



## Vorlesung: "Einführung in die Humantoxikologie"

### - Toxikologie wichtiger Organsysteme -

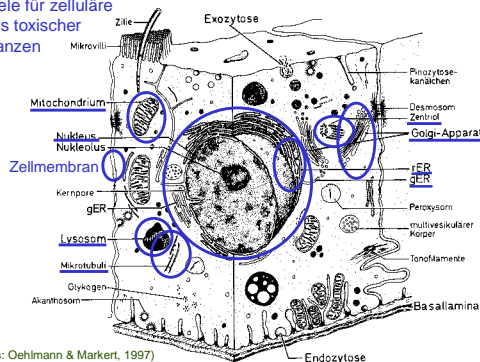


## Vorbemerkungen

- Substanzen können nur dann schädliche Wirkungen auf lebende Organismen haben, d.h. toxisch sein, wenn sie:
  - **morphologische** Strukturen und/oder
  - **physiologische** Mechanismen bzw. Funktionen negativ beeinflussen.
- Daher sind Kenntnisse der Normstruktur und Physiologie der Organsysteme des Körpers unabdingbar, um toxische Wirkungen von Substanzen auf diese Systeme verstehen und erkennen zu können.
- Viele toxische Substanzen wirken auf Zellebene.

## Organisation der Zelle

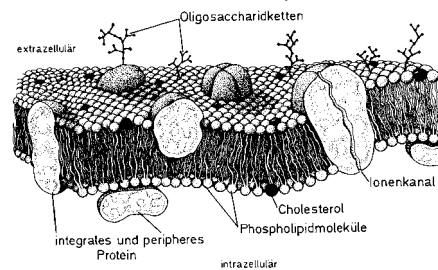
Beispiele für zelluläre Targets toxischer Substanzen



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

## Zellmembran & Endomembransystem

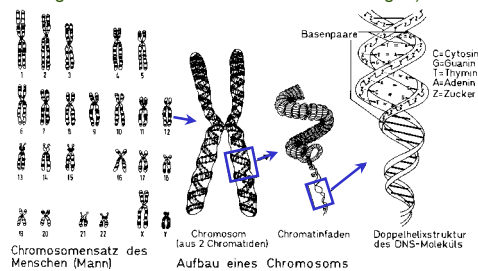
- Zellmembran grenzt die Zelle nach außen ab, ermöglicht Aufrechterhaltung anderer Stoffkonzentrationen als im Außenmilieu, aber auch den Transport von Substanzen:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

## Nukleus & genetische Information

- Chromosomen und DNS als Zielstrukturen für zahlreiche toxische Substanzen (z.B. mutagene, kanzerogene, teratogene und endokrin wirksame Verbindungen):



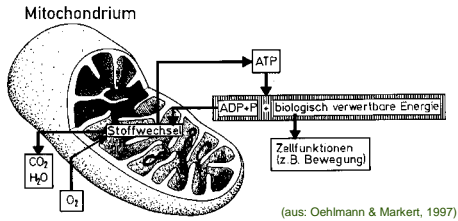
(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

## ER, GA und Lysosomen

- Teil des Endomembransystems der Zelle
- Endoplasmatisches Retikulum (ER) dient der Stoffspeicherung (Lipide, Proteine, Kohlenhydrate, Steroide, Xenobiotika).
- Golgi-Apparat (GA) reichert vom ER übernommene Stoffe an, bildet Lysosomen und Exozytose-Vesikel.
- Lysosomen dienen der intrazellulären Verdauung.
- Toxische Substanzen, die die Membranstabilität herabsetzen, induzieren eine **Autolyse** (Selbstverdauung) der Zelle durch Freisetzung der im ER, GA und den Lysosomen gespeicherten Enzyme.

### Mitochondrien

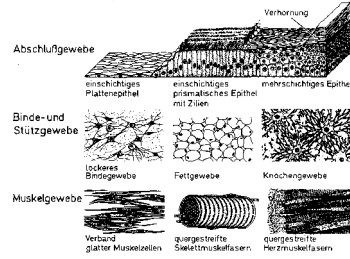
- "Kraftwerke der Zelle". Vor allem Entkoppler der Atmungskette (z.B. Dinitrophenol), Hemmsubstanzen des Elektronentransports, Inhibitoren der ATP-Synthase und mutagene Substanzen (mitochondriale DNS!) weisen eine selektive Toxizität für Mitochondrien auf:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

### Gewebe

- Def. **Gewebe**: Verbände gleichartig differenzierter Zellen; vier Gewebetypen im menschlichen Körper:



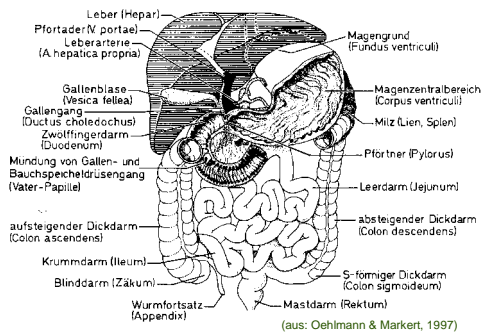
(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

Nervengewebe (vgl. Kapitel 2.6)

- Def. **Organ**: von Geweben aufgebaute, durch Abschluss-gewebe begrenzte Körperteile mit definierter Funktion und Lage.<sup>8</sup>

### Bau des Verdauungssystems

- Topographie der Verdauungsorgane in der Bauchhöhle:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

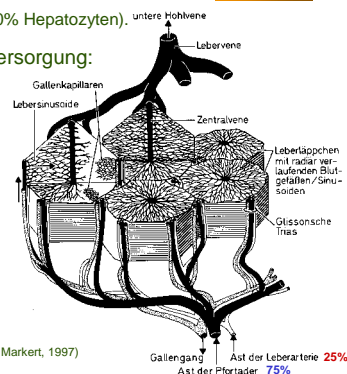
### Funktionelle Gliederung

Tab. 11. Gliederung des Verdauungstraktes.

Abschnitt	Lokalisation	Funktion
<b>Mundhöhle</b>	Kopf	Nahrungsaufnahme, Kauen
<b>Rachen (Pharynx)</b>	Kopf, Hals	Sekretion, Beginn der enzymatischen Kohlenhydratverdauung, Schlucken
<b>Speiseröhre (Oesophagus)</b>	Hals, Brust-, Bauchhöhle	Nahrungstransport
<b>Magen (Ventriculus, Gaster)</b>	Bauchhöhle	Sammlung, Sekretion, Beginn der enzymatischen Proteinverdauung
<b>Dünndarm (Intestinum tenue):</b> Zwölffinger- (Duodenum), Leer- (Jejunum) und Krummdarm (Ileum) sowie Leber (Hepar) und Bauchspeicheldrüse (Pancreas) als Anhangsdrüsen	Bauchhöhle	Sekretion, Verdauung, Resorption
<b>Dickdarm (Intestinum crassum):</b> Blinddarm (Caecum) und Wurmfortsatz (Appendix vermiformis), Dickdarm (Colon) und Mastdarm (Rektum)	Bauchhöhle	Resorption, Eindickung
	Becken	Ausscheidung

### Leber – Bau und Versorgung

- Masse: 1,5 kg (80% Hepatozyten).
- Bau und Gefäßversorgung:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

### Hepatotoxische Effekte I

- **Fettleber (Steatose)**: bei Fettanteil > 5%.
  - Vor allem durch VLDL-Bildung (*very low density lipoproteins*), induziert z.B. durch Ethanol, CCl<sub>4</sub>, Sulfonamide, Methylidianilin, As und Tabakrauch.
  - Begünstigt Lebernekrose und –zirrhose.
- **Lebernekrose**: akuter Untergang von Leberzellen.
  - Induziert z.B. durch CCl<sub>4</sub>, Brombenzol, Aflatoxin B<sub>1</sub>, Paracetamol, Halothan und Dimethylnitrosamin.
  - Für Glutathion wird eine protektive Wirkung postuliert.<sup>12</sup>



2.2 Verdauungssystem

## Hepatotoxische Effekte II

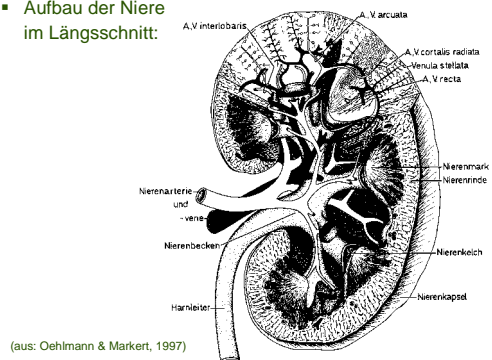
- **Intrahepatische Cholestase:** "Gallenstau"
  - Induziert z.B. durch **EE<sub>2</sub>**, **Naphthylisocyanat**, **Taurocholat** und **Chlorpromazin**.
  - Bedingt erhöhte Bilirubin-Gehalte im Urin.
- **Leberzirrhose:** "Schrumpfleber, Steinleber"
  - Induziert z.B. durch **Ethanol**, **Aflatoxine** und **CCl<sub>4</sub>**.
- **Leberkrebs** (-karzinom):
  - Induziert v.a. durch **Mykotoxine**, **CuSO<sub>4</sub>**, **Nitrosamine**, **VC**, **CCl<sub>4</sub>**, **Chloroform** und **PCB**.



2.3 Exkretionssystem

## Bau der Niere

- Aufbau der Niere im Längsschnitt:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

2.3 Exkretionssystem

## Niere als Zielorgan für Schadstoffe

- Für zahlreiche Substanzen sind die Nieren Zielorgan einer toxischen Wirkung. Gründe:
  - **Durchblutungsintensität:** hohe interne Schadstoffexposition bei der Primärverteilung.
  - **Harnkonzentrierung:** Anreicherung der Harninhaltsstoffe (Faktor 200 – 250) betrifft auch polare Schadstoffe (z.B. Arzneimittel, speziell Analgetika, aber auch Umweltchemikalien).
  - **Enzyminventar:** die in der Niere auftretenden Enzyme des Fremdstoffmetabolismus können Substanz metabolisch aktivieren (giften). Beispiel: Chloroform wird zum Phosgen giftig.

15

2.3 Exkretionssystem

## Nephrotoxische Effekte

- Nieren können – ähnlich wie die Leber – **Nekrosen**, **Zirrhosen** und **Tumore** ausbilden.
- Beispiele nephrotoxischer Substanzen:

Substanzklasse	Stoffbeispiele
Metalle	Cd, Pb, Hg, Ni, Cr, U, Au
Aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe	Chloroform, Bromdichlormethan, CCl <sub>4</sub> , 1,2-Dibromethan, Trichlorethen, Tetrachlorethen, Tetrafluorethen, Hexachlorbutadien
Aliphatische Kohlenwasserstoffe	2,2,4-Trimethylpentan, Decalin, D-Limonen
Herbizide	Paraquat, Diquat, chlorierte Phenoxycyessigsäure
Mycotoxine	Aflatoxin B <sub>1</sub> , Rubratoxin B, Sterigmatocystin, Ochratoxin A, Citrinin
Antibiotika	Aminoglykoside, Cephalosporine, Penicilline
Antineoplastische Substanzen	Cisplatin, Nitrosoharnstoffe, Mitomycin C
Immunsuppressiva	Cyclosporin A, D-Penicillamin

16

2.4 Blut und blutbildende Organe

## Blut – Funktionen und Aufbau

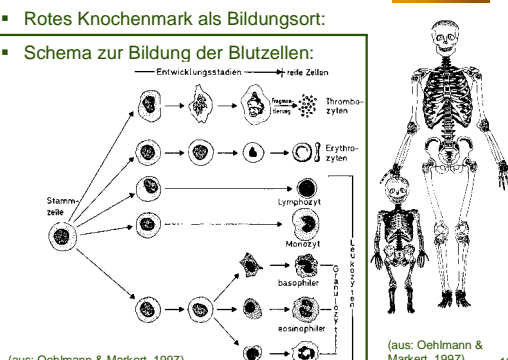
- Aufgabe des Blutes: Homöostase, d.h.
  - **Transport** von Nährstoffen, H<sub>2</sub>O, Atemgasen, Vitaminen, Spurenelementen, Metabolite, Hormone & Wärme.
  - **Abwehrfunktion**
  - **Reparatur** des Gefäßsystems
  - **Metabolisierung** von Xenobiotika.
- Aufbau des Blutes:
  - **Blutplasma:** flüssige Bestandteile (900 ml H<sub>2</sub>O, 9 g Elektrolyte, bis 80 g Proteine pro Liter)
  - **Blutzellen:** Lymphozyten (gebildet im lymphatischen System), andere Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten (gebildet im roten Knochenmark).

17

2.4.1 Blutbildung

## Prinzipien der Blutbildung

- Rotes Knochenmark als Bildungsort:
- Schema zur Bildung der Blutzellen:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

## Störungen der Blutbildung I

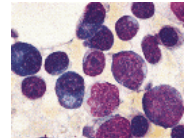
- **Panzytopenie** (allgemeiner Mangel an Blutzellen), meist durch Schädigung der Stammzellen im Knochenmark.
  - Induziert z.B. durch **Zytostatika**, **Trinitrotoluol**, **Benzol** oder **ionisierende Strahlung**.
  - Etabliert sich zumeist als Anämie, gefolgt von Leuko- und Thrombozytopenie und führt häufig zur Leukämie.
- **Anämie** (Mangel an Erythrozyten). Beispiele für Noxen:
  - **Blei**: hemmt 3 Enzyme der Hämoglobinbildung; Hauteinlagerung von Coproporphyrin ("Bleikolorit").
  - **Myko-** und **Schlagentoxine**, **H<sub>2</sub>S**, **aromatische Amine**, **Cu**, **Chlorat**, v.a. aber **Ash<sub>3</sub>** verkürzen die Lebensdauer der Erythrozyten: **foudroyante Hämolyse**.

19

## Störungen der Blutbildung II

- **Agranulozytose**: meist durch Chemikalien induzierte, selten genetisch bedingte Granulozytopenie mit plötzlicher Zerstörung aller Granulozyten im peripheren Blut.
  - Induziert z.B. durch **Analgetika** (Phenacetin, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure), **Antipyretika** (Thiamazol), **Thyreostatika** (Thiouracil) und **Sulfonamide** (Sulfamethoxazol).
  - Meist oxidative Giftung der Ausgangssubstanz in den Granulozyten, so dass diese absterben.

Knochenmarkspunktat: sogenanntes "leeres Mark" mit erloschener Granulopoese. Vorwiegend Plasmazellen und Lymphozyten (aus Heckner, 1997).



20

## Störungen der O<sub>2</sub>-Versorgung

- Wichtigste Ursachen einer O<sub>2</sub>-Unterversorgung:
  - Hinderung des O<sub>2</sub>-Übertritts aus der Atemluft in das Blut, z.B. aufgrund eines **toxischen Lungenödems** (Ansammlung von Blutplasma in den Alveolen; Kap. 2.7).
  - **Reduzierte O<sub>2</sub>-Transportkapazität** des Blutes, z.B. aufgrund einer:
    - ✓ **Kohlenmonoxid-Intoxikation**
    - ✓ **Methämoglobinbildung**
  - Intrazelluläre **Blockade der O<sub>2</sub>-Verwertung**, z.B. durch:
    - ✓ **Cyanidvergiftung**
    - ✓ **Schwefelwasserstoff-Intoxikation**.

21

## Kohlenmonoxid-Intoxikation

- CO entsteht bei unvollständiger Verbrennung fossiler Energieträger, ist farb- und geruchlos sowie spezifisch leichter als Luft.
- CO weist 300-mal höhere Affinität zum Hb als O<sub>2</sub> auf.
- MAK-Wert: 30 ml/m<sup>3</sup>; in Großstädten werden bis zu 70 ml/m<sup>3</sup> gemessen.
- 0,07% CO-Anteil in der Atemluft reicht aus, um 50% des Hb in HbCO zu überführen.
- Bei 60% HbCO-Anteil tritt innerhalb 1 h der Tod ein; Vergiftete mit kirschroter Haut- und Organfärbung.



22

## Methämoglobinbildung

- Met- oder Ferrihämoglobin: Fe<sup>2+</sup> des Hämoglobins (= Ferro-Hb) zum Fe<sup>3+</sup> oxidiert; keine O<sub>2</sub>-Bindung wegen Valenzänderung des Zentralatoms.
- Beispiele für Methämoglobinbildner:
  - **Chlorate**, **Chromate**, **Cu-(II)-Salze**, **Nitrite**, **Nitrate** und andere Oxidationsmittel, aber auch:
  - **O<sub>2</sub>** (natürlicher Met-Hb-Gehalt des Blutes: ca. 1%).
- Vergiftungssymptome: schokoladenbraune Haut, Lippen bläulich bis schiefergrau verfärbt.
- Akuttherapie: Zufuhr von Reduktionsmitteln (z.B. Ascorbinsäure in leichten Fällen, sonst Toluidinblau i.v.)

23

## Cyanidvergiftung

- Cyanide blockieren die zelluläre O<sub>2</sub>-Verwertung und **können** rasch zum Erstickungstod führen. Der Tod kann aber auch spät einsetzen und qualvoll sein.
- Wirkmechanismus: Blockade Cytochromhaltiger Enzyme der Atmungskette.
- Therapiemöglichkeiten:
  - Natriumthiosulfat (S-hydri<sup>®</sup>) i.v.: S-Donator, erhöht die Effektivität des Entgiftungsenzyms Rhodanase
  - 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP) und Vitamin B<sub>12a</sub> als Antidote
  - als Notfallmaßnahme: Injektion von Met-Hb-Bildnern (hohe Affinität des Fe<sup>3+</sup> zu den Cyaniden)



24

### Schwefelwasserstoff-Intoxikation

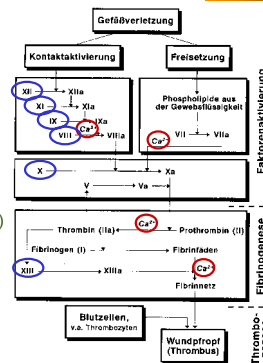
- H<sub>2</sub>S entsteht bevorzugt in Fäkalien- und Abwassertanks und ist schwerer als Luft.
- Nur bei relativ niedrigen Konzentrationen ist der stechende, an faule Eier erinnernde Geruch wahrzunehmen.
- Wirkmechanismus: analog zu den Cyaniden, aber auch spezifische Neurotoxizität.
- MAK-Wert: 10 ml/m<sup>3</sup>.
- Bei Vergifteten können als Notfallmaßnahme ebenfalls Met-Hb-Bildner i.v. verabreicht werden.

### Blutgerinnungskaskade

- Übersichtsschema:

Für die Blutgerinnung werden benötigt:

- ✓ Ca<sup>2+</sup> (im Plasma) und
- ✓ Blutgerinnungsfaktoren (aus den Thrombozyten)

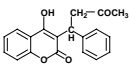


(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

### Störungen der Blutgerinnung

- Beispiele für chemische Noxen:
  - **Komplexbildner** (z.B. EDTA) oder **Calciumfällner** (z.B. Oxalsäure): wirken über Ca<sup>2+</sup>-Mangel.
  - **Cumarin** und seine **Derivate**:
    - ✓ natürliche: aus Waldmeister und faulendem Süßklee
    - ✓ synthetische: z.B. Rodentizid **Warfarin**

blockieren die Bildung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber; Antidot: Vitamin K<sub>1</sub> (Phytomenadion®)



Warfarin-Syndrom:



### Beeinflussung des Immunsystems

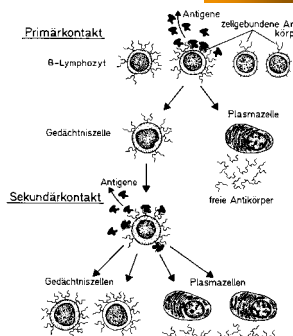
- Substanzen können u.a. über die Beeinflussung des Immunsystems eine toxische Wirkung aufweisen:
  - **Aktivierung** des Immunsystems mit Auslösung von **Allergien** und **Autoimmunerkrankungen**.
  - **Herabsetzung** der natürlichen Immunreaktionen: **Immunsuppression**.

- Das Immunsystem des Menschen gliedert sich in zwei weitgehend unabhängige Anteile:

- **Humorale Abwehr** (*humor* = lat. Flüssigkeit)
- **Zelluläre Abwehr**

### Humorale Abwehr

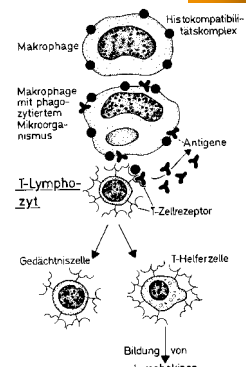
- Übersichtsschema:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

### Zelluläre Abwehr

- Übersichtsschema:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)



### Allergieauslösung I

- Es werden vier Immunreaktionen unterschieden:
  - Typ I** (Anaphylaxie): nach Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen: Blutdruckabfall, Ödembildung, Schock.
  - Typ II**: Reaktion von IgG und IgM mit körpereigenen (Blut-)Zellen: Panzytopenie, Diabetes mellitus Typ I (Insulinrezeptor), Morbus Basedow (TSH-Rezeptor).
  - Typ III**: Immunkomplexe verursachen Gefäßblockaden oder Gewebsentzündungen: Glomerulonephritis, allergisches Rheuma, Urtikaria.
  - Typ IV** (allergische Spätreaktion): Killerzellen zerstören körpereigene Zellen, deren Membranen durch das Allergen verändert wurden.

### Allergieauslösung II

- Beispiele für allergen wirkende Xenobiotika:

Reaktionstyp	Substanzbeispiele
I	Penicilline, Tetracycline, Ni-, Be- und Pb-Verbindungen, Chloramin, Disocyanate, Phthalsäure, Ethylendiamin, Ethylenoxid, Formaldehyd
II	Au- und Hg-Verbindungen, Aminopyrin
III	Au- und Hg-Verbindungen, Hydralazin
IV	Penicilline, Tetracycline, Ni-, Pt-, Cr- und Be-Verbindungen, Halothan, Ethylendiamin, Ethylenoxid, Formaldehyd, p-Phenylendiamin

Konjunktivitis durch Phenylendiamin:



Ni-Kontaktallergie:



### Immunsuppression

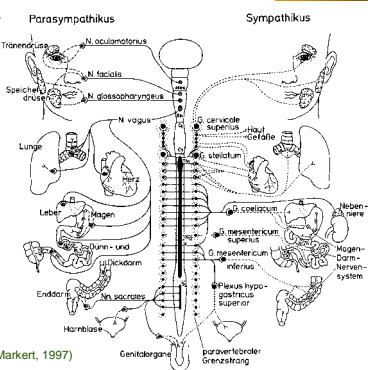
- Mögliche Wirkmechanismen von Immunsuppressiva:
  - Direkte **Störung der Bildung von Lymphozyten** oder der Ausreifung zu B- und T-Lymphozyten. Beispielnoxen: **Benzol** (über Muconaldehyd als Metabolit).
  - Behinderung der Antigenerkennung** durch T-Zellen. Beispielnoxen: **Benzol[a]pyren** und andere **PAK**.
  - Atrophie** der lymphatischen Organe oder des Knochenmarks. Beispielnoxen: **PCB** ("Yusho"-Vorfälle in Japan, Taiwan) und **PBB** (Firemaster®-Vorfall).
- Ausgewählte weitere Immunsuppressiva: DDT, Carbamate, TCDD, O<sub>3</sub>, Pb-, Cd-, Co-, As- und Zn-Salze, Organometallverbindungen.

### Gliederung des Nervensystems

- Das Nervensystem wird durch Neuronen und Gliazellen aufgebaut. Es gliedert sich strukturell in:
  - Zentralnervensystem** (Gehirn und Rückenmark) und
  - periphere Nerven**
 sowie funktionell in:
  - somatisches** (= willkürliches) und
  - vegetatives** (= autonomes) Nervensystem, letzteres mit den beiden funktionellen Antagonisten:
    - ✓ **Parasympathikus** und
    - ✓ **Sympathikus**

### Parasympathikus – Sympathikus I

- Übersichtsschema:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

### Parasympathikus – Sympathikus II

Tab. 14. Ausgewählte Wirkungen von Parasympathikus und Sympathikus.

Organ	Parasympathikus	Sympathikus
Pupille	Verengung	Erweiterung
Bronchien	Verengung	Erweiterung
Magen	HCl-Produktion steigt Frequenz- und Tonussteigerung	HCl-Produktion sinkt Hemmung
Darm	Frequenz- und Tonussteigerung	Hemmung
Harnblase	Tonussteigerung	Tonusenkung
Blutgefäße	Erweiterung	Verengung
Herz	Schlagfrequenz und Kontraktionskraft sinkt	Schlagfrequenz und Kontraktionskraft steigt
Speicheldrüsen	viel dünnflüssiger Speichel	wenig zäher Speichel

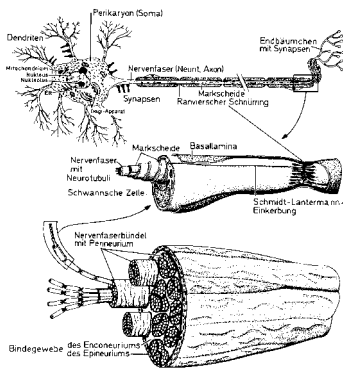
Ruhe / Verdauung

Alarm / Flucht / Kampf

- Parasympathikus und Sympathikus unterschieden sich auch hinsichtlich ihrer Neurotransmitter.

### Neuron – Nervenfaser – Nerv

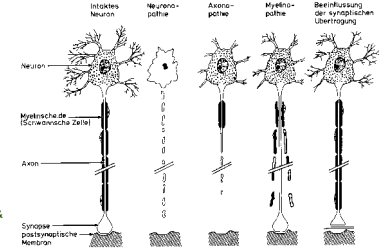
- Organisations-schema:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

### Prinzipien der Neurotoxizität

- Substanzen können Neuronen schädigen:
  - > **direkt (allgemeine Neuronopathie)**
  - > **indirekt** durch Schädigung des Axons (**Axonopathie**), der Myelinscheide oder Neuroglia (**Myelinopathie**) Beeinflussung der synaptischen Übertragung:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

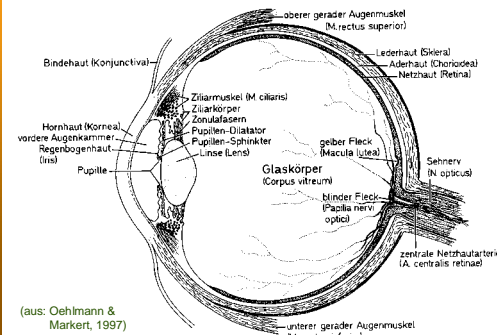
### Neurotoxische Effekte

Tab. 15. Beispiele für neurotoxisch wirkende Substanzen.

Mechanismus	Stoffbeispiele
<b>Neuronopathie</b>	
Läsion der Perikarien	Methyl-Hg, Trimethyl-Sn und andere Zinnorganyle, Tl, Pb, Al, Methylbromid, Methanol, Glutamat
Sauerstoffunterversorgung	CO, Methämoglobinbildner, Cyanide
<b>Axonopathie</b>	
	Acrylamid, Ethanol, Hexan, Methanol, Pb, Li, Trichlorethylen, Trikresylphosphat, Triarylphosphate
<b>Myelinopathie</b>	
	Organozinnverbindungen, Isoniazid, Pb, Te, Tl, Hexachlorophen, Methyl-Hg
<b>Synaptische Übertragung</b>	
Hemmung der Transmitterfreisetzung	Ca-Komplexbildner (EDTA), Barbiturate, Psychopharmaka, Botulinustoxin
Rezeptorblockade	Atropin, Nicotin, Muscarin
Blockade der abbauenden Enzyme (AChE, COMT, MAO)	Carbamate, Phosphorsäureester (z.B. Paraoxon, Parathion), Obidoxim und Atropin als Antidot
Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme	Cocain

### Bau des Auges

- Längsschnittschema zum Aufbau des Bulbus:



(aus: Oehlmann & Markert, 1997)

### Ophthalmotoxische Effekte

Tab. 16. Beispiele für Substanzen, die am Auge Schädigungen hervorrufen.

Schadort-wirkung	Folge	Stoffbeispiele
<b>Hornhaut</b>		
Narbenbildung, Trübung	Sehminderung, Erblindung	Säuren, Laugen, organische Lösemittel, Tränengase, Detergentien
Proteindenaturierung	Erblindung	Kampfgase vom N- oder S-Lost-Typ
Ödembildung	Trübung	Metallsalze, Hydrochinon, Chloroquin
Bindehaut (Konjunktiva)	Sensibilisierung, Konjunktivitis	Konservierungsmittel, zahlreiche weitere Inhaltsstoffe von Augenkosmetika
Linse: Katarakt oder Glaukom	grauer oder grüner Star	2,4-Dinitrophenol, Glucocorticoide, orale Kontrazeptiva, Alkylantien, Naphthalin, TI-Salze, Tabakrauch
Netzhaut, Sehnerv. vgl. Tab. 15	Ausfälle bis zur Erblindung	v.a. Methanol (nur bei Primaten!), TI- und As-Verbindungen, Chinin, Tabakamblyopie, Benzodiazepine
Sehinde: optischer Kortex	*Rindenblindheit*	Methylquecksilber

Katarakt ("grauer Star"):



Glaukom ("grüner Star"):

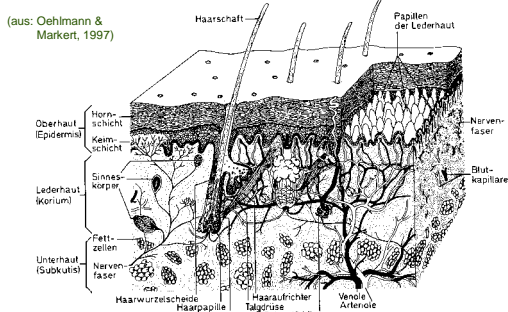


### Funktionen des Integuments

- Integument = Körperdecke, bestehend aus Haut, Unterhaut und Anhängen (Haare, Nägel, Drüsen, Blutgefäße, Nervenendigungen, Sinnesorgane).
- Funktionen des Integuments:
  - > **Sinnesfunktion:** Aufnahme mechanischer und thermischer Reize aus der Umwelt
  - > **Schutzfunktion:** Immunabwehr & Schutz des Körpers
  - > **Wärmeregulation**
  - > **Ausscheidungsfunktion** für H<sub>2</sub>O, Salzen und Stoffwechselendprodukten über Schweiß und Talg
  - > **Atemfunktion:** ca. 1% des Gasaustausches
  - > **Kommunikationsfunktion.**

### Bau der Haut

- Blockschema zum Aufbau der Haut:



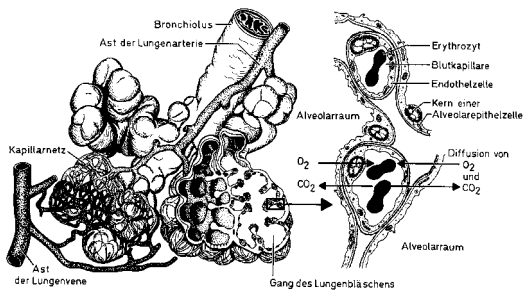
### Toxische Effekte auf die Haut

Tab. 17. Beispiele für hautschädigende Substanzen.

Schadort/-wirkung	Folge	Stoffbeispiele
Hautreizung	Entzündung, Ödem	zahlreiche organische Lösemittel
Verätzung	Hautverlust, Gefahr systemischer Wirkung	Säuren, v.a. Basen, Phenole, S- und N-Lost
phototoxische Reaktion	Bildung hochreaktiver Metabolite unter UV-Bestrahlung	Anthracene, Antibiotika, Sulfonamide, Farbstoffe, "Psoralene" aus Wiesenkräutern
allergische Reaktion	Rötung, Ödeme, Juckreiz (Typ IV; seltener Typ II und I)	Ni, Cr, Co, Formaldehyd, Gummizusätze, Haarfarbmittel (z.B. Phenylendiamin)
Melanozyten	Über- oder Unterpigmentierung (Vitiligo)	Überpigmentierung: Acridine, Alkylantien, Ag, Hg, Bi Unterpigmentierung: Phenole Fleckenbildung: As-Verbindungen
Haarbildung	Enthaarung	Tl-Salze, Alkylantien, Antimetabolite
Talgdrüsen	Akne, "Chlorakne"	halogenierte aromatische Verbindungen (Dioxine, Biphenyle)

### Bau der Lunge - Endstromgebiet

- Schema zum Aufbau von Branchiolus und Alveolarwand:



### Toxische Effekte auf die Lunge I

- **Toxisches Lungenödem:** durch Alveolarepithel und Kapillarendothel dringt Blutplasma ein.
  - Induziert z.B. durch **O<sub>3</sub>**, **Phosgen**, **BTX-Aromate**, **Tetrachlorethylen**, **Paraquat** und **Diquat** (1. Phase).
- **Lungenfibrose:** vermehrte Kollageneinlagerung.
  - Induziert z.B. durch **Quarz** ("Silikose"), **Asbest** ("Asbestose"), **Kohlenstaub** ("Staublunge"), **Al**, **Tonerpartikel**, **Dieselfuß**, **Paraquat** und **Diquat** (2. Phase).

Silikose:



Asbestose:



### Toxische Effekte auf die Lunge II

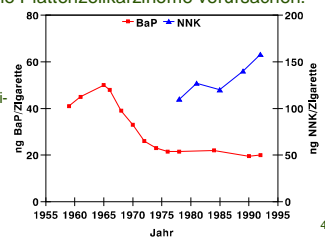
- **Lungenemphysem:** Kollagenabbau, v.a. in den Alveolarsepten, reduziert die Stabilität des Lungengewebes.
  - Induziert z.B. durch **Cd-Staub**, **Tabakrauch**, **O<sub>3</sub>**, **Stickstoffdioxid**.
- **Lungenkrebs:** häufigste Todesursache unter Krebserkrankungen; zu 80 bis 90% auf **Tabakkonsum** zurückzuführen.
  - Weitere Noxen sind z.B. **Asbest** (überadditive Wirkung mit Tabakrauch), **Be**, **Cr**, **Ni** und möglicherweise **Dieselfuß** sowie **Formaldehyd**.



### Lungenkrebs und Tabakrauch

- Im Tabakrauch sind mindestens **40 nachgewiesene Kanzerogene** enthalten.
- Moderne Zigaretten enthalten weniger **PAK**, die Adenokarzinome auslösen, dafür aber mehr **tabakspezifische Nitrosamine** (z.B. **NNK**), die Plattenzellkarzinome verursachen:

Entwicklung des durchschnittlichen Gehaltes an Benzo(a)pyren (BaP) und NNK in US-amerikanischen Zigaretten in der Zeit von 1959-1992 (aus: Oehlmann & Markert 1997).



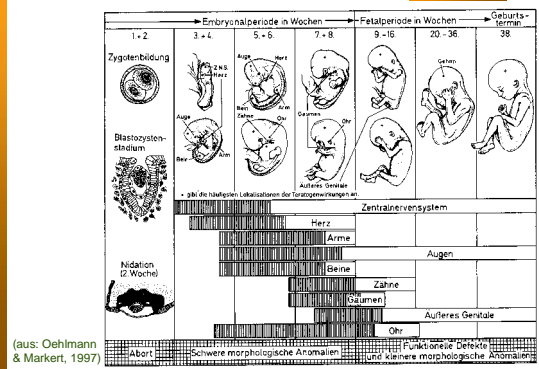


## Definitionen

- **Reproduktionstoxikologie** untersucht stoffliche Beeinflussungen von Fortpflanzungs- und Entwicklungsvorgängen. Es werden unterschieden:
  - **Gametopathie:** Störungen der Keimzellreifung in einem oder beiden Geschlechtern.
  - **Teratogenese:** Erzeugung struktureller oder funktioneller Anomalien während der Ontogenese.
  - **Embryotoxizität:** Absterben des Embryos (bis zum Abschluss der 8. Schwangerschaftswoche).
  - **Fetaltoxizität:** Absterben des Fetus (zwischen der 9. Schwangerschaftswoche und dem Geburtstermin).
- Umfang der Schädigung hängt von der Substanz, ihrer Dosis und dem Zeitpunkt des Einwirkens ab.

49

## Teratogeneschema



## Bedeutung der Teratogenese

- Anteil der embryopathisch bedingten Spontanaborte in Industrieländern beträgt ca. 15% der Lebendgeburten.
- Auch rund 15% der Lebendgeburten weisen teratogene Schäden auf. Mögliche Ursachen:
  - **Genetische Ursachen** (30-35% der Fälle).
  - **"Natürliche Spontanrate"**, z.B. Mono- und Trisomien als Folge von Meiosefehlern (ca. 50% der Fälle).
  - **Äußere Noxen**, z.B. Strahlung, Infektionen, Pharmaka und Xenobiotika (15-20% der Fälle).
- Von den ca. 5 Mio. bekannten chemischen Substanzen wurden bisher 3300 im Tierversuch auf Teratogenität überprüft, davon 900 positiv.

51

## Fallbeispiel I: Thalidomid

- **Thalidomid (Contergan®)**:
  - **Indikation:** von 1958 – 1961 als Schlafmittel aufgrund der gegenüber Barbituraten geringen Toxizität v.a. an Schwangere verschrieben.
  - **exponiertes Kollektiv:** unbekannt; weltweit ca. 10.000 Teratogenesefälle dokumentiert, davon alleine 4.000 in Deutschland.
  - **dokumentierte Wirkungen:**
    - ✓ **Dysmelie** (Missbildungen der Gliedmaßen), entweder als Amelie (komplett fehlend) oder Phokomelie (verkürzt)
    - ✓ Missbildungen des **Herzens** und des **Verdauungstraktes**: dadurch erhöhte Mortalität, v.a. im 1. Lebensjahr

52

## Dokumentation des Thalidomid-Effekts

Dysmelien:  
Amelie (links) und Phokomelie (rechts)



53

## Fallbeispiel II: DES

- **Diethylstilbestrol (DES)**, ein synthetisches Östrogen:
  - **Indikation:** zur "Schwangerschaftserhaltung" von 1938 – 1971 routinemäßig bei mehr als 3 Mio. US-Amerikanerinnen; auch als Masthilfe in der Landwirtschaft.
  - **exponiertes Kollektiv:** ca. 10 Mio. US-Amerikaner, Hunderttausende in Europa, Kanada & Australien.
  - **dokumentierte Wirkungen:**
    - ✓ **kein** Effekt auf Schwangerschaftserhaltung
    - ✓ bei weiblichen Nachkommen **transplazentare Kanzerogenese**: Adenokarzinome der (oberen) Vagina und des Cervix im Alter von 8-25 Jahren
    - ✓ bei männlichen Nachkommen: **reduzierte Spermiedichte**, **Kryptorchismus**, **Hypospadie**, **Nebenhodenzysten** und **Hodenkarzinome**.

54

2.8 Fortpflanzung und Entwicklung

### Dokumentation von DES-Effekten

Cervicales Adenokarzinom: 

Kryptorchismus: 

Hypospadie (leichte Fälle): 

Hodentumor: 

2.8 Fortpflanzung und Entwicklung

### Fallbeispiel III: Alkoholembryopathie

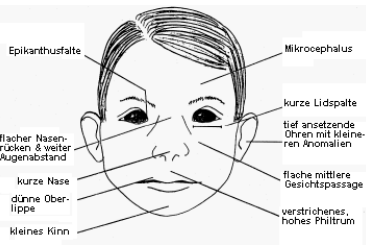

- **Ethanol** ist in den Industrienationen das von der praktischen Bedeutung wichtigste Teratogen:
  - **Inzidenz:** 1 bis 3 Fälle auf 1000 Neugeborene (gemäß sehr konservativer Schätzungen).
  - **Alkoholembryopathie** (= fetales Alkoholsyndrom) als dokumentierte Wirkung:
    - ✓ Wachstumsretardierung
    - ✓ motorische und geistige Retardierung
    - ✓ häufig mit Fehlbildungen an inneren Organen, Genitalien und Skelett, insbesondere an den Gelenken
    - ✓ immer mit charakteristischer **craniofazialer Dysmorphie** (vgl. folgende Folie)

56

2.8 Fortpflanzung und Entwicklung

### Dokumentation Alkoholembryopathie

charakteristische craniofaziale Dysmorphie:

57

2.8 Fortpflanzung und Entwicklung

### Weitere Teratogene

Tab. 20. Beispiele für Substanzen mit teratogener Wirkung.

Mechanismus	Folge	Stoffbeispiele
Alkylanzien	kovalente Bindung an DNA und Proteine, Mutationen, Zelltod, Nekrose	N-Methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidin, (MNNG), Cyclophosphamid, Busulfan, andere Cytostatika
Mitosegifte	v.a. während Organogenese teratogene Wirkung: (1) Spindelgifte, (2) DNA-Vernetzer, (3) Antimetabolite, (4) DNA-Polymeraseblocker	(1) Colchicin, (2) Mitomycin C, (3) 6-Mercaptopurin, (4) Cytosinarabosid
Endokrine Disruption	(1) Skelettmisbildungen, (2) Vermännlichung, Zwergwuchs (3) Genitalienmissbildung (4) transplaz. Kanzerogenese	(1) Glucocorticoide (z.B. Cortison), (2) Testosteron, Anabolika, (3) Oestrogene, (4) Diethylstilbestrol
Reaktion mit Rezeptoren	(1) Gaumenspalten (Maus), (2) Amelie, Phokomelie	(1) TCDD (extreme Artspezifität), (2) Thalidomid (extreme Artspezifität)

58

2.8 Fortpflanzung und Entwicklung

### Endokrine Disruptoren I

- Eine zunehmende Zahl von Umwelchemikalien steht im Verdacht, wie Hormone zu wirken und so störend in die sexuelle Differenzierung, Fortpflanzung und Keimzellreifung einzugreifen:
  - endokrine Disruptoren oder Modulatoren
- Für das Tierreich gibt es mittlerweile zahlreiche Belege, bei Menschen gibt es nur wenige belastbare Beispiele:
  - **DBCP** (1,2-Dibrom-3-chlorpropan), ein Nematizid, das bei exponierten Arbeitern und Landwirten eine Azoospermie auslöst (< 1 Mio. Spermien/ml Ejakulat). Ursache: Atrophie des Keimepithels im Hoden.

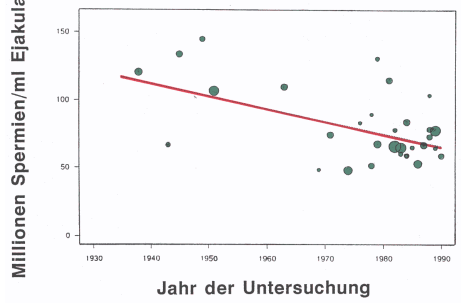
jedoch umfangreiche Verdachtsfälle.

59

2.8 Fortpflanzung und Entwicklung

### Endokrine Disruptoren II

- Sinkende Spermiedichten als Hinweis:



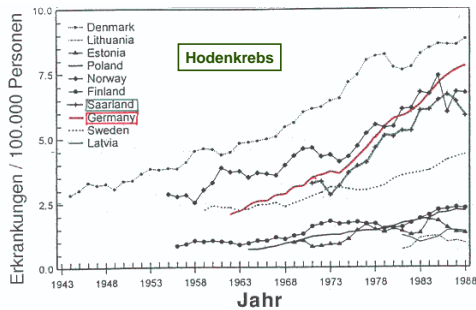
Jahr der Untersuchung

(verändert aus: Carlsen et al., 1992)

60

### Endokrine Disruptoren III

- Steigende Inzidenzen hormonabhängiger Krebsarten:



(verändert aus: Dänisches Umweltministerium, 1995)

### Endokrine Disruptoren III



Tab. 21. Beispiele für Substanzen, die als endokrine Disruptoren verdächtigt werden.

<b>Insektizide</b> Carbaryl Chlordan DDT und DDE Dicolol Dieldrin Endosulfan Lindan Methoxychlor Mirex Oxychloran Parathion Toxaphen Pyrethroide	<b>Nematozide</b> Aldicarb DBCP (1,2-Dibrom-3-chlorpropan)
<b>Herbizide</b> Alachlor Amitrol Atrazin 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure Metribuzin Nitrofen 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure	<b>Fungizide</b> Benomyl Fenarimol Mancozeb Maneb Tributylzinverbindungen (TBT) Triphenylzinverbindungen (TPT) Vinclozolin Zineb
	<b>Industriehemikalien</b> Alkylphenole Bisphenol A Dioxine (2,3,7,8-TCDD) Pentachlorphenol Phthalate Polybromierte Biphenyle (PBB) Polychlorierte Biphenyle (PCB)

### Definitionen

- Kanzerogenese** (lat. *cancer* = Krebs): Auslösung der Entstehung von Gewebeneubildungen durch Zellentartung; schließt gut- und bösartige Tumore ein (auch **Karzinogenese**, nach griech. *carcinos* = Krebs).
- Tumor**: unkontrolliert, nicht normgerecht wachsendes Gewebe, das sich der Kontrolle des Organismus entzieht.
  - **benigner T.**: wächst langsam, nicht invasiv, hoher Differenzierungsgrad, metastasiert nicht (z.B. Gliom, Myom, Osteom, Lipom, Adenom).
  - **maligner T.**: wächst schnell, invasiv und infiltrativ, geringer Differenzierungsgrad, metastasiert: Karzinom (ausgehend von Epithelien), Sarkom (mesenchymales Bindegewebe), Blastom (embryonales Gewebe).

### Medizinhistorische Aspekte

- Krebs als Krankheitsbild ist bereits seit dem Altertum bekannt. Beispiele:
  - **Blasenkrebs**, ausgelöst durch *Schistosoma haematobium*, den Erreger der Bilharziose (Papyrus Eber). 
  - **Lippenkrebs**, ausgelöst beim Spinnen von Hanf oder Flachs (Spinnen mit dem Mund kann gemäß Talmud der Frau nicht von ihrem Mann befohlen werden). 
  - **"Bergsieche"** (Lungenkrebs) der Bergleute im Raum Schneeberg durch Paracelsus 1567 beschrieben.
  - **Skrotalkrebs** bei Kaminkehrern in England (Pott 1775).

### Epidemiologische Aspekte I

- Krebs ist in den Industrienationen die zweithäufigste Todesursache.
- Jeder vierte Mitteleuropäer erkrankt an Krebs, bei jedem fünften ist eine Krebserkrankung Todesursache.
- Männer und Frauen weisen ein unterschiedliches Tumorspektrum auf:

Tab. 23. Geschlechtsspezifische Inzidenz von Tumorerkrankungen (in %; USA 1986).

Tumorerkrankung	Krankheitsfälle	
	Männer	Frauen
Mundhöhle	4	2
Lunge	22	11
Genitalsystem (inkl. Brust)	19	41
Dickdarm, Enddarm	14	16
Bauchspeicheldrüse	3	3
Harnsystem	9	4
Leukämien, Lymphome	8	7

### Epidemiologische Aspekte II

- Weltweit steigen die Krebsinzidenzen an.
- Als Ursache werden Veränderungen in der Lebensführung und eine verstärkte Exposition gegenüber Chemikalien und UV-Strahlung diskutiert.
- Der Beitrag der **Risikofaktoren** zu den vermeidbaren Krebserkrankungen wird heute wie folgt angegeben:
  - Ernährung 35%
  - Tabakkonsum 30%
  - Berufliche Exposition 6%
  - UV-Strahlung 4%
  - Alkohol 3%
  - Umweltbelastungen 3%
  - Medikamente 2%

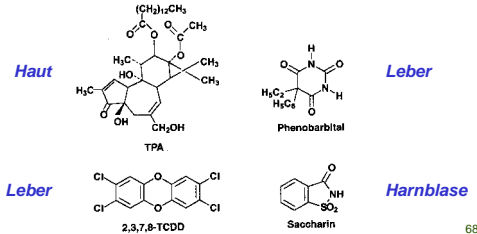
## Mechanismus der Kanzerogenese I

- Volltumor ist Ergebnis eines dreiphasigen Prozesses:
  1. **Initiation:** Irreversible Veränderung des genetischen Materials in einer Zelle ("Entartung"), ausgelöst durch einen "**Initiator**".
  2. **Promotion:** Meist reversible Stimulation des Zellwachstums durch einen "**Promotor**"; Etablierung als Mikrotumor (= präneoplastischer Herd).
  3. **Progression:** Zunahme der Wachstumsautonomie; Entwicklung des Mikrotumors zum Volltumor.
- Bis einschließlich zur frühen Promotionsphase kann die zelluläre Abwehr des Immunsystems in der Regel noch Mikrotumore eliminieren.

67

## Mechanismus der Kanzerogenese II

- Substanzen können als reine Promotoren oder Vollkanzerogene wirken, d.h. Initiation und Promotion auslösen; Die Existenz reiner Initiatorien ist fraglich.
- Beispiele für Promotoren im Tierexperiment:



68

## Mechanismus der Kanzerogenese III

- Kanzerogenese verursachen meist **Veränderungen im Leseraster der DNA** in einem Umfang, der die Leistungsfähigkeit der Reparatursysteme überfordert:
  - Adduktbildung
  - Deletion: Wegfall einer Base
  - Einzel- oder Doppelstrangbruch
  - Irreversible Verknüpfung zweier Basen
  - Irreversible Verknüpfung einer Base mit einem Protein

69

## Beispiele für Kanzerogene

- **Alkylanzien** übertragen reaktive Alkylgruppen auf DNA-Basen. Beispiele: **Zytostatika**, **Lactone**, **Nitrosamine**.
- **PAK** und **aromatische Amine** werden zu reaktiven Epoxiden giftig. Beispiele: **Benzo[a]pyren**, **Dimethylaminostilben**.
- **Anorganische Substanzen** mit weitgehend ungeklärtem Wirkmechanismus. Beispiele: **As**, **Ni**, **Chromate**, **Asbest**.
- **Östrogenartig wirkende Stilbene** induzieren Tumore der Brust und Genitalorgane. Beispiel: **DES**.
- Zahlreiche **Naturstoffe**. Beispiele: **Pyrolizidin-Alkaloide** (aus Kreuzkraut), **Gerbstoffe**, **Parasorbinsäure**, **Mykotoxine**.

70