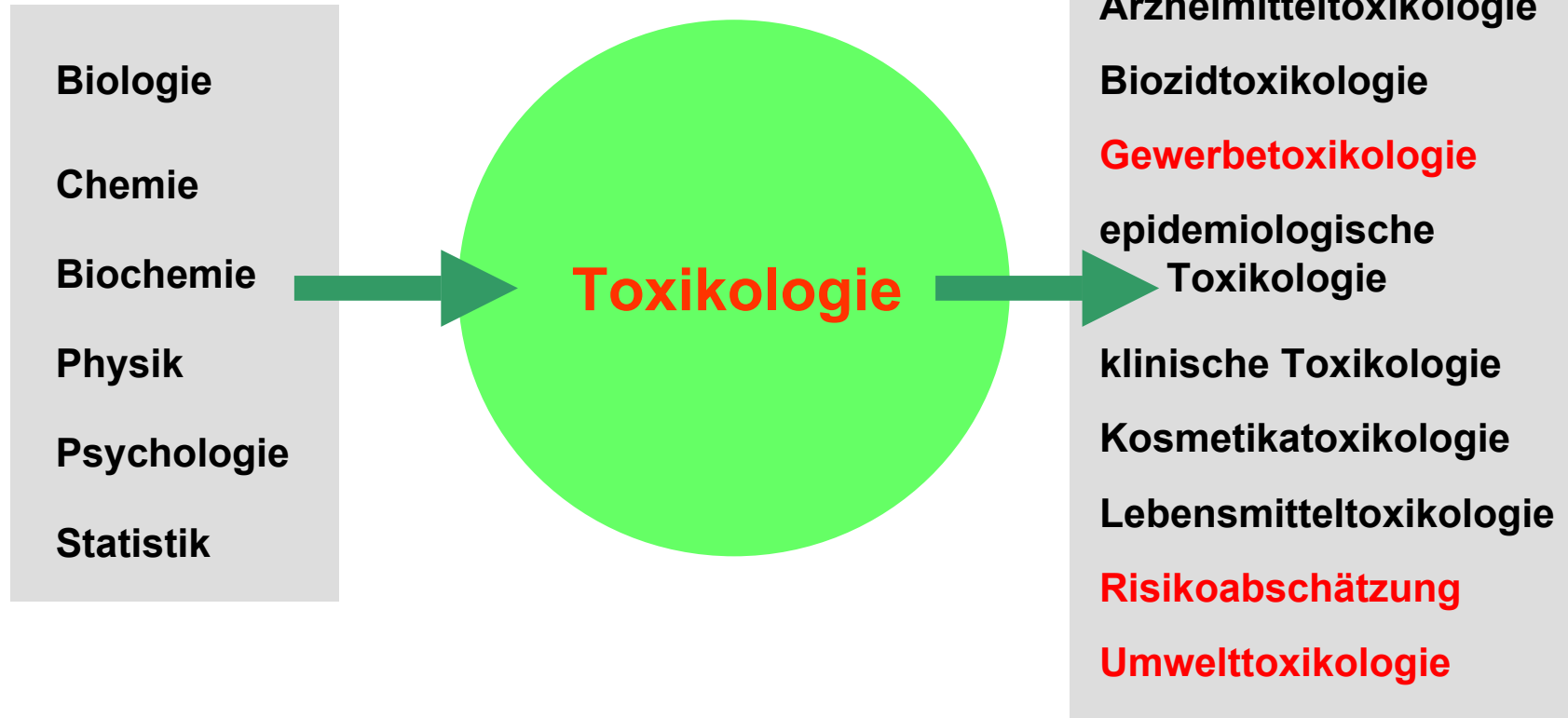


# Aufgabengebiete der Toxikologie

Wissen und Methoden aus

Fakten, Zusammenhänge,  
Richtlinien und Maßnahmen in



# Festlegung von Grenzwerten

Gefahrstoffverordnung (gültig seit 01.01.2005)

gesundheitsbasierte Grenzwerte:

→ Arbeitsplatzgrenzwert (AGW)

zeitlich gewichtete durchschnittliche Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz, bei der eine akute bzw. chronische Schädigung der Beschäftigten nicht zu erwarten ist

ersetzt alte Bezeichnungen wie

maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK) und  
technische Richtkonzentration (TRK)

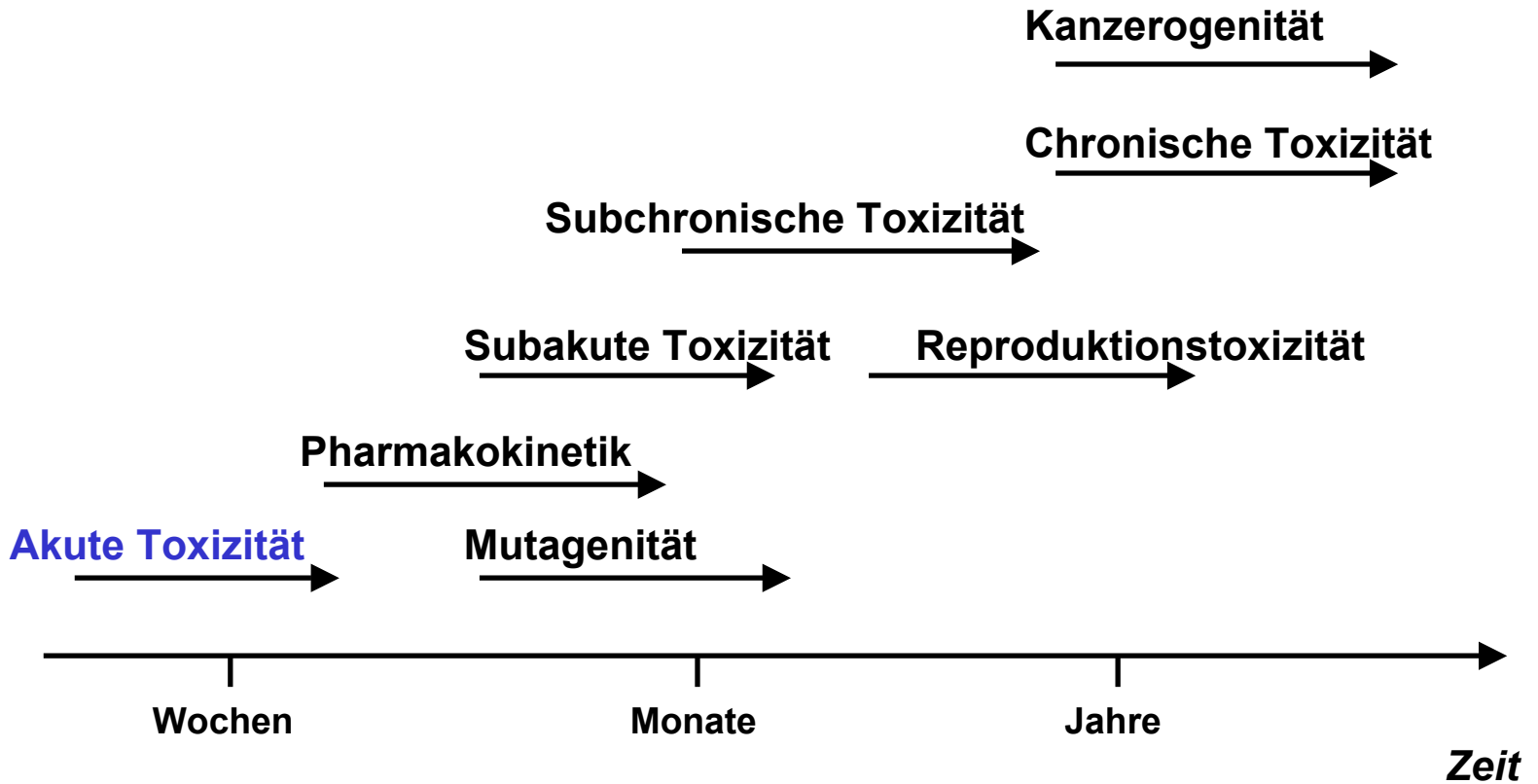
→ biologischer Grenzwert (BGW)

höchstzulässige Quantität eines Arbeitsstoffes oder –metaboliten im biologischem Material (Blut, Harn, etc.), bei der auch bei langfristiger Einwirkung keine gesundheitliche Beeinträchtigung erwartet wird.

ersetzt alte Bezeichnungen wie

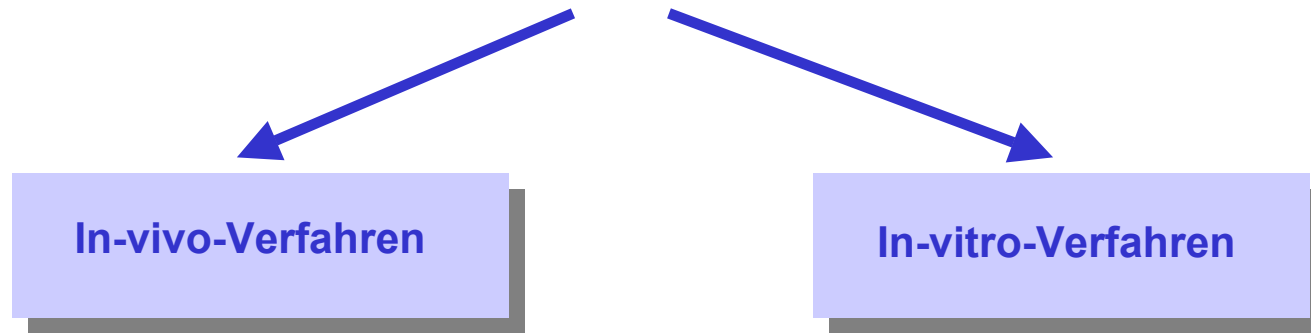
biologische Arbeitsstoff-Toleranz (BAT) und  
Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA)

# Toxizitätsprüfungen



*für jede neue Substanz müssen zahlreiche Informationen erbracht werden*

# Testverfahren in der Toxikologie



**Tiermodell**

**Untersuchungen am lebenden Organismus (Maus, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen u. a.)**

***zur Zulassung neuer Pharmaka vom Gesetzgeber vorgeschrieben***

**Isolierte Organe**

**Isolierte Zellen, Zellkulturen**

**Zellextrakte, Zellkomponenten**

**diverse Richtlinien für Testverfahren**

**Richtlinien der OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*)**

# Akute Toxizität

schädigende Wirkungen nach Verabreichen einer **Einzeldosis** einer Substanz innerhalb eines bestimmten Zeitraumes (meist 14 Tage)

## LD<sub>50</sub>-(Dosis letalis-)Test

LD50: Einzeldosis einer Substanz, bei der 50% der Versuchstiere sterben  
hohe Zahl von Versuchstieren

→ feste Dosen zu Beginn, später höhere oder niedrigere Dosen je nach Effekt

## Applikationsformen

orale Aufnahme

Inhalation

Auftragen auf Haut

Augenreizung/-verätzung (Draize-Test)

Prüfsubstanz wird in einmaliger Dosierung in ein Auge eines Kaninchens eingebracht

nicht, leicht, mäßig, stark, extrem  
**reizend**

→ sehr umstritten

# **Weitere Verfahren zur akuten Toxizität**

## **Hühnerei-Test**

**an bebrüteten Eiern vor dem 10. Bebrütungstag**

**Testsubstanz wird auf die Chorion-Allantois-Membran des geöffneten Eies aufgetragen**

**Blutungen, Veränderungen der Blutgefäße und des Eiklars werden ausgewertet**

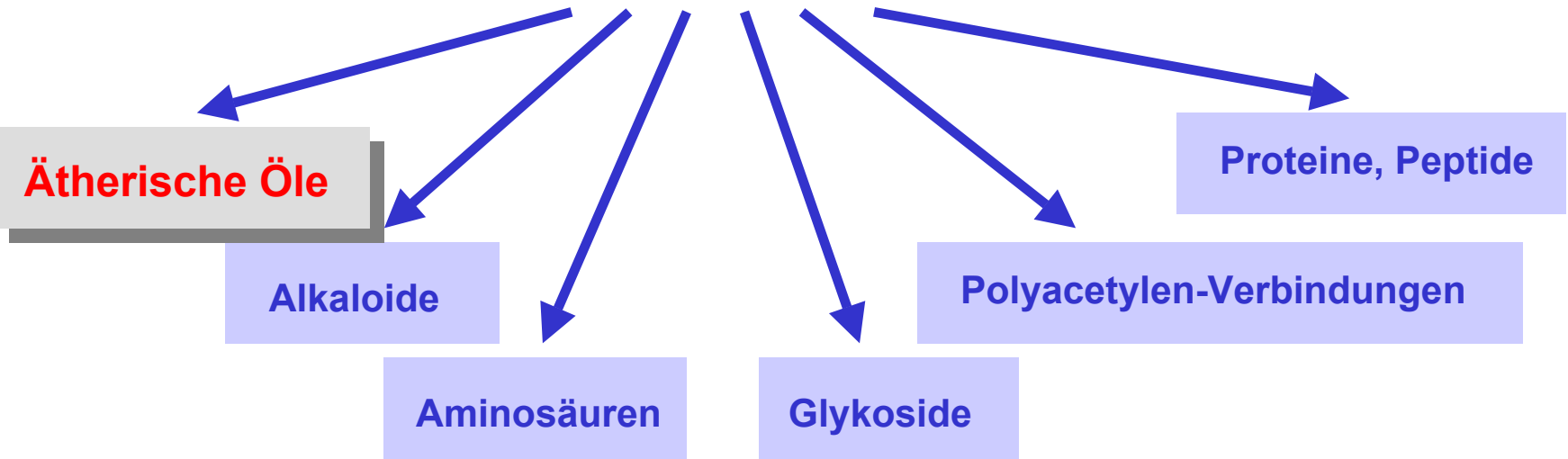
**offizieller Vortest für die Prüfung der Schleimhautverträglichkeit**

## **Nacktschnecken-Schleimhaut-Reizungstest**

**Spanische Wegschnecke**

**Menge des produzierten Schleims und  
Grad der Gewebeerstörung  
nach Kontakt mit reizenden Stoffen**

# Giftstoffe in Pflanzen



flüchtige, lipophile Pflanzeninhaltsstoffe

prägen den Geruch einer Pflanze

spezielle Öldrüsen

## **Funktionen für die Pflanzen**

Anlocken von Insekten

Fernhalten von Schädlingen

Schutz gegen Bakterien und Pilze

## **Anwendungen**

Duftstoffe

Geschmacksstoffe

Bestandteil von Arzneistoffen und  
Naturheilmitteln

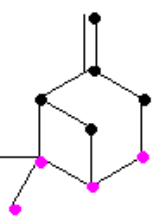
Eukalyptus, Menthol, Kamille, Salbei  
verschiedene Tees

technische Lösungsmittel

Terpentinöl

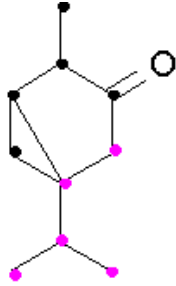
# Ätherische Öle

## Isoprenoide



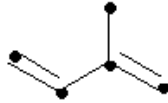
Pinen

*Kiefer*



Thujon

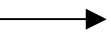
*Lebensbaum*



*Grundstruktur von Isopren*

*Wacholder*

*Wermut*



Monoterpene enthalten zwei Isopreneinheiten

sie sind flüchtig im Gegensatz zu Di- und Triterpenen

## Andere giftige ätherische Öle

Sabinen

*Sadebaum*

Cineol

*Eukalyptus*

Japankampfer

*Kampferbaum*

Menthol

*Pfefferminze*

Safranal

*Herbstkrokus*

Cumarin

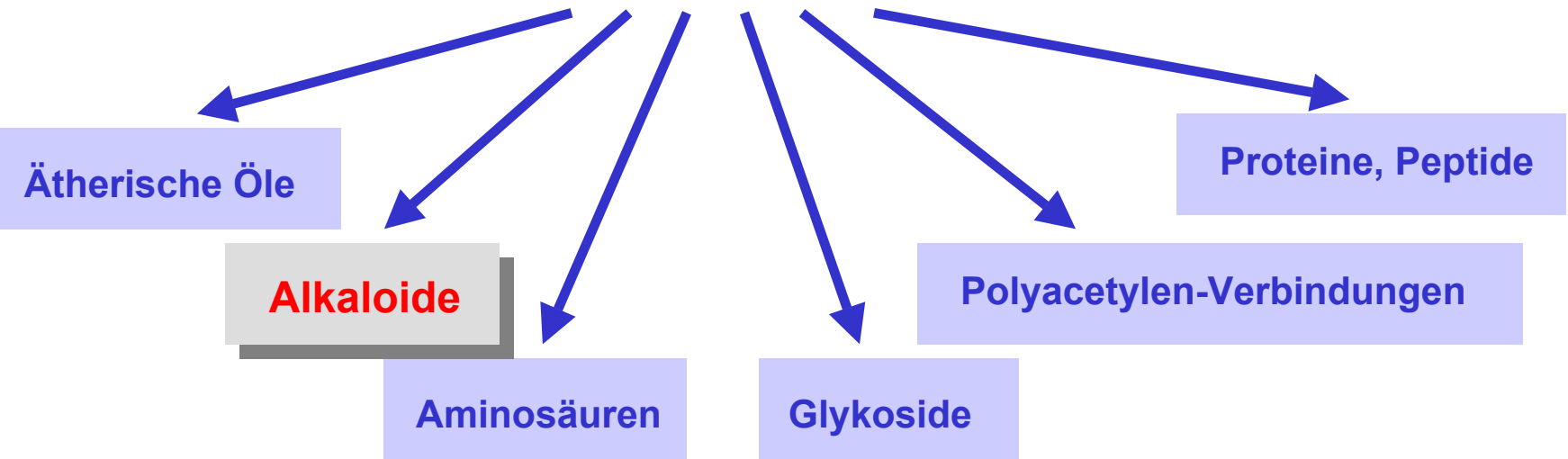
*Waldmeister*

Imperatorin

*Doldengewächse*

phototoxisch

# Giftstoffe in Pflanzen



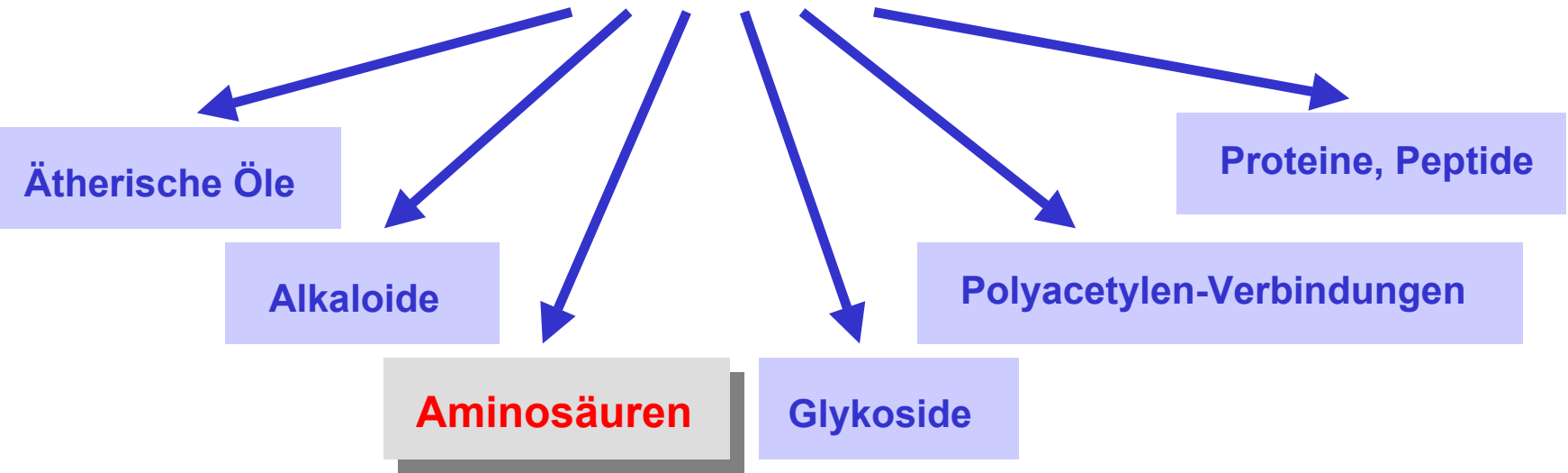
Stickstoff-haltige Moleküle, die mit Säuren Salze bilden

- Chinolizidin-Alkaloide
- Indol-Alkaloide
- Isochinolin-Alkaloide
- Phenethylamin-Alkaloide
- Piperidin-Alkaloide
- Steroid-Alkaloide
- Tropan-Alkaloide

## Wichtige toxische Vertreter

|            |                              |
|------------|------------------------------|
| Cytisin    | <i>Goldregen</i>             |
| Psilocybin | <i>Rauschpilze</i>           |
| Chelidonin | <i>Schöllkraut</i>           |
| Mescaline  | <i>Peyotl-Kaktus</i>         |
| Coniin     | <i>Gefleckter Schierling</i> |
| Solanidin  | <i>Kartoffel</i>             |
| Cocain     | <i>Coca-Strauch</i>          |

# Giftstoffe in Pflanzen



**Bausteine in Alkaloiden**

**biogene Amine (Tryptamin, Histamin)**

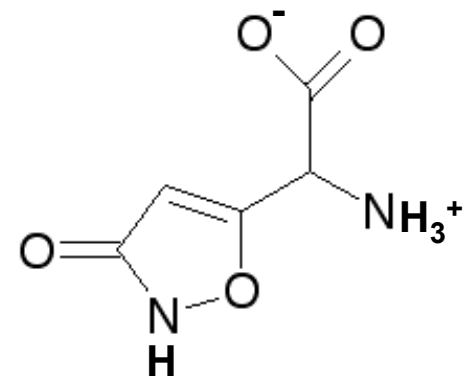
**lbotensäure**

**psychoaktive Aminosäure**

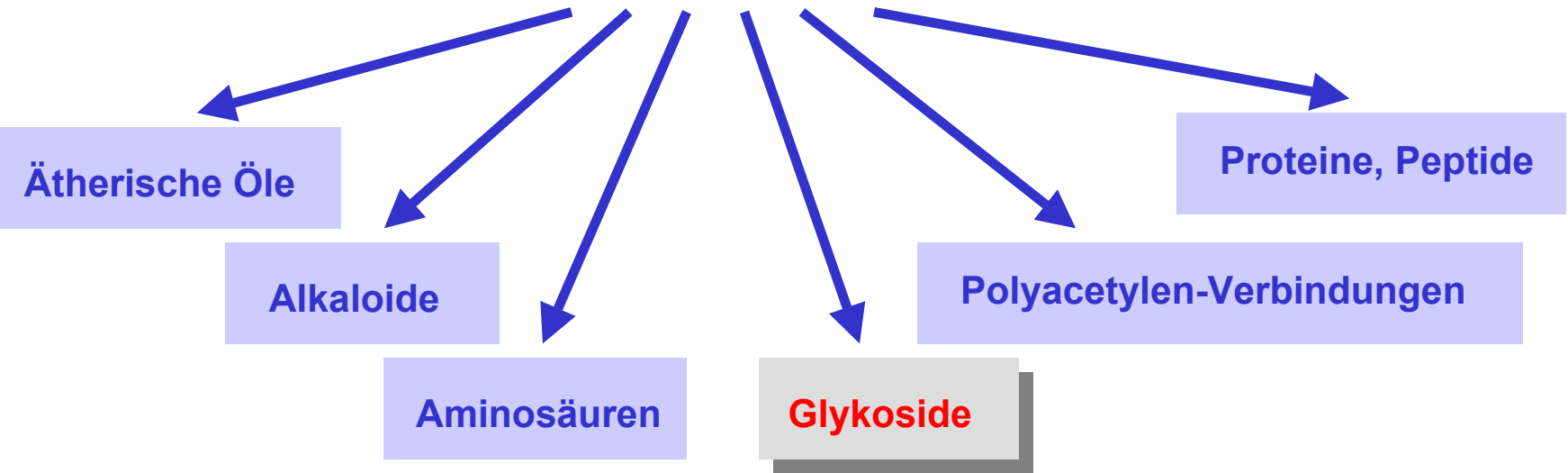
***Fliegenpilz, Pantherpilz***

**halluzinogene Wirkungen, Unwohlsein**

**unter Decarboxylierung entsteht Muscimol**



# Giftstoffe in Pflanzen



ein Molekülteil (Aglykon) ist mit einem oder mehreren Zuckerresten verknüpft

meist Rhamnose, Glucose

bessere Löslichkeit und bessere Resorption des Aglykons

Aglykon ist der eigentliche Träger der Giftwirkung

# Herzglykoside

## positiv inotrope Substanzen am Herz

—> Erhöhung der Kontraktilität des Herzmuskels

Bindung und Hemmung der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase

erhöhte Calciummenge in den Zellen

## Toxische Effekte

Herzarrhythmien

Gastrointestinale Störungen

ZNS-Störungen

## Therapeutische Anwendungen

geringe therapeutische Breite

Digitoxin, Digoxin

chronische Herzmuskel-Insuffizienz

Vorhofflattern, Vorhofflimmern

# Herzglykoside

## Cardenolide

Digitoxigenin-Glykoside  
Gitoxingenin-Glykoside

*Fingerhut*

Digitoxigenin-Glykoside

*Pfaffenhütchen*

Oleandrin  
Strospesid

*Rosenlorbeer*

Strophantidin-Glykoside

*Maiglöckchen  
Adonisröschen  
Goldlack  
best. Lianen*

Scillarenin-Glykoside

*Meerzwiebel*

## Bufadienolide

Hellebrigenin-Glykoside

*Christrose*

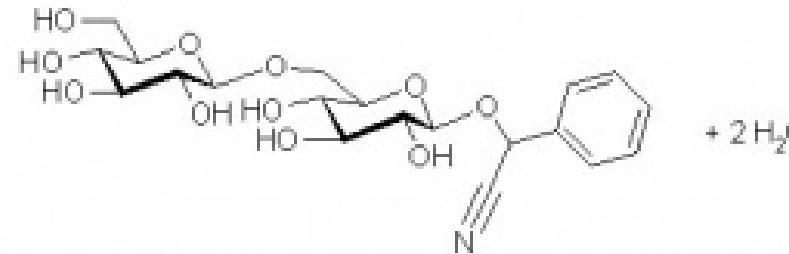
*die Sekrete von Kröten enthalten auch diese Wirkstoffe*

# Cyanogene Glykoside

Freisetzung von Blausäure unter der Wirkung von Glucuronidasen

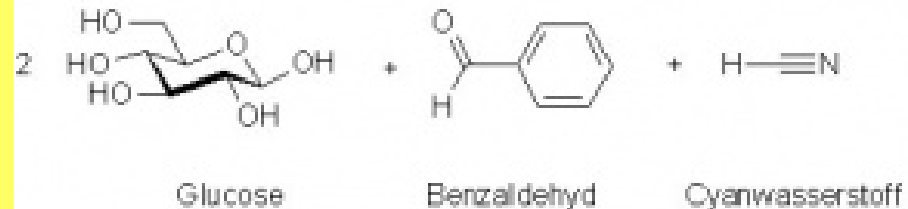
**toxisch:** Blausäure

| Stoff       | Vorkommen  |
|-------------|--|
| Amygdalin   | Bittermandel-, Pfirsich-, Aprikosenkerne<br>Pflaumen-, Birnen-, Apfelkerne |
| Prunasin    | Kirschlorbeer  |
| Linamarin   | Maniokknollen, Leinsamen, Bambussprossen, Limabohnen                       |
| Dhurrin     | Sorghum-Hirse  |
| Sambunigrin | Holunder, Apfelkerne   |



Amygdalin

zerfällt in



**Benzaldehyd liefert das typische Bittermandelaroma**

**durch traditionelle Verarbeitungsweisen wird der Blausäuregehalt auf ungefährliche Werte reduziert**

# Saponine

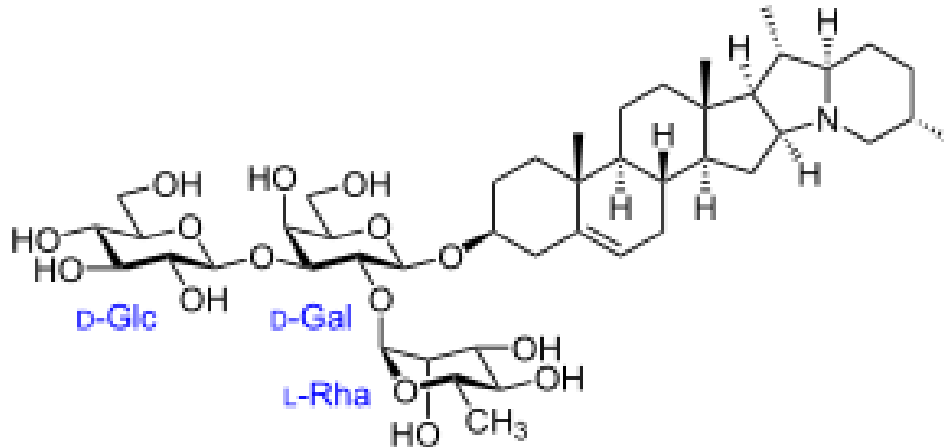
Glykoside von Steroiden, Steroidalkaloiden oder Triterpenen

Schaumbildner, wirken als Detergentien

hämolytische Aktivität

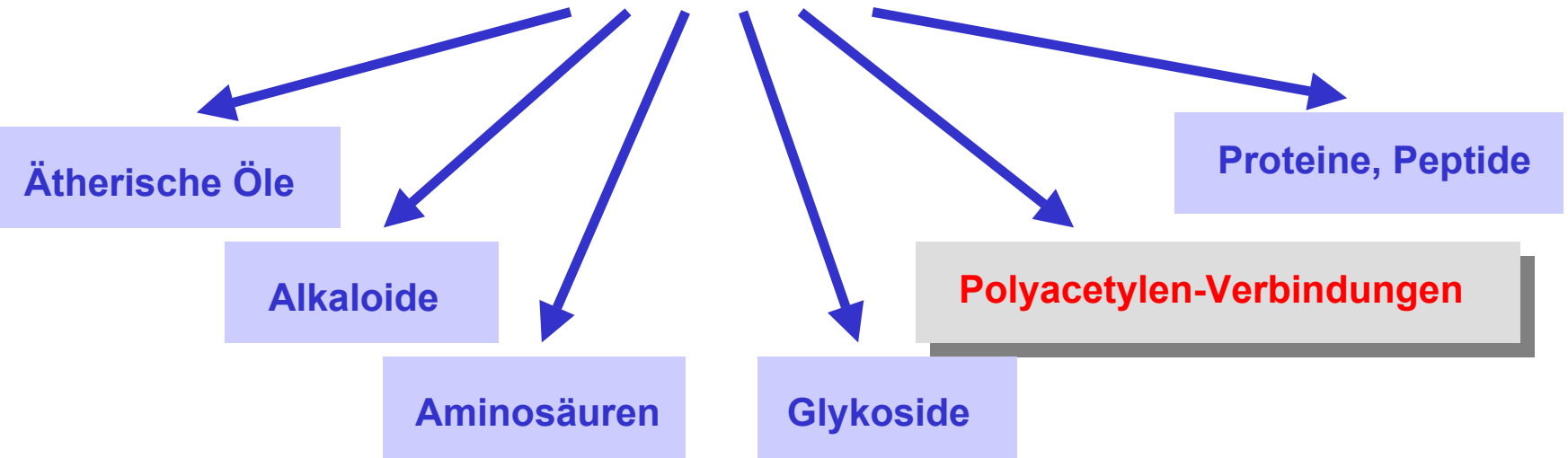
weitverbreitet in höheren Pflanzen, vor allem in nährstoffreichen Gewebe

dienen den Pflanzen als Defensivstoffe (gegen Pilzbefall)



*das giftige  $\alpha$ -Solanin aus Tomaten und Kartoffeln wird bei der Reifung zum ungiftigen Steroidsaponin denitrifiziert*

# Giftstoffe in Pflanzen



## Aethusin

Giftstoff der Hundspetersilie (*Aethusa cynapium*)

vor allem im Wurzelstock

Durchfall, Leibschmerzen, Krämpfe, Atemlähmung



# Pilzvergiftungen

## lange Latenzzeit (> 4 h)

sehr gefährlich

Erbrechen nicht mehr  
wirksam

Giftstoffe bereits im ganzen  
Körper, da Symptome erst  
später auftreten

→ **Amatoxine**

*Knollenblätterpilz*

→ **Orellanine**

*best. Schleierlinge*

→ **Gyromitrin**

*Frühjahrslorchel*

## kurze Latenzzeit (< 4 h)

Giftelimination möglich bei  
sofortigen Maßnahmen

→ **Muskarin**

*diverse Trichterlinge  
und Risspilze*

→ **Ibotensäure und  
Muscimol**

*Pantherpilz, Fliegenpilz*

→ **terpenoide Substanzen**

*Karbolchampignon  
Satanspilz  
best. Boviste u.a.*

→ **Psilocybin**

*best. Kahlköpfe und  
andere Rauschpilze*

## Sonstige Vergiftungen

Vergiftung bei Verzehr essbarer  
Pilze in Verbindung mit Alkohol

→ **Coprin**

*Faltentintling*

Allergische Reaktionen auf  
bestimmte Antigene

*Kahler Krempling*

# Grüner Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*)

90% aller tödlichen Pilzvergiftungen

## Verlauf

nach 8 – 24 h: heftiger Brech-Durchfall

nach 1- 2 Tagen: Nachlassen der Anfälle

ab 3. Tag: Wiederkehr der Symptome  
schwerste Organschäden (vor allem Leber)  
Leberkoma, Tod

## Therapie

*erfolgreich nur bei frühzeitiger energischer  
Behandlung (erstes Auftreten der Symptome)*

Aktivkohle, mehrfach repetitiv

Magenspülung (im symptomfreien Intervall)

Silibinin-Infusion als Antidot  
(auch bei Verdacht)

Lebertransplantation in sehr schweren Fällen

## Silibinin

aus der Mariendistel

wird meist mit einem  $\beta$ -Lactam-  
Antibiotikum kombiniert  
intravenös verabreicht

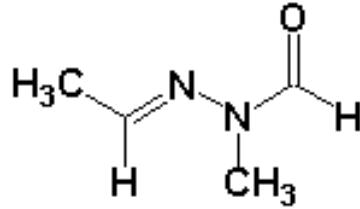
stabilisiert Zellmembranen, wodurch  
Amanitine und auch Phalloidine  
schlechter in die Zellen eindringen

# Frühjahrslorchel (*Gyromitra esculenta*)

tödlich giftig

## Gyromitrin

hydrolysiert zu  
*mono*-Methylhydrazin



entweichen beim Kochen (zweimal)  
Kochwasser wird verworfen

→ *Speisepilz in Nord- und Osteuropa*

aber: bereits Dämpfe sind giftig

## Verlauf der Vergiftung

ähnlich Knollenblätterpilz

## Wirkungen der Giftstoffe

Hemmung des Pyridoxins (Vitamin B6)  
im ZNS, Mangel an  $\gamma$ -Buttersäure,  
Auswirkungen auf Aminosäurestoffwechsel

## Therapie

*frühzeitig!*

Erbrechen, Magenspülung, Aktivkohle

Pyridoxin i. v. als Antidot

# Bakterientoxine

## Ektotoxine

von Bakterien freigesetzte,  
toxische Substanzen

meist Proteine

### Membranschädigende Ektotoxine

- $\alpha$ -Toxin (*Clostridium perfringens*)    Lipase
- $\alpha$ -Toxin (*Staphylococcus aureus*)    Porenbildner

### AB-Toxine

A-Teil: katalytische Aktivität

B-Teil: ein oder mehrere, Aufnahme in Zielzelle

→ Endosomen

### Superantigentoxine

Hyperaktivierung von T-Zellen

hohes Fieber, Blutdruckabfall, Multiorganversagen

*Staphylococcus aureus* u. a.

## Endotoxine

hitzestabile Bestandteile der äußeren  
Zellmembran gramnegativer Bakterien  
und Blaualgen

Lipopolysaccharide

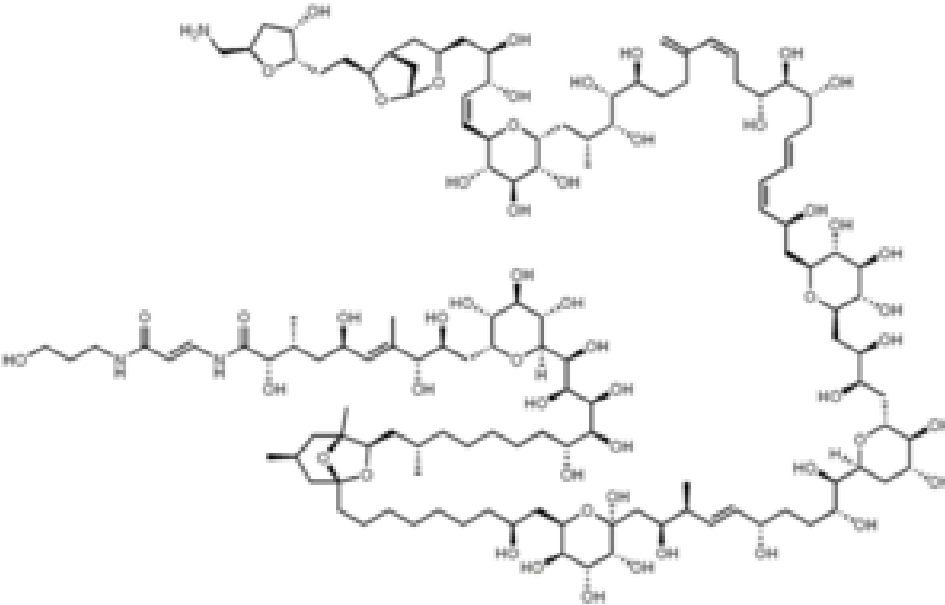
*der Name Endotoxin beruht auf der falschen  
Annahme, dass diese Produkte aus dem  
Inneren von Bakterien stammen*

Tetanustoxin  
Botulinumtoxin  
Choleratoxin  
Pertussistoxin  
Diphtherietoxin

# *Palythoa*-Arten der Krustenanemonen

**gilt als giftigstes Tier**

## **Palytoxin**



**Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase**

**Richtungsspezifität der Pumpwirkung wird aufgehoben**

**sofortige Wirkung**

**Hämolyse, Tachykardie, Spasmen,  
Hypertonie, Tod**

# Seewespe (*Chironex fleckeri*)

**Würfelqualle**

**tödlich giftig**

**unmittelbar nach Kontakt  
Herz-Kreislauf-Probleme,  
Atemstillstand, Herzversagen**

**Tod innerhalb von drei Minuten**

***die meisten Unfälle im flachen Wasser***

**hochmolekulare Peptide, Histamin, Serotonin, Prostaglandine**

**Erste Hilfe**

**sofortige Bergung**

**betroffene Partien mit 5% Essiglösung spülen**

**Schockbehandlung**

**sofortige ärztliche Betreuung, Gegengifte**

# Kegelschnecken (*Conidae*)

nachtaktive, fleischfressende Schnecken

ein Zahn der Reibzunge dient als Harpune,  
die hohl und mit einer Giftdrüse verbunden ist

## verschiedene Conotoxine

Nervengifte

$\omega$ -Conotoxin blockiert N-Typ spezifische  
Ca-Kanäle

Todesfälle nach Kontakt  
mit *Conus geographus*

# Hornisse (*Vespa crabro*)

**Insektenstiche sind schmerzhaft,  
unangenehm, aber in der Regel ungefährlich**

**Lebensbedrohliche Zustände bei**

**Insektengiftallergie**

**sehr ungünstiger Stichstelle  
(z. B. Rachenraum)**

**Stachel**

**Abwehrorgan gegen honig- und brut-  
raubende Tiere**

**Bienen**

**Hummeln**

**zum Beutefang zusätzlich zu den  
Kieferwerkzeugen**

**Hornissen**

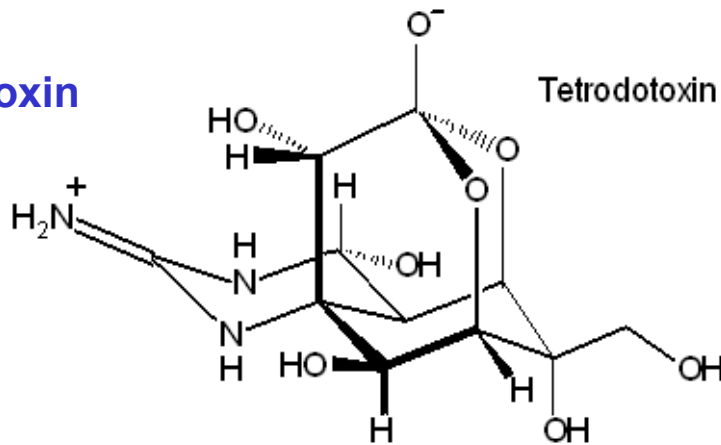
**Wespen**

# Gifte von Bienen, Wespen, Hornissen

|   | <b>Biene</b>                     | <b>Wespe</b>                    | <b>Hornisse</b>   | <b>Wirkungen</b>  |
|---|----------------------------------|---------------------------------|---|---|
| <b>Biogene Amine und Neurotransmitter</b> | Histamin                         | Histamin<br>Serotonin           | Histamin<br>Serotonin<br>Acetylcholin<br>Dopamin<br>Adrenalin<br>Noradrenalin | <i>Schmerz,<br/>Hautirritation<br/>und -rötung</i>  |
| <b>Peptide</b>                            | Melittin<br>Apamin<br>MCD-Peptid | Wespenkinin                     | Hornissenkinin  | <i>Blutdruckabfall<br/>Zellzerstörung<br/>Schmerz</i>                                     |
| <b>Enzyme</b>                             | Hyaluronidase<br>Phospholipasen  | Hyaluronidase<br>Phospholipasen | Hyaluronidase<br>Phospholipasen   | <i>Antigenreaktionen<br/>Zellschädigung<br/>umliegendes Gewebe<br/>wird permeabler</i>    |
| <b>Stachelänge</b>                        | 2,5 mm                           | 2,6 mm                          | 3,4 – 3,7 mm  | <i>Hornissenstiche sind<br/>sehr schmerzhaft<br/>(längerer Stachel,<br/>Acetylcholin)</i> |
| <b>LD50 (Mäuse)</b>                       | 6 mg/kg                          |                                 | 10 – 90 mg/kg   | <i>Bienengift ist wirksamer<br/>als Hornissengift</i>                                     |

# Kugelfische

Tetrodotoxin



besonders in Haut, Leber, Eierstöcken

Gehalt variiert geographisch und saisonal

Kugelfische (Fugu) gelten als Delikatesse (roh und hauchdünne Scheiben)

blockiert Spannungs-gesteuerte Na<sup>+</sup>-Kanäle

andere Lebewesen mit Tetrodotoxin:

Igelfische, Spitzkopfigelfische, bestimmte Seesterne, Krabben und Meeresschnecken  
blaugeringelter Krake

# Pfeilgiftfrösche

auch Baumsteigerfrösche, Farbfrösche genannt

Sekret mancher Arten wurde als **Pfeilgift** (Blasrohr) bei bestimmten Indianerstämmen verwendet

Frösche nehmen Giftstoffe über Beutetiere auf

## äußerst potente Gifte

**Batrachotoxin** (100 µg sind tödlich)

**Pumiliotoxin**

**Histrionicotoxin**

**Gephyrotoxin**

*232 verschiedene Alkaloide wurden nachgewiesen*

# Schlängengifte

## Zweck

**Beutejagd und Verdauung**

**Verteidigung**

## Bestandteile

*bestehen aus vielen Komponenten (meist Proteine und Peptide)*

**diverse proteolytische Enzyme**

**Nucleotidasen**

**Collagenase, Hyaluronidase, Phospholipasen**

**weitere Enzyme**

## generelle Wirkungen

**Entzündungen**

**zytotoxische Wirkung**

**neurotoxische Wirkung**

**hämotoxische Wirkung**

**Allergie gegen Giftkomponenten**

# Schlängengifte

## Minimal tödliche Dosis von einigen Schlängengiften

| Spezies  | Eijizierte Giftmenge pro Biss | Tödliche Dosis für Mensch |
|--|-------------------------------|---------------------------|
| Kobra ( <i>Naja naja</i> )                         | 210 mg                        | 15 mg                     |
| Königskobra ( <i>Naja bungarus</i> )               | 100 mg                        | 12 mg                     |
| Krait ( <i>Bungarus candidus</i> )                 | 5 mg                          | 1 mg                      |
| Schwarze Mamba<br>( <i>Dendroaspis polylepis</i> ) | 1000 mg                       | 120 mg                    |
| Rüsselviper ( <i>Vipera russeli</i> )              | 70 mg                         | 42 mg                     |
| Sandrasselotter ( <i>Vipera carinatus</i> )        | 12 mg                         | 5 mg                      |
| Kreuzotter ( <i>Vipera berus</i> )                 | 10 mg                         | 75 mg                     |
| Urutu ( <i>Bothrops neuwiedii</i> )                | 200 mg                        | 200 mg                    |
| Lanzenotter<br>( <i>Trimeresurus gramineus</i> )   | 14 mg                         | 100 mg                    |