



Toxikologie und Vergiftungen



Pharmakurs: Allgemeine Pharmakologie
und Toxikologie WS 2017-18

Prof. Dr. Urs Christen
pharmazentrum frankfurt
Klinikum der Goethe Universität Frankfurt
<http://www.urschristen.de>



1

Toxikologie - Vergiftungen

Ziele des Kurses:

- Vergiftungen
- Lebensrettende Sofortmassnahmen
- Gifteliminierung
 - Resorption verhindern
 - Nach Resorption: Beschleunigte Eliminierung
 - Nach Resorption: Spezifische Antidots
- Gruppenarbeiten
- Beispiele spezifischer Gifte und deren Wirkungsweise

Allgemeiner Teil

Spezifischer Teil
2

Toxikologie - Vergiftungen



*“Alle Ding’ sind
Gift und nichts
ist ohn’ Gift.
Allein die Dosis
macht, das ein
Ding kein Gift
ist”*

Paracelsus (1493-1541)

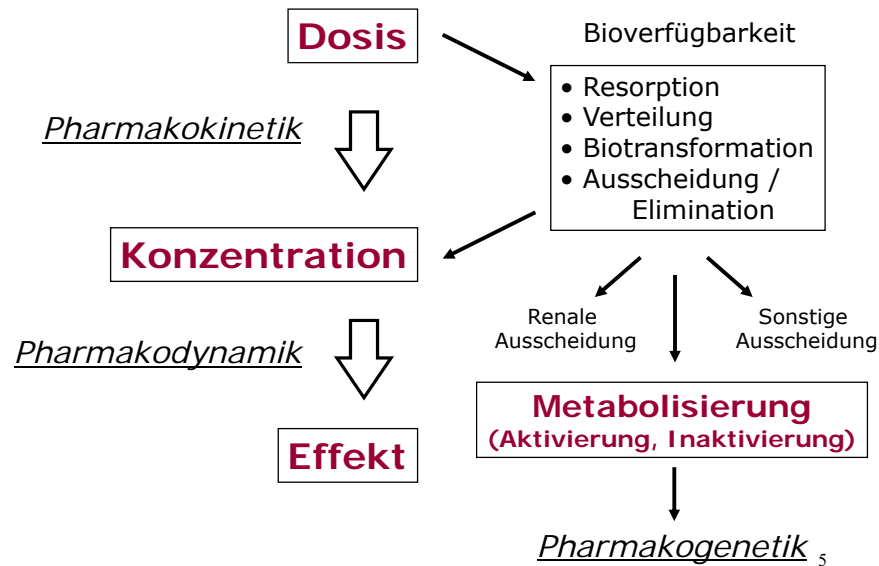
Philippus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim

3

**Vorlesungsteil:
Gifte und Vergiftungen
im Allgemeinen**

4

Toxikologie - Vergiftungen



Toxikologie - Vergiftungen

Habersche Regel: $c \cdot t = k$

Konstante biologische Wirkung (k) als Produkt von Konzentration (c) und Zeit (t)

$E_{tox} = c \cdot t \rightarrow$ Wirkung (Toxischer Effekt) = Konzentration x Zeit

$E_{tox} = (c-cs) \cdot t$ Schwellenwert <cs> beachten

Akute Vergiftungen \rightarrow oft durch einmalige Giftaufnahme, Sofortmassnahmen möglich, Symptome meist unmittelbar oder relative kurz nach Aufnahme, bei Überleben auch schnell wieder abklingend

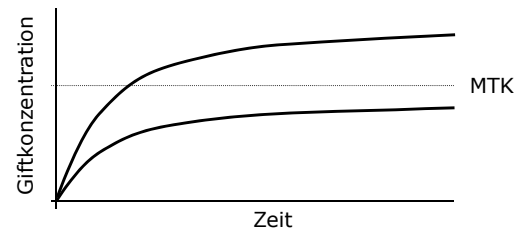
Chronische Vergiftungen \rightarrow Giftstoff akkumuliert zu toxischen Konzentrationen über einen längeren Zeitraum, schwer nachweisbar, oft bedingt durch Umweltbelastung (Abgase, Wasserverunreinigung etc), keine Sofortmassnahmen möglich

6

Toxikologie - Vergiftungen

Dosisabhängige Toxizität: Schwellenwert

MTK = Minimal toxische Konzentration



Idiosynkratische Toxizität

- Nicht streng dosisabhängig
- Angeborene Überempfindlichkeit
- Polymorphe Enzyme (z.B. Cytochrome P450 Familie)
- Allergie
- Autoimmunkrankheiten

7

Toxikologie - Vergiftungen

GIFTINFORMATIONSZENTRUM (GIZ)
der Länder Rheinland-Pfalz und Hessen
Klinische Toxikologie

Giftnotruf: 06131-19240
(Allg. Anfragen: 06131-232466)

<http://www.giftinfo.uni-mainz.de/giz/uebersicht.html>

Gemeldete Vergiftungsfälle

8

Toxikologie - Vergiftungen

Was für Vergiftungen sind denkbar?

- **Essen (Pflanzen, Pilze, Bakterien)** → Tollkirsche (Tropan-Alkaloide, Atropin), Eibe (Taxole), Fingerhut (Digitoxin), Herbstzeitlose (Colchicin), Blauer Eisenhut (Aconitin), Schierling (Coniin), Goldregen (Cytisin), Tabakpflanze (Nikotin), Wolfsmilchgewächse (Ricin), Besenginster (Spartein), Chili/Habanero (Capsaicin); Pilze (Amatoxine, Phalloidine, Muscarin, Aflatoxin); Mutterkorn (Secale-Alkaloide, Ergotalalkaloide); Bakterien (Botulinustoxin, Tetanustoxin)
- **„Haushaltsmittel“** (Detergentien, Entkalkungsmittel, Säuren und Laugen, Alkohole)
- **Insektizide, Herbizide, Rodentizid** (DDT, E 605, Warfarin)
- **Gifttiere** (Schlangen, Insekten, Spinnen, Skorpione, Fische)
- **Genussmittel, Drogen** (Ethanol, Nikotin, Koffein, Kokain)
- **Gase** (CO, H₂S, Senfgas, Phosphorsäureester)
- **Medikamente** (Phenobarbital, Paracetamol, Trizyklische Antidepressiva; Überdosierung; Neben- und Wechselwirkungen)
- **Umweltgifte** (Schwermetalle, Abgase, Dioxin, HCFCs etc.)



Sokrates



Kleopatra



Wiktor Juschtschenko



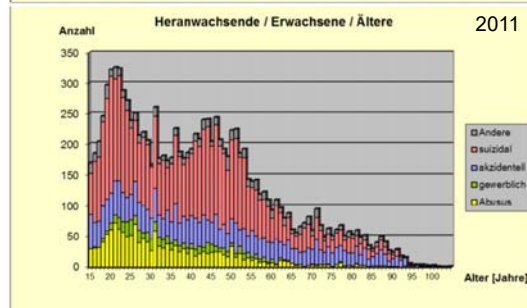
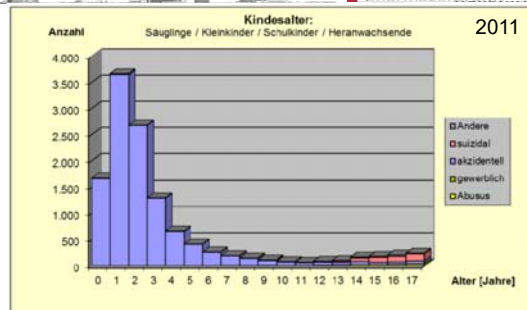
Alexander Litwinenko

Toxikologie - Vergiftungen

Giftigkeit ausgewählter Substanzen (LD ₅₀)			
Substanz	Herkunft	LD 50 (mg)	MM
Botulinumtoxin (BTX)	bact. (Botulinus Bakterium)	0,0000021	900.000
Tetanustoxin	bact. (Clostridium tetani)	0,000007	150.000
Ricin	pflanzl. (Samen der Wolfsmilchgew.)	0,0014	66.000
Diphtherietoxin	bact. (Corynebacterium diphtheriae)	0,021	72.000
Dioxin, TCDD	chem.	0,07	320
Tetrodotoxin (TTX)	Fisch (Fugu)	0,7	319
Aflatoxin B1	Pilz (Aspergillus flavus + parasiticus)	0,7	312
Saxitoxin (STX)	Muschel	1,4	299
Parathion (E 605), Thiophosphorsäure	chem. (Pflanzenschutzmittel)	5-10	291
Plutonium	Element	~20	244
Bufotoxin	Frosch	27,3	
Curarin	pflanzl. (Lianengew.)	35	696
Sarin (Kriegsgift)	chem.	53	140
Nicotin	pflanzl. Alkaloid	70	162
Hyoscyamin / Atropin	pflanzl. (Tollkirsche)	100	289
Strychnin (Rattengift)	pflanzl. Alkaloid (Brechnussamen)	100-300	334
Cyankali (KCN)	chem.	100-250	65
Heroin	halbsynth.	150-350	369
Morphin	pflanzl. Alkaloid (Schlafmohn)	200-400	
Kokain	pflanzl. Alkaloid (Cocapflanze)	1-2 g	303
Phenobarbital	med.	7 g	232
Speisesalz	Nahrungsmittel	35-70g (lebensnw. 3g/T)	58
Ethanol	Biosynth.	179.9 g (~200 ml)	46

10

Toxikologie - Vergiftungen



11

Toxikologie - Vergiftungen

Vergiftungen:

- Situationsbedingte Merkmale beachten
- Übelkeit
- Erbrechen
- Schweißausbrüche
- Krämpfe
- Ev. Bewusstlosigkeit / Herz-Kreislauf-Stillstand



Massnahmen:

→ Alle vom Ersthelfer durchgeführten Massnahmen entsprechen den grundsätzlichen Massnahmen, zusätzlich ist der Eigenschutz zu beachten (Gase, Kontaktgifte usw).

→ Asservierung: Giftreste und/oder Erbrochenes sicherstellen und dem Rettungsdienst mitgeben (→ Giftnachweis auch via Blut, Urin, Speichel möglich)

→ Wenn möglich den Zeitpunkt der Einnahme feststellen und die Umgebung nach Probenmaterial absuchen (leere Tablettenpackungen etc.)

Toxikologie - Vergiftungen

Behandlungsprinzipien akuter Vergiftungen:

- I. Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen
- II. Verhütung weiterer Resorption
- III. Beschleunigung der Gifteliminierung
- IV. Verabreichung (spezifischer) Antidota

13

Toxikologie - Vergiftungen

I. Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen:

→ Bewusstsein – Atmung - Kreislauf (Puls / Blutdruck)

- Freihalten von Atemwegen (stabile Seitenlage, Entfernung von Fremdkörpern); Beatmung; Intubation
- Stabilisierung des Blutkreislaufs (Schockbekämpfung, Herzmassage)
- Sauerstoffzufuhr (vor allem bei toxischen Lungenödemen)
- Ausgleich der Azidose
- Korrektur der Störungen des Elektrolytgleichgewichts und der Wasserbilanz
- Wärmeschutz

14

Toxikologie - Vergiftungen

II. Verhütung weiterer Resorption (Primäre Entgiftung)

Präsystemische Elimination (vor Resorption)

→ **Emesis / Erbrechen auslösen** (< 8 Std nach Giftaufnahme)

- Nur wenn keine andere Möglichkeit (z.B. Magenspülung)
- **Ipecacuanha Saft** (Brechwurz, Südamerika: ‚Pflanze vom Wegesrand, die krank macht‘ → 10 ml Kinder >4J.; 30 ml Erwachsene)
- (Mechanische Reizung)

Nicht empfehlenswert / obsolet:

- Apomorphin (Dopaminagonist → erhebliche Nebenwirkungen)
- Kochsalzemesis (Gefahr der Hyponatriämie)

Kontraindikation: Bewusstlosigkeitsgefahr, mangelnde Überwachungsfähigkeit, Schock, Herz- oder Lungeninsuffizienz, Krämpfe, Einnahme von Säuren, Laugen, organischen Lösungsmitteln, Detergentien

→ **Magenspülung:**

Indikation bei starken Giften; 10-30 l Wasser 37°C in Seitenlage (10-20 x in 200-300 ml Portionen), danach 30-40 g Aktivkohle, ggf. Laxantien; Aufwand hoch (Zeit für Transport und Vorbereitung)

Toxikologie - Vergiftungen

→ **Hautreinigung**

- Abbürsten/Abklopfen → Abwaschen

→ **Augenspülung**

- Wenn möglich ‚Augendusche‘ verwenden

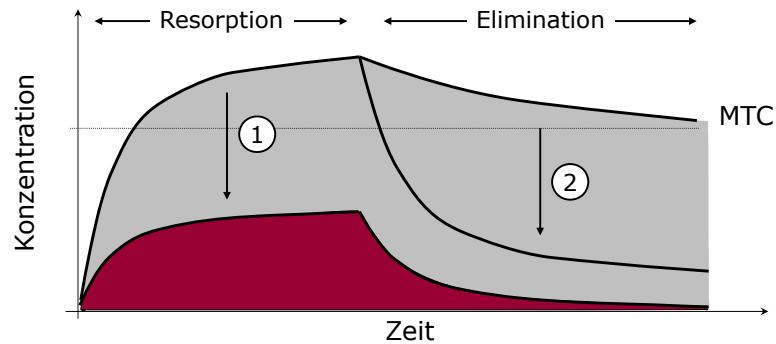
→ **Darmentleerung - Verhinderung der Resorption via Darm**

- **Forcierte Diarrhö** (Osmolaxantien → 240 ml 40% Sorbitlösung oder 20-30 g Natriumsulfat)
- **Orthograde Darmspülung (Hohe Dickdarmeinläufe):** Isotonische Elektrolytlösung mittels Magentubus für 2-3 Std (Pumpe ~75 ml/min); erster Flüssigkeitsaustritt nach etwa 20 min → hoher Aufwand, nur bei schweren Vergiftungen (z.B. Knollenblätterpilzvergiftung); kontraindiziert bei Nieren- und Herzinsuffizienz und Hypervolämie

→ **Aktivkohle:** adsorptive Eigenschaften, **Universalantidot** → Giftbindung im GIT, 10 g/h (alternativ: **Colestyramin** für lipophile Gifte)

Toxikologie - Vergiftungen

Bateman-Funktion (Kurve) → AUC



- ① Primäre Entgiftung – Verhinderung der Resorption
- ② Sekundäre Entgiftung – Beschleunigung der Elimination

17

Toxikologie - Vergiftungen

III. Beschleunigung der Elimination (Sekundäre Entgiftung)

Systemische Elimination (nach Resorption) → AUC↓

- Hämodialyse
- Peritonealdialyse
- Hämo-perfusion
- Forcierte Diurese
- Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes
- Induzierte Hyperventilation
- Blutaustauschtransfusion (Hämotransfusion)

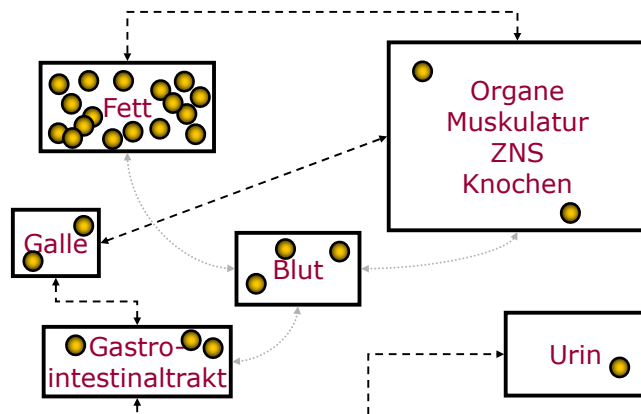
Toxikologie - Vergiftungen

Verteilungsvolumen:

Menge = Serumkonz. x Verteilungsvolumen (M=c·V)

→ Grosses Verteilungsvolumen = kleiner %-satz im Serum

→ Kleines Verteilungsvolumen = grosser %-satz im Serum



19

Toxikologie - Vergiftungen

Hämodialyse

- „Künstliche Niere“
- Heparinisiertes Blut wird extrakorporal an einer semi-permeablen Membran mit sehr grosser Oberfläche „dialysiert“ und danach wieder in eine Vene zurückgepumpt (~4-5 Std)
- Niedermolekulare Giftstoffe werden aus dem Blut entfernt
- Voraussetzung: stabiler Kreislauf, ausreichendes Blutangebot
- Indikation:
 1. Bei Nephrotoxischen Substanzen bei denen die Elimination in Folge der Nierenschädigung stark abnimmt: Alkohole (Ethanol, Ethylenglykol, Isopropanol, Methanol), Chinin, Paraldehyd, Salicylsäure und Lithiumsalze
 2. Bei Giften die schlecht durch Aktivkohle adsorbiert werden
- Ungeeignet bei Vergiftungen mit Hypnotika, Psychopharmaka, Herbiziden und Insektiziden

20

Toxikologie - Vergiftungen

Peritonealdialyse

- Dialyseflüssigkeit wird via Katheter in die Bauchhöhle geleitet und danach wieder abgesaugt
- Stoffaustausch via Peritoneum (=Dialysemembran)
- Nur angewendet wenn Hämodialyse / -perfusion nicht durchführbar sind
- Kontraindiziert bei intraperitonealen Entzündungen und Verwachsungen

Toxikologie - Vergiftungen

Hämoperfusion

- Wichtigste extrakorporale Entgiftungsverfahren
- Heparinisertes Blut wird über verschiedene Adsorbentien gelistet → Aktivkohle, Polystyrolharze (XAD-4, XR-010)
- Dauer 4-6 h
- Effektiv bei lipophilen Substanzen mit kleinem Verteilungsvolumen und hoher Plasmakonzentration (z.B. Chinin, Herbiziden, Insektiziden, Lidocain, Isoniazid, Methotrexat, Phenytoin, Phosphorsäureestern, Theophilin)

Toxikologie - Vergiftungen

Forcierte Diurese → Steigerung des Harnflusses

Infusion grosser Flüssigkeitsmengen (12 l Elektrolytlösung)

- Ev. gleichzeitige Gabe von Schleifendiuretika → Furosemid; blockiert Na^+ , K^+ , Cl^- -Carrier im aufsteigenden Schleifenschkel des Nephrons und verhindert dadurch die Rückresorption inkorporierter Giftstoffe durch eine Reduktion der Kontaktzeit mit dem Tubulusepithel
- Mässig effizient, nur noch selten angewendet
- Gefahr der Elektrolytenentgleisung, Hypervolämie
- Indikation: Lithiumsalze, Phenobarbital, Salicylate, Herbizide
- Kontraindikation: Nierenfunktionsstörung, Herzinsuffizienz, Schock, Ödeme, Krämpfe

Toxikologie - Vergiftungen

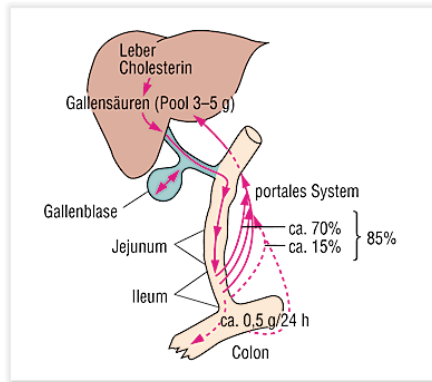
Verhinderung der Lipidaufnahme

- Orlistat (Xenical®)
- Blockiert Lipasen im Magen-Darm-Trakt und verhindert somit die Aufnahme von Fetten (Triglyceriden)
- Verschiebung des ‚Fett-Gleichgewichts‘ → Erhöhte Elimination von lipophilen Substanzen
- Noch keine zuverlässigen Daten zur Wirksamkeit bei Vergiftungen
- Indikation: Lipophile Gifte mit hohem Verteilungsvolumen
- Nebenwirkungen: Steatorrhoe (Fettstuhl); Erniedrigung von lipophilen Vitaminen (beta-carotin, VitD, VitE)

Toxikologie - Vergiftungen

Enterohepatischer Kreislauf

→ Mehrfaches Zirkulieren von Substanzen zwischen Darm, Leber und Gallenblase (z.B. Bilirubin, Cholesterin, Vitamin B12)



→ Giftstoffe: Colchicin (Herbstzeitlose), Amatoxine (Knollenblätterpilz), Digitoxin (Fingerhut)

25

Toxikologie - Vergiftungen

Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs

- **Aktivkohle (Carbo medicinalis)** → Giftstoffe werden gebunden und der Rezirkulation zwischen Darm und Leber via des enterohepatischen Kreislaufs entzogen und mit der Kohle ausgeschieden
- Stark poröse Struktur mit grosser innerer Oberfläche, welche als Adsorptionsmittel dient; Porengrösse in nm-Bereich
- „Aktivierung“ durch Wasserdampf bei 850-950C
- Innere Oberfläche 500-2000 m²/g !!!



26

Toxikologie - Vergiftungen

IV. Verabreichung von Antidots:

- Beschleunigung der Ausscheidung
 - Beschleunigung des Metabolismus
-
- Bindung eines Giftes (Aktivkohle, unspez. Antidot)
 - Umwandlung in weniger giftige Substanzen
 - Verdrängung des Giftes vom Wirkort (Antagonismus, kompetitive Hemmung)
 - Aufhebung der Wirkung (Wirk-Antagonismus)

Spezifität

27

Toxikologie - Vergiftungen

Wichtige spezifische Antidota:

- **Flumazenil (Anexate®)** → Benzodiazepinvergiftung, GABA_A-Rezeptor Antagonist
- **Naloxon/Naltrexon** → Opioid-Vergiftungen (Morphin, Codein, Heroin), kompetitive Antagonisten an allen Opioid-Rezeptoren, niedrige t_{1/2} → diagnostisches Antidot, Entzugserscheinungen
- **N-acetylcystein (NAC)** → Paracetamol-Vergiftung → GSH Ersatz zur Konjugation
- **EtOH** → MeOH-Vergiftung
- **Fomepizol** → Ethylenglykol-Vergiftung (Alkoholdehydrogenase-Hemmer); MeOH-Vergiftung (USA)
- **Sauerstoff** → CO-Vergiftung (Verdrängt CO vom Fe²⁺ des Hämoglobins)
- **Natriumthiosulfat** → Cyanid-, HCN-Vergiftungen → SCN⁻-Bildung
- **Hydroxocobalamin** → Cyanid-, HCN-Vergiftungen
- **4-DMAP (Dimethylaminophenol)** → Cyanid-, HCN-Vergiftungen → Methämoglobinbildner (=kleineres Übel)
- **Toloniumchlorid** → Methämoglobinbildner (Nitrite, Chlorate), beschl. Reduktion von Fe³⁺ zu Fe²⁺ (Methämoglobinreduktase)
- **Silibinin** → Knollenblätterpilz-/Amatoxin-Vergiftung, hemmt die Aufnahme von Amatoxinen durch Hepatozyten

28

Toxikologie - Vergiftungen

Antidota:

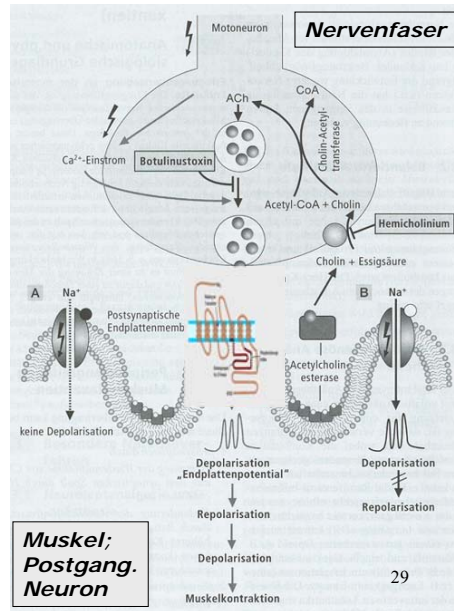
(Anti)cholinerges Syndrom

Nicotin-Rezeptoren

- n-Cholinrezeptoren
- Liganden-gest. Ionenkanäle
- meist neuromuskuläre Endplatte
- Acetylcholin
- Nicotin

Muscarin-Rezeptoren

- m-Cholinrezeptoren
- G-Protein-gekoppelt
- meist ZNS
- Acetylcholin
- Muscarin
- Atropin



29

Toxikologie - Vergiftungen

Anticholinerges Syndrom:

- Ausgelöst z.B. durch **Atropin**, **Hyoscyamin**, **Scopolamin** → **Acetylcholin-antagonisten**, kompetitive Verdrängung von ACh vom muscarinergen Rezeptor

Zentrales anticholinerges Syndrom:

- **Delirante Form:** Angst, Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen, Krämpfe, Bewegungsstörungen (Ataxie)
- **Somnolente Form:** Schläfrigkeit, Amnesie, im Extremfall Koma, Atemstillstand

Peripheres anticholinerges Syndrom:

- Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Mydriasis (erw. Pupillen), Hyperthermie, trockene heisse gerötete Haut, verminderte Schleim-, Schweiß- und Speichelproduktion, Hyperthermie, Harnretention, reduzierte Magen- und Darmmotorik

30

Toxikologie - Vergiftungen

Cholinerges Syndrom:

- Ausgelöst z.B. durch **Phosphorsäureester** in Insektiziden und Kampfgasen → **Acetylcholinesterasehemmer** oder **Muscarin**, **Nicotin**, **Suxamethoniumchlorid** → **Acetylcholinagonisten**
 - **Muscarin** → Bindung an muscarinergen Rezeptor (mAChR), **G-Protein gekoppelter Rezeptor**; vor allem im parasympathischen NS
 - **Nicotin** → Bindung an nicotinergen Rezeptor (nAChR), **ligandenaktivierter Ionenkanal**; vor allem an neuromuskulärer Endplatte; bei Bindung an presynaptischen nAChR → erhöhte ACh-Ausschüttung
 - **Suxamethoniumchlorid** → Bindung an nAChR (kein Abbau durch ACh-Esterase → Desensibilisierung, muskelrelaxante Wirkung)
- Symptome: ZNS-Depression, gesteigerte Speichel-, Tränen- und Schweißproduktion, Harn/Stuhl-inkontinenz, Diarrhoe, Krämpfe

31

Toxikologie - Vergiftungen

Anticholinerges Syndrom

Gifte:

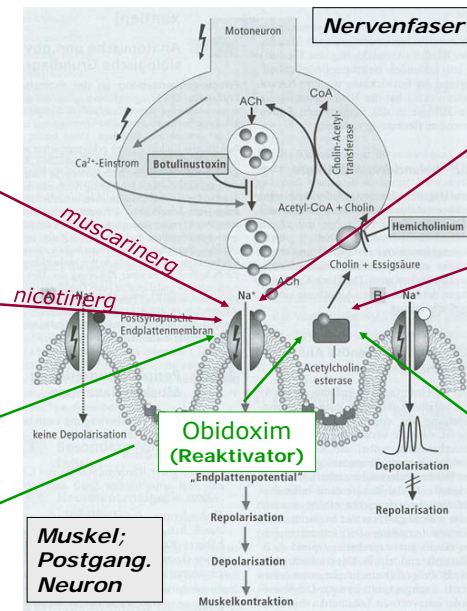
Atropin
Hyoscyamin

Curare

Muskellähmung
Atemlähmung

Atropin

Antidot:
Cholinerges
Syndrom



Cholinerges Syndrom

Gifte:

Muscarin, Nicotin

Phosphorsäureester
Carbamate
E605, Alkylphosphate

Neostigmin

Physostigmin

Antidot:
Anticholinerges
Syndrom

Muskel;
Postgang.
Neuron

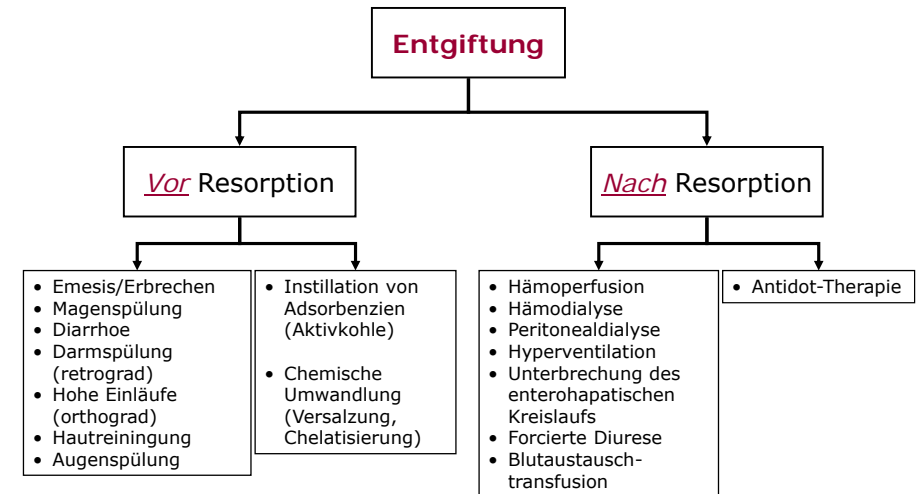
Toxikologie - Vergiftungen

Wichtige spezifische Antidota:

- **Cholinerges Syndrom**; Vergiftungen mit Acetylcholinesterase-Hemmern z.B. Phosphorsäureester in Insektiziden und Kampfgasen
 - **Atropin** → Acetylcholinantagonist → kompetitive Inhibition des Acetylcholin-Rezeptors
 - **Obidoxim** → Acetylcholinesterase-Reaktivator → verdrängt den Hemmstoff
- **Anticholinerges Syndrom**; Vergiftung mit Acetylcholinantagonisten
 - **Neostigmin** → Acetylcholinesterase-Hemmer → Acetylcholin↑ in Synapse; Verdrängung der Gifte vom Rezeptor; vor allem wirksam gegen die peripheren Symptome des anticholinergen Syndroms
 - **Physostigmin** → wie Neostigmin, besser ZNS-gängig; vor allem wirksam gegen ZNS-gängige Gifte (Atropin, Antidepressiva, Neuroleptika, Antihistaminika)

33

Toxikologie - Vergiftungen



34

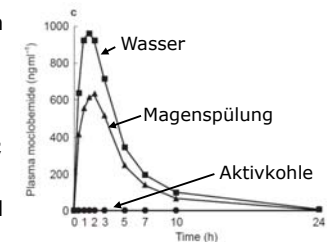
Gruppenarbeiten

35

Toxikologie - Vergiftungen

Gruppenarbeit: Aktivkohle vs. Magenspülung

- Eindrückliche Ergebnisse bez. der Wirksamkeit von Aktivkohle
- Magenspülung ist unwirksam
- **Aber:** Resultate der Magenspülung sind irreführend
- Eigentlicher Nachteil der MS ist die benötigte Zeit; (halb-)stationär
- Bei versehentlicher Vergiftung → Erbrechen sinnvoll



- Manuskript stellt den Wert von „Peer-reviewed“ Publikationen in Frage
- **Wie hätte man diese Studie richtig durchgeführt?**

- Magenspülung zu verschiedenen Zeitpunkten nach Verabreichung
- Zerkleinerung der Tabletten vor Einnahme
- Review-Prozess: Wiederholung der Studie → Wiedereinreichung

35

Toxikologie - Vergiftungen

Gruppenarbeit: Anticholinerges Syndrom

- Physostigmin kann als diagnostisches Antidot verwendet werden!!!
- Dosis Dimenhydrinat (150mg) weit unter gefährlichen Dosisgrenze (400mg/Tg → Krämpfe; 1300mg/Tg → Lebensgefahr)
- Mögliche Erklärung: Mutation / Polymorphismus im Cytochrome P450 gen; CYP450 Superfamilie → z.B. CYP2D6 Polymorphismus (Debrisoquin/Sparteïn): „Poor vs extensive metabolizer“

Diagnostische Antidota:

- Physostigmin (Anticholinerges Syndrom, Atropin, Muscarin)
- Naloxon (Opiate)
- Flumazenil (Benzodiazepin)

→ Zur Diagnose kleine Dosis, bei Erfolg Nachdosierung

→ Alle kurze $t_{1/2}$, schnelle Elimination

Toxikologie - Vergiftungen

Gruppenarbeit: Thalidomid

- Beruhigungsmittel; besonders problematisch: Thalidomid wurde vor allem Schwangeren gegen die morgendliche Übelkeit gegeben
- **Teratogen: Anti-angiogenetische Wirkung;** ~10.000 Fälle weltweit (~4.000 in D), die Hälfte bereits verstorben; unbekannte Zahl von während der Schwangerschaft gestorbenen Kindern
- **„Contergan-Skandal“:** Auch nach 1.600 gemeldeten Missbildungen wurde das Medikament von der Firma Grünenthal vorerst nicht vom Markt genommen!
- 1961 nach massivem Druck von Presse und Öffentlichkeit vom Markt genommen
- **Thalidomid heute:** Anti-angiogenetische Wirkung bei **Lepra** (Erythema Nodosum Leprosum (ENL), FDA approval 1998), Krebs (**Multiples Myelom** bei Knochenmarkkrebs, FDA approval 25. Mai 2006), AIDS (**Karposi Sarkom**)



→ www.contergan.grunenthal.info vs. www.contergan.de

Toxikologie - Vergiftungen

Gruppenarbeit: HCFCs

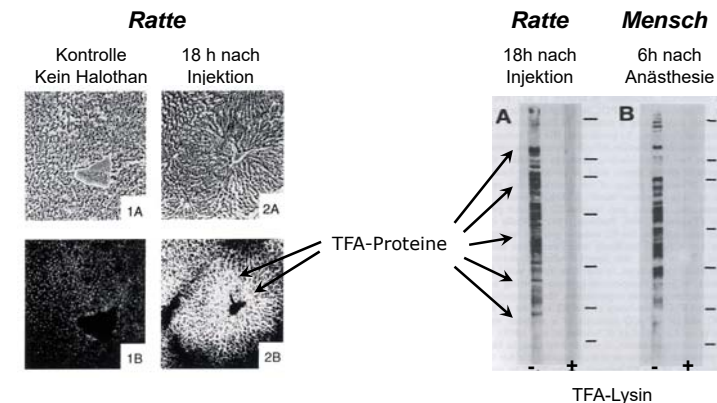


- HCFC=Hydrochlorofluorocarbons
- Ersatz für Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW, CFC) als Kühlmittel, Aufschäumungsmittel, Treibgas, Schädigung der Ozonschicht
- Verwandt mit dem Anästhetikum Halothan
- Wiederholte Exposition zu HCFCs → Massive Leberschädigung
- **Mechanismus:** Metabolisierung von HCFC 123 und 124 durch Zytocrom P450 2E1 → Trifluoroacetyl (TFA)-addukte = modifizierte Leberproteine
- Patienten bilden Antikörper gegen TFA-addukte (Neoantigene)
- **Halothan hepatitis:** Schwere Form der Lebertoxizität in Verbindung mit Halothan; 1 in 30'000 nach einmaliger und 1 in 3'000 nach wiederholter Exposition; Autoimmune Lebererkrankung durch Immunreaktion gegen modifizierte Leberproteine
- Epidemisch? Frequenz relativ tief für Halothan, Enfluran und Isofluran Hepatitis; keine statistischen Daten für HCFC Hepatitis → „anecdotal evidence“

Toxikologie - Vergiftungen

Gruppenarbeit HCFCs: TFA-addukte

- Metabolismusrate von Halothan 27% (Enfluran 3%, Isofluran 0,2%)
- In 100 % aller getesteten Leberbiopsien nach Halothananästhesie
- In 100 % aller behandelten Ratten
- Persistenz der TFA-Proteine: >7 Tage
- Aber Frequenz ist trotzdem gering (1 in 30'000 bzw. 1 in 3'000) → Mehrheit der Patienten ist tolerant!



Toxikologie - Vergiftungen



Gruppenarbeit: Pilzvergiftungen

Giftigster Vertreter: Grüner Knollenblätterpilz

- **Amatoxine** (thermostabile Octapeptide): α - und β -Amanitin
→ Schnelle Resorption im Magen (2-3 Std), Ausscheidung via Galle → Enterohepatischer Kreislauf!!!
→ Hemmen die RNA-polymerase II (mRNA-Synthese) im Zellkern; Besonders geschädigt sind Darmepithel, Leber und Nieren
→ Lange Latenzzeit 5-24 Std: Erbrechen, Durchfall (~Cholera); Gefahr eines Kreislaufkollaps durch Wasser und Elektrolytmangel
→ 2-3 Tage später: Nach symptomfreiem Intervall Leberschädigung und Nierenversagen mit mögl. Todesfolge (~ Tag 10)
Therapie: Lange Latenzzeit problematisch, Magenspülung (lange Verweildauer der Pilzreste), Aktivkohle (direkte Resorption, EHK), Hämodialyse (Nierenversagen), Lebertranspl.; Antidot: Infusion (iv) von **Silibinin** (Hemmung der Amatoxin-Aufnahme durch Hepatozyten)

Toxikologie - Vergiftungen



Gruppenarbeit: Pilzvergiftungen

Giftigster Vertreter: Grüner Knollenblätterpilz

→ **Lignin-Test:** Pilzteile auf ein Stück holzhaltiges Papier einer Zeitung (enthält Lignin) ausdrücken; trocknen lassen; mit 25% Salzsäure anfeuchten → Grünblaue / blaue Verfärbung bei einer Menge von mehr als 0,02 mg Amatoxine nach 5 - 10 Minuten!

Achtung: Auch wenn die Reaktion ausbleibt, darf nicht auf harmlose Pilze geschlossen werden!

- **Phallotoxine** (thermostabile Heptapeptide): **Phalloidin**
→ Chronische Schäden; stabilisieren Aktinfilamente (Stabilität, Motilität, intrazellulärer Vesikeltransport)
- **Phallolysine** (thermolabile Proteine) → Hämolytisch

Toxikologie - Vergiftungen



Gruppenarbeit: Pilzvergiftungen

Fliegenpilz (Amanita muscaria)

- **Muscarin**-haltig → 70 kg Fliegenpilz nötig um eine Muscarin-Vergiftung zu erzeugen!!! Muscarin ist vor allem in **Trichterlingen und Risspilzen** (Inocybe-Arten) enthalten
→ Acetylcholin-Agonist, Latenzzeit 15-30 min → Cholinerges Syndrom, Schwitzen, Speichelfluss, Pupillenverengung, Bradykardie, Krämpfe, Bronchospasmus, Schock, Lungenödeme
→ Antidot: **Atropin, Hyoscyamin** (Verdrängung des Muscarin am ACh-Rezeptor)
- **Ibutensäure**-haltig → Binden an GABA-Rezeptoren → Serotonin ↑
Decarboxylierung der giftigen Ibutensäure in ungiftiges **Muscimol**, ein starkes Rauschmittel / Halluzinogen; wird im Urin ausgeschieden
→ Schamanen: Trinken von Schamanenurin
→ Berserker: Fliegenpilzessen vor der Schlacht unwahrscheinlich da Rauschwirkung oft erst nach mehreren Stunden eintritt

Toxikologie - Vergiftungen



Gruppenarbeit: Dioxin

- 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)
- „Seveso-Gift“; Verunreinigung im Herbizid ‚Agent Orange‘

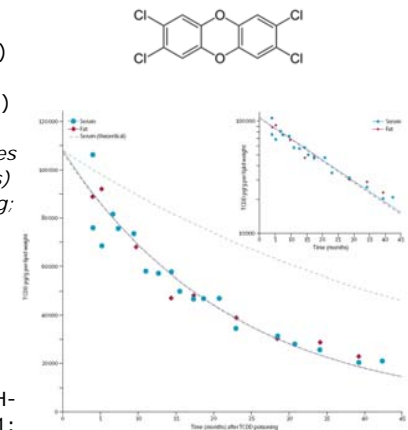
Vergiftungsfall Wiktor Juschtschenko

- Totale Belastung: ~1500 µg (108'000 pg/g Lipid)
- 50'000 x durchschnittliche Belastung
- >50 x LD₅₀ reines TCDD (LD₅₀ der Ratte: ~70 µg)

→ T_{1/2} 5-10 Jahre (lipophil, extrem hohes Verteilungsvolumen, beschränkter Metabolismus)
→ T_{1/2} dosisabhängig: <5 Jahre bei >10'000 pg/g;
>10 Jahre bei <50 pg/g

Daten vom Vergiftungsfall Juschtschenko:

- Halbwertszeit kürzer als erwartet 15.4 Monate
- Elimination hauptsächlich via Faeces
- Faeces 11,3 µg / Monat; Urin 0,56 µg / Monat
- Unverändertes TCDD: 60%
- Zwei Hauptmetaboliten (OH-TCDD und OH-TCDD) durch CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1: <40% in Serum, Faeces und Urin



Vorlesungsteil: Spezifische Gifte

45

Toxikologie - Vergiftungen



Säuren und Laugen

→ Eisessig/Essigsäure (CH_3COOH), Salzsäure (HCl), Schwefelsäure (H_2SO_4), Salpetersäure (HNO_3), Natronlauge (NaOH), Kalilauge (KOH), Ammoniak (NH_3)

- Verätzungen an Haut und Schleimhaut → Therapie: ausgiebige Spülung mit Wasser dann Behandlung wie bei Verbrennungen
- Einnahme: Blutiges Erbrechen; nach Resorption Erniedrigung des Blut pH-Wert (Azidose), Koma → Abspültherapie: schnell ~300 ml Wasser trinken (nicht mehr da Gefahr des Erbrechens), bei Azidose: Infusion von Natriumhydrogen-carbonat oder Dinatriumhydrogenphosphat
- **Einleitung von Erbrechen ist kontraindiziert!**
- Geben von Aktivkohle ist unwirksam!
- Keine Neutralisierungsbehandlung!

46

Toxikologie - Vergiftungen



Seifen und Detergentien (Tenside)

→ Alkylsulfate, Alkylsulfonate, Alkylbenzolsulfonate

- Lokale Reizerscheinungen an Haut und Schleimhäuten
- Auge: Gefahr der Konjunktivitis und Hornhauttrübung
- Verschlucken: Gastroenteritis mit Erbrechen und Diarrhö
- Therapie: Wasser (~300ml); Aktivkohle
- **Einleitung von Erbrechen ist kontraindiziert!**
- Gefahr der Schaumbildung; Übertritt in Lunge möglich (Schaumaspiration) → Gabe von Entschäumern – Polysiloxane (Lefax®, Sab® simplex)
- Bei Übertritt ins Blut schwere Vergiftungssymptome (Hämolyse, Methämoglobinbildung, Peritonitis, Tachykardie, Krämpfe, Nierenversagen, Schock, Koma)

47

Toxikologie - Vergiftungen



Organische Lösungsmittel

→ Aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzin, Petroleum, Reinigungsmittel, Benzol, Toluol), halogenierte Kohlenwasserstoffe (Chloroform, CCl_4 , Epoxide, polychlorierte Biphenyle, Dioxine/TCDD)

- Gut lipidlöslich → substanzspezifische Vergiftungserscheinungen des Nervensystems
- Toxische Veränderungen der Leber und Niere
- Therapie: Aktivkohle um Resorption zu verhindern, Magenspülung nur nach Intubation, da Aspirationsgefahr; bei halogenierten Kohlenwasserstoffen: Hämodialyse
- **Einleitung von Erbrechen ist kontraindiziert!**

48

Toxikologie - Vergiftungen



Alkohole

→ **Methanol** (LD₅₀ 30-50ml):

- Toxizität durch Oxidation zu Formaldehyd und Ameisensäure (Azidose)
- **Therapie:** **Erbrechen**
- **Antidot:** **Ethanol** (30-40ml) → Hemmung der Alkoholdehydrogenase; Aufrechterhaltung einer EtOH-Konz. von 1 mg/ml (=1 Promille) über 5 Tage; Gabe eines Alkoholdehydrogenasehemmers **Fomepizol**
- Aktivkohle ist unwirksam!

→ **Ethanol** (LD50 300-800g):

- Akute Toxizität und chronische Schäden
- **Therapie:** Symptomatisch (Stabilisierung des Kreislaufs und der Atmung, Kontrolle des Wasserhaushalts und der Wärmeregulierung) – Bei Ethanolblutkonz. von >4 Promille → **Hämodialyse**

→ **Ethylenglykol (Glykole)**

- Vergiftung ähnlich zu Methanol → Bildung von Glyoxyl- und Oxalsäure (Azidose)
- **Therapie/Antidot:** **Erbrechen, Ethanol, Fomepizol**

49

Toxikologie - Vergiftungen



Gasförmige Stoffe

→ Sauerstoff, Kohlenmonoxid (CO), Kohlendioxid (CO₂), Blausäure (HCN), Chlor, Stickstoffoxie, Schwefeldioxid (SO₂), Schwefelwasserstoff (H₂S), Kampfgase (Phosgen, Senfgas), Tränengase (CS- und CN-Gase)

→ **Kohlenmonoxid (CO)** → „Auspuffgase“ (4-7% CO-Gehalt)

- Gefahr: CO ist farb- und geruchlos
- Bindet an Fe²⁺ des Hämoglobins → Blockade der Sauerstoffbindung,
- 15-20% - Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schwindel, Tachykardie
- 30-40% - Bewusstlosigkeit; >60% - Krämpfe und Atemlähmung
- **Therapie:** Sauerstoffreiche Atmosphäre, Beatmung mit reinem Sauerstoff unter Überdruck; Behandlung der Azidose durch Natriumhydrogencarbonat

50

Toxikologie - Vergiftungen



Gasförmige Stoffe

→ Sauerstoff, Kohlenmonoxid (CO), Kohlendioxid (CO₂), Blausäure (HCN), Chlor, Stickstoffoxie, Schwefeldioxid (SO₂), Schwefelwasserstoff (H₂S), Kampfgase (Phosgen, Senfgas), Tränengase (CS- und CN-Gase)

→ **Kohlendioxid (CO₂): Respiratorische Azidose**

- Gefahr: CO₂ ist farb- und geruchlos
- Bindet an die N-terminale Region des Hämoglobin, also nicht an die O₂-Bindungsstelle
- Stimuliert in niedriger Konz. das Atemzentrum
- Vermindert in hoher Konz. den Atemreiz
→ Atemdepression → Atemstillstand
- >5% - Kopfschmerzen, Schwindel, Tachykardie
- >8% Tod innerhalb von 30-60 min
- **Therapie:** Sauerstoffreiche Atmosphäre, Beatmung, Behandlung der Azidose durch Natriumhydrogencarbonat
- **Lake Nyos Katastrophe** (Kamerun, 1986): 1.700 Menschen sterben durch CO₂-Austritt aus Vulkansee; Grund: Umwälzung der tieferen, CO₂-gesättigten Wassermengen durch starke Regenfälle → CO₂-Wolke ergießt sich über benachbarte Regionen.



51

Toxikologie - Vergiftungen



Gasförmige Stoffe

→ Sauerstoff, Kohlenmonoxid (CO), Kohlendioxid (CO₂), Blausäure (HCN), Chlor, Stickstoffoxie, Schwefeldioxid (SO₂), Schwefelwasserstoff (H₂S), Kampfgase (Phosgen, Senfgas), Tränengase (CS- und CN-Gase)

→ **Blausäure (Cyanwasserstoff, HCN) und Cyanide**

- Bittermandeln 60-80 Stk. tödlich (Erw.), Pfirsichkerne, Maniok
- Vergiftung selten durch HCN-Gas, meist durch Cyanid-salze
- Binden an Fe³⁺ der Cytochromoxidase; antransportierter Sauerstoff kann nicht verwendet werden → innere Erstickung
- **Therapie:** Beatmung mit reinem Sauerstoff, Aktivkohle
- **Antidot:** iv Infusion von **Hydroxocobalamin** (Cobaltkompl. des Cyanids); **Natriumthiosulfat** (SCN⁻-Bildung); **4-DMAP** (Methämoglobinbildung)

52

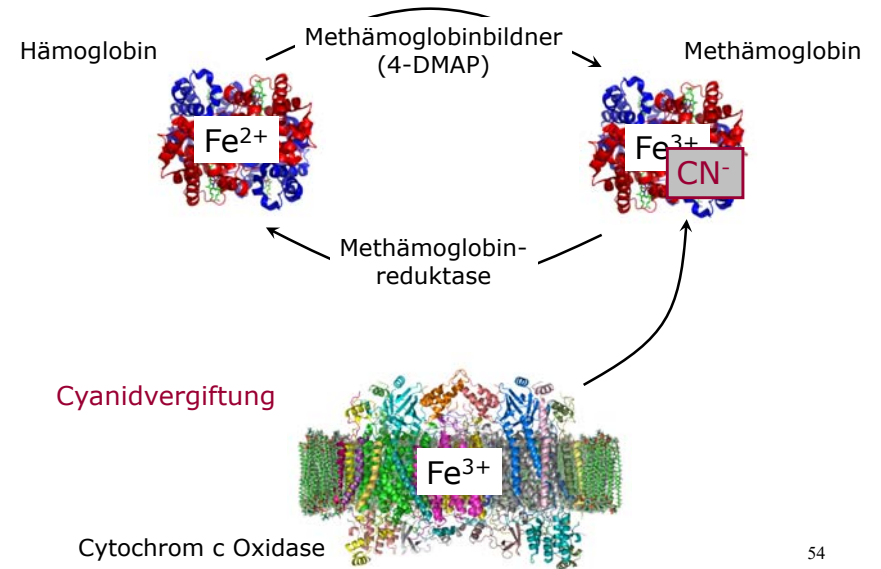


Methämoglobinbildner (Ferrihämoglobinbildner)

→ Chlorate, Perchlorate, Nitrite, Nitrate, aromatische Amine

- Oxidation von Fe^{2+} im Hämoglobin zu Fe^{3+} (braunes Ferrhämoglobin, Methämoglobin); Verhindert die Bindung und den Transport von Sauerstoff → innere Erstickung (vgl. CO- und HCN-Vergiftung)
- **Therapie:** Fe^{3+} kann durch die Methämoglobinreduktase wieder zu Fe^{2+} reduziert werden → Injektion von Redoxfarbstoffen (Toloniumchlorid/Toluidinblau) beschleunigt diese Reduktion; Hämodialyse bei Nitritvergiftung
- **4-DMAP (Dimethylaminophenol)** als Antidot bei Cyanid-Vergiftung: Methämoglobin-bildung, Cyanide binden mit höherer Affinität an Fe^{3+} , keines Übel: Überleben auch bei 50% Methämoglobin-Anteil möglich

53



54



Bakterielle Gifte

- **Botolinustoxin (Botox)** (*Clostridium botulinum*) → Hemmt Erregungsübertragung an der neuromuskulären Endplatte; verhindert Vesikel-exozytose/Acetylcholinsekretion; **Symptome:** Übelkeit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit – später Muskellähmungen (Augen, Nacken); Tod durch Atemlähmung

Therapie: Antiserum – neutralisierende Antikörper

!!! Therapeutische Anwendung: Dystonien (Schielen, Lidkrämpfe, Spastik nach Schlaganfällen); übermäßiges Schwitzen; kosmetische Medizin

- **Tetanustoxine** (*Clostridium tetani*) → Tetanolysin wirkt hämolytisch, Tetanospasmin hemmt Freisetzung von inhibierenden Neurotransmittern im ZNS → Verkrampfung der quergestreiften Muskulatur; **Symptome:** Schwindel, Kopfschmerz, Schweissausbrüche, Muskelschmerzen, Kieferklemme, Sardonisches Lachen, Muskelanspannung der Rückenmuskulatur, Muskelkrämpfe (Arme, Beine, Zwerchfell), Erstickungstod
- Therapie:** Muskelrelaxantien, Beatmung, Impfung/Immunsierung zur Vorbeugung

55



Pflanzengifte

- **Aconitin** (Blauer Eisenhut, giftigste Pflanze Europas) → Anästhetische Eigenschaften (Zunge, Erbrechen, Diarrhö, Parästhesien am ganzen Körper, Lähmungen, Tod durch Kammerflimmern oder Atemlähmung)

Therapie: Resorptionsverhinderung, Aktivkohle

- **Atropin / Belladonna-Alkaloide** (Tollkirsche, Stechapfelsamen) → Acetylcholinreceptor-antagonist; Erregung oder Hemmung von zentralen Neuronen; Tachykardie, Erschlaffung der glatten Muskulatur; Erweiterung der Pupillen

!!! Therapeutische Anwendung: Bei Spasmen der glatten Muskulatur, Bradykardie; ‚Atropinspritze‘ als Antidot bei akuter Vergiftung durch Kampfgase (Allkylphosphate, Sarin)

→ **Antidot:** Physostigmin

56

Toxikologie - Vergiftungen



Pflanzengifte

• **Colchicin (Herbstzeitlose)** → Mitosehemmer (Bindung an β -tubulin, Blockade der Mikrotubuliaggregation, Tod durch Atem- und Kreislaufinsuffizienz (ab ~ 12 mg/Tag)

Therapie: Resorptionsverhinderung, Aktivkohle → Unterbrechung des enterohep. Kreislaufs

!!! Therapeutische Anwendung: Gelenkschmerzen bei Gicht (Blockiert Leukozyteneinwanderung in entzündete Gelenke)

• **Cytisin (Goldregen)** → Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe ähnlich einer Nikotinvergiftung → Partialagonist am nikotinen ACh-Rezeptor

Therapie: Resorptionsverhinderung, Aktivkohle

!!! Therapeutische Anwendung: Nikotinsucht, Raucherentwöhnung (vgl. strukturähnliches Vareniclin (Champix®))

• **Coniin (Gefleckter Schierling)** → Wirkung an quergestreifter Muskulatur ähnlich den Curarealkaloiden; Speichelfluss, Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe, Lähmung, Tod durch Atemlähmung bei vollem Bewusstsein

Therapie: Resorptionsverhinderung, Aktivkohle, Intubation, Beatmung 57

Toxikologie - Vergiftungen



Pflanzengifte

• **Capsaicin (Paprika, Chilischoten, Habanero)** → Reizung der Nervenenden bestimmter Nozizeptoren; Bindung an TRP-Ionenkanal und Freisetzung des Neurotransmitters Substanz P → ähnlich der Empfindung von ‚heiss‘; erhöhte Durchblutung zur Wärmeabfuhr, lokale Rötung

Therapie: Mund: Ölhaltige Substanzen (Joghurt, Milch), Augen: Speiseöl

!!! Therapeutische Anwendung: Wärmepflaster, Tötet im Tierversuch Prostatakrebszellen ab (Induktion von Apoptose)

• **Ergotalkaloide: Ergotamin, Ergometrin etc. (Mutterkorn)** → Partielle Agonisten an α -adrenerge Rezeptoren; Ergotismus (Antoniusfeuer im Mittelalter), Gefäßverengung, Durchblutungsstörungen, Darmkrämpfe, Halluzinationen; Lysergsäure → LSD (Lysergsäurediethylamid)

Therapie: Blutgefässerweiterung durch Gabe von Calciumantagonisten oder Prostaglandininfusion

!!! Therapeutische Anwendung: Ergometrin: Uterus-kontrahierende Wirkung (Geburtshilfe), Ergotamin: Migränetherapie, Derivate des Ergocryptin (Dopamin-Rezeptoragonist) bei Morbus Parkinson 58

Toxikologie - Vergiftungen



Pflanzengifte

• **Nicotin (Tabakpflanze)** → Rauchen (karzinogen) vs. orale Aufnahme (toxisch; $LD_{50} \sim 1$ Zigarre oder 5 Zigaretten); Speichelfluss, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Tremor, Tachykardie, Schwächegefühl, Krämpfe, Schock, Koma, Atemlähmung

Therapie: Resorptionsverhinderung, Aktivkohle

• **Strychnin (Brechnuss)** → Kampfgift, Blockade von postsynaptischen Glycin_A-Rezeptoren im Rückenmark; Unruhe, Angst, Atemnot, Nackensteifheit, plötzliche tetanische Krämpfe, Tod durch Atemlähmung

Therapie: *sofortige* Resorptionsverhinderung, Aktivkohle

• **Phasin (Gartenbohne)** → Lektin, Hämagglutinin → Agglutination von Erythrozyten; Erbrechen, Blutige Durchfälle, Magen/Darbeschwerden, Krämpfe, Kreislaufkollaps mit Tachychardie; Gartenbohne ist eine der giftigsten Gartenpflanzen → Phasin wird durch Kochen zerstört

Therapie: Resorptionsverhinderung, Aktivkohle, Spasmolytika 59

Toxikologie - Vergiftungen



Pflanzengifte

• **Taxole, Taxin (Eibe)** → 50-100 g Eibennadeln tödlich; Mitosehemmer, Bindung an die β -tubulin Untereinheit, verhindert die Desaggregation des Spindelapparats, Blockieren Zellzyklus in der G₂/M-phase; Erbrechen, Diarrhö, Bradykardie, Krämpfe, Schock, Tod durch Atemlähmung

Therapie: Resorptionsverhinderung, Aktivkohle, Magenspülung

!!! Therapeutische Anwendung: Zytostatikum

• **Digitoxin, Digoxin (Fingerhut, Digitalis)** → Herzglykosid: Steigerung der Kontraktionskraft am Herzen; Bradykardie, Kammertachykardie, Sehstörungen, Tod durch Kammerflimmern

Therapie: Resorptionsverhinderung, Aktivkohle, Unterbrechung des enterohepat. Kreislaufs; Antidot: Anti-Digitoxin Antikörper

!!! Therapeutische Anwendung: Herzinsuffizienz, supraventikuläre Tachykardie

• **Covallotoxin (Maiglöckchen)** → Herzglykosid vgl. Digitoxin 60

Toxikologie - Vergiftungen



Tierische Gifte

- **Neurotoxine** (Schlangen, Fische, Skorpione, Spinnen) → Acetylcholinrezeptoren-Agonisten/-Antagonisten (Lähmungen); Blockade und Ionenkanälen → **Tetrodotoxin**: Blockade der Na⁺-Kanäle (Fugu - Kugelfisch); **Crotoxin**: (Klapperschlange)
!!! Therapeutische Anwendung von Crotoxin: Anti-Tumor Therapie, Aktivierung von Makrophagen → Zytotoxische Wirkung
- **Cardiotoxine** (Schlangen) → Ionenpumpen und Permeabilität von Zellmembranen
- **Toxische Enzyme** (Bienen und Wespen; Verdauungsenzyme von Schlangen und Spinnen) → Proteasen, Blutgerinnungshemmer, Zerstörung von Kapillaren (Hämorrhagie), Spaltung von extrazellulären Matrixproteinen, Nekrotische Gifte (Zersetzung der Zellmembran, Spinnen)
- **Biogene Amine** (Bienen und Wespen) → Histamin (Bienen und Wespen) → Allergien; Serotonin (Wespen); Acetylcholin (Hornissen)

61

Toxikologie - Vergiftungen



Medikamente:

- **Paracetamol / Acetaminophen** (z.B. Thomapyrin®, Tylenol®)
→ Analgetisch, antipyretisch; bei **Überdosierung** (>10 g): toxischer Metabolit (N-acetyl-p-benzochinonimin, NAPQI) wird durch Konjugation an GSH eliminiert; bei Überdosierung nicht genügend freies GSH verfügbar → schwerer Leberschaden mit Todesfolge; **Antidot**: SH-Donoren als GSH-Ersatz, **N-acetylcystein (NAC)** (Fluimucil®)
- **Acetylsalicylsäure (ASS)** (z.B. Aspirin®) LD₅₀ 10-40 g
→ Weidengewächse; Analgetisch, anti-inflammatorisch, anti-pyretisch; **Wirkung**: Hemmung der Cyclooxygenase (COX); bei **Überdosierung**: Tinnitus, Hyperthermie, Atemdepression, respiratorische Azidose (Hyperventilation, CO₂-Abatmung), Bewusstlosigkeit
Therapie: Aktivkohle, Hämodialyse, Azidosebehandlung (Infusion von Natrium-hydrogencarbonat oder Dinatriumhydrogenphosphat)

62

Toxikologie - Vergiftungen



Medikamente:

- **Barbiturate (Phenobarbital)** LD₅₀ 5-10 g
→ Heute vor allen als Antiepileptika eingesetzt (früher Beruhigungsmittel), **Wirkung**: Verstärktes Signal des inhib. Neurotransmitters GABA → Cl⁻ Einstrom ↑ Hyperpolarisation → Nervenleitfähigkeit ↓; Sedierung
→ Bei **Überdosierung / Vergiftung**: Atemdepression, respiratorische Azidose, Kreislaufversagen, Koma, Herzstillstand
Therapie: Aktivkohle, Azidosebehandlung
- **Benzodiazepine - Diazepam (Valium®), Midazolam (Dormicum®)**
→ Beruhigungsmittel (Sedativa), **Wirkung**: ~Barbiturate;
→ Bei **Überdosierung und Alkoholkonsum**: Atemstillstand; Suchtpotenzial
Antidot: Infusion von **Flumazenil** (kompetitiver GABA_A-Antagonist)
- **Tri- und tetrazyclische Anti-depressiva (Hypnotika) - Imipramin**
→ **Wirkung**: Verhindern die Wiederaufnahme von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin in die präsynaptischen Vesikel; bei Überdosierung: Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Hyperthermie, Krämpfe, Atemstillstand, Koma, Herzstillstand (~Atropinvergiftung)
Therapie: Aktivkohle; **Antidot**: **Physostigmin**

63

Toxikologie - Vergiftungen



Schwermetalle

- Blei, Quecksilber, Cadmium, Thallium, Arsen, Chrom, Mangan, Eisen, Nickel, Cäsium
- Hohe Affinität zu -SH-Gruppen in Proteinen
- Verdrängen Mg²⁺, Ca²⁺, Zn²⁺ aus Eiweisskomplexen
- Anreicherung in Magen-Darm-Kanal, Leber und Niere
- Entgiftung via Gabe von Aktivkohle und Magenspülung
- **Antidot**: **Chelatbildner** mit hoher Affinität zu toxischen Metallionen und niedriger Affinität zu endogenen Metallionen → **Penicillamin**, **DMPS** (2,3-Dimercaptopropan-(1)-sulfonsäure) (Quecksilber, Blei); **Deferoxamin** (Eisen); **Berliner Blau** (Cäsium, Thallium); Ausnahme Cadmium da Chelatabsetzung in der Niere

64



Radioaktive Substanzen

- α -Strahlung (Teilchen-Strahlung; Niedrige Eindringtiefe; Pu-238, Po-210, U-235)
- β -Strahlung (Elektronen-Strahlung; hochenergetisch; P-32, S-35, C-14, H-3, I-131)
- γ -Strahlung (Elektromagnetische-Strahlung; sehr kurzweilig; sehr hochenergetisch; X-Ray, I-125, Cr-51, Cs-135)

Polonium-210 Vergiftung: Po-210 → Pb-206 (α -Strahlung)

- α -Strahlung stark schädigend, wenn aufgenommen
- „Strahlenkrankheit“: Zuerst schnellteilende Zellen (Darmepithelien, Knochenmark, Tumorgewebe → Strahlentherapie bei Krebserkrankungen; Symptome: Diarrhö, Anämie, Blutungen (Nase, Mund, Zahnfleisch, Rektum), Hohe Dosis → Tod; Niedrige Dosis → Krebs
- $t_{1/2}$ 138 Tage - Biologische $t_{1/2}$ ~50 Tage
- Zerfallsprodukte in Kot und Urin



Toxidrome



Tab.: Toxidrome

Toxidrom	Auslöser	klinische Symptome
anticholinerges Syndrom	Atropin, H ₁ -Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Pflanzen (Datura, Atropa), gewisse Pilze	<i>peripher</i> : Mydriasis, Tachykardie, trockene Haut, Mundtrockenheit, Harverhalten, Darmatonie <i>zentrale</i> : Koma, Exzitation (Agitation, Delirium), Halluzinationen, Krampfanfälle, Hyperthermie
cholinerges Syndrom	Cholinesterasehemmer (Insektizide vom Organophosphat- oder Carbamat-Typ, C-Kampfstoffe), Nikotin	ZNS-Depression, Hypersekretion (Speichelfluss, Tränenfluss, Bronchorrhoe, Schwitzen), Ham- und Stuhlinkontinenz, Diarrhoe, Faszikulationen, Krampfanfälle
sympathomimetisches Syndrom	Sympathomimetika, Kokain, Theophyllin, Koffein, Amphetamine, Appetitzügler (z.B. Phenylpropanolamin)	Agitation, Hypertonie, Tachykardie, ZNS-Depression (Koma), Krampfanfälle, Hyperthermie, Rhabdomyolyse
Zellgiftsyndrom	Zyanid, Schwefelwasserstoff, Kohlenmonoxid	ZNS-Depression, Krampfanfälle, Schwindel, Kopfschmerzen, metabolische Azidose
malignes Neuroleptika-syndrom	Neuroleptika, Dopamin-Antagonisten (Metoclopramid, Prepuksid, Hydroxyzin, Promethazin)	mentale Alteration (fluktuierende Vigilanz, Koma, Agitation), Muskelrigidität, Hyperthermie, autonome Instabilität (Tachykardie, Blutdruckschwankungen, Blässe, profuses Schwitzen, Inkontinenz)
Serotoninsyndrom	Serotonenergika (Antidepressiva, Tramadol, Lithium, u.a.)	mentale Alteration (Agitation, Verwirrung, ZNS-Depression), Myoklonus, Rigidität, Hyperreflexie, Tremor, Fieber (selten Hyperthermie), Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Tachykardie, Schwitzen
toxisches Alkoholsyndrom	Methanol, Ethylenglykol	ZNS-Depression, Trunkenheit, metabolische Azidose, erhöhte Anionen- und Osmolücke
Opiatsyndrom	Opiate, Opioide	Miosis, ZNS-Depression, Atemdepression: Bradykardie, Hypotonie, Hypothermie
Narkotikasyndrom	Narkotika, Tranquilizer (Barbiturate, Methaqualon, Benzodiazepine)	ZNS-Depression, Hypotonie; bei Barbituraten zusätzlich Bradypnoe, Hypothermie, Rhabdomyolyse