard
LD₅₀ = 10 mg/kg ≈ 300-500 mg b. menschl. Ethanol

ent d. substituierung d. S mit O ruft toxische reaktion hervor



para-nitrophenol im Urin (sofern menschl. überlebt)
MAK: 0,1 mg/cm³ Luft

Dichlorvos (DDVP)



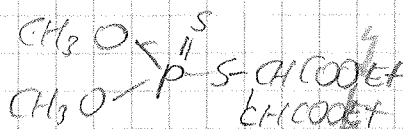
diethyl-dichlor-vinyl phosphat

MAK: 70 mg/kg

MAK: 1 mg/cm³ Luft

stoffwechselbar durch spaltung d. ester bonds
verwendung TUS, VANDAL

Molathion w/ Bernsteinäurerest



LD₅₀: 1 g/kg
MAK: 15 mg/cm³

weniger toxisch; da wasserlöslich
eine hohe ohnlichkeit d. ester spaltung hat → rasche abbaubarkeit

offizin ist Acetylcholinesterasehemmer

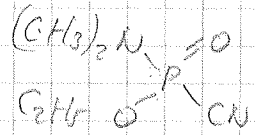
andere: Dimethoat
Dimethion

24/6/89

TOX

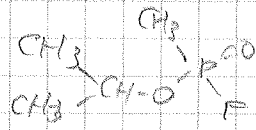
WLSICK

(65)



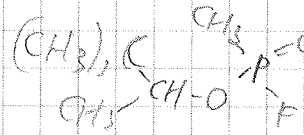
Tobac

LD₅₀ [mg/kg] WS
φ. 26



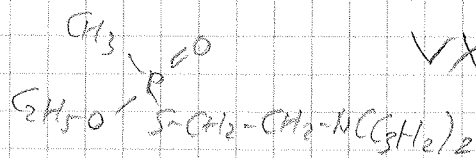
Sorin

φ. 1



Somon

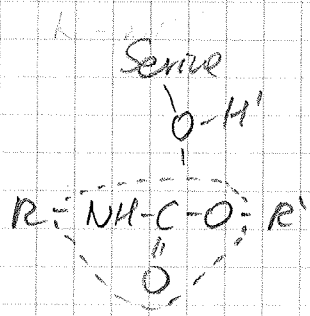
φ. 2



VX

φ. 2

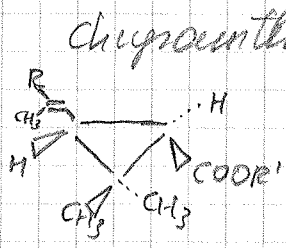
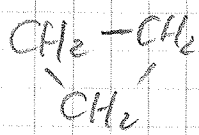
Carbophosphor ester : weniger toxisch als Proteine



angreift als nucleophile substituiertes Kohlen auf das Serin des Ache-Enzyms

Pyrethrine - Chrysanthemum-arten, aus Afrika - blütenkopf als nützler (30t/a Jahresprod.)

geringe Stabilität aufgrund O₂ d. Luft
da natürl. insektizid



Chrysanthemumcarbonsäure - Derivat des Cyclopropans
mit verschiedenen isomeren Variationen

synthet. pyrethrine (pyrethroide) als industrieller Ersatz

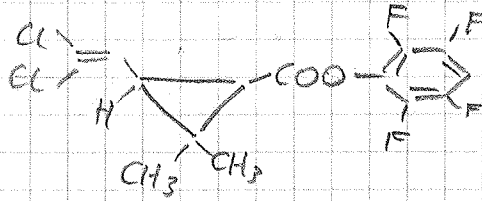
66

KISSER

TOX

1/7/99

Transfluthrin (pyrethroid) geringe Toxizität für Mammalia & aves



LD₅₀: 100 - 1000 µg/kg

insbesondere gut wirksam für Siphonopoda

ad 4 & 5 Sedativgifte:

Sucht = spez. Form des Arzneimittelmissbrauchs einer Droge of mediz. Indikation in unnötig hohen Konzentrationen

→ drugabhängiger charakt. d. physischen & psychischen Zustand

- 1) psychische Abhängigkeit;
- 2) physische Abhängigkeit;
- 3) Toleranz (Tendenz zur Dosissteigerung);

ad 1) drogen / zwang einer wiederholten Einnahme i. d. beschaffungskriminalität zur Erreichung d. euforischen Zustands; teilw. noch verforcht

ad 2) entzugsscheinungen u/ abscheu
→ m. l. longheit, erbrechen, lebensbedrohliche Kreislaufstörungen (→ m. h. alkohol, CNS-Farmaka, barbiturat suchst)
teilw. noch verforcht.
rezeptor gesteuerte Prozesse d/ noch ausfall der Droge u/ sofort kompensiert werden

ad 3) gewöhnung beruhend auf verdrängten metabol. Inaktivierung (m. h. ox. d. d. amierung) rezeptor unempfindlichkeit bei wiederholter Verabreichung (durch den rezeptor mod. peripheren Proz. -änderungen)

1/7/99

TOX

WISSE (67)

~130 Substanzen im Drogengesetz
verboten

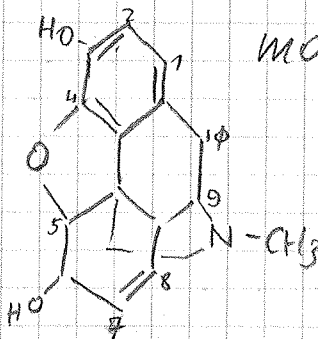
Klassen von Substanzen

Klasse	Abhängigkeit		Toleranz steigerung	Bsp.
	psychisch	physisch		
1) Morphin Typ (Opiom)	+++	+++	+++	Morphin, Heroin, Methadon
2) alk- Typ	+ / +++	+ / +++	++	EtOH, Barbiturinderivate
3) kok- Typ	+++	-	(+)	Cocain
4) amfetamin Typ	+ / ++	(+)	+ / +++	extasy,
5) cannabin Typ	+ / +++	-	(+)	hanf, Cannabis, marihuana
6) halluzinogen Typ	+ / ++	-	++ / +++	LSD, meskolin

ad 1) Opiomalkaloide: der getrockn. Korpelrost
popavum somniferum - v. Indien, persien
herbei - als rohdware

hauptwirkstoff: morphinanteil 10%?
norlopin
bambakolin
codein 75%

LD50: 2-3g (10g + 40g Drogen f. normalbürger)



morphin - farblos; SP - 230°C
stark bitter, basisch (tertiäres N)
→ nicht analgetisch

subkutane injektion → schnell
anästhetisch → starke physische,
psychische abhängigkeit. ni/gi.
toleranzsteigerung / evtl. LD!
suchtger bei 9/Tag

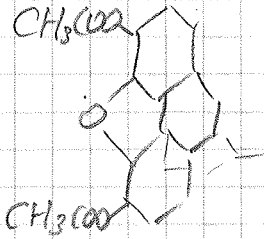
exkretion als glucuronid -

⑥ KISSEK

TOX

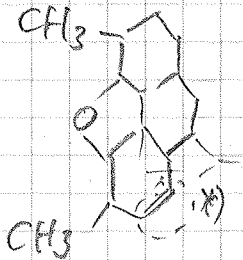
1/7/89

Heroin - diacetyl morfin CH_3COO statt OH
als funktionelle Gruppe
- höher schmelzstabilisiert als morfin
faktor 6? da CH_3 -lipidlöslicher



Wirder suchtauslösend als morfin
aufwendige geschwulst - operativ injiziert
leicht aus morfin zu synthetisieren

Codein - methyl-ether d. morfins
weniger toxisch, reflexdämpfend
daher in lyslen offen



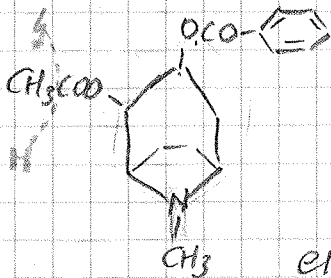
gibt auch f. dihydro-codein (*)
hydrat doppelbolg

002) alk-tyr

LD
steht aber u/ auf suchgiftliste

003) wks-tyr:

cocainhydr. $\phi T \pm 1\%$ an
alkaloid (cocain)



basisch als hydrochlorid, zlu polar
als kausubstanz mit auch (basisch)
vermengt \rightarrow verzögert cocain-
abgabe

erschumpfen bis injektion \rightarrow
genügl. - körperl. verfall

früher als lokal anästhetikum angewandt

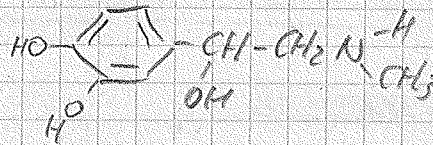
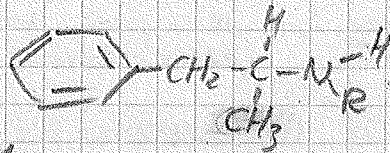
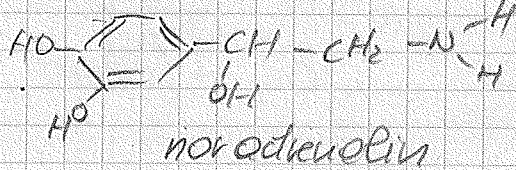
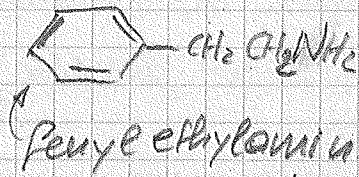
LD - zopfing (subcutan)

LD 1g bei oraler aufnahme (dud. seine
polarität)

melobolimus: abspaltg d. methylgruppe zum
benzoylcecpin zum HCOO -

ad 4 aufetamin typ

wirkungsmechanismus:
periphere freisetzung des
noradrenalin (neurotransmitter)



aufetamin: R=H

methamfetamin: R=CH₃

wirkung: gelegentl. aufnahme - beseitigt müdigkeit
»mittelstärker«, arbeitstun, selbstvertrauen

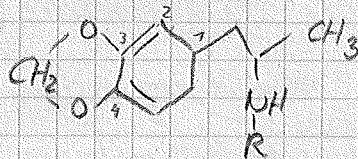


gefahr: nicht erborner körpereigene Wirkung
- greifen → doping → Tod
herabsetzen d. hunger (apetitrunder) i. c. Prejudiz
starke dopaminsteigerung → bis 1/2 galle 2-3h
entspricht multipler LD

prejudiz

LD: 5-20mg f. normalverbraucher

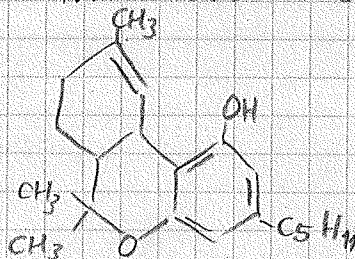
Desoxyerdrogen aufbau des aufetamins methylaufetamin
derivate: extasy (methylen-dioxi-derivat)



R=H: 3-4 methylen-dioxi-
aufetamin (MDA)
R=CH₃: 3-4 methylen-dioxi-
N-methyl-aufet. (MDMA)

ad 5 cannabis typ: ind. hauf (cannabis sativa,
cannabis indica)

hauf d. blütenstand = handwerk d. islam
marihuana = getrockn. reihenechte blütenblätter
m/ tabak gemischt als rauchware
im islam sogar kodifiziert (*mexikanisch)



die psychoactive substanz
5% THC bei guten hashpipen

5-10mg - relativ rausch,
haluzinativ, bei gutem
erinnerungsvermögen??
(coll-rauch laut entweitung nach)
tetrahydrocannabinol (THC) ist N-frei, daher u/ basisch

70

KWIER

TOX

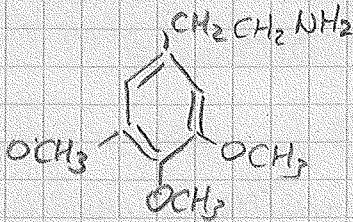
1/7/99

LD 30 mg/kg intravenös
LD 100 mg/kg oral

als N-lone Substanz m/ intravenösen
Eigenschaften
im Körper zu Carboxyl metabolisiert
 $CH_3 \rightarrow COOH$

@d 6 haluzinopener Typ: Derivate der
Phenyl-ethyl-amine

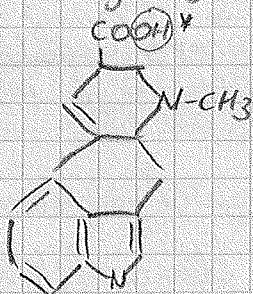
Mescalitin



oral aufgenommen erzeugt
starke Visionen bei vollem
Bewusstsein!

Mescalitin kommt in den mexikan.
Kaktusarten vor

LSD (Lyserg-säure-diethylamid)



in Mutterkorn (Ophioleide) vorkommend
besonders erregende Wirkung auf
Gefäße und auf CTonus, + veränderte
Reizempfindung

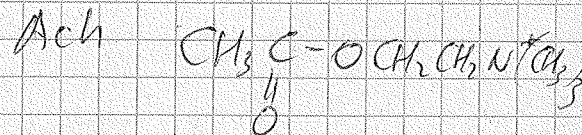
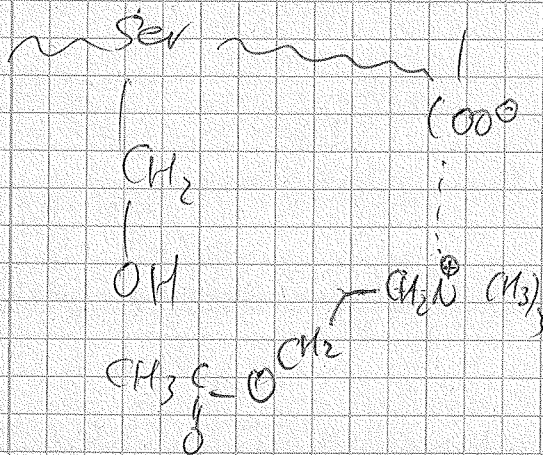
(* $CO-N(C_2H_5)_2 = LSD$ ersetzt
COOH

Lysergsäure

LSD - rausch-ähnliche Analogie
zu Schizophrenie (Wittfohrer-Paradigma im
sehr
-test)

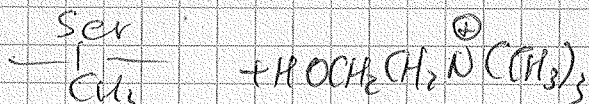
tox. Wirkung 20-100 µg wirken symptomatisch
bemerkt

LD unbekannt (Tötung selbstversuche wurden
ohne Überleben)



Ach greift aus seine an, überkopf acetyliert aus seine hand das doppelte wird abgespalten

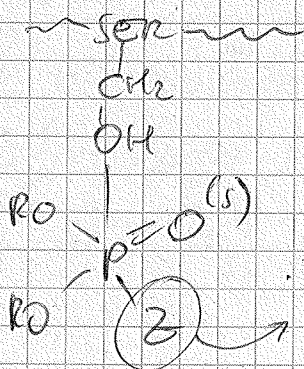
regeneration des Ach



halbzeit dieser 1ms! spaltung

Wirkungsmechanismen d. P-säure ester (etc.)

ACh-blockade: aktive Zentrum d. Enzyms (Ser) wird m/ P-säure ester blockiert



ie. nucleophile Angriff d. O_P an d. P-atom

abgangsgruppe: fosforylierter Ser-rest

halbzeit d. Verbindung 1E⁸ tage!

d.h. ACh-aminidierung, inspalt → blockade d. neuen reizleitung elite zueinander d. dazwischen (schwerer höher, unger, dorn)

therapeutisch man nehmen: zind. per nucleophile angriff i. d. laufe dieser P-rest ab-zuspielen dazwischen erd verhalten des pyridin-oxim

