

Wichtige Formelzeichen und Konstanten

| Physikalische Größe | Symbol | SI-Einheit | Dimension | Umrechnung |
|---------------------------|-----------|--|--|---|
| Dosis-Zeit-Integral | A | $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{d}^{-1}$ | | |
| Diffusionskoeffizient | D | $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ | | 1 kWh = 3,6 MJ = $3,6 \cdot 10^6$ J |
| Energie, Enthalpie | E, H | J | $= \text{m}^2 \text{kg} \text{s}^{-2}$ | 1 eV (Elektronvolt) $\approx 1,602 \cdot 10^{-19}$ J |
| Normalpotential | E^0 | V | $= \text{m}^2 \text{kg} \text{s}^{-3} \text{A}^{-1}$ | 1 cal (Kalorie) = 4,1868 J (veraltet) |
| Masse | m | kg | | 1 mg = 1000 μg = 10^6 ng = 10^9 pg |
| Teilchenzahl | N | — | = 1 | 1 psi = 68,9476 mbar [US-Einheit] |
| Druck, Partialdruck | p | $\text{Pa} = \text{N} \text{m}^{-2}$ | $= \text{m}^{-1} \text{kg} \text{s}^{-2}$ | 1 mm Hg = 1,33322 mbar |
| Reaktionsgeschwindigkeit | r | $\text{mol} \text{m}^{-3} \text{s}^{-1}$ | | 1 mmol $\cdot \text{L}^{-1} \text{h}^{-1} = (1/3600) \text{mol} \cdot \text{m}^{-3} \text{s}^{-1}$ |
| Temperatur | T | K | Basiseinheit | $x \text{ }^\circ\text{C} = (x + 273,15) \text{ K}$ |
| Zeit | t | s | Basiseinheit | 1 h (Stunde) = 3600 s; 1 d (Tag) = 24 h |
| Volumen | V | m^3 | | 1 L (Liter) = 1000 mL = 10 dL = 1 dm ³ |
| Clearance, Volumenstrom | C_L | $\text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ | | 1 L $\cdot \text{s}^{-1} = 60 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} = 3600 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ |
| Elektrische Leitfähigkeit | κ | $\text{S/m} = \Omega^{-1} \text{m}^{-1}$ | $= \text{m}^{-3} \text{kg}^{-1} \text{s}^3 \text{A}^2$ | 1 $\text{cm}^{-1} = 100 \text{ m}^{-1}$ |
| Wellenlänge | λ | m | | 1 Å = 10^{-10} m = 100 pm = 0,1 nm |

| | Praktische Einheiten | Gelöste Stoffe | Ideale Gase |
|---|--|---|---|
| Stoffmenge | n mol | $n = \frac{m}{M} = \frac{N}{N_A}$ | $n = \frac{V}{V_m}$ |
| Molare Konzentration | c $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} = \text{mmol} \cdot \text{mL}^{-3}$ | | |
| Massenkonzentration | β $\text{g} \cdot \text{L}^{-1} = \text{mg} \cdot \text{cm}^{-3} \approx 0,1 \%$ | | |
| Molare Masse | M $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1} = \text{mg} \cdot \text{mmol}^{-1}$ | $c = \frac{n}{V} = \frac{m}{M \cdot V} = \frac{\beta}{M} = \frac{\varrho \cdot w}{M}$ | $p = c \cdot R \cdot T$ |
| Dichte | ϱ $1 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3} = 1000 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ | | |
| Massenanteil | w $1 \% = 10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} = 10^4 \text{ ppm}$ | | |
| Volumenanteil | φ $1 \text{ Vol.} \% = 10^4 \text{ mL} \cdot \text{m}^{-3}$ | $w_i = \frac{m_i}{m_{\text{ges}}} = \frac{x_i M_i}{\sum x_i M_i} = \frac{\varphi_i \varrho_i}{\sum \varphi_i \varrho_i}$ | $x_i = \varphi_i = \frac{w_i}{\varrho_i / \varrho}$ |
| Molenbruch | x $\text{mol} \cdot \text{mol}^{-1} = 100 \text{ mol.} \%$ | | |
| Arbeitsplatzgrenzwerte | | $\frac{\varphi}{\text{mL} \cdot \text{m}^{-3}} = \frac{V_m}{M} \cdot \frac{\beta}{\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}} = \frac{1}{\varrho} \cdot \frac{\beta}{\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}}$ | |
| V_m (20 °C, 101325 Pa, trockenes Gas) = 24,06 L mol ⁻¹ | | | |
| V_m (20 °C, 101325 Pa, feuchtes Gas) = 24,62 L mol ⁻¹ | | | |

| Konstante | Formelzeichen | Wert | Einheit |
|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--|
| Vakuumllichtgeschwindigkeit | c_0 | = 299792458 | ms^{-1} (exakt) |
| Elementarladung | e | = $1,6021765 \cdot 10^{-19}$ | C |
| Faraday-Konstante | $F = N_A e$ | = 96485,34 | Cmol^{-1} |
| Normalfallbeschleunigung | g_n | = 9,80665 | m s^{-2} (exakt) |
| Planck-Wirkungsquantum | h | = $6,626069 \cdot 10^{-34}$ | J s |
| Boltzmann-Konstante | $k = R/N_A$ | = $1,38065 \cdot 10^{-23}$ | JK^{-1} |
| Avogadro-Konstante | N_A | = $6,022142 \cdot 10^{23}$ | mol^{-1} |
| Normdruck | p^0 | = 101325 (exakt) | $\text{Pa} = \text{Nm}^{-2}$ |
| Molare Gaskonstante | $R = k \cdot F/e$ | = 8,31447 | $\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ |
| Nernst-Spannung | $U_N = (\ln 10) \cdot RT/F$ | = 0,059159 | V $T = 25 \text{ }^\circ\text{C} = 298,15 \text{ K}$ |
| Molares Normvolumen | $V_m = R T^0/p^0$ | = $22,4140 \cdot 10^{-3}$ | $\text{m}^3 \text{mol}^{-1}$ $T^0 = 0 \text{ }^\circ\text{C} = 273,15 \text{ K}$ |
| Loschmidt-Konstante | $N_L = N_A/V_m$ | = $2,68678 \cdot 10^{25}$ | m^{-3} |
| Atomare Masseneinheit | $u = \frac{1}{12} m(^{12}\text{C})$ | = $1,6605387 \cdot 10^{-27}$ | kg = 1 Da (Dalton) |
| Elektrische Feldkonstante | $\epsilon_0 = 1/(\mu_0 c^2)$ | = $8,854187817 \cdot 10^{-12}$ | Fm^{-1} |



EUROPA-FACHBUCHREIHE
für naturwissenschaftliche
und technische Berufe

Toxikologie und Gefahrstoffe

Gifte · Wirkungen · Arbeitssicherheit

Prof. Dr. rer.-nat. Peter Kurzweil

1. Auflage

VERLAG EUROPA-LEHRMITTEL · Nourney, Vollmer GmbH & Co. KG
Düsseldorf Straße 23 · 42781 Haan-Gruiten

Europa-Nr.: 70241

Autor:

Prof. Dr. rer.-nat. Peter Kurzweil, Technische Hochschule Amberg

Bildbearbeitung: Daniela Schreuer, Limburg;

Zeichenbüro des Verlages Europa-Lehrmittel, Ostfildern

1. Auflage 2013

Druck 5 4 3 2 1

Alle Drucke derselben Auflage sind parallel einsetzbar, da sie bis auf die Behebung von Druckfehlern untereinander unverändert sind.

ISBN 978-3-8085-7024-1

Alle Rechte vorbehalten. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der gesetzlich geregelten Fälle muss vom Verlag schriftlich genehmigt werden.

© 2013 by Verlag Europa-Lehrmittel, Nourney, Vollmer GmbH & Co. KG, 42781 Haan-Gruiten

<http://www.europa-lehrmittel.de>

Umschlaggestaltung: braunwerbeagentur, Radevormwald

Satz: Daniela Schreuer, 65549 Limburg, www.bookpinx.de

Druck: M. P. Media Print Informationstechnologie GmbH, 33100 Paderborn

Um den Kessel dreht euch rund, werft das Gift in seinen Schlund.
Kröte, die im kalten Stein Tag und Nächte, drei mal neun,
zähen Schleim im Schlaf gegoren, soll zuerst im Kessel schmoren.

Shakespeare „Macbeth“

Vorwort

Die Toxikologie ist eine mitunter schaurig-makrabre Querschnittsdisziplin zwischen Chemie, Pharmazie und Medizin. Im Grenzbereich zwischen Leben und Tod beflügelt sie Krimiautoren, Journalisten und Ökopessimisten zu spannenden, amüsanten oder beklemmenden Geschichten. Diese wunderbar-interessante Wissenschaft untersucht fantastisch-gefährliche Substanzen in Pflanzenteilen, Tiersekreten, Arzneien, Lebensmitteln und Bedarfsgegenständen.

Breite Schichten der Bevölkerung verkennen allerdings, dass nicht die Wirkstoffe an sich giftig sind, sondern die Dosis das Gift macht, wie *Paracelsus* bereits im 16. Jahrhundert formulierte. Toxiphobe Zeitgenossen heroisieren Naturstoffe und dämonisieren chemische Produkte. Sie übersehen, dass das gleiche Molekül dieselbe Wirkung entfaltet, gleichgültig ob es biosynthetisch in Pflanzen oder künstlich im Labor hergestellt wurde. Je nach Konzentration reicht die Wirkung von nicht nachweisbar über therapeutisch-nützlich bis akut-giftig.

Die Fortschritte der Pharmazie sind unübersehbar. Brachiale Therapiemethoden mit Zwangsjacken, Drehbetten, Mundbirnen, Elektroschocks und Insulinüberdosierung, die heute der Medizingeschichte angehören, wurden seit den 1950er Jahren durch Psychopharmaka abgelöst. Die therapeutischen Möglichkeiten des 21. Jahrhunderts stimmen dennoch nachdenklich, denn die moderne Forschung ist weit davon entfernt, die Funktion des Gehirns zu verstehen. Was wir über das zentrale Nervensystem wissen, basiert zum größten Teil auf toxikologischen Beobachtungen.

Um Toxikologie zu begreifen, bedarf es der Beschäftigung mit chemischen Substanzen und dem menschlichen Körper. Die chemische Fachsprache bedient sich kryptischer Zeichen und pathologisch bemüht der medizinische Jargon für Laien verständliche Abkürzungen. Durch falsch verstandene Fachbegriffe haben Menschen schon Schaden erlitten: Hyper (über) und hypo (unter), inter (zwischen) und intra (innerhalb), super (oberhalb) und sub (unterhalb), I.U. (internationale Einheit) und i.v. (intravenös) – wie ähnlich klingt die Phonetik für gänzlich Verschiedenes.

„Toxikologie und Gefahrstoffe – Gifte, Wirkungen, Arbeitssicherheit“ bemüht sich um eine didaktische Synthese über die Grenzen der Fachgebiete hinweg. Es wendet sich an Studierende, die einen nachvollziehbaren Überblick zu toxikologischen Fragestellungen in **Arbeitsschutz**, **Chemielabor**, **Apotheke** und **Klinik** suchen. Ohne auf naturwissenschaftliche und medizinische Detailtreue zu verzichten, werden Grundlagen und Praxiswissen zu einer Gesamtsicht vernetzt, die auch für interessierte Laien nützliche Einsichten und kuriosen Lesestoff bereithält. Anschauliches Bildmaterial, Übersichtstabellen und Fallbeispiele ergänzen ein Höchstmaß an nachschlagenswerter Information. Das umfangreiche Sachwortregister führt zielsicher durch den Mikrokosmos der unvermeidbaren Fachbegriffe und Zusammenhänge.

Die beschriebenen Rezepturen und Therapien sind keine Empfehlungen oder Handlungsanweisungen.

Hinweise und Ergänzungen, die zur Verbesserung und Weiterentwicklung des Buches beitragen, werden unter der Verlagsadresse oder per E-Mail (lektorat@europa-lehrmittel.de) dankbar entgegengenommen.

Winter 2013/2014

Prof. Dr. rer. nat. PETER KURZWEIL

Inhalt

1 Grundlagen der Toxikologie 1

- 1.1 Chemikalien und Wirkstoffe 1
- 1.2 Vergiftungen und Gegengifte 4
- 1.3 Toxikologische Stoffprüfung 16
- 1.4 Umwelt- und Arbeitsmedizin 32
- 1.5 Umwelt-, Öko- und Lebensmitteltoxikologie 34
- 1.6 Übungsaufgaben 36

2 Gefahrstoffe und Arbeitssicherheit 37

- 2.1 Regulatorische Toxikologie 37
- 2.2 Arbeitsschutz- und Umweltgrenzwerte 45
- 2.3 Gefahrensymbole und Risiken 52
- 2.4 Transport, Lagerung, Entsorgung 94
- 2.5 Übungsaufgaben 98

3 Erstickende, reizende und ätzende Stoffe: Gase, Dämpfe, Säuren und Basen 100

- 3.1 Lokal reizende Gase 100
- 3.2 Systemisch giftige Gase 112
- 3.3 Sauerstoff und Radikale 120
- 3.4 Erstickende und narkotische Gase 124
- 3.5 Säuren, Laugen und Salze 128
- 3.6 Methämoglobinbildner 133
- 3.7 Exkurs in die Rechtsmedizin 138
- 3.8 Chemische Kampfstoffe I: Atem- und Hautgifte 141
- 3.9 Brandmittel 145
- 3.10 Übungsaufgaben 146

4 Organische Verbindungen und Lösemittel: Krebserzeugende und sensibilisierende Stoffe 147

- 4.1 Kohlenwasserstoffe 147
- 4.2 Chemie der Krebsentstehung 160
- 4.3 Halogenkohlenwasserstoffe 165
- 4.4 Sauerstoff- und Schwefelverbindungen 172
- 4.5 Stickstoffverbindungen 186
- 4.6 Nicht genotoxische Kanzerogene 207

- 4.7 Sensibilisierende Stoffe 211
- 4.8 Übungsaufgaben 220

5 Halogenverbindungen, Phenole und Ester: Biozide, Teratogene und endokrine Modulatoren 221

- 5.1 Neurotransmission und Botenstoffe 221
- 5.2 Biozide und Umweltchemikalien 229
- 5.3 Zyklische Chlorkohlenwasserstoffe 231
- 5.4 Antioxidantien: Alkylphenole und Arylether 241
- 5.5 Phenoxy-carbonsäuren 243
- 5.6 Weichmacher 244
- 5.7 Nervengifte 246
- 5.8 Phosphorsäureester und chemische Kampfstoffe II 248
- 5.9 Carbamate, Pyrethroide, neue Insektizide 252
- 5.10 Herbizide 254
- 5.11 Fungizide 257
- 5.12 Organozinnverbindungen und Holzschutz 260
- 5.13 Reproduktions- und entwicklungsschädliche Stoffe 260
- 5.14 Endokrin wirksame Substanzen und Immuntoxizität 264
- 5.15 Übungsaufgaben 267

6 Lebensmittelzusatzstoffe und Kosmetika 268

- 6.1 Nährstoffe in Lebensmitteln 268
- 6.2 Rückstände in Lebensmitteln 275
- 6.3 Lebensmittelzusatzstoffe 276
- 6.4 Kosmetika 292
- 6.5 Übungsaufgaben 299

7 Alkohol und Konsumdrogen: Schmerz-, Schlaf- und Betäubungsmittel 300

- 7.1 Alkohole und Phenole 300
- 7.2 Einblick in die Rechtsmedizin 306

| | | | | |
|-----------|---|------------|--|--|
| 7.3 | Psychostimulantien und Entaktogene | 309 | | |
| 7.4 | Psychedelika und Halluzinogene | 314 | | |
| 7.5 | Analgetika | 318 | | |
| 7.6 | Vergiftungen durch legale Schmerzmittel | 324 | | |
| 7.7 | Beruhigungs- und Schlafmittel | 326 | | |
| 7.8 | Psychopharmaka | 327 | | |
| 7.9 | Lösungsmittelmissbrauch | 328 | | |
| 7.10 | Grundstoffüberwachungsgesetz (GÜG) | 331 | | |
| 7.11 | Übungsaufgaben | 331 | | |
| 8 | Toxikologie der Elemente: Anorganische und metall- organische Verbindungen | 332 | | |
| 8.1 | Chelatbildner | 332 | | |
| 8.2 | Alkalimetalle: Gruppe 1 (Ia) | 334 | | |
| 8.3 | Erdalkalimetalle: Gruppe 2 (IIa) | 336 | | |
| 8.4 | Borgruppe: Gruppe 3 (IIIa) | 339 | | |
| 8.5 | Kohlenstoffgruppe: Gruppe 4 (IVa) | 342 | | |
| 8.6 | Stickstoffgruppe: Gruppe 5 (Va) | 347 | | |
| 8.7 | Chalcogene: Gruppe 6 (VIa) | 350 | | |
| 8.8 | Kupfergruppe: Gruppe 11 (Ib) | 351 | | |
| 8.9 | Zinkgruppe: Gruppe 12 (II b) | 354 | | |
| 8.10 | Seltenerdmetalle und Actinoide: Gruppe 3 (IIIb) | 359 | | |
| 8.11 | Titangruppe: Gruppe 4 (IV b) | 361 | | |
| 8.12 | Vanadiumgruppe: Gruppe 5 (V b) | 361 | | |
| 8.13 | Chromgruppe: Gruppe 6 (VI b) | 362 | | |
| 8.14 | Mangangruppe: Gruppe 7 (VII b) | 364 | | |
| 8.15 | Eisenmetalle: Gruppe 8–10 (VIII b) | 364 | | |
| 8.16 | Platinmetalle: Gruppe 8–10 (VIIIb) | 368 | | |
| 8.17 | Übungsaufgaben | 370 | | |
| 9 | Partikel, Radioaktivität und Strahlung: Stäube, Licht, elektromagnetische Wellen | 371 | | |
| 9.1 | Stäube, Fasern und Schweißrauch | 371 | | |
| 9.2 | Radionuklide und radioaktive Strahlung | 376 | | |
| 9.3 | Nichtionisierende Strahlung | 383 | | |
| 9.4 | Übungsaufgaben | 386 | | |
| 10 | Alkaloide und Naturstoffe: Pflanzengifte und kardiale Toxine | 387 | | |
| 10.1 | Einblick in die Welt der Pflanzen und ihre Inhaltsstoffe | 387 | | |
| 10.2 | Heterozyklische Naturstoffe | 388 | | |
| 10.3 | Alkaloide vom Pyridin- und Piperidintyp: Tabak | 392 | | |
| 10.4 | Tropan-Alkaloide: Nachtschatten- gewächse und Koka | 397 | | |
| 10.5 | Chinolizidin-Alkaloide | 400 | | |
| 10.6 | Chinolin-Alkaloide | 401 | | |
| 10.7 | Isochinolin-Alkaloide: Opiumalkaloide | 402 | | |
| 10.8 | Indol-Alkaloide: Pfeilgifte | 405 | | |
| 10.9 | Pyrrrolizidin-Alkaloide | 412 | | |
| 10.10 | Diterpen-Alkaloide | 413 | | |
| 10.11 | Steroid-Alkaloide | 415 | | |
| 10.12 | Herzwirksame und cyanogene Glycoside | 417 | | |
| 10.13 | Toxische Aminosäuren und Proteine | 421 | | |
| 10.14 | Ätherische Öle, Terpene, Polyine | 424 | | |
| 10.15 | Saponine | 432 | | |
| 10.16 | Pflanzen mit Reizwirkung auf den Magen-Darm-Trakt | 433 | | |
| 10.17 | Hautreizende und allergisierende Pflanzeninhaltsstoffe | 435 | | |
| 10.18 | Kanzerogene Pflanzeninhaltsstoffe | 437 | | |
| 10.19 | Übungsaufgaben | 438 | | |
| 11 | Tiergifte | 440 | | |
| 11.1 | Giftschlangen | 441 | | |
| 11.2 | Insekten (<i>Hexapoden</i>) | 446 | | |
| 11.3 | Spinnen (<i>Araneae</i>) | 449 | | |
| 11.4 | Skorpione | 450 | | |
| 11.5 | Amphibien (<i>Lurche, Amphibia</i>) | 450 | | |
| 11.6 | Vögel | 452 | | |
| 11.7 | Reptilien (außer Schlangen) | 452 | | |
| 11.8 | Meerestiere | 452 | | |
| 11.9 | Säugetiere | 457 | | |
| 11.10 | Übungsaufgaben | 457 | | |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 12 | Pilzgifte und bakterielle Toxine: Lebensmittelvergiftungen und Allergene | 458 |
| 12.1 | Parenchymgifte | 458 |
| 12.2 | Pilzgifte mit zentralnervöser Wirkung | 460 |
| 12.3 | Pilze mit gastrointestinalen Reizstoffen | 461 |
| 12.4 | Gifte und Allergene in Speisepilzen. | 462 |
| 12.5 | Pilzgifte in Lebensmitteln | 463 |
| 12.6 | Bakterielle Toxine | 468 |

| | | |
|-------|-------------------------------------|-----|
| 12.7 | Biologische Kampfstoffe | 472 |
| 12.8 | Antiinfektiöse Wirkstoffe | 474 |
| 12.9 | Novel Food | 477 |
| 12.10 | Übungsaufgaben | 478 |

ANHANG

| | | |
|----|--|-----|
| 13 | Lösungen der Übungsaufgaben. . . | 479 |
| 14 | Fachbegriffe: Chemie, Pharmakologie, Medizin . | 490 |
| 15 | Weiterführende Literatur und Internethinweise | 505 |
| 16 | Sachwortverzeichnis | 506 |

1 Grundlagen der Toxikologie

1.1 Chemikalien und Wirkstoffe

1.1.1 Geschichte und Wesen der Toxikologie

Als Teilgebiet der Pharmakologie untersucht die **Toxikologie** – von griechisch *toxikon* (Gift) und *logos* (Lehre) – unerwünschte Wirkungen durch Substanzen und Umwelteinwirkungen, um Gefahren für die Gesundheit von Mensch und Tier und die belebte Umwelt abzuwenden und Risiken abzuschätzen.

Toxikologie ist die Lehre von den schädlichen Wirkungen von Stoffen und Umwelteinflüssen auf lebende Organismen.

Die Steinzeitmenschen kannten Pfeil- und Schlangengifte, die alten Griechen um 1400 v. Chr. Opium, die Chinesen um 1000 v. Chr. Eisenhut und Arsen. Der Eid des *Hippokrates* (460–370 v. Chr.) verbot Ärzten die Gabe tödlicher Gifte und frucht- abtreibender Zäpfchen. Der griechische Arzt *Dioskurides* (1. Jh. n. Chr.) schätzte die „Liebespflanze“ Mandragora (Alraune). *Plinius der Ältere* (23–79) und *Galen* (129–199) erwähnten Quecksilber, Bilsenkraut und Schierling. *Georgius Agricola* (1494–1555) beschrieb die Bleivergiftung. Mittelalterliche Alchemisten brauten giftwidrige Lebenselixiere.

Gifte rufen schädliche Wirkungen hervor. *Paracelsus* (▶1) erkannte, dass Vergiftungen durch Verdünnen des Giftes abgewendet werden können. Er nutzte Opiumtinktur (Laudanum) und entzündungshemmende Harze (Opodeldok), behandelte Blutarmut (Anämie) mit Eisensalzen und Syphilis mit Quecksilber. Lungenkrankheiten bei Bergarbeitern schrieb er metallischen Dämpfen zu und die Verbreitung von Kröpfen dem niedrigen Mineralgehalt von Trinkwasser. Seine **Signaturenlehre**, wonach die äußere Gestalt von Pflanzenteilen deren pharmakologische Wirkung verrät, hat sich jedoch als falsch erwiesen. ▶2 Die Grenzen zwischen Arzneimitteln und Giften sind fließend. Täglich nehmen wir mit der Nahrung körperfremde Stoffe auf, ohne uns zu vergiften, solange die angesammelten Mengen unterhalb der **toxischen Konzentration** liegen. Kleine Mengen bestimmter Schwermetalle sind sogar lebensnotwendig.

1.1.2 Natürliche und synthetische Gifte

Alle Stoffe in Technik, Chemie und Medizin werden aus Erzen, fossilen oder nachwachsenden Rohstoffen gewonnen (▶3). Wer Naturstoffe für gut und chemische Produkte für schlecht erklärt, übersieht, dass beide häufig den gleichen Wirkstoff enthalten.

Das gleiche Molekül hat die gleiche toxikologische Wirkung, unabhängig davon, ob es natürlich oder synthetisch ist.



© akg-images / Erich Lessing

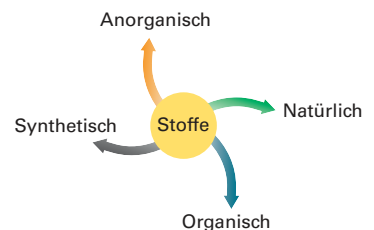
1 Paracelsus (1493–1541), Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim

Alle Ding' sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist.
Paracelsus 1538

Grundsatz der Schulmedizin:
Dosis sola facit venenum.
Die Dosis allein macht das Gift.

Signaturenlehre:
Die Nadeln der Distel sind ein Zeichen, „dass kein besser Kraut ist für den inwendigen Stechen“.

2 Grundsätze



3 Einteilung der Stoffe

| Wirkstoff | Vorkommen |
|---------------------|--------------------------------------|
| Atropin* | Tollkirsche, Bilsenkraut, Stechapfel |
| Digitalisglycoside* | Fingerhut |
| Ergotin* | Mutterkorn (Pilz) auf Roggen |
| Aflatoxin | Schimmelpilze auf Lebensmitteln |
| Amanitin | Knollenblätterpilz |
| Botulinustoxin | verdorbene Konserven |
| Coniin | Fleckschierling, Hundspetersilie |
| Muscarin | Fliegenpilz |
| Nicotin | Tabak |
| Nitrosamine | geräucherte Lebensmittel |
| Tetanustoxin | Erdreich |

* als Arzneimittel genutzt

1 Gifte in der Natur



2 Samuel Hahnemann

Ähnliches werde durch Ähnliches geheilt (similia similibus curentur) Hahnemann 1796

Die gefährlichsten **Gifte in der Natur** kommen in Bakterien und Pilzen vor (▶1). Drei Nanogramm Botulinustoxin führen zum Tod; Spuren von Aflatoxin können Leberkrebs auslösen. Aus dem eingetrockneten Milchsaft des Schlafmohns (*Papaver somniferum*) stammt der Wirkstoff des Opiums, das Morphin. Dieses in der Medizin unverzichtbare Schmerzmittel kann auch im Labor synthetisiert werden, jedoch sind die Kosten dafür hoch. Deshalb dient die Ackerpflanze als Rohstoff für das Medikament. Das „natürliche“ Morphin unterscheidet sich in keiner Weise vom synthetischen Labormolekül. Durch chemische Umsetzung des Morphinmoleküls mit Essigsäureresten (Acetylierung) erhält man die halbsynthetische Suchtdroge Heroin (Diacetylmorphin).

Die naturwissenschaftliche **Pflanzenheilkunde** (Phytotherapie) erschließt durch pharmazeutische und botanische Forschung neue Wirkstoffe aus Heilpflanzen, z. B. das Krebsmedikament Taxol aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*). Phytopharmaka unterliegen der Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz.

1.1.3 Homöopathische Potenzen

Christian Friedrich Samuel Hahnemann (1755–1843, ▶2) geißelte die in der Schulmedizin (Allopathie) um 1800 übliche Überdosierung von Arzneimitteln und empfahl hohe Verdünnungen. Die von ihm begründete **Homöopathie** behandelt Kranke mit Medikamenten, die bei Gesunden in hoher Dosis ähnliche Krankheitsbilder hervorrufen. Krankheitssymptome und Arzneibild sollen sich nach homöopathischer Lehre decken. So wird das Gift der Tollkirsche (*Belladonna*) gegen Scharlach und das Schwermetall Thallium gegen Haarausfall eingesetzt.

Die Wirkstoffe werden mit Wasser, Alkohol, Glycerin, Milchzucker oder Saccharose verdünnt. Für die **homöopathische Potenz** D6 = 1:10⁶ wird sechsmal hintereinander ein Teil des immer weiter verdünnten Wirkstoffes mit jeweils neun Teilen Träger-substanz durch „zehn kräftige Schüttelschläge“ vermischt. Bei C-Potenzen erfolgt die Verdünnung in Hunderterschritten.

| | | |
|-----------------------|------------------------|---------|
| Dezimalpotenz: | $D_n = 1 : 10^n$ | S. 3 ▶1 |
| Centesimalpotenz: | $C_n = 1 : 100^n$ | |
| Quinquagesimillesima: | $Q = 1 : 50\,000 = LM$ | |

Hochpotenzen enthalten rechnerisch keinen Wirkstoff mehr. D17 wird durch eine Tollkirsche in der Leipziger Trinkwasserversorgung (34 · 10⁶ m³ im Jahr) erreicht. D24 entspricht dem Auflösen einer Kopfschmerztablette im Atlantischen Ozean. D30 bedeutet ein Molekül in 30 m³ Wasser; D78 ein Molekül im gesamten Universum. Die winzigen Substanzgaben zeigten in klinischen Studien bislang keine Wirkung, die den Placeboeffekt übersteigt.

Das mechanische Verreiben und Verschütteln bei der stufenweisen Potenzierung ändert nichts am molekularen Aufbau des Wirkstoffes. Bei der Herstellung homöopathischer Arzneien reichern sich allenfalls Verunreinigungen aus der Luft und Abrieb der Gefäßwandungen an; es gibt auch kein absolut sauberes Verdünnungswasser.

Gäbe es ein „Strukturgedächtnis“ von Lösungen, könnte man es auch technisch nutzen und Computer damit bauen; doch Wasserstoffbrückenbindungen werden zu schnell geschlossen und wieder gebrochen, um „Information“ im Wasser zu erhalten.

Bloßes Verdünnen verändert Moleküle chemisch nicht; allein die toxikologisch wirksame Menge (Dosis) sinkt.

Bei **Niedrigpotenzen** (bis D6) sind Vergiftungen möglich, z. B. mit Quecksilber, Arsen, Strychnin, Bakterien- und Pilzgiften. Viele in der Homöopathie verwendete Ursubstanzen sind giftig. Mit einem Tropfen Quecksilber D4 (5 µg) wird der Trinkwassergrenzwert von 1 µg/L überschritten (►1).

Schüßler-Salze nach *Wilhelm Heinrich Schüßler* (1821–1898) sollen einen gestörten Mineralhaushalt ausgleichen. Zu den giftigen Ergänzungsmitteln späterer Autoren zählen Lithiumchlorid, Kalium- und Kupferarsenit, Arsentriiodid, Selen (D6) und Kaliumdichromat D12.

Die **Bach-Blüentherapie** nach *Edward Bach* (1886-1936) für ursprünglich 38 seelische Gleichgewichtsstörungen beruht auf Blüten und Pflanzenteilen von Gartengewächsen, die ausdrücklich keine Heilpflanzen sind. Sie werden in Wasser gelegt oder gekocht, 1:1 mit Alkohol konserviert und anschließend 1:240 verdünnt.

Die Selbstmedikation mit „alternativen Heilmitteln“ birgt die Gefahr der Verzögerung medizinischer Diagnostik und Therapie.

| | Verdünnung | Einheit | entspricht einem Zuckerwürfel in |
|-----|----------------------|-----------|---|
| D1 | 1 : 10 | | 1 Schnaps-glas (27 mL) |
| D2 | 1 : 100 | % | 2 Tassen (270 mL) |
| D3 | 1 : 1000 | ‰ | 4 Flaschen (2,7 L) |
| D6 | 1 : 10 ⁶ | mg/kg ppm | Tankwagen (2,7 m ³) |
| D9 | 1 : 10 ⁹ | µg/kg ppb | Öltanker (2700 m ³) |
| D12 | 1 : 10 ¹² | ng/kg ppt | Talsperre Oestertal (2,7 · 10 ⁶ m ³) |
| D15 | 1 : 10 ¹⁵ | pg/kg ppq | Starnberger See: 2,7 · 10 ⁹ m ³ |
| D23 | 1 : 10 ²³ | | 1 Tropfen im Mittelmeer |
| D30 | 1 : 10 ³⁰ | | 1 Tropfen in 50 Erdvolumina |

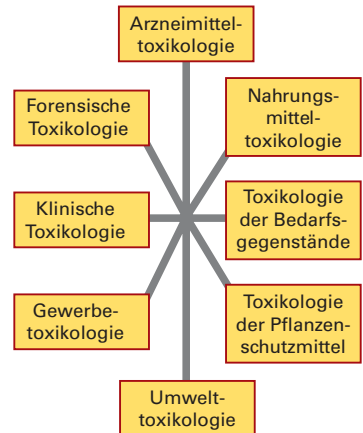
1 Homöopathische Potenzen

1.1.4 Teilgebiete der Toxikologie

Die Toxikologie betrachtet alle Bereiche des täglichen Lebens: Arzneimittel, Lebensmittel, Bedarfsgegenstände, Pestizide, Umweltschadstoffe und Arbeitsschutz (►2). Nachbardisziplinen sind Chemie, Pharmakologie, Medizin und Biologie, speziell analytische Chemie und Biochemie, Physiologie, Pathologie, Arbeitsmedizin, Rechtsmedizin, innere Medizin, Anästhesiologie und Pädiatrie, sowie Genetik.

Die **klinische Toxikologie** widmet sich der Diagnose und Behandlung von Vergiftungen. Grenzwerte für Schadstoffe am Arbeitsplatz und in Ökosystemen fallen ins Gebiet der **Gewerbetoxikologie** und **Umwelttoxikologie**. *Rudolf Buchheim* (1820-1879) führte 1847 Tierversuche in die Medizin ein, *Max von Pettenkofer* (1818–1901) definierte „Erträglichkeitswerte“ für Gase, ehe *Louis Levin* (1850–1929) den **Arbeits- und Gesundheitsschutz** begründete. Seit 1960 gibt es an deutschen Universitäten eigenständige Institute für Toxikologie.

Die **forensische Toxikologie** unterstützt die Aufklärung von Straftaten, z. B. durch den Nachweis von Alkohol, Drogen und Medikamenten und die Beurteilung von Vergiftungen und Todesfällen. Der Belgier *Jean Servais Stas* (1813-1891) gilt als ihr Begründer. 1850 überführte er den Grafen *Bocarmé* des Mordes, indem er das bis dahin wenig bekannte Gift Nicotin aus Leichenteilen extrahierte. Nicotin ist löslich, so konnte *Stas* damals gän-



2 Teilgebiete der Toxikologie



3 Nicotinmolekül



1 Coniin

2 Sokrates

© ullstein bild

gigere Gifte wie Colchicin, Strychnin, Atropin, Codein, Coniin, Morphin und Curarin ausschließen. S. 3 ▶3

Der Giftmord ist seit der Antike bekannt. *Sokrates* (470–399 v. Chr.), der wegen Gottlosigkeit und verderblichen Einflusses auf die Jugend angeklagte Philosoph, wurde mit dem Schierlingsbecher hingerichtet. Das Gift des gefleckten Schierlings (Coniin) erzeugt Schwindel, Atemnot und schmerzhafte Lähmungen bei vollem Bewusstsein, bis der Tod durch Ersticken eintritt. ▶1–2 Der Vatermord mit Opium ist von den alten Römern überliefert. Dem im 19. Jahrhundert populären Giftmord mit Arsen setzte der chemische Nachweis mit der *Marsh*-Probe (1836) ein Ende.

1.2 Vergiftungen und Gegengifte

Die **Toxikodynamik** beschreibt die direkte Wirkung eines Giftes, die **Toxikokinetik** verfolgt den zeitlichen Verlauf der Vergiftung von der Aufnahme bis zur Ausscheidung. Bei Arzneimitteln im therapeutischen Bereich spricht man von **Pharmakodynamik** und **Pharmakokinetik**.

1.2.1 Toxikodynamik

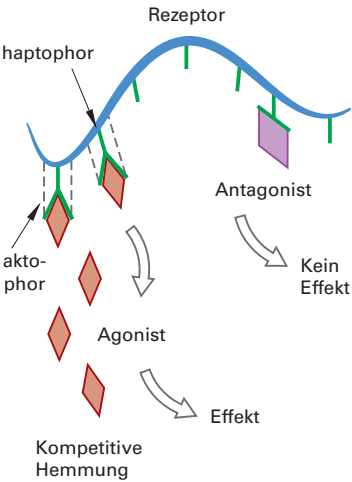
Toxikodynamische Studien klären den molekularen Mechanismus von Vergiftungen auf und untersuchen die Störung von Körperfunktionen in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis.

Rezeptortheorie

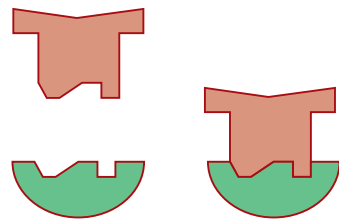
Arzneimittel und Gifte greifen an biologischen Makromolekülen, den **Rezeptoren**, an. Nicht Sinneszellen und physiologische Reize sind beteiligt, sondern das Wirkstoffmolekül bindet chemisch an **haptophore** (haftvermittelnde) und **aktophore** (wirksame) Gruppen: der **Rezeptor-Agonist-Komplex** (▶3) ändert daraufhin seine Raumstruktur (Konformation) und löst einen Effekt aus, z. B. einen elektrischen Impuls oder die Hemmung eines Enzyms. Auf den Reiz hin kommt es als Ergebnis weiterer chemischer Vorgänge zu einer **Wirkung** irgendwo im Körper.

Strychnin beispielsweise besetzt Rezeptoren im zentralen Nervensystem und löst Krämpfe der quergestreiften Muskulatur im gesamten Bewegungsapparat aus. Je höher die Strychninkonzentration ist, umso mehr Rezeptor-Wirkstoff-Komplexe werden gebildet und umso stärker ist die Giftwirkung, bis schließlich alle Rezeptoren besetzt sind. Sind bei hoher Giftkonzentration alle Rezeptoren besetzt, wachsen Reizintensität und Giftwirkung nicht weiter. Der Wirkstoff passt wie ein Schlüssel ins Schloss des Rezeptors (▶4).

Agonisten (Wirkstoffe) konkurrieren um Bindungsplätze am Rezeptor, **Antagonisten** („Gegenmittel“) mildern die Giftwirkung, indem sie die Rezeptoren blockieren.



3 Rezeptor-Agonist-Komplex und antagonistische Hemmung
 $R + W \rightleftharpoons RW \rightleftharpoons RW' \rightleftharpoons R + W'$



4 Schlüssel-Schloss-Prinzip

Die Stärke der biologischen Wirkung hängt von der Konzentration des Wirkstoffs am Angriffsort (Rezeptor) ab.

| Rezeptortyp | Rezeptor | Agonist | Antagonist (Blocker) |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|--|
| Enzyme | Cholinesterase | | Phosphorsäureester |
| | Phosphodiesterase | | Coffein, Theophyllin, Sildenafil |
| | Guanylcyclase | NO, Nitrate | – |
| | Cyclooxygenase | | Acetylsalicylsäure, Diclofenac |
| | Xanthinoxidase | | Allopurinol |
| | Vit.-K-Epoxid-Reduktase | Vitamin K | Cumarine |
| | Cytochromoxidase | | Blausäure (HCN) |
| Neurotransmitter- und Hormonrezeptoren | Muscarinrezeptor | Muscarin | Atropin |
| | Dopaminrezeptor | Dopamin | Neuroleptika: Haloperidol |
| | Opioidrezeptor | Morphin | Morphinantagonisten: Naloxon |
| Ionenkanäle (spannungs- oder ligandengesteuert) | Natriumkanal | Aconitin, Pyrethroide, Veratridin | Tetrodotoxin, Chinidin, Lidocain |
| | Nicotinrezeptor | Nicotin | Curare, α -Bungarotoxin |
| | Glycin-Chlorid-Kanal | Glycin, Taurin | Strychnin |
| Neurotransmittertransporter | γ -Aminobutansäure (GABA) | | Tiagabin, Guvacin |
| | Dopamin | | Cocain |
| Strukturproteine | Microtubuli | | Colchicin |
| | Actin | | <i>C. botulinum</i> -C ₂ -Toxin |
| weitere Rezeptoren | Hämoglobin | | CO, <i>p</i> -Dimethylaminophenol |
| | Antithrombin III | Heparin | – |
| | Immunreaktionen | Antigene | Antikörper |

1 Beispiele für durch Rezeptoren vermittelte Wirkungen von Arzneimitteln und Giften

Mechanismen der Giftwirkung

Wirkstoffe blockieren oder aktivieren **Funktionsproteine** (Rezeptoren, Enzyme, Trägermoleküle); sie stören biochemische Reaktionen (z. B. ATP-, Glutathion-, Photosynthese) durch Eingriff in Stoffgradienten und Verbrauch von Cofaktoren (Metallionen, ATP, NAD, NADP). Lösungs- und Waschmittel verändern den natürlichen Stoffaustausch an Membranen. ►1–2

Nervengifte blockieren die **Signalübertragung** durch Botenstoffe (in den Synapsen), Hormone (zwischen Organen) oder Zytokine (zwischen Nachbarzellen).

Der Angriff auf Nucleinsäuren hemmt das **Zellwachstum** und das Immunsystem und kann Tumoren auslösen. Die Zellvermehrung (Proliferation) hängt von Protein- und Nucleinsäuresynthese, Energiestoffwechsel, Membranprozessen und Regelkreisen (Homöostase: konstanter Blutkreislauf, Elektrolyt-, Wasser-, Wärme- und Säure-Basen-Haushalt) ab. Gifte stören die Zellreifung und Differenzierung, ein Beispiel sind Stammzellen im Knochenmark, die zu Blutkörperchen reifen. Schlangengifte und Komplexbildner hemmen die Zelladhäsion oder Aggregation.

Ohne Rezeptorvermittlung verlaufen Säure-Base-Reaktionen, Denaturierung von Proteinen, Chelatbildung von Metallionen, Adsorption, Osmose, Lösungsvorgänge und Veränderungen der Membranpermeabilität.

1. Plasmamembran:
Tenside, Peroxide

2. Ionenkanäle:
Gramicidin

3. Na-K-ATPase:
Digitalis, Vanadat

4. Oxidative Phosphorylierung
in den Mitochondrien:
Cyanid, Azid, Fluorid

5. Proteinbiosynthese im
endoplasmatischen Retikulum:
Cycloheximid, Puromycin

6. Glycolyse im Zellplasma:
Arsen

7. DNA-Synthese im Zellkern:
Actinomycin

8. RNA-Synthese im Zellkern:
Amanitin, Trichothecen

2 Giftwirkung auf Zellbestandteile

1.2.2 Dosis-Wirkungsbeziehungen

Die Wirkung einer Substanz hängt von der aufgenommenen Menge, der **Dosis** ab, die man auf das Körpergewicht bezieht. **Einwirkungszeit**, **Einwirkungshäufigkeit** und **Einwirkungsart**, d. h. der Kontaktort und Aufnahmeweg, sind ebenfalls wichtig.

Einheit der Dosis: Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht.

Für dieselbe Wirkung benötigt ein 100 kg schwerer Mensch die doppelte Wirkstoffmenge wie ein 50 kg schwerer (▶1). Bei Kindern wird die Dosis auf die Körperoberfläche bezogen ($g \cdot m^{-2}$).

Haber-Regel

Eine Dosis von 100 mg pro Stunde wirkt gleich wie eine Dosis von 25 mg über 4 Stunden. Eine kleine Dosis entfaltet über eine lange Einwirkzeit die gleiche Wirkung wie eine hohe Dosis über kurze Zeit. Einzelgaben summieren sich in ihrer toxischen Wirkung. Entscheidend ist das Produkt aus Dosis mal Zeit. Eine intravenös (i.v.) und eine oral (per os, p.o.) verabreichte Substanz haben dann dieselbe Wirkung, wenn die Fläche unter der Blutplasma-Konzentration-Zeit-Kurve gleich ist. ▶2

Konzentration $c \cdot$ Zeit $t =$ konstant $A = \int c(t) dt$
 c wird in mol (oder mg) pro Liter Blutplasma angegeben.

Bei intravenöser Injektion (i.v.) wird der Wirkstoff zu 100 % vom Körper genutzt. Die **Bioverfügbarkeit** $F = A_{i.v.}/A_{p.o.}$ aus einer Tablette (p.o.) ist weitaus geringer.

Bei vielen Stoffen wird unterhalb einer **Schwellenkonzentration** auch bei sehr langer Einwirkzeit keine Wirkung ausgelöst.

Dosis-Wirkungs-Kurve

Die **Dosis-Wirkungs-Kurve** (▶3) zeigt den Prozentsatz der Individuen, bei denen eine Substanz in zunehmend verabreichter Einzeldosis eine Wirkung erzeugt. Die gleiche Wirkstoffgabe wirkt auf Individuen höchst unterschiedlich; es herrscht eine statistische Normalverteilung vor. Man definiert daher:

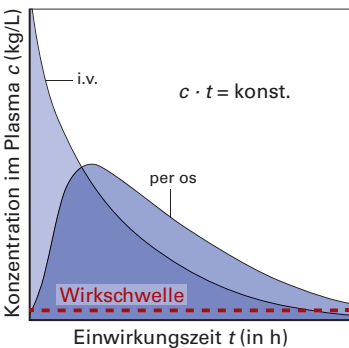
Die **effektive Dosis** ED_{50} erzeugt bei 50 % der Individuen nach einer bestimmten Zeit die gewünschte Wirkung.
 Die **letale Dosis** LD_{50} ist für 50 % der Individuen tödlich.
 Der **therapeutische Index** ist LD_{5}/ED_{95} oder LD_{50}/ED_{50}

Ein Arzneimittel soll eine niedrige Dosis für die erwünschte Hauptwirkung und eine hohe letale Dosis haben. Wegen der unterschiedlichen Steigung der S-Kurven vergleicht man nicht den Abstand von LD_{50} und ED_{50} , sondern den therapeutischen Index, der bei Arzneimitteln mehr als 1000 beträgt.

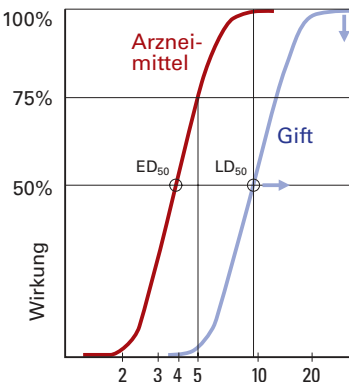
Ein „Gegenmittel“ verschiebt die S-Kurve nach rechts (bei kompetitiver Hemmung) oder drückt die maximale Wirkung (wenn es sich um einen nicht-kompetitiven Antagonisten handelt).



1 Der bittere Trank nach Adriaen Brouwer (1605–1638)



2 Konzentration-Zeit-Kurve

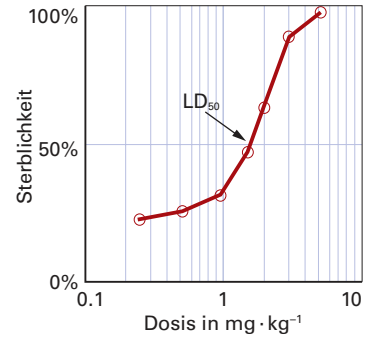


3 Dosis-Wirkungs-Kurven und Wirkung von Antagonisten

Letale Dosis LD₅₀

Die **LD₅₀-Bestimmung** erfolgt durch die statistische Auswertung der Dosis-Wirkungs-Kurve, die in einem Tierversuch ermittelt wurde. Für jede verabreichte Dosis D_i (in mg je kg Körpergewicht) wird die prozentuale Anzahl toter Tiere nach 48 h gezählt und gegen $\log D_i$ aufgetragen. ▶ 1

Die S-förmige Dosis-Wirkungs-Kurve verläuft in weiten Bereichen näherungsweise linear und liegt innerhalb des 95%-Vertrauensbereichs. Die **Benchmark-Dosis** LD₅ für Risikoabschätzungen ermittelt man, indem man bei $y = 5\%$ von der Dosis-Wirkungs-Geraden nach links bis zum Schnitt mit der oberen 95%-Vertrauenslinie (Messunsicherheit) extrapoliert.



1 Bestimmung der letalen Dosis

① Tote Tiere je Dosisgruppe r_i bezogen auf den Gruppenumfang N_i $p_i = \frac{r_i}{N_i}$ für $x_i = \log D_i$

② Logit-Transformation in eine normalverteilte Variable $y_i = \ln \frac{r_i + N_i / 40}{N_i - r_i + N_i / 40}$

③ Gewichtungsfaktoren $g_i = N_i \cdot (p_i + N_i) \cdot (1 - p_i^2)$

④ Lineare Regression $\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^k g_i x_i}{\sum_{i=1}^k g_i}$ $\bar{y} = \frac{\sum_{i=1}^k g_i y_i}{\sum_{i=1}^k g_i}$ $a = \bar{y} - b\bar{x}$ $b = \frac{\sum_{i=1}^k g_i (y_i - \bar{y}) x_i}{\sum_{i=1}^k g_i (x_i - \bar{x})^2}$

⑤ LD₅₀-Schätzwert $LD_{50} = 10^{-a/b}$

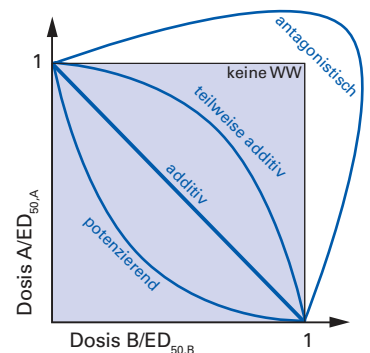
⑥ **Fehler:** Zweiseitiges Konfidenzintervall für ein vorgegebenes Vertrauensniveau von z. B. $\alpha = 95\%$ $\Delta LD_{50} = 10^{-(a/b) \pm (1-\alpha/2) \cdot s}$ mit $s = \frac{1}{b} \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k g_i} + LD_{50}^2 - \frac{\bar{x}^2}{\sum_{i=1}^k g_i (x_i - \bar{x})^2}}$

| | | | |
|------------|-------|-----|-------|
| Versuch | 1 | ... | k |
| Dosis | D_1 | ... | D_k |
| Todesfälle | r_1 | ... | r_k |
| Tierzahl | N_1 | ... | N_k |

Synergistische Wirkungen (Mischintoxikationen)

Die **Synergie** (Wechselwirkung) zweier Stoffe kann die Gesamtwirkung abschwächen oder verstärken. Das **Isobolen-Diagramm** (▶ 2) zeigt das Zusammenwirken zweier Stoffe im gleichen Zell- oder Organsystem. **Isobolen** stellen normierte Dosiscurven mit gleicher Wirkung dar. Die Verstärkung kann additiv oder potenzierend (= synergistisch im engeren Sinn) sein.

Der **Hazardindex** (HI) beschreibt die Gefährlichkeit einer Mischung aus N toxikologisch ähnlichen Stoffen, dabei wird die aufgenommene Dosis auf den Expositionsgrenzwert bezogen. $HI > 1$ bedeutet ein erhöhtes Risiko durch eine additive Wirkung. Die Weight-of-Evidence-Klassifikation (WOE) gewichtet jeden Summand zusätzlich mit einem Unsicherheitsfaktor, der die Wahrscheinlichkeit einer additiven Wechselwirkung beschreibt.



2 Isobolen-Diagramm in toxischen Einheiten (Dosis/ED₅₀)

$$HI = \sum_{i=1}^N \frac{D_i}{D_{lim,i}}$$

D Expositionsdosis in $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$
 D_{lim} Expositionsgrenzwert in $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ (Referenzdosis, RfD)

| |
|---|
| Exposition (äußere und innere) |
| Toxikokinetik Resorption, Verteilung, Elimination |
| Toxikodynamik akute und chronische Wirkung |

1 Phasen einer Vergiftung

| | Fläche in m ² |
|-------------------|--------------------------|
| Mundhöhle | 0,02 |
| Rektum | 0,04 – 0,07 |
| Magen | 0,1 – 0,2 |
| Dickdarm | 0,5 – 1 |
| Haut | 1,5 – 2,0 |
| Lunge (Alveolen) | 90 – 140 |
| Dünndarm | 100 – 200 |
| Kapillarstrombahn | 6000 – 8000 |

2 Resorbierende Flächen im menschlichen Körper

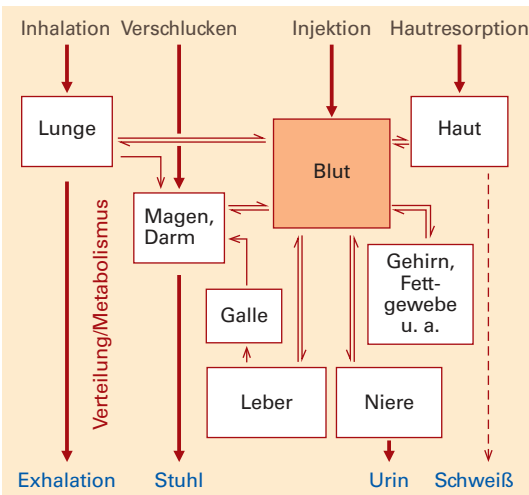
1.2.3 Toxikokinetik

Die **Toxikokinetik** betrachtet das zeitliche Geschehen der Vergiftung. Auf die **Exposition** (Verabreichung, engl. Intake) folgen die **Invasion** (Resorption und Verteilung, engl. Uptake, Distribution) des Giftes und die **Evasion** (Elimination) durch Umwandlung (Metabolisierung) und Ausscheidung (Exkretion). ▶1

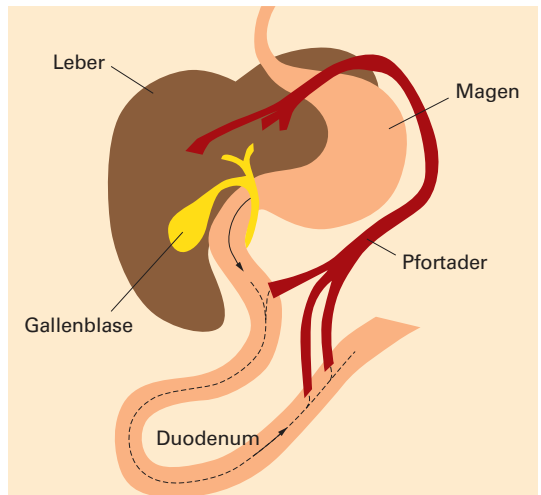
Exposition und Resorption

Vergiftungen nehmen unterschiedliche **Expositionswege**:

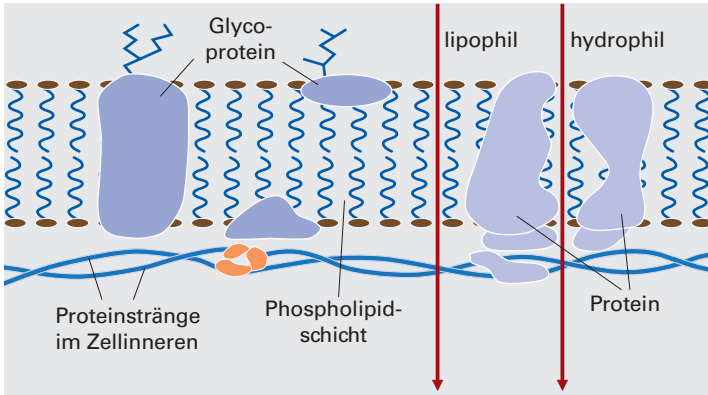
- **Inhalation** bedeutet das Einatmen über die Lungen, zugleich die gefährlichste Art der Exposition gegenüber Gefahrstoffen.
- **Verschlucken**: Peroral (p. o. = per os, durch den Mund) in den Magen-Darm-Trakt aufgenommene Stoffe werden überwiegend im Dünndarm resorbiert. Lipophile (fettlösliche) Substanzen dringen auch durch die Mundschleimhaut, ohne vorher die Leber zu passieren. In der Magenschleimhaut reichert sich Salicylsäure an, während Penicillin im Magensaft zerfällt.
- **Injektion** erfolgt in die Blutbahn (i.v. = intravenös), die Skelettmuskulatur (i.m. = intramuskulär), die Bauchhöhle (i.p. = intraperitoneal), unter die Haut (s.c. = subcutan) oder durch den After (rektal). Bei intraarterieller (i.a.) statt i.v.-Injektion drohen Gefäßverschlüsse. Weil jedoch venöses Blut schnell verdünnt wird, werden Röntgenkontrastmittel und Zytostatika lokal i.a. verabreicht. Wasserlösliches Heparin s.c. und ölhaltige Präparate i.m. wirken gegenüber der i.v.-Gabe verzögert. Die gleiche Dosis wirkt intravenös stärker als bei Inhalation, oraler oder dermalen Applikation. ▶2
- Durch die **Haut** (dermal) dringen bei äußerer Verabreichung lipophile Stoffe wie Dimethylsulfoxid leicht ein; wasserlösliche Stoffe hingegen kaum. Cocain, Tabak, Insulin und andere große hydrophile Moleküle werden auch durch die Nasenschleimhaut ins Blut aufgenommen.



3 Aufnahme- und Ausscheidungswege



4 Enterohepatischer Kreislauf: Darm-Leber-Blut



1 Erythrozytenmembran



2 Extraktion

Resorption bedeutet die tatsächliche Aufnahme von Stoffen über Haut, Schleimhäute oder Gewebe ins Blutplasma oder in die Lymphbahn. Resorption erfolgt gleichzeitig

- durch den Magen-Darm-Trakt (S. 8 ►3) oder
- **parenteral**, d. h. unter Umgehung des Verdauungstraktes.
- Durch den **enterohepatischen** Kreislauf gelangen im Darm bereits resorbierte Gifte erneut ins Blut. S. 8 ►4

Gut resorbierbar sind fettlösliche (lipophile) und fein verteilte (dispergierte) Stoffe, z. B. Aerosole, Stäube und Lösungen.

Stofftransport durch Membranen

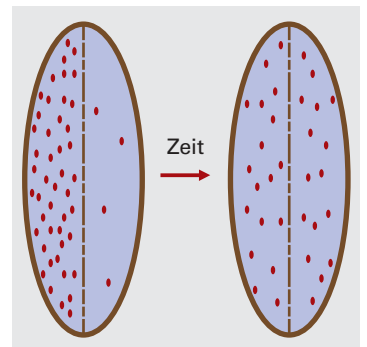
Dringen Fremdstoffe in den Körper ein, müssen sie abgestorbene Hautzellen, Lungenbläschen oder die Magen-Darm-Schleimhaut überwinden. Kleine Moleküle durchdringen Epithelbarrieren durch **Diffusion**, große Teilchen mit Hilfe von **Fresszellen**.

1. Membranpermeation. Unpolare Moleküle diffundieren durch Lipiddoppelschichten von Muskel-, Nieren-, Leber- und Darmzellen; Ionen und kleine polare Moleküle nutzen „Proteinporen“. Die Membran aus Lipiddoppelschicht und „Proteinporen“ trennt beiderseits mit Gewebewasser gefüllte Räume. ►1, 3

Molekulare Diffusion aufgrund eines Konzentrationsgefälles (von c_1 nach c_2) ist ein langsamer Prozess, anders als die erzwungene Diffusion durch Schütteln oder Rühren. Harnstoff diffundiert durch eine 1 μm dicke Zellwand in $1/_{2000}$ s, aber braucht für eine 1 cm lange Strecke 12,7 h. Den Stoffmengenstrom durch die Membran beschreibt das **Fick'sche Gesetz**:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{D \cdot A}{s} K \cdot (c_2 - c_1)$$

| | |
|------|---|
| dn | Stoffmengenänderung (mol) |
| dt | Zeitintervall (s) |
| D | Diffusionskoeffizient (m^2s^{-1}) |
| A | Querschnittsfläche (m^2) |
| s | Diffusionsweg (0,2–10 μm) |
| K | Nernst-Verteilungskoeffizient |
| c | molare Konzentration (mol m^{-3}) links und rechts der Membran |

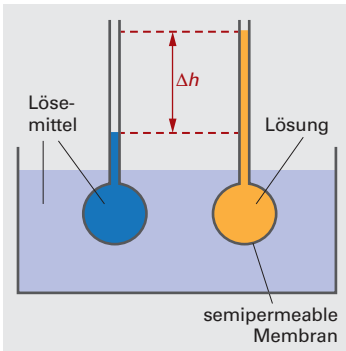


3 Diffusion durch eine semipermeablen Membran

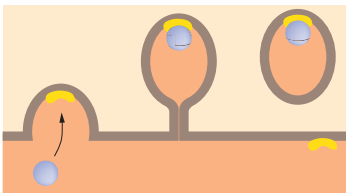
| Stoff | K_{ow} | T |
|-------------------------|----------|-------|
| Acetamid | 0,070 | 25 °C |
| Methanol | 0,150 | 19 °C |
| Ameisensäure | 0,386 | 25 °C |
| Diethylether | 6,81 | 20 °C |
| <i>p</i> -Dichlorbenzol | 2340 | 25 °C |
| Hexamethylbenzol | 40700 | 25 °C |

Bei der **Extraktion** verteilt sich eine Substanz auf zwei Phasen; der größere Teil löst sich im Extraktionsmittel. ►2

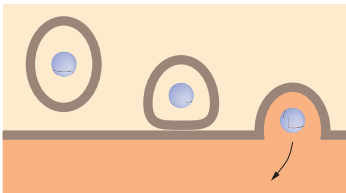
4 Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient



1 Osmose



2 Endozytose



3 Exozytose

| | | |
|---|---|-------|
| | Blutzellen | 2,8 % |
| + | Blutplasma | 4,2 % |
| = | Blut | 7 % |
| + | interstitieller Raum zwischen den Geweben | 18 % |
| = | Extrazellulärraum | 25 % |
| + | Intrazellulärraum | 45 % |
| = | Gesamtkörperwasser | 70 % |
| | davon: Wasser in Körperhöhlen | 3 % |
| | gebundenes Wasser | 7 % |
| | Trockenmasse | 30 % |

4 Verteilungsräume und ihr Anteil am Körpergewicht

Der **Nernst-Verteilungskoeffizient** K gibt das Konzentrationsverhältnis an, mit dem sich der Stoff auf organische Phase (Membranlipide) und Gewebewasser verteilt.

Der **Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient** K_{OW} ist bei lipophilen Stoffen groß und bei hydrophilen Stoffen klein. Beispielsweise ist Atropin ($K_{OW} = 63$) eher lipophil als hydrophil. S. 9 ▶4

Saure Wirkstoffe reichern sich in weniger sauren Räumen und basische Wirkstoffe in weniger basischen Räumen an. Die Dissoziation des Wirkstoffes in wasserlösliche Ionen hängt nämlich vom pH ab, und nur ungeladene Moleküle sind zur Membranpermeation fähig. Die **Henderson-Hasselbalch-Gleichung** beschreibt den pH-Wert in Pufferlösungen.

| | | |
|---|--------|---|
| $pH = pK_a + \log \frac{c(A^-)}{c(HA)}$ | pK_a | Säureexponent für die Dissoziation: $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$ |
| | c | molare Konzentration HA = Säure, A = Anion |

Säuren kumulieren in weniger sauren Verteilungsräumen.

2. Membranfiltration. Kleine polare Moleküle werden durch „Proteinporen“ regelrecht filtriert, z. B. in den Nierenkapillaren.

3. Osmose ist die einseitige Diffusion z. B. von Wasser durch eine Membran aus einer verdünnten Lösung in eine konzentrierte, bis die Konzentrationen gleich werden. ▶1

4. Transport durch Trägermoleküle. Große hydrophile Moleküle, gebunden an einen Carrier (Transporter), durchdringen Membranen in Richtung oder – beim aktiven Transport unter Energieaufwand – gegen ein Konzentrationsgefälle, z. B. in den Nierentubuli und im Gallensekret.

5. Vesikulärer Transport. Sehr große gelöste Moleküle oder feste Partikel, z. B. Allergene und Botulinustoxin, wandern durch

- **Endozytose** ins Zellinnere (▶2), gelöste Teilchen durch sogenannte **Pinozytose**, ungelöste Partikel durch **Phagozytose**,
- **Exozytose** aus dem Zellinneren (▶3),
- **Transzytose** durch die Zelle hindurch.

Dabei schnüren unter Energieaufwand (ATP-Verbrauch) Bläschen (Vesikel) ab oder verschmelzen mit der Zellmembran und transportieren so Teilchen.

Kohlestaub und Rostpartikel dringen durch **Persorption** zwischen Epithelzellen bis in die Lungenbläschen vor (▶Kap. 9).

Blut-Hirn und Plazentaschranke

Die dicht gepackten Endothel- und Gliazellen der **Blut-Hirnschranke** zwischen Blut und Hirnsubstanz halten schädliche Substanzen von den Nervenzellen fern. Hydrophile Stoffe wie Glucose und Aminosäuren können sie durch spezielle Transportmechanismen überwinden. Dopamin passiert schlecht, im Gegensatz zu seiner aminosäureähnlichen Vorstufe L-Dopa. Lipophile wie Heroin, Nicotin und Bakteriengifte treten durch.

Die **Plazentaschranke** zwischen mütterlichem und fetalen Blut sperrt hydrophile und größere lipophile Moleküle (> 1000 u).

Verteilung von Wirkstoffen

Die resorbierten Moleküle erreichen über den Blutstrom alle Körperzellen. In den einzelnen **Kompartimenten** (Verteilungsräumen) herrschen unterschiedliche Konzentrationen (S. 10 ►4): Fettlösliche Stoffe reichern sich im Fettgewebe, wasserlösliche in Blutplasma und Zellzwischenräumen, Blei und Strontium im Knochengewebe an. Die gut durchbluteten Organe (Herz, Nieren, Gehirn, Milz, Leber, Magen-Darm-Trakt) werden zuerst „vergiftet“, anschließend findet eine Umverteilung in Haut, Skelettmuskeln, Fett- und Bindegewebe statt.

Nur **freie**, d. h. nicht an Plasmaproteine und Gewebe gebundene, Moleküle bilden den reizauslösenden Wirkstoff-Rezeptor-Komplex und lösen eine Wirkung aus.

Biotransformation

Nach Resorption im Magen-Darm-Trakt gelangen die Fremdstoffe über das Pfortaderblut in die **Leber**. Fettlösliche (lipophile) Stoffe werden zu wasserlöslichen (hydrophilen) Stoffen „verstoffwechselt“ (metabolisiert) und über Urin und Gallenflüssigkeit ausgeschieden, ehe sie sich übermäßig anreichern.

Phase-I-Reaktionen (Funktionalisierung) erledigen Hydrolyse, Oxidation oder Reduktion des Fremdstoffmoleküls. ►1

Phase-II-Reaktionen (Konjugation) dienen zur Bindung an Glucuron-, Schwefel-, Essig- oder Aminosäurereste.

Beim ersten Durchgang durch die Leber (**First-Pass-Effekt**), werden insbesondere oral aufgenommene Stoffe abgebaut, bevor sie über den Kreislauf an ihren Wirkungsort gelangen. Auch die Darmwand zeigt einen First-Pass-Effekt, z. B. bei Calciumkanalblockern, Ciclosporin und HIV-Proteasehemmern.

Bei der **Bioinaktivierung (Entgiftung)** verliert das Wirkstoffmolekül seine Fähigkeit, an den Rezeptor zu binden.

Es kann aber auch eine **Bioaktivierung (Giftung)** auftreten. Dabei bildet die Muttersubstanz ein schädliches Stoffwechselprodukt (Metabolit). Im Fall von Paraoxon ist es giftiger als der Vorläufer Parathion („E605“).

Ausscheidung

Die Ausscheidung erfolgt durch **Exhalation** (Ausatmen) oder **Exkretion** über Kot, Urin und Schweiß. Wasserlösliche Stoffe gehen schnell in Urin und Gallenflüssigkeit, während lipophile Stoffe in der **Niere** eher rückabsorbiert werden. Die **renale Exkretion** durch Ultrafiltration in der Niere erfasst bis zu 6 nm große Moleküle (ca. 5000 bis 60000 u). Leichte Moleküle (bis 500 u) werden über die Galle in den Stuhl ausgeschieden.

Resorption, Verteilung und Elimination laufen gleichzeitig ab.

Bei wiederholter Exposition überlagern sich Resorption und Elimination; es stellt sich ein **Fließgleichgewicht** (steady state) ein. Bei fehlender Elimination (also Biotransformation + Exkretion) reichert sich der Wirkstoff im Körper an (Akkumulation).

| | |
|----------|---|
| Phase I | Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme (Kürzel CYP) Hydroxylierung Epoxidierung N-/S-Oxidation N-/O-Dealkylierung Desaminierung Entschwefelung oxidative Dehalogenierung |
| | Oxidationsenzyme Alkoholdehydrogenase (ADH) Aldehyddehydrogenase (ALDH), Xanthinoxidase Cyclooxygenase (COX) Monoaminoxidase (MAO) Flavin-Monooxygenase (FMO) |
| | Reduktasen für Azo-, Nitro-, Halogenverbindungen |
| | Esterasen Epoxidhydrolasen |
| Phase II | Glucuronosyltransferasen (GT) Uridindiphosphat-GT (UGT) |
| | Glutathion-S-Transferasen (GST) Substitution RH → R-SR' an Alkylresten und Aromaten, Addition an Chinone und Epoxide |
| | N-Acetyltransferasen (NAT) Substitution NH ₂ → NHCOCH ₃ bei Aminen und Sulfonamiden |
| | Sulfotransferasen (SULT) OH → O-SO ₃ H an Phenolen, Gallensäuren, Benzylalkoholen |
| | Methyltransferasen bei Aminen, Heterozyklen, Phenolen, Catecholen, Thiolen |
| | Aminosäure-N-Acyltransferasen , z. B. Bindung von Benzoesäure an Glycin zur Hippursäure |

1 Leberenzyme

1.2.4 Verteilungsvolumen und Clearance

| Kompartiment | Verteilungsvolumen in L · (kg KG) ⁻¹ |
|---|---|
| Blutplasma | 0,04 |
| Extrazellulärraum (Blutplasma + interstitielle Flüssigkeit) | 0,2 |
| Körperwasser | 0,6 |
| Gewebe, Fett | >1 |

1 Verteilungsvolumen

In den **Kompartimenten** (Verteilungsräumen) eines Menschen von 70 kg Gewicht verteilt sich ein Fremdstoff unterschiedlich auf $70 \text{ kg} \cdot 0,04 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} = 3 \text{ L}$ Blutplasma, 15 L Extrazellulärraum und 42 L Körperwasser. Das auf das Körpergewicht bezogene **scheinbare Verteilungsvolumen** dient zur Berechnung der Dosis, die eine bestimmte Plasmakonzentration zur Folge hat. Insulin ($0,08 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$) geht vorrangig ins Blut; Ethanol ($0,65 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$) bevorzugt die wässrigen Räume des Körpers. ▶1

$$\text{Verteilungsvolumen } V = \frac{\text{bioverfügbare Dosis je kg Körpergewicht}}{\text{Blutplasmakonzentration}}$$

Die **Clearance** beschreibt die Fähigkeit des Körpers, einen Stoff durch Ausscheidung über die Nieren oder Metabolisierung zu eliminieren. Clearance (C_L) ist ein Tabellenwert, der vereinfacht das vom Fremdstoff gereinigte Blutplasma-Volumen pro Zeit angibt. Die je Zeiteinheit entgiftete Stoffmenge ist $-dn/dt = C_L \cdot c(t)$ und die im Körper bioverfügbare Substanzmasse ist $m = C_L \cdot A$, mit A : Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve.

| Absolut | je Körpergewicht | molare Größen |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|
| m mg | $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ | n mol |
| β $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ | – | c $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ |
| V L | $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$ | |

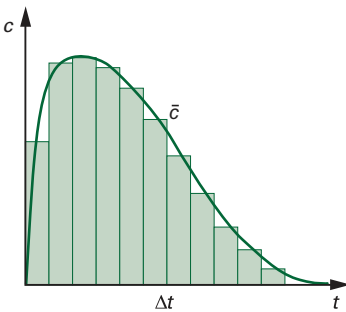
2 Umrechnung der Einheiten

| | |
|---------|---|
| n | bioverfügbare Stoffmenge in mol zum Zeitpunkt t |
| m | Stoffmasse in mg |
| C_L | Clearance in $\text{L} \cdot \text{s}^{-1}$, Tabelle S.14 ▶A |
| c | Plasmakonzentration in $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ |
| β | Plasmakonzentration in $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ |
| A | Fläche unter $c(t)$ ▶3 |
| k | Geschwindigkeitskonstante |
| V | Verteilungsvolumen in L |
| | Tabellen: $\text{L} \cdot (\text{kg Körpergewicht})^{-1}$ |

$$-\frac{dn}{dt} = C_L \cdot c(t)$$

$$C_L = \frac{\Delta n}{c \cdot \Delta t} = \frac{\Delta m}{\beta \cdot \Delta t} = \frac{m}{A} = k \cdot V$$

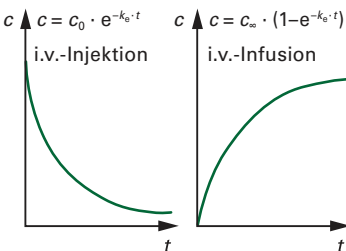
$$V = \frac{n}{c} = \frac{m}{\beta}$$



3 Plasmakonzentration-Zeit-Kurve

Die Clearance bestimmt die Eliminationsgeschwindigkeit eines Fremdstoffes bei gegebener Plasmakonzentration.

Die totale Clearance umfasst die **renale Clearance** durch Ausscheidung über die Nieren und die **extrarenale Clearance** durch 1. Metabolisierung in der Leber, 2. biliäre Ausscheidung „mit der Galle“ und 3. intestinale Ausscheidung „durch den Darmkanal“. Je langsamer Gifte eliminiert werden, umso länger bleiben sie im Körper. Der Konzentrationsverlauf wird durch **Kompartimentmodelle** abgeschätzt. Anstieg und Abfall der Plasma-Konzentration-Zeit-Kurve (▶3) durch Resorption und gleichzeitige Elimination folgen der *Bateman*-Funktion, insbesondere für Gaben p.o., i.m. und s.c.



4 Ein-Kompartiment-Modell

| | |
|-------|--|
| c_0 | Anfangskonzentration ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$) |
| k_1 | Geschwindigkeitskonstante: für schnelles Anfluten |
| k_2 | für langsames Abfluten |
| t | Zeit |

Für eine intravenös injizierte Dosis, die sich gleich im Volumen verteilt, vereinfacht sich dieses Ein-Kompartiment-Modell auf $c = c_0 \cdot e^{-k_2 \cdot t}$. Bei **intravenöser Dauerinfusion**, $c = c_\infty \cdot [1 - e^{-k_2 \cdot t}]$, muss die zugeführte Infusionsrate $\dot{m} = c_\infty \cdot C_L$ (in mg/s) sein, um die Gleichgewichtskonzentration c_∞ (in mg/L) zu erhalten. ▶4

Bei manchen Stoffen, z. B. Ethanol und Salicylsäure in hoher Dosierung, ist die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Menge konstant und damit unabhängig von der Plasmakonzentration; es handelt sich um eine **Reaktion 0. Ordnung**: $r = k = konst.$

Die meisten Wirkstoffe werden nach einer **Kinetik 1. Ordnung** eliminiert, d. h. die Geschwindigkeit der Reaktion $A \rightarrow P$ wächst proportional zur herrschenden Plasmakonzentration. Die Konzentration-Zeit-Kurve fällt exponentiell. ▶1

| | |
|---------------------------------------|---|
| $r = -\frac{dc}{dt} = k \cdot c$ | r Reaktionsgeschwindigkeit für eine Reaktion 1. Ordnung |
| $k = \frac{\ln 2}{T} = \frac{C_L}{V}$ | c molare Konzentration (mol/L) |
| | t Zeit |
| | k Geschwindigkeitskonstante (s ⁻¹) |
| | T Halbwertszeit |

Die **Halbwertszeit** der Eliminierung ist $T = (\ln 2)/k = (\ln 2) \cdot V/C_L$. Je größer das Verteilungsvolumen und je kleiner die Ausscheidungsleistung (Clearance) sind, umso länger bleibt der Wirkstoff im Körper.

Das halblogarithmische Plasmakonzentration-Zeit-Diagramm verdeutlicht die **schnelle Verteilung** (α -Phase) und die **langsame Elimination** (β -Phase) durch zwei unterschiedliche Geradensteigungen. Die Fläche unter der Kurve ist die Summe zweier kinetischer Terme: $c(t) = c_{0\alpha} \cdot e^{-k_\alpha \cdot t} + c_{0\beta} \cdot e^{-k_\beta \cdot t}$. ▶2

Die tatsächliche **mittlere Verweilzeit** τ einer Substanz im Körper kann – wie in der chemischen Reaktionstechnik – durch Integration der Konzentration-Zeit-Kurve und des Konzentrations-Zeit-Produkts bestimmt werden, z. B. mit der Trapezregel. ▶3

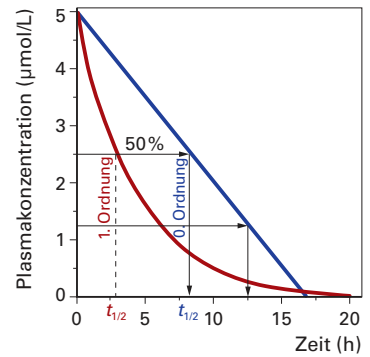
| | |
|--|---|
| $\tau = \frac{\int_0^\infty t \cdot c(t) dt}{\int_0^\infty c(t) dt} = \frac{A_M}{A}$ | τ mittlere Verweilzeit (s oder h) |
| $\frac{1}{2} \sum_{i=2}^N (t_i \cdot c_i + t_{i-1} \cdot c_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1})$ | c Plasmakonzentration (mg/L) |
| $\approx \frac{1}{2} \sum_{i=2}^N (c_i + c_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1})$ | t Zeit (s oder h) |
| | A Fläche unter $c(t)$: $A = \sum (c_{0i}/k_i)$ |
| | A_M Fläche unter $t \cdot c(t)$: $A_M = \sum (c_{0i}/k_i^2)$ |
| | N Zahl der Messwerte |
| | k Geschwindigkeitskonstante |

Mit der Geschwindigkeitskonstante k_w der letzten Phase gilt für das Verteilungsvolumen $V = m/(k_w \cdot A)$, und im Fließgleichgewicht von An- und Abfluten (Steady state) ist $V_\infty = C_L/\tau$.

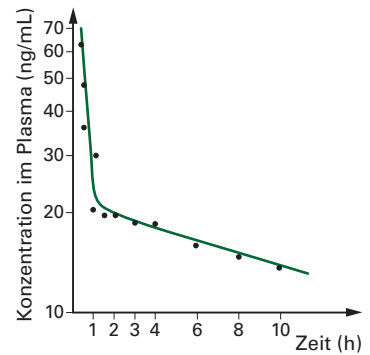
Bei **wiederholter Gabe von Einzeldosen** wird die Erhaltungsdosis durch die bioverfügbare Einzeldosis m_M und das Dosierungsintervall τ bestimmt. Im Mittel wird die Gleichgewichtskonzentration der Dauerinfusion $c_\infty = m_M \cdot (\tau \cdot C_L)$ dann erreicht, wenn der zugeführte Massenstrom mit $\dot{m} = m_M/\tau$ gewählt wird. Dann gleicht die zugeführte Menge die Clearance aus. ▶4

Der **Kumulationsindex** A_R (Accumulation ratio) beschreibt, um wievielfach höher die Konzentration im Fließgleichgewicht bei multipler Dosierung im Vergleich zu dem Wert nach der ersten Dosis ist. Für schnelle Resorption gilt:

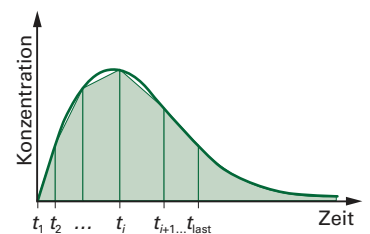
| | |
|---|--|
| $A_R = \frac{c_\infty}{c_1} = \frac{1}{1 - 2^{-\tau/T}} = \frac{T}{\tau \cdot \ln 2}$ | c_∞ Gleichgewichtskonzentration |
| | c_1 Konzentration nach der 1. Gabe |
| | τ Dosierungsintervall |
| | T Halbwertszeit |



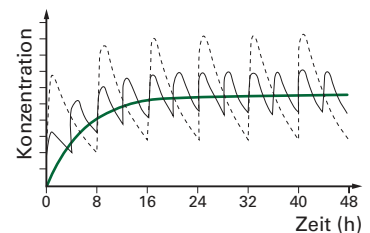
1 Konzentrations-Zeit-Verlauf: Reaktion 1. und 0. Ordnung



2 Plasmakonzentration-Zeit-Kurve mit zwei Zeitkonstanten



3 Trapezregel



4 Wiederholte Gabe