

# Toxikologie

Toxikologie ist die Lehre von schädlichen Wirkungen von Substanzen oder Umweltfaktoren auf Lebewesen. Das Wort „Toxikologie“ setzt sich zusammen aus **toxikon** (Pfeilgift) und **logos** (Lehre).

## Teilgebiete:

- Arzneimitteltoxikologie
- Gewerbetoxikologie
- Klinische Toxikologie
- Forensische Toxikologie
- Kosmetische Toxikologie
- **Umwelttoxikologie**
- **Lebensmitteltoxikologie**

Wichtige Begriffe sind hierbei die **Toxikokinetik** (Antwort des Körpers auf den Schadstoff) und **Toxikodynamik** (Wirkung eines Schadstoffes auf den Körper). Die Aussage „**Dosis venenum facit**“ wurde von Paracelsus geprägt. Die Dosis macht das Gift. Natürliche Gifte sind unter anderem:

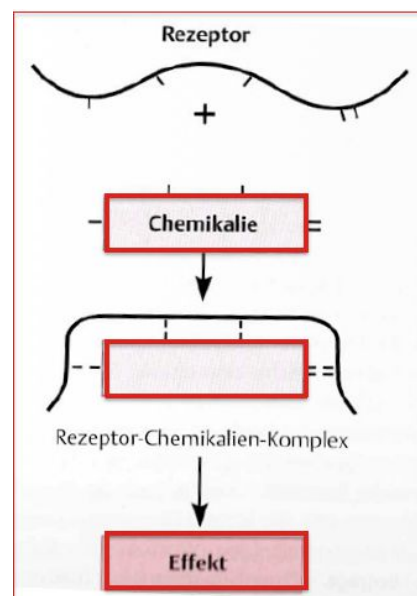
Botulinustoxin A	0,00003 µg / kg
Ricin	0,02 µg / kg
Nicotin	6500 – 13000 µg / kg

## Die molekulare Grundlage der Wirkung eines Stoffes

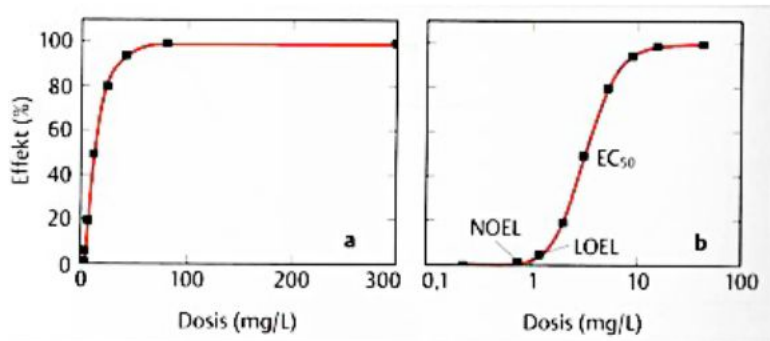
- ➔ Der toxische Effekt beruht auf der Wechselwirkung mit einem **Rezeptor**
- ➔ Die Konzentration des Stoffes am Rezeptor ist proportional zur **aufgenommenen Dosis**
- ➔ Das **Ausmaß der toxischen Wirkung** ist proportional zur Konzentration des Stoffes am Rezeptor

## Wichtige Begriffe:

Intoxikation	Giftaufnahme, klinisch manifeste Vergiftung
Akute Toxizität	Einmalige Verabreichung hoher Dosis; Auftreten der Symptome kurz nach Einnahme
Chronische Toxizität	Multiple Verabreichung nichtletaler Dosen
Konzentrationsgift	<b>Reversible</b> Bindung an Rezeptor (Van-der-Waals, H-Brücken-Bindung); nach Ausscheidung: keine Wirkung mehr
Summationsgift	<b>Irreversible</b> Bindung (kovalente Bindung); Wirkung bleibt auch nach Ausscheidung bestehen
Exposition	Gifteinwirkung aus Umwelt
Xenobiotikum	Stoff, der im Organismus nicht vorkommt; dem Leben fremder Stoff



**Umweltchemikalien** sind Stoffe, die mit zunehmender Dosis zu reversiblen, irreversiblen und schließlich letalen Schäden führen.



NOEL: no observed effect level

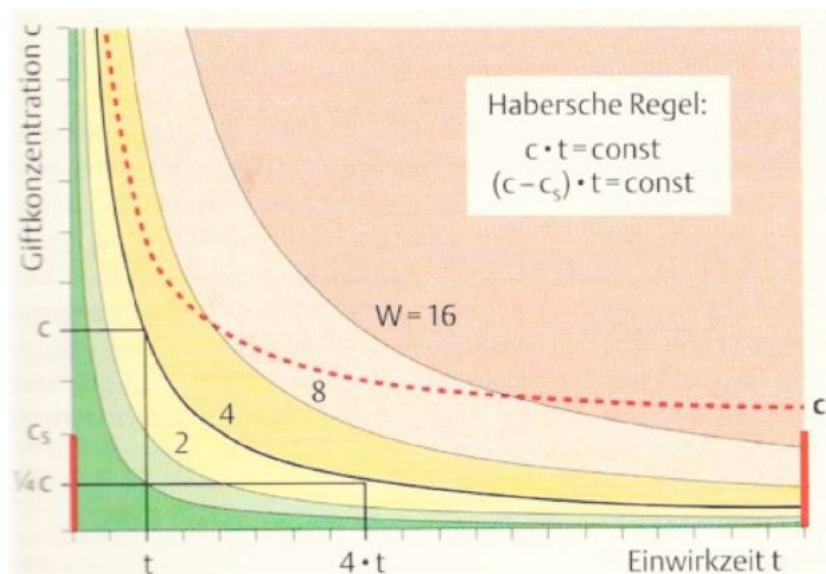
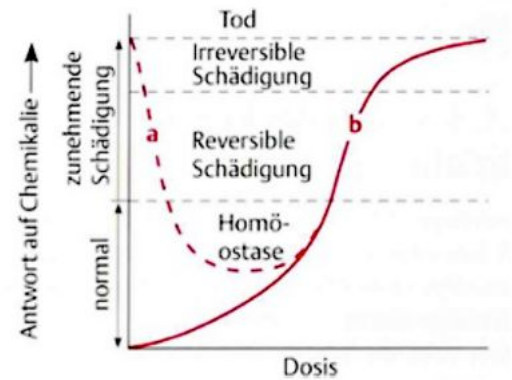
LOEL: lowest observed effect level

EC<sub>50</sub>: Konzentration, die zur habmaximalen Wirkung führt

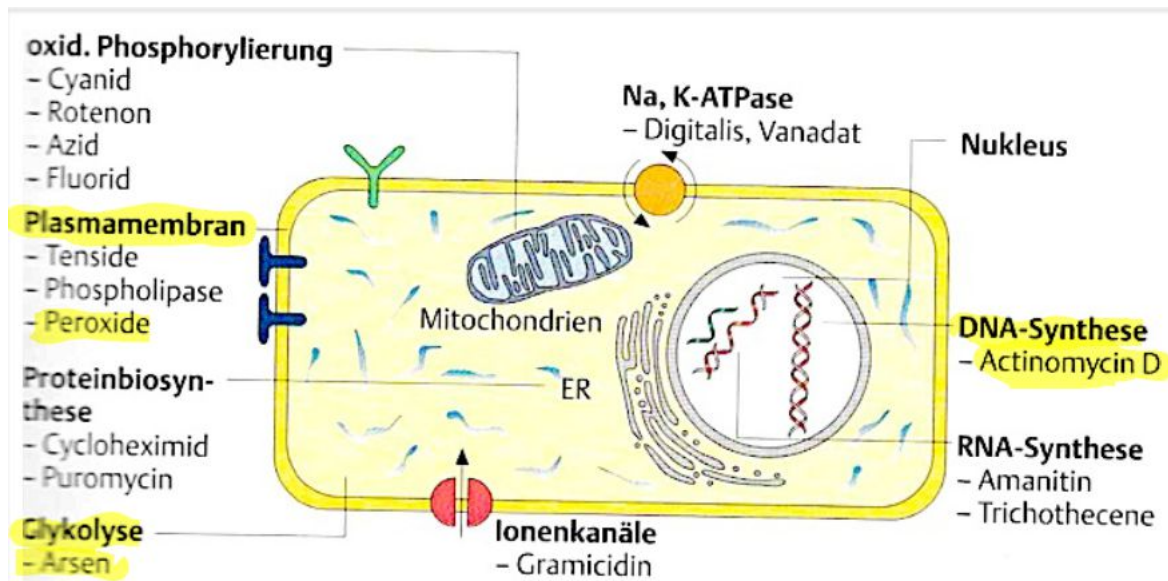
**Essentielle Stoffe** dienen der Aufrechterhaltung der *Homöostase* (Aufrechterhaltung des inneren Gleichgewichts) in einem bestimmten Konzentrationsbereich. Beispiele sind hierbei **Vitamin A** und **Kupfer**.

### Die Haber'sche Regel

Diese Regel beschreibt die Beziehung der Konzentration eines Giftstoffes und der Einwirkzeit. Sie ist jedoch nur bei Summationsgiften anwendbar.



## Angriffspunkte toxischer Stoffe



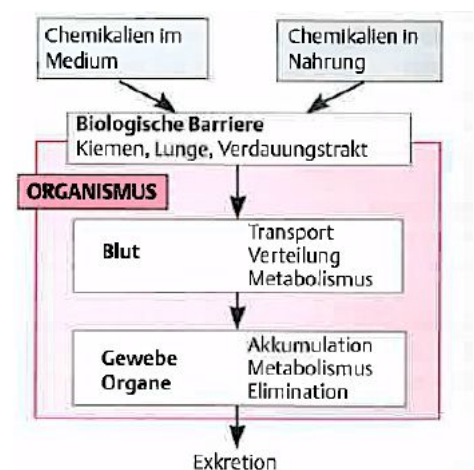
## Organtoxizitäten – wichtige Begriffe

Hepatotoxisch	Leber
Immunotoxisch	Immunsystem
Kardiotoxisch	Herz
Myelotoxisch	Knochenmark
Ototoxisch	Innenohr
Nephrotoxisch	Niere
Neurotoxisch	Nerven
Pulmotoxisch	Lunge

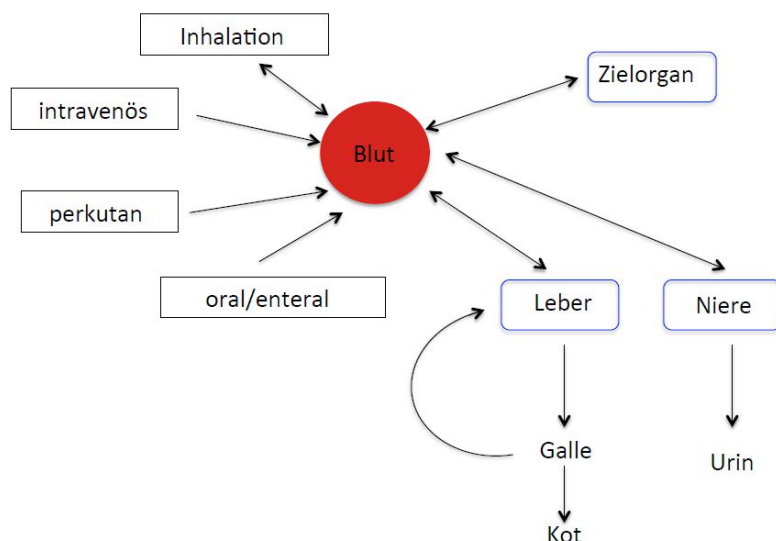
## Toxikokinetik – Was macht der Körper mit dem Gift?

Die Toxikokinetik befasst sich mit der zeitlichen Änderung der Konzentration des Schadstoffes im Organismus.

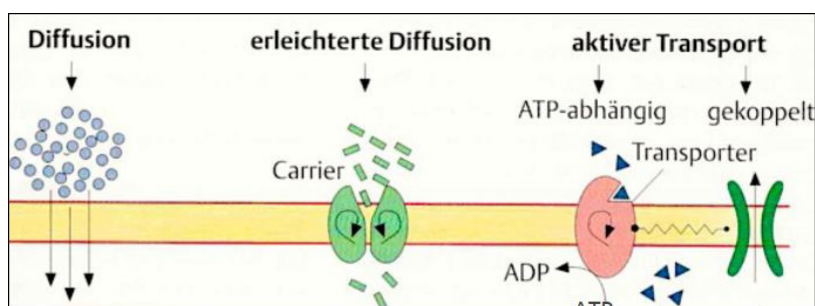
### Die LADME-Regel



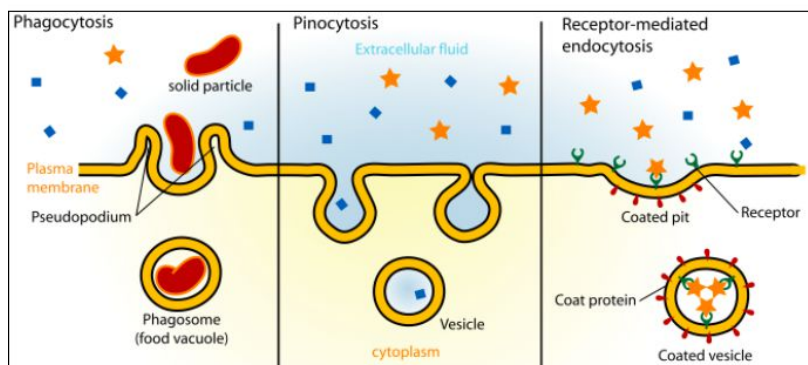
## 1. Die Aufnahme



Der Schadstoff gelangt zuerst zu der Zellmembran, welcher sowohl als **Barriere** als auch als **Zielort** für die Fremdstoffeinwirkung fungiert. Das Toxikon passiert die Membran mithilfe von Diffusion, Osmose oder aktiven Transport.

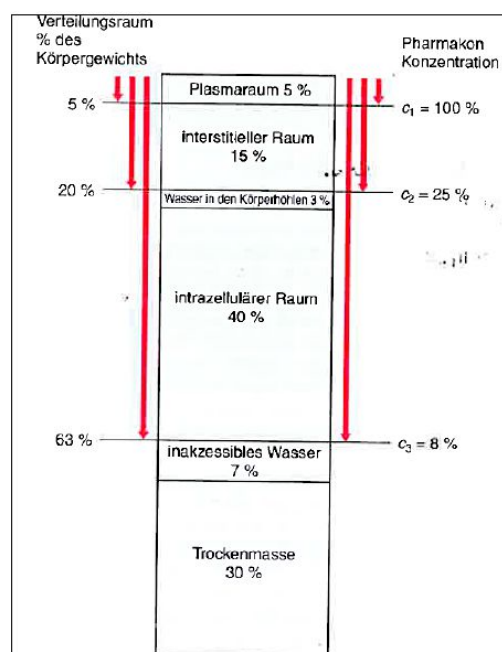


Nicht alle Moleküle werden durch passive Diffusion durch die Membran gelassen. Lediglich **hydrophobe** Moleküle ( $O_2$ ,  $N_2$ , Benzol,  $CO_2$ ) und **kleine, ungeladene, polare** Moleküle ( $H_2O$ , Harnstoff) können passieren. Große, ungeladene Moleküle (Glucose) und Ionen können nicht durch die Membran. Je kleiner, ungeladener und lipophiler ein Molekül ist, desto leichter kommt es durch die Zellwand.



## 2. Die Verteilung

Die Verteilung des Toxikons kann im **intravasalen Raum** (in Blut- und Lymphgefäßen), im **interstitiellen Raum** (im Zwischengewebe) oder im **interzellulären Raum** (in der Zelle) erfolgen. Wichtige Determinanten sind hierbei die **physiko-chemischen Eigenschaften** des Giftes, die **Durchblutung** der Gewebe und Organe und die **Art der Kapillarisation**.



### 3. Die Metabolisierung – Biotransformation

In diesem Schritt werden nicht ausscheidbare Stoffe in der **Leber** enzymatisch in ausscheidbare Stoffe umgewandelt (= **Transformation**). Es kommt zu einer Erhöhung der Polarität der Substanzen, was wiederum eine höhere Ausscheidbarkeit zur Folge hat. Unterschieden werden:

- ➔ Phase 1 Reaktionen (Funktionalisierungsreaktion)
- ➔ Phase 2 Reaktionen (Konjugationsreaktion)
- ➔ Phase 3 Reaktionen (Transportvorgänge)

**Phase 1:** Diese Reaktion umfasst das Einbringen einer **polaren Gruppe** mithilfe von Oxidation, Reduktion und Hydrolyse. Ein wichtiges Enzym ist hierbei **Cytochrom P450**.

*Oxidation:* in Mikrosomen (Peroxidasen), Mitochondrien (Monoaminoxidase), Leber (Alkoholdehydrogenase)

*Reduktion:* in Mikrosomen (Nitroreduktase, Azoreduktase)

*Hydrolyse:* in Leber, Niere (Esterase, Amidase)

**Phase 2:** Der nun hydrophile Fremdstoff wird mit einem körpereigenen Stoff konjugiert. Ein Beispiel ist das *Acetyl-CoA*, welches mit Aminen konjugiert werden kann. Des Weiteren können unter anderem auch Methylierungen und Sulfatisierungen stattfinden.

### 4. Die Elimination

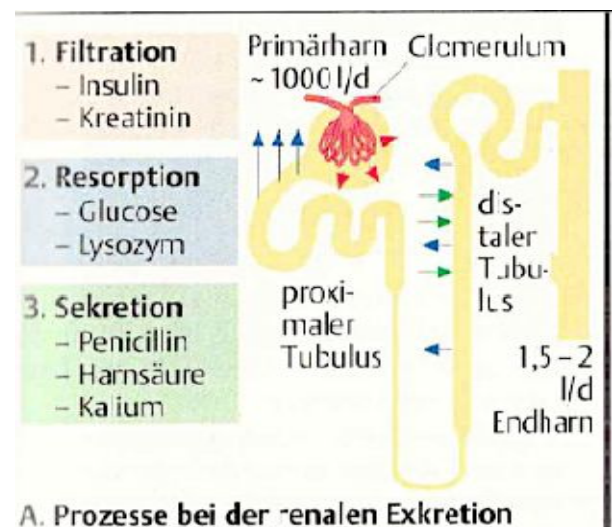
Die Ausscheidung eines Stoffes kann über vier Organe erfolgen:

- ➔ Niere
- ➔ Galle und Darm
- ➔ Haut (perkutan)
- ➔ Lunge (z.B. Ausscheidung von FCKW)

**Renale Exkretion:** Schadstoffe werden aus dem Blut gefiltert und in Niere transportiert. Über den Urin werden sie ausgeschieden (z.B. Harnstoff und Harnsäure).

**Eliminations-HWZ:** ist die **Zeitspanne**, in der die Konzentration der Substanz im Blutplasma auf die Hälfte abfällt.

**Clearance:** bezeichnet das **Plasma- oder Blutvolumen**, welches pro Zeiteinheit vollständig von der Substanz befreit ist.

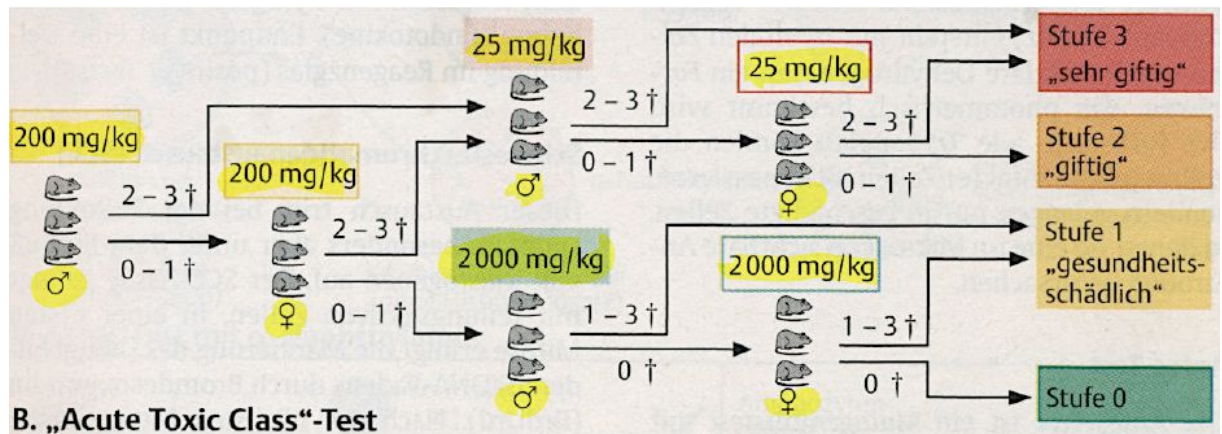




## Toxikologische Testmethoden

- ➔ In vivo (lebendig) → Tiermodell
- ➔ In vitro → Reagenzglas
  - Isolierte Organe
  - Gewebestücke
  - Zellen
  - Isolierte Zellorganellen
  - Gereinigte Proteine uvm.

### 1. Acute Toxic Class Test – Prüfung auf akute Toxizität (ATC)



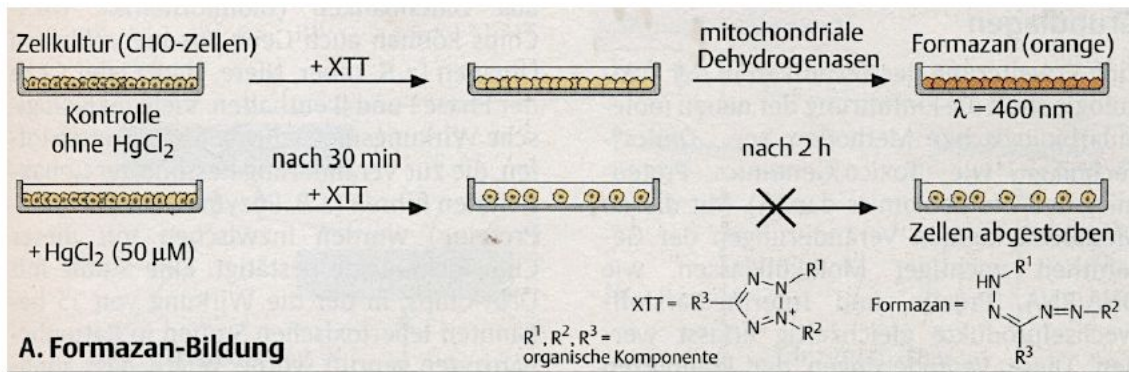
### 2. Draize-Test (Irritationstest)



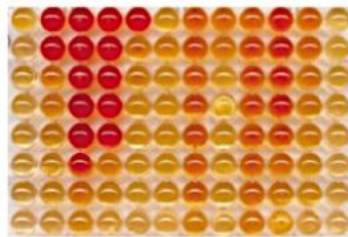
### 3. Hühnereier-Test (HET-CAM-Test)



## 4. Farbstofftests auf Zytotoxizität



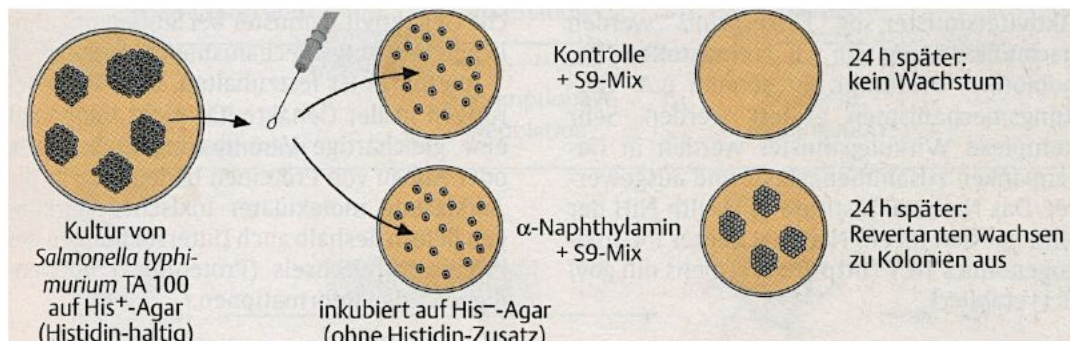
Testsubstanz:  $\text{HgCl}_2$



XTT

## 5. Ames-Test auf Mutagenität

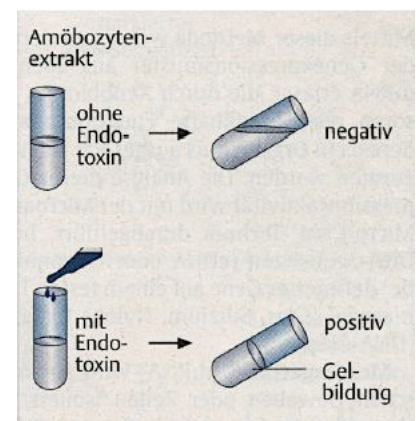
→ Testsubstanz: Alpha-Naphthylamin



## 6. Limulus-Test

→ *Limulus polyphemus* = Pfeilschwanzkrebse

Das Blut der Pfeilschwanzkrebse prüft man auf Amöbozyten und gramnegative Stäbchenbakterien, in deren Zellmembran Lipopolysaccharide (**Endotoxine**) sind. Bei positivem Test gerinnt das Blut.



## Bakterielle Toxine

### Salmonellen

Die gramnegativen Bakterien leben im Dickdarm von Geflügeltieren und Fisch und gelangen von dort in den Muskel. Zerstört werden sie ab einer Hitze von 80°C, Tiefkühlung überleben sie jedoch. Sie bilden **Endotoxine**. Besteht Verdacht auf eine Salmonellose, gilt Meldepflicht. Betroffene

Lebensmittel sind:

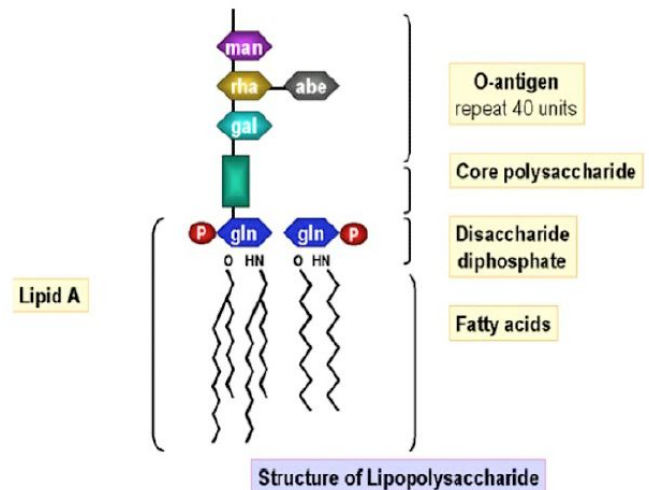
- Geflügel, Fisch
- Eier, Eitrockenpulver, Mayonnaise
- Hackfleisch, Fleischsalat
- Exotisches Gemüse

Die Hauptursachen für Salmonellenausbreitung sind:

- Belastetes Viehfutter
- Unsaubere Lebensmittelverarbeitung
- Zu warm gelagerte Lebensmittel

Symptome:

- Fieber
- Kopf – und Gliederschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall



1: Aufbau der Lipopolysaccharide (Endotoxine) der Zellmembran gramnegativer Bakterien

### Clostridium Botulinum

Clostridien sind grampositive Bakterien, welche hitzelabile Eigenschaften aufweisen (sterben bei 100°C ab). Ihr günstigstes Milieu sind proteinreiche, vakuumierte Lebensmittel. Sie kommen weltweit im Erdboden, Wasser, Schlamm und Agrarprodukten (z.B. Honig) und im Intestinaltrakt von Tieren vor.

Infektionsquellen:

- Kontaminierte, verdorbene Lebensmittel
- Konservendosen (aufgeblähte Konservendosen = Hinweis auf C.B.)
- Vakuumierte Lebensmittel

Symptome:

- Müdigkeit, Kopfschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen
- Lähmungserscheinungen: Tod durch zentrale Atemlähmung; keine Bewusstseinstörung

Behandlung:

- Antitoxin des **Pferdes** wirkt nur gegen die im Blut zirkulierenden Toxine
- HBAT
- intravenöse, intralumbale Applikation
- künstliche Beatmung



## Botulinumtoxin als Pharmakon

- Strabismus (Schielen)
- Nystagmus (Zucken der Augen)
- Dystonie, MS, Spastizität
- Migräne
- Hyperhidrose (übermäßiges Schwitzen)
- Blasenhyperaktivität
- + ästhetische Indikation

## Botulinumtoxin als Biowaffe

Allgemein:

- Stoffe können leicht verbreitet werden
- Mensch – Mensch – Übertragung ist möglich (nicht bei Botulinumtoxin)
- Hohe Mortalität
- Erzeugung von Panik in der Bevölkerung
- Hoher Behandlungsaufwand, hohe Kosten

## EHEC (enterohämorrhagische Escherichia Coli)

gram<sup>-</sup> Stäbchen

Vorkommen: Bewohner des Darms von Wiederkäuern, Wildtieren, Insekten

Infektionsquellen:

- Kontamination von Fleischwaren während der Tierschlachtung mit EHEC-haltigen Tierfaeces
- Kontamination bei der Gewinnung von Tierprodukten (Rohmilch)
- Streichelzoo (Zoonose!)
- Mensch-zu-Mensch Übertragung
- Verunreinigtes Trinkwasser
- Mit Fäkalien gedüngte Pflanzen, die als Rohkost verzehrt werden

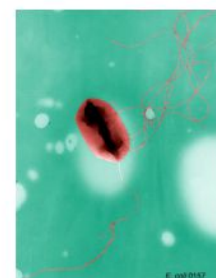
100 Keime sind  
für eine Infektion  
ausreichend!

Symptome:

- leichter Durchfall – hämorrhagischen Colitis
- schwere blutige Durchfällen mit Bauchkrämpfen
- Übelkeit, Erbrechen
- Fieber

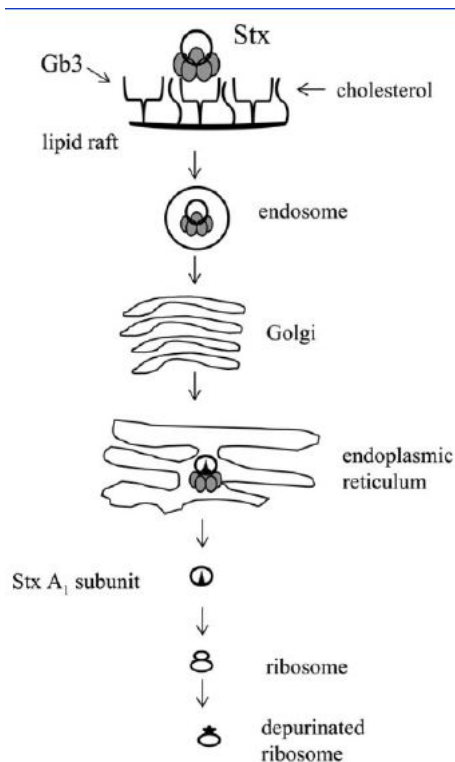
Spontanheilung nach ca. 8 Tagen

Komplikationen: **Hämolytisch-urämisches Syndrom (5-10%) HUS**  
bei Kindern < 6 J, älteren Menschen, abwehrgeschwächten Personen  
Schädigung des mikrovaskulären Nierenendothels -> Nierenversagen  
intravasale Hämolyse (fragmentierte Erythrozyten)



Enzyme im EHEC – Bakterium:

- **Intimin**: verantwortlich für **Anheftung** an Darmwand
- **Shigatoxin / Verotoxin / Kiyoshi Shiga**: eine A – Untereinheit, fünf B – Untereinheiten; ist das eigentliche Gift
- **EHEC – Hämolysin**: versorgt den Erreger mit **Eisen**



keine Kausaltherapie

Gabe von Antibiotika ist **kontraindiziert**

Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten, Dialyse (bei renaler Beteiligung)

Plasmapherese

experimentelle Therapie mit Eculizumab

**Keine Impfung!!**

Eculizumab wird unter dem Namen „Soliris“ verkauft.



## Mykotoxine

Mykotoxine sind Stoffwechselprodukte von **Schimmelpilzen**, die bei Menschen und Tieren eine toxische Wirkung zeigen. Sie sind **hitzestabil** und werden in der Lebensmittelverarbeitung meist nicht zerstört. Eine Infektion erfolgt häufig durch **verschimmelte Futtermittel**. Ein wichtiges Beispiel sind die **Aflatoxine**, welche mutagen, karzinogen und nephrotoxisch wirken.

### Aflatoxine

Eine Gattung der Aflatoxine ist der **Aspergillus**. Dieses Mykotoxin äußert sich in grün-schimmeligen Lebensmitteln (Toast, Mais, Nüsse,...). Das Aflatoxin B<sub>1</sub> ist besonders karzinogen (ab 10µg/kg/d) und verursacht Tumorstadium in Leber, Magen und Lunge. Die letale Dosis beträgt 1-10mg/kg. Es wird nach metabolischer Aktivierung in die menschliche DNA eingelagert.

### Fusarium-Toxine

Diese Toxine werden von **Fusarien** produziert, welche zur Gattung der **Schlauchpilze** gehören. Diese Pilze sind in der obersten Ackerbodenschicht ubiquitär verbreitet und befallen vor allem lebende Pflanzen (Getreide, Mais, Flechten). Arten der Fusarium-Toxine sind unter anderem **Trichothecene** (Typ A, Typ B), **Fumonisine** und **Zearalenon**.

### Mutterkorn (*Secale cornutum*)

Dieses Toxin entsteht aus der Dauermycel von **Claviceps purpurea**, dem Getreidebrandpilz. Der Befall von Getreide äußert sich in der Bildung einer Pilzmycel, welche in der Ähre ausgebildet wird. Vor allem **Roggen, Weizen, Gerste, Hafer** und **Dinkel** sind betroffen. Zum Zeitpunkt der Ernte weist die Pilzmycel die höchste Toxizität auf. Bereits ab einem Gehalt von 1% können Vergiftungserscheinungen auftreten; Vergleich: Bioroggenbrot weist einen Wert von 1,6% auf.

## Mutterkornvergiftung

Durch die Inhaltsstoffe **Ergotamin**, **Ergometrin** und **Ergokryptin** wird die Mutterkornvergiftung hervorgerufen, welche auch als **Antoniusfeuer** oder **Kribbelkrankheit** bezeichnet wird.

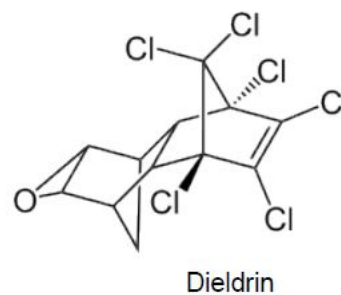
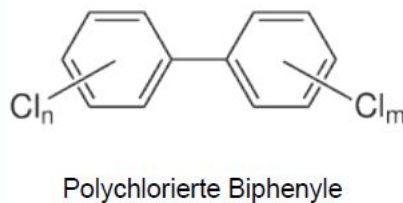
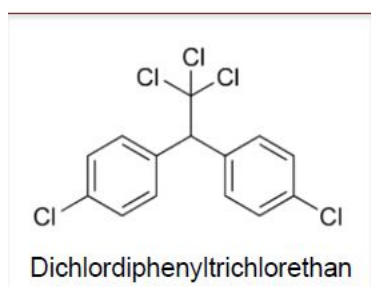
Symptome:

- Krämpfe
- Halluzinationen
- periphere Durchblutungsstörungen
- Absterben von Fingern und Zehen (**Gangrän**)
- Kreislaufversagen, Atemlähmung, Tod

Mutterkornalkaloide finden in geringen Dosen Anwendung in der Medizin:

- Orthostatische Hypotonie (Blutdruckabfall beim Aufstehen)
- Auslösung der **Wehen**
- Migräne
- Morbus Parkinson
- Blutungen in der Nachgeburtsphase

## Pestizide



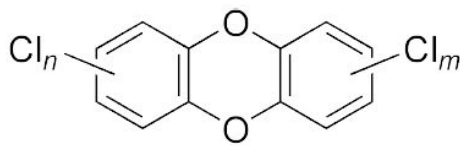
## DDT (Dichlordiphenyltrichlorethan)

DDT wurde früher als Pestizid in der Landwirtschaft und als Anti-Laus-Mittel verwendet. Aufgrund der toxischen Wirkung ist es seit 1992 in Österreich verboten. In China, Indien und Nordkorea wird es bis heute in der Landwirtschaft verwendet; ansonsten kommt es nur noch zur Bekämpfung der **Anopheles-Mücke** (Malaria-Überträger) zum Einsatz.

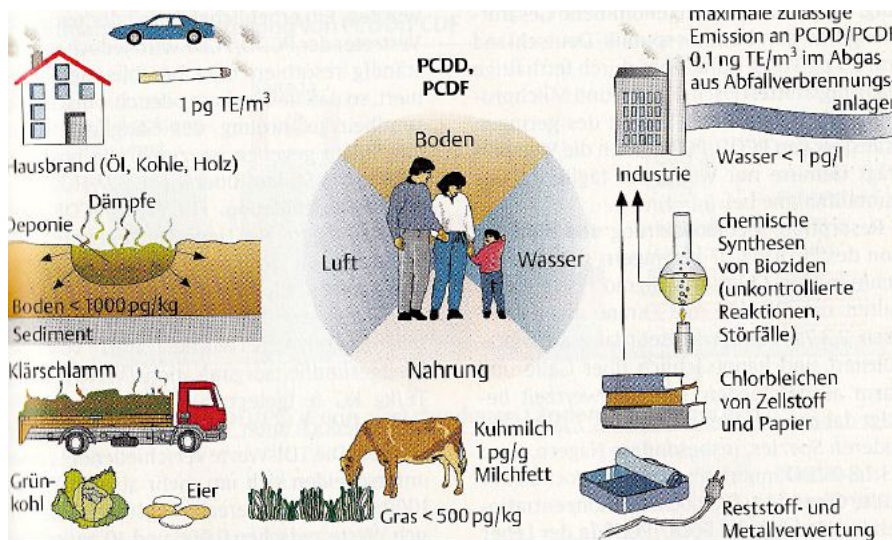
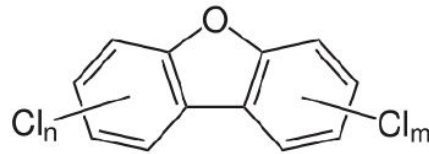
Das Pestizid wird über die Haut und den Magen-Darmtrakt resorbiert und lagert sich in **Fettgewebe** und der Muttermilch ein (HWZ: 1 Jahr). Neurotoxische Erscheinungen wie **Tremor** und **Lähmungen** treten auf. Bei Tieren sind Veränderungen vor allem bei Greifvögeln (dünnere Eierschalen) und Robben (höhere Sterblichkeit) erkennbar.

## PCDD und PCDF – Polychlorierte Dibenzodioxine

Polychlorierte Dibenzodioxine



Polychlorierte Dibenzofurane



TE =  
Toxizitätsäquivalent

## Pharmakokinetik von PCDD

Die Aufnahme erfolgt über den Magen-Darmtrakt durch den Verzehr von **Fleisch** und **Fisch**, über die Lunge durch die Einatmung von **Feinstaub** und selten auch über die Haut. PCDD heftet sich an **Lipoproteine** (v.a. in der Muttermilch) an und schädigt somit die Schilddrüse des Kindes.

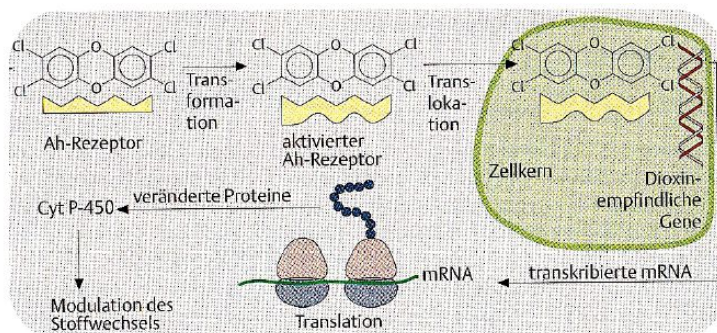
akute Toxizität	chronische Toxizität
Polyneuropathie	Chlorakne
Chlorakne	Veränderungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, Anstieg von Leberenzymen
Reizungen im Atemtrakt	
Funktionsstörungen der Schilddrüse	
Blutbildveränderungen	
Leberfunktionsstörungen	
Hypoglykämie	
Fettstoffwechselstörung	
Diarrhoe	
Störungen des Immunsystems, Störungen der Reproduktion, unspezifische Symptome: - Schwäche, Müdigkeit - Gewichtsabnahme	

MAK III/4

Die unspezifischen Symptome können auf eine Immunkrankheit namens **Wasting-Syndrom** hindeuten.



## Der Mechanismus



Bindung an den **Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR; Transkriptionsfaktor)**

Kontrolle des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung

natürlicher (endogener) Ligand : ITE (Indolylcarboxythiazolcarbonsäuremethylester)

Dioxin bindet an spezielle Sequenzen und wirkt als Promotor für den Wachstum von **Tumorzellen**.



Vietnam (1962 und 1971)



Seveso (1976)



### „Das giftigste Dioxin in Juschtschenkos Blut“

Nach Angaben des Toxikologen Abraham Brouwer hat das Dioxin TCDD zur schweren Erkrankung des ukrainischen Oppositionsführers geführt. Der Stoff ist Bestandteil des Unkrautvernichtungsmittels „Agent Orange“.

17.12.2004

- Meda (Seveso, Italien), 10. Juli 1976 12:30: Explosion im Icmesa Werk von Hoffmann-La Roche (Herstellung des Desinfektionsmittels Hexachlorophen)
- Gaswolke aus 2,4,5-Trichlorphenol, Na-2,4,5-Trichlorphenolat, 1,2,3,4-Tetrachlorphenol, Ethylenglykol, NaOH, und ca. 2 kg 2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin TCDD („Seveso-Dioxin“) entweicht
- Folgen:
  - Blätter von Bäumen und Sträuchern in der Umgebung verwelken
  - 3000 Tierkadaver werden gefunden
  - Anwohner werden angehalten, Obst und Gemüse in Gärten zu vernichten
  - Akut erkranken ca. 200 Personen an Chlorakne (viele Kinder)
  - 1800 ha Land werden auf Jahre vergiftet
- **Werksleitung äußert sich 8 Tage zum Unfall**
- Aufräumarbeiten von 1980 bis 1985
- Bevölkerung leidet noch heute, 40 Jahre nach dem Unfall, an Spätfolgen

Noch heute leidet ein Teil der Bevölkerung Sevesos unter massiven Schilddrüsenproblemen.

## Arzneimittel und Futtermittelzusatzstoffe

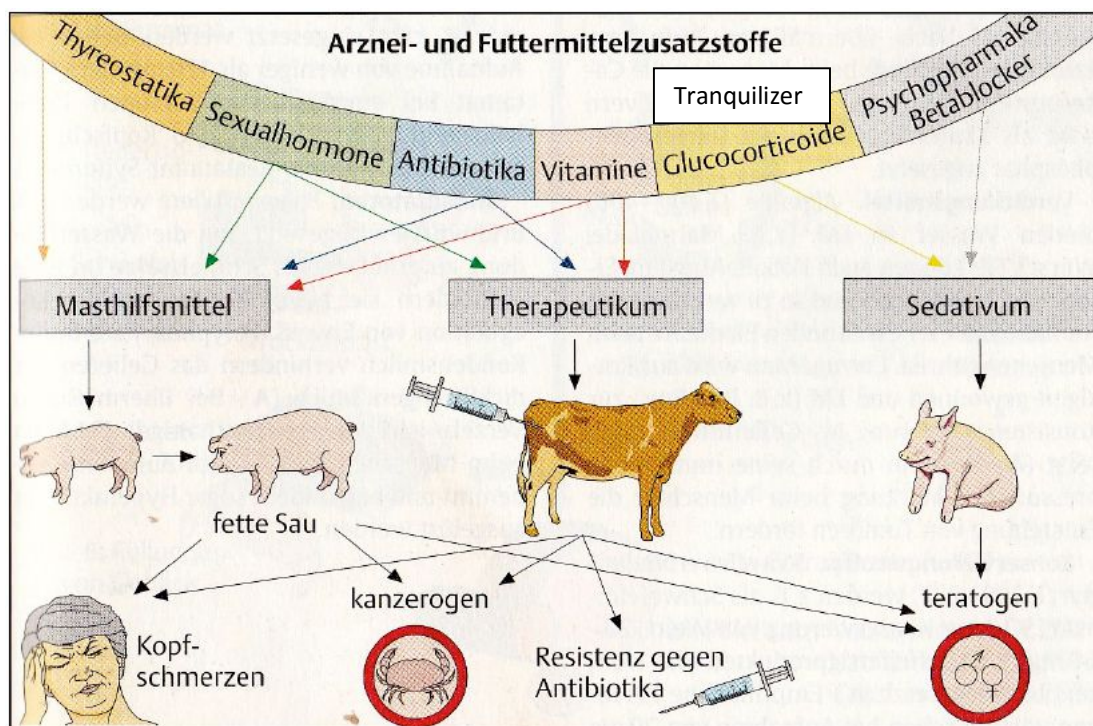
... werden therapeutisch (teilweise präventiv) und zur Mast von Tieren eingesetzt.

- ➔ Antibiotika
- ➔ Antiparasitika
- ➔ Sexualhormone (eigentlich verboten, werden trotzdem oft eingesetzt)
- ➔ Vitamine (zur Mast und Therapie)
- ➔ Schilddrüsenhormone (Mast: Muskelzuwachs)
- ➔ Nebennierenrindenhormone
- ➔ Tranquilizer (Beruhigung der Ferkel)
- ➔ Beta-Agonisten (Mast: Muskelaufbau)

### Wie ist das EU-weit geregelt? ➔ Die Kontrolle tierischer Lebensmittel

Gesunde, lebende Tiere und tierische Erzeugnisse werden im Rahmen des **NRKP** (Nationaler Rückstandskontrollplan) auf Rückstände von unerwünschten Stoffen untersucht.

- ➔ Unterbindung der illegalen Anwendung von verbotenen bzw. nicht zugelassenen Stoffen
- ➔ Kontrolle des gesetzeskonformen Einsatzes von zugelassenen Arzneimitteln
- ➔ Erfassung der Belastung mit verschiedenen Umweltkontaminanten (Pestizide, Schwermetalle, Mykotoxine, Farbstoffe, etc.)

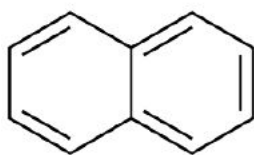


Der übermäßige Einsatz von Antibiotika als Mastmittel führte zu einer **High-level Resistenz von Campylobacter gegen Fluorchinolone**. *C. jejuni*, *C. coli* (humanpathogen) und *C. fetus* (tierpathogen) sind gramnegative Stäbchenbakterien, welche eine Infektion durch kontaminierte Lebensmittel (v.a. Hühnerfleisch) auslösen. 500 Keime reichen aus, um sich zu infizieren. Symptome: Fieber, Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen (Myalgien, Arthralgien), Müdigkeit, Diarrhoen, Abdominalschmerzen. Das Krankheitsbild ist im Normalfall selbstlimitierend, unterstützend werden Elektrolyte zugeführt. **Antibiotika** zeigen keine Wirkung mehr.

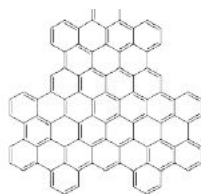


## Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK/PAH)

PAK sind Ringsysteme, die aus mindestens zwei kondensierten, anellierten (gemeinsame Kante) Aromaten bestehen.



Naphtalin



Superphenalen

+ Anthracen, Phenanthren, Pyren

Eigenschaften:

- neutrale, unpolare Feststoffe
- schlecht wasserlöslich
- gelbliche Kristalle
- fluoreszierend

## Benzpyren (Benzo[a]pyren)

besteht aus *sechs* Aromaten und weist eine toxische Wirkung auf.

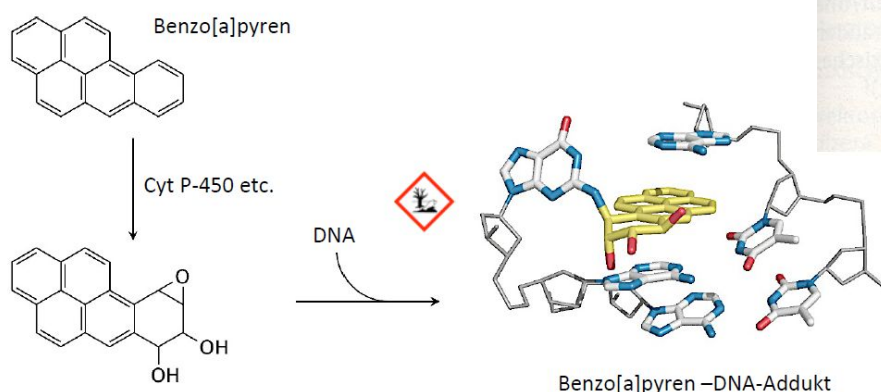
**Vorkommen:** BaP kommt in geringen Mengen in Erdöl, Erdgas und Kohle vor. Den Großteil bringen wir jedoch selbst in die Umwelt:

- Industrie (Kokerei)
- Benzin, Diesel
- Zigarettenrauch
- Innenräume: Kamin, Heizung, Ofen
- Räuchern von Fleischwaren

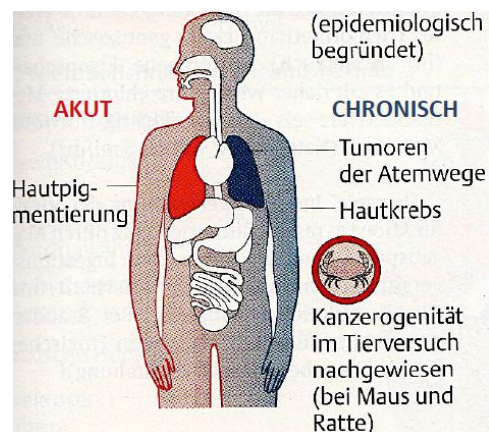
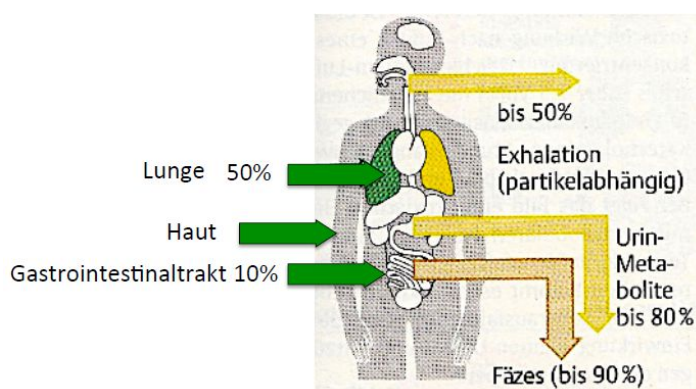
### PAK in Lebensmitteln:

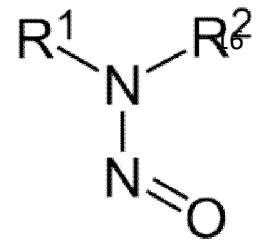
- Gemüse (20µg/kg)
- ungegrilltes Fleisch (1µg/kg)
- gegrilltes Fleisch (50µg/kg)

### Pathomechanismus



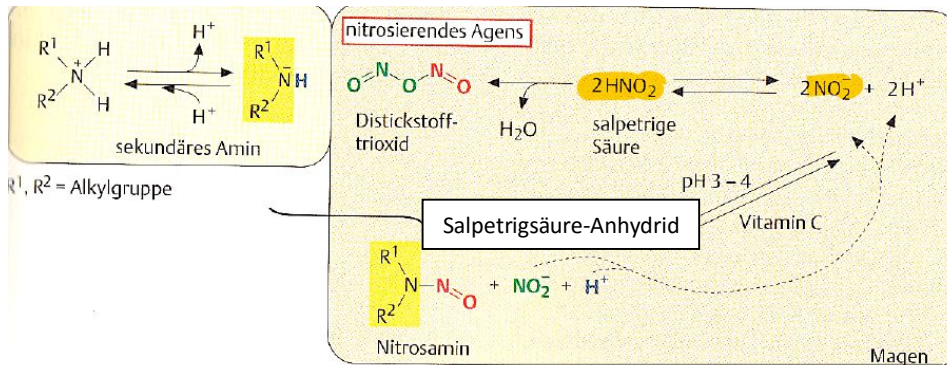
Benzyphen wird in Leber **giftig** (Gift wird in Leber aktiviert): Dies passiert mithilfe der **Cyt P450 Oxidase**, welche mit Sauerstoffen Epoxide herstellen. Nach weiteren Hydroxylierungsprozessen entsteht eine lipophile Substanz, welche aufgrund dieser Eigenschaft die Zellmembran passieren kann. Sie verbindet sich **kovalent** mit der DNA → kanzerogen, mutagen.





## Nitrosamine

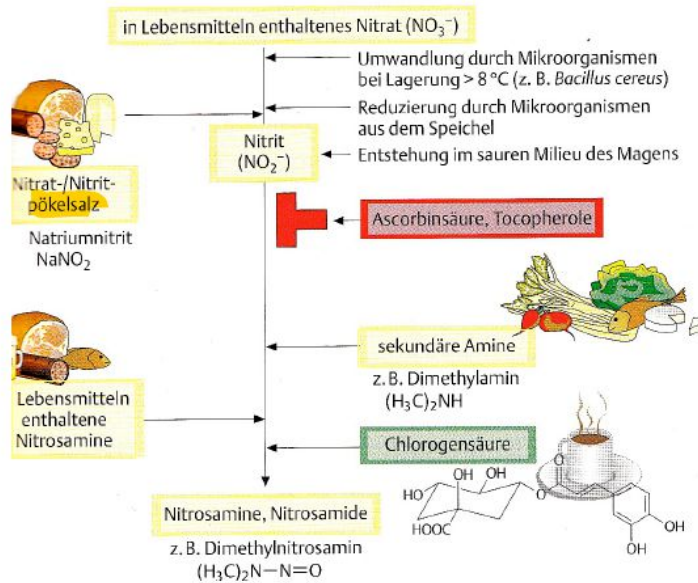
Nitrosamine wirken stark kanzerogen. Das hier abgebildete Molekül ist das Dimethylnitrosamin, das einfachste Nitrosamin.



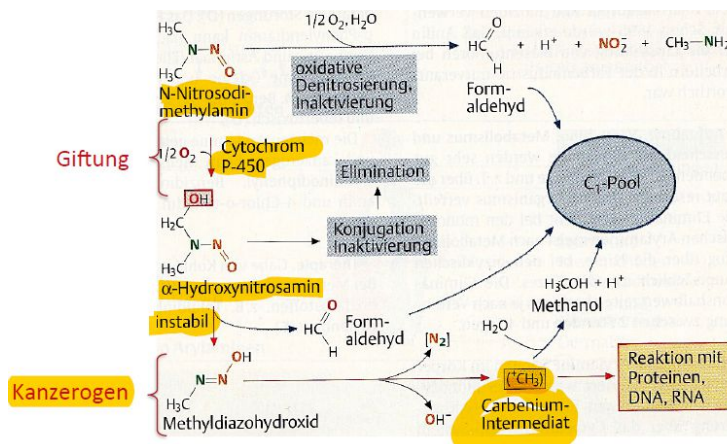
## Bildung in Lebensmitteln

- Kopfsalat (bis 7000 mg/kg)
- Spinat (bis 6000 mg/kg)
- Trinkwasser (bis 60 mg/l)
- Gurke (bis 2000 mg/l)
- Rote Beete (bis 5000 mg/l)
- Radieschen (bis 4500 mg/l)

Ascorbinsäure (Vitamin C) und Tocopherole (Vitamin E) hemmen die Bildung von Nitrosaminen. Kaffee unterstützt diese.



## Biotransformation

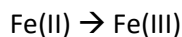


Das Carbenium-Ion wirkt kanzerogen.



## Methämoglobinbildung durch Nitrit

Nitrat wird in unserem Körper zu Nitrit umgewandelt, welches wiederum Nitrosamine bildet. Es ist jedoch auch dafür verantwortlich, dass aus Oxyhämoglobin **Methämoglobin** entsteht:



Nur das Oxyhämoglobin hat die Fähigkeit, Sauerstoff zu transportieren. Beim Erwachsenen wird dieser pathogene Schritt mithilfe der **Methämoglobinreduktase** rückgängig gemacht. Babys besitzen dieses Enzym jedoch nicht: Bei übermäßiger Nitritaufnahme erkranken sie an **Zyanose** (blaue Lippen, blaue Finger).

## Metalle

Man nimmt Metalle über nicht vermeidbare Faktoren aus der Umwelt auf. Der Mensch beeinflusst die Umwelt und somit auch die Art der Stoffe, die unserem Körper zugeführt werden.

	essentiell		toxisch	
	Pflanzen	Tiere	Pflanzen	Tiere
Blei			●	●
Cadmium			●	●
Chrom		●	●	●
Kobalt		●		
Kupfer	●	●	●	●
Mangan	●	●	●	
Molybdän	●	●		●
Nickel		●	●	
Quecksilber			●	●
Selen		●		●
Zink	●	●	●	●
Zinn		●		

## Metallothioneine

Metallothioneine sind cytosolische Proteine, welche eine charakteristische Aminosäurezusammensetzung besitzen (ein Drittel Cystein, Fehlen von Aromaten).

Vorkommen:

- eukaryotische Mikroorganismen
- höhere Pflanzen
- Tiere: Kiemen (bei Fischen)
- Menschen: in Leber, Niere, Magen-Darmtrakt

Physiologische Funktionen:

- Metalllieferanten (Kupfer, Zink)
- Entgiftung toxischer Metalle (Cd, Hg, Pb, Bi, Sn, Co, Ni)
- Schutz vor oxidativem Stress

## Induktion von Metallothionein

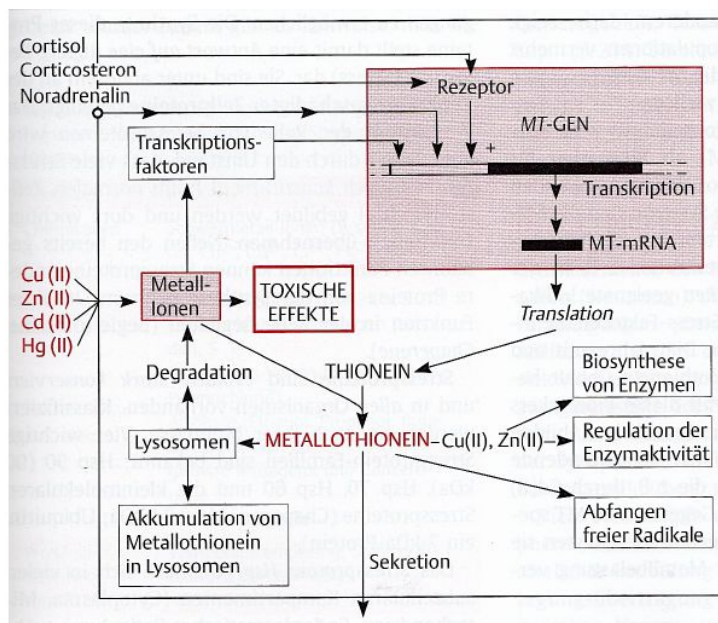


Abb. 8.15 Induktion von Metallothionein (MT) in der Leberzelle durch zweiwertige Metall-Ionen über die Expression des Metallothionein-Gens und der Bildung von Thionein. Bei Überschreiten der Komplexierungs-Kapazität treten toxische Effekte auf. Metallothionein wird in Lysosomen abgelagert. Es wird durch Metalle, aber auch durch Hormone (Cortisol etc.) induziert. Die physiologische Rolle besteht in der Biosynthese und Regulation der Enzymaktivität sowie dem Abfangen freier Radikale.

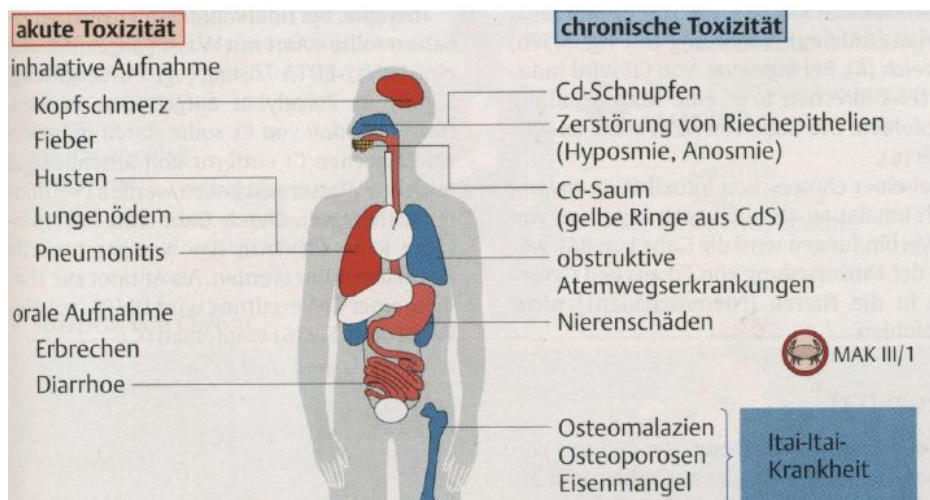
## Cadmium

Verwendungen:

- Legierungen
- Batterien
- Farbpigmente
- Chemikalien für Fotografie

Vorkommen:

- Trinkwasser
- unbelastete Luft
- Zigaretten
- Nahrung



Die Verteilung im Körper erfolgt durch die Bindung an Plasmaalbumin. Zielorgane sind **Leber** und **Nieren**. Cadmium wird mithilfe von Metallothionin im Körper gespeichert. Die biologische HWZ beträgt 10-35 Jahre.

Bei der **Itai-Itai-Krankheit** (auch „Aua-ua-Krankheit“ genannt) führen Cadmumeinlagerungen zu schweren Osteomalazien (Knochenerweichungen). Diese Krankheit trat häufig in den 50er und 60er Jahren auf. Cadmium stört vor allem den **Kalzium-** und **Vitamin D** – Stoffwechsel.

### Therapie bei Inhalation

- Frischluftzufuhr, Beatmung
- Glucocorticoide → wirken entzündungshemmend und metallthionoid (inhalativ)
- BAL (British Anti-Lewisit) ; intramuskulär

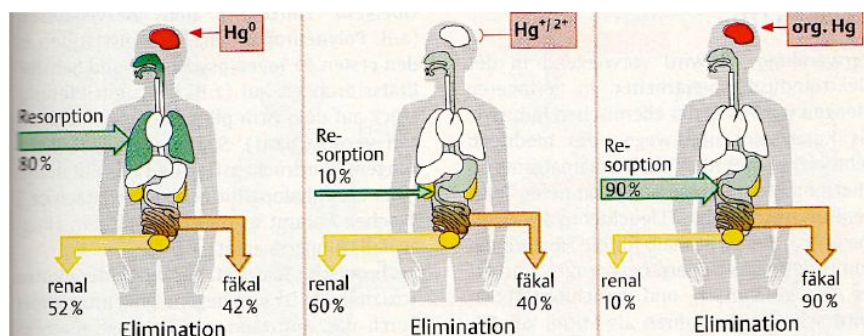
### Therapie bei Ingestion

- Induziertes Erbrechen
- Magenspülung
- Aktivkohle

## Quecksilber

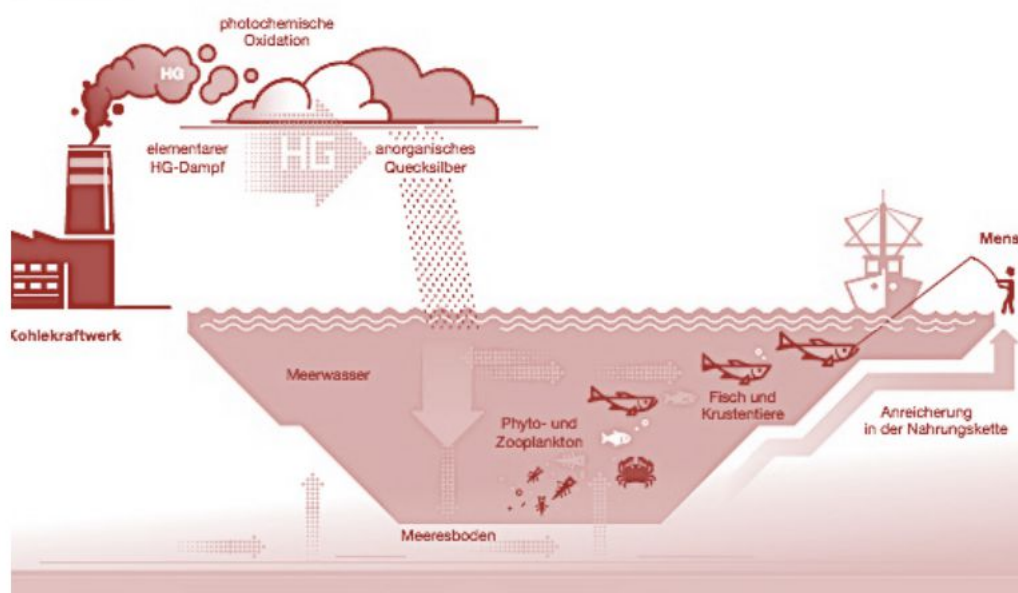
Verwendung:

- Elektrotechnik
- Katalysator bei Chlor-Alkali-Elektrolyse
- Pflanzenschutzmittel
- Antiseptikum
- Dentalmedizin (Amalgam)



Aus der Erdkruste tritt **natürliches Hg** aus. In der Chemie gibt es Hg mit den Oxidationszahlen 0, 1+ und 2+ und organische Hg-Verbindungen.

## Bioakkumulation (Anreicherung)



## Toxizität

Der Verlauf einer akuten Hg-Vergiftung ist abhängig von der **Oxidationszahl** und seiner **Aufnahmeart**. Hg wirkt äußerst **ätzend** und hat eine große Affinität zu Thiolgruppen.

<p><b>akute Toxizität</b></p> <p>Fieber, Husten, Bronchitis, Atemnot</p>	<p><b>chronische Toxizität</b></p> <p>Tremor, Erethismus, Zahnfleischentzündung, Speichelfluß, Metallgeschmack</p>	<p><b>akute Toxizität</b></p> <p>Verätzungen im Mundraum, Übelkeit, Erbrechen</p>	<p><b>chronische Toxizität</b></p> <p>Polyurie, Anurie, Akrodynie</p>	<p><b>akute Toxizität</b></p> <p>ZNS-Schäden wie bei chronischer Toxizität</p>	<p><b>chronische Toxizität</b></p> <p>Parasthäsie, Ataxie, Hör- und visuelle Defekte</p>
dampfförmiges Hg ( $\text{Hg}^0$ )		anorganische Hg-Verbindungen		organische Hg-Verbindungen	

## Die Minamata-Krankheit

Diese Krankheit trat Mitte der 1950er Jahre in Japan auf. Über 17000 Personen erkrankten an einer chronischen Vergiftung durch **organisches Quecksilber**. 3000 Menschen starben. Vorerst wurde über Müdigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen geklagt, später traten Ataxien (Bewegungsstörungen), Lähmungen, Psychosen und in schweren Fällen auch Koma auf.



## Luftbelastung und Smog

Hauptursachen für Luftverschmutzung:

- Verkehr
- Industrie
- Haushalte
- Stromversorgung

Hauptverantwortliche Substanzen:

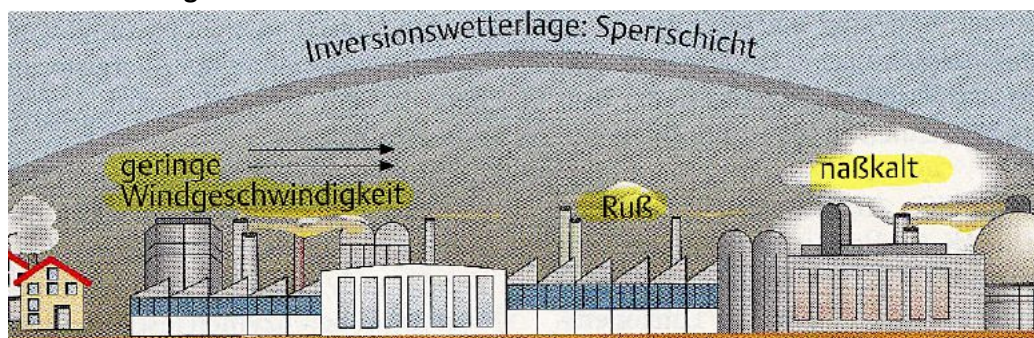
- CO
- SO<sub>2</sub>
- Kohlenwasserstoffe
- Schwebstoffe (Ruß)
- NO<sub>x</sub> – Verbindungen (Stickstoffoxide)

## Smog (smoke + fog)

### 1. Saurer Smog

Der saure Smog wird auch **Wintersmog** oder **Londonsmog** genannt, da dieser 1952 in London ubiquitär vorzufinden war. Es herrschten **nasskalte, windschwache** Bedingungen; die vielen Kohleheizungen stießen 3,82mg SO<sub>2</sub>/m<sup>3</sup> in die Luft. 4000 Personen, vor allem Babys, Kleinkinder, ältere Menschen und Menschen mit Atemwegsproblemen, starben.

**The Great Smog:**



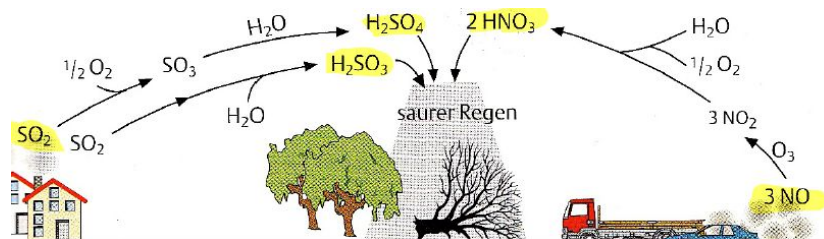
Beim Einatmen treten folgende **akute** Symptome auf:

- Reizung der Atemwege
- Abnahme der Zilienschlagfrequenz (Zilien halten Schadstoffe normalerweise davon ab, in die Lunge zu gelangen)

**Chronische** Toxizität:

- Bronchitis, Asthma
- Lungenkarzinom
- Lungenödem

**Saurer Regen (bzw. saurer Nebel):** Hierbei sinkt der pH-Wert auf bis zu 3,5. SO<sub>2</sub> – Produkte wie Schwefelsäure, schweflige Säure und Ammoniumsulfat sind zusammen mit Salpetersäure verantwortlich für den sauren Regen.



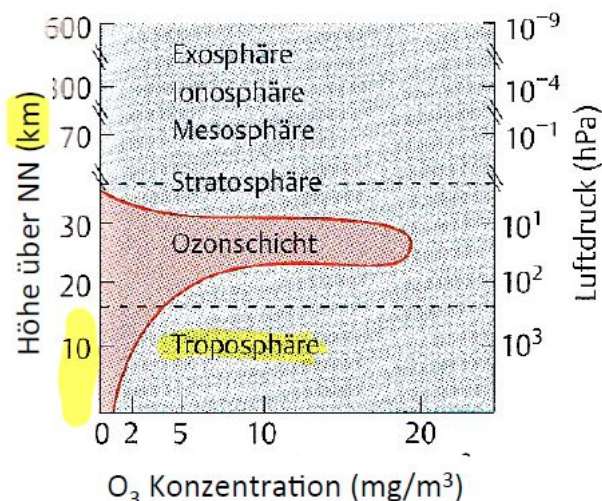


2. Photosmog

Der Photosmog wird auch **Sommersmog** oder **Los Angeles – Smog** genannt, da er dort das erste Mal entdeckt und beschrieben worden war. Indikatoren sind hierbei die starke **Sonneneinstrahlung** (UV-Licht), die **Kessellage** der Stadt und wiederum die **Windstille**. Die UV-Strahlen bilden aus CO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub> und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> **Photooxidantien** wie z.B. Ozon und Aldehyde. Der oxidierende Smog wirkt **schleimhautreizend**.

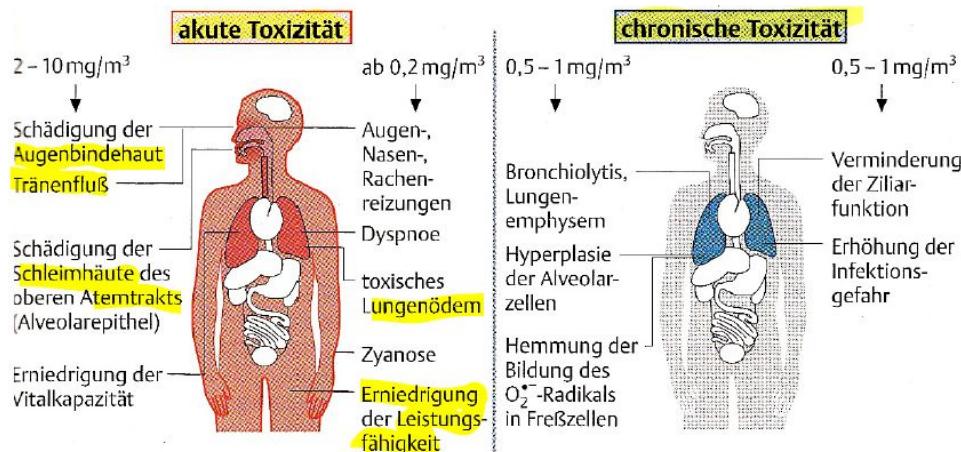
**Ozon**

1. In der Troposphäre – bad guy



Oxon ist ein starkes Oxidationsmittel mit hoher **Reaktivität** aufgrund seiner Instabilität. Beispielsweise greift es die Doppelbindungen in den Fettsäuren der Zellmembranen an und bildet **Radikale** (Superoxid, Lipidradikale). Dies hat einen **Funktionsverlust der Struktur** zur Folge. Außerdem werden Rezeptoren angegriffen und somit verändert bzw. zerstört.

**Toxizität**



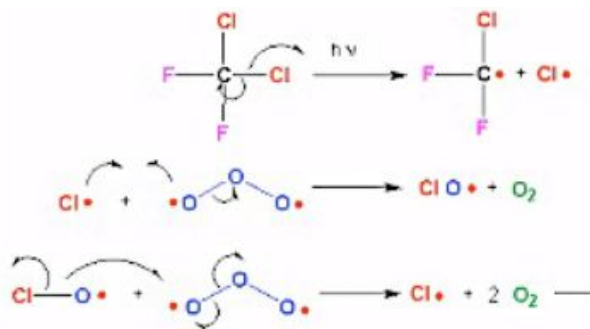
**C. Akute und chronische Toxizität von Ozon**

bei Ozon > 2 mg/m<sup>3</sup> Luft  
symptomatisch

Lungenödemprophylaxe  
Glucocorticoide

## 2. Ozon in der Stratosphäre – good guy

Ozon fungiert als **Schutzschicht** vor UVB und UVC – Strahlung. Die Ozonschicht liegt in 20-30km Höhe. Durch **Fluorchlorkohlenwasserstoffe** entstehen jedoch Ozonlöcher, durch welche die gefährlichen Strahlungen auf die Erdoberfläche gelangen. FCKW werden vor allem in Sprühdosen und in der Kälte – und Klimatechnik eingesetzt.

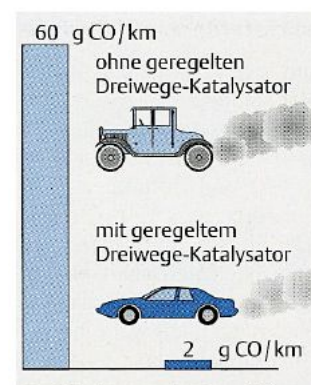


Von den FCKW spaltet sich ein Cl<sup>·</sup> ab und greift beim Ozon an. Es entsteht ClO + O<sub>2</sub>. Die Ozonschicht wird somit weniger. Die Konsequenzen sind bereits beobachtbar: Erhöhtes Sonnenbrand- und Hautkrebsrisiko bei Menschen und Tieren.

## Kohlenmonoxid - CO

Das farblose Gas entsteht durch folgende Vorgänge:

- Oxidation von Methan (Faulgas)
- Durch Mikroorganismen in Weltmeeren
- Abbau von Chlorophyll aus Laub
- physiologischer Abbau des Häms im Hämoglobin
- **unvollständige Verbrennung von Kohlenwasserstoffen**



### CO- Intoxikationen durch:

- defekte Öfen und Schornsteine
- Schwelbrände in abgeschlossenen Räumen
- Suizidversuche mit Abgasen

### Wirkung:

Kohlenmonoxid bindet mit sehr hoher Affinität an Hämoglobin und andere Hämproteine. Es verdrängt somit den Sauerstoff, der 200-300 Mal schlechter an das Häm bindet. Das Gewebe wird mit Sauerstoff unterversorgt; man **erstickt innerlich**.

### Therapie:

