

Teubner Studienbücher

Chemie

Aurich/Rinze: **Chemisches Praktikum für Mediziner**

2. Aufl. 240 Seiten. DM 28,80 / ÖS 225,- / SFr 28,80

Breitmaier: **Vom NMR-Spektrum zur Strukturformel organischer Verbindungen**

Ein kurzes Praktikum der NMR-Spektroskopie

2. Aufl. 261 Seiten. DM 39,80 / ÖS 311,- / SFr 39,80

Ebert: **Biopolymere**

543 Seiten. DM 59,80 / ÖS 467,- / SFr 59,80

Elschenbroich/Salzer: **Organometallchemie**

Eine kurze Einführung. 3. Aufl. 562 Seiten. DM 46,- / ÖS 359,- / SFr 46,-

Engelke: **Aufbau der Moleküle**

Eine Einführung. 2. Aufl. 339 Seiten. DM 44,- / ÖS 343,- / SFr 44,-

Fellenberg: **Chemie der Umweltbelastung**

2. Aufl. 265 Seiten. DM 32,- / ÖS 250,- / SFr 32,-

Fuhrmann: **Allgemeine Toxikologie**

201 Seiten. DM 26,80 / ÖS 209,- / SFr 26,80

Hauptmann: **Reaktion und Mechanismus in der organischen Chemie**

227 Seiten. DM 28,80 / ÖS 225,- / SFr 28,80

Hennig/Rehorek: **Photochemische und photokatalytische Reaktionen von Koordinationsverbindungen**

164 Seiten. DM 24,80 / ÖS 194,- / SFr 24,80

Kaim/Schwederski: **Bioanorganische Chemie**

zur Funktion chemischer Elemente in Lebensprozessen

462 Seiten. DM 44,80 / ÖS 350,- / SFr 44,80

Kunz: **Molecular Modelling für Anwender**

Anwendung von Kraftfeld- und MO-Methoden in der organischen Chemie

243 Seiten. DM 29,80 / ÖS 233,- / SFr 29,80

Levine/Bernstein: **Molekulare Reaktionsdynamik**

607 Seiten. DM 59,80 / ÖS 467,- / SFr 59,80

Müller: **Anorganische Strukturchemie**

2. Aufl. 318 Seiten. DM 36,- / ÖS 281,- / SFr 36,-

Primas/Müller-Herold: **Elementare Quantenchemie**

2. Aufl. 398 Seiten. DM 39,- / ÖS 304,- / SFr 39,-

Vögtle: **Cyclophan-Chemie**. Synthesen, Strukturen, Reaktionen
Einführung und Überblick

595 Seiten. DM 48,- / ÖS 375,- / SFr 48,-

Vögtle: **Reizvolle Moleküle der Organischen Chemie**

402 Seiten. DM 39,80 / ÖS 311,- / SFr 39,80

Vögtle: **Supramolekulare Chemie**. Eine Einführung

2. Aufl. 580 Seiten. DM 49,80 / ÖS 389,- / SFr 49,80

Preisänderungen vorbehalten.



B. G. Teubner Stuttgart

Teubner Studienbücher Chemie

G. F. Fuhrmann
Allgemeine Toxikologie
für Chemiker

Teubner Studienbücher Chemie

Herausgegeben von

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Elschenbroich, Marburg

Prof. Dr. rer. nat. Friedrich Hensel, Marburg

Prof. Dr. phil. Henning Hopf, Braunschweig

Die Studienbücher der Reihe Chemie sollen in Form einzelner Bausteine grundlegende und weiterführende Themen aus allen Gebieten der Chemie umfassen. Sie streben nicht die Breite eines Lehrbuchs oder einer umfangreichen Monographie an, sondern sollen den Studenten der Chemie – aber auch den bereits im Berufsleben stehenden Chemiker – kompetent in aktuelle und sich in rascher Entwicklung befindende Gebiete der Chemie einführen. Die Bücher sind zum Gebrauch neben der Vorlesung, aber auch – da sie häufig auf Vorlesungsmanuskripten beruhen – anstelle von Vorlesungen geeignet. Es wird angestrebt, im Laufe der Zeit alle Bereiche der Chemie in derartigen Lehrbüchern vorzustellen. Die Reihe richtet sich auch an Studenten anderer Naturwissenschaften, die an einer exemplarischen Darstellung der Chemie interessiert sind.

Allgemeine Toxikologie für Chemiker

Einführung in die Theoretische Toxikologie

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



B. G. Teubner Stuttgart 1994

Professor Dr. med. Günter Fred Fuhrmann

Geboren 1932 in Schackensleben. Studium der Medizin in München, Promotion 1960 über Zellelektrophorese. Von 1961 bis 1963 wiss. Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Biochemie, München, Prof. A. Butenandt. Von 1963 bis 1965 Wiss. Assistent am II. Physiologischen Institut der Universität des Saarlandes, Prof. H. Passow. Von 1965 bis 1968 Visiting Assistant Professor in the Department of Radiation Biology and Atomic Energy Project, The University of Rochester, USA, Prof. A. Rothstein. Von 1968 bis 1977 Oberassistent am Pharmakologischen Institut der Universität Bern, Schweiz, Prof. W. Wilbrandt. 1972 Venia Docendi für Pharmakologie. Seit 1977 Professor für Pharmakologie und Toxikologie der Philipps-Universität Marburg, 1979 Professor für Molekulare Pharmakologie des Membrantransports.

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Fuhrmann, Günter Fred:

Allgemeine Toxikologie für Chemiker : Einführung in die Theoretische Toxikologie / von Günter Fred Fuhrmann.

Stuttgart : Teubner, 1994

(Teubner Studienbücher : Chemie)

ISBN 978-3-519-03520-6

ISBN 978-3-322-94725-3 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-322-94725-3

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt besonders für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

© B. G. Teubner Stuttgart 1994

Herstellung: Druckhaus Beltz, Hemsbach/Bergstraße

Vorwort

Dieses Buch ist hervorgegangen aus einer zweistündigen Vorlesung über Toxikologie, die am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg seit 1980 gehalten wird. Es ist das Anliegen dieser kurzgefaßten Einführung in die Allgemeine Toxikologie, dem Chemiker eine Vorstellung zu geben, wie toxische Substanzen auf den menschlichen Körper einwirken können.

Dabei spielt die Natur der körpereigenen Aufnahme­flächen wie Haut, Lungen, Verdauungs- und Darmtrakt, sowie ganz allgemein der Aufbau der Zellmembranen eine bedeutende Rolle. Durch die Einteilung des Menschen in verschiedene Kompartimente können die Bewegungen von toxischen Substanzen in dem offenen dynamischen System des menschlichen Körpers auch mathematisch nachvollzogen werden, wobei die Metabolisierung, Bindung und Ausscheidung des Stoffes von Bedeutung sind. Es wird Wert darauf gelegt, dem Nichtmediziner die wichtigsten Prinzipien der Toxikologie auch ohne eingehende anatomische und physiologische Grundkenntnisse nahezubringen.

Weiterhin sollen insbesondere Chemiker, die sich primär mit der Synthese und der Anwendung von chemischen Substanzen befassen, über die allgemeinen Gesundheitsaspekte sowie über die Elemente der Bewertung der Gesundheitsgefährlichkeit informiert werden.

Für Hinweise und Anregungen während der Abfassung des Manuskripts danke ich sehr herzlich den Herren Priv. Doz. Dr. Wolfgang Legrum, Dr. Hans-Jörg Martin, Priv. Doz. Dr. Eckhard Müller und Professor Dr. Karl Joachim Netter. Herrn Dr. Legrum verdanke ich außerdem viele Anregungen bei der Bildgestaltung. Meinem Sohn Jens Christian, stud. chem., danke ich für das erste Korrekturlesen und für viele gute Tips aus der Sicht des Studenten. Außerdem hat er mir beim Ausarbeiten der Abbildungen geholfen. Beim Erstellen des Stichwortverzeichnis ist mir Herr Dr. Martin eine große Hilfe gewesen.

Marburg, November 1993

Günter Fred Fuhrmann

Inhalthaltsverzeichnis

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

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

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