

lichere Überarbeitung durch den englischsprachigen Lektor wäre vonnöten gewesen. Ein englischer Kollege, dem ich Kostproben des Textes vorlas, reagierte mit Unverständnis. Ich verzichte darauf, die Rezension mit Zitaten zu strecken. Der Gerechtigkeit halber sei aber gesagt, daß sich das Unbehagen des Lesers legt, wenn er Textpassagen erreicht, die offensichtlich von dem anderen der beiden Autoren verfaßt worden sind. Meine Empfehlung ist, die Anschaffung von Pihlajas und Kleinpeters Werk für die Institutsbibliothek und/oder das NMR-Labor in Betracht zu ziehen.

Ludger Ernst

NMR-Laboratorium
der Chemischen Institute
Technische Universität Braunschweig

Allgemeine Toxikologie für Chemiker.
Von G. F. Fuhrmann. Teubner, Stuttgart, 1994. 201 S., Broschur 26.80 DM. – ISBN 3-519-03520-0

„Toxikologie ist die Lehre von Giften.“ Da Chemikalien – das Arbeitsmaterial der Chemiker – häufig giftig sind, ist es nur folgerichtig, daß Chemiker sich Kenntnisse in Toxikologie aneignen, um mit den von ihnen hergestellten „Giften“ verantwortungsvoll umzugehen. Diesem Ziel dient das vorliegende Buch des Marburger Pharmakologen und Toxikologen Prof. Dr. med. G. F. Fuhrmann, das aus einer zweistündigen Vorlesung im Fachbereich Chemie der Universität Marburg hervorgegangen ist, die dort seit 1980 gehalten wird. Das Buch ist in zwei kurze und zwei lange Kapitel unterteilt. Der „Einführung in die Allgemeine Toxikologie“, 14 Seiten, folgen die beiden Hauptkapitel „Toxikokinetik“, 78 Seiten, und „Toxikodynamik“, 63 Seiten. Das Buch endet mit 19 Seiten über „Behandlungsprinzipien bei akuter Vergiftung“.

Kapitel 1 führt in klassischer Weise über die Geschichte (z. B. Paracelsus' Gift-Definition: Alle Dinge sind Gift, ...) zur Definition der eng verwandten Disziplinen Toxikologie und Pharmakologie, behandelt Wirkungscharakteristika von adversen Effekten (lokale, systemische, akute, chronische, reversible, irreversible Wirkungen) und beschreibt kurz die Gebiete der Toxikologie: Umwelt-, Nahrungsmittel- und Gewerbe-Toxikologie, klinische und akzidentielle Toxikologie, Wehr-Toxikologie und Toxikologie der Pestizide. Das Kapitel schließt mit einigen Methoden zur Prüfung akuter, subakuter und chronischer Toxizität. Es werden eine erste Berührung mit der Dosis-Wirkungs-

Beziehung vermittelt, LD_{50} und TD_{50} (toxische Dosis) abgeleitet und daraus ein dem pH-Wert analoger pT_{50} -Wert ($= -\log LD_{50}$) errechnet. Diese pT_{50} -Werte werden von ≥ 6 = super-toxisch bis -1 = harmlos in eine toxikologische Wirkungstabelle eingeordnet. Auch wird die Ungiftigkeitsschwelle als NAEL (*no adverse effect level*) definiert, aber nicht abgeleitet. Die kurzen Definitionen für MAK, MIK, BAT und TRK sind nur bereits Ein geweihten verständlich, ebenso wie die Definitionen für carcinogen, mutagen und teratogen.

Kapitel 2 (Toxikokinetik) ist eine streng gegliederte Exkursion durch den menschlichen Körper. Die toxischen Wirkungen eines Giftes laufen in drei Phasen ab: Expositions-Phase, toxikokinetische und toxikodynamische Phase. Kapitel 2 beschäftigt sich mit den ersten beiden Phasen und zeigt, wie Gifte in den menschlichen Körper gelangen können: über Haut und Schleimhäute, über den Magen-Darm-Trakt (hier besonders über den Dünndarm) und über den Respirationstrakt, besonders über die Lungenbläschen (Alveolen). Betrachtet man den Schadstofftransfer aus der Umwelt in den Körper als einen physikalisch-chemischen Transportprozeß durch Membranen, so spielt neben Substanzeigenschaften in erster Linie die Fläche der Membranen eine wichtige Rolle. Hier sind Alveolen (100 m^2) und Dünndarm (100 m^2) gegenüber Haut (1.8 m^2), Dickdarm (1 m^2) und Magen (0.2 m^2) eindeutig entscheidend für die Schadstoffincorporation in die Blutbahn und die Weiterverteilung. Die Organe und Organellen des menschlichen Körpers werden jeweils medizinisch sehr detailliert beschrieben, wenn die Xenobiotica auf ihrem Weg von der Umwelt an den Wirkort das betreffende Kompartiment passieren. So bekommt man nach und nach einen Überblick über den menschlichen Körper. Der Autor versucht hierbei, die Prozesse physikalisch-chemisch zu charakterisieren und damit dem Chemiker zugänglich zu machen: Partialdrücke der ein- und ausgeatmeten Gase, Blut-Gas-Löslichkeitskoeffizienten, Volatilität und Verteilungsgleichgewichte in Abhängigkeit von der jeweiligen Größe (Volumen) der Kompartimente. Diese unterscheiden sich deutlich voneinander und haben daher ein unterschiedliches Aufnahmevermögen für Xenobiotica: der intravasale Raum (Gesamtblutvolumen: 4–5%), der interstitielle Raum (Zwischenzellraum: 15%) und der intrazelluläre Raum (41%). Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf den Wasser gehalt des menschlichen Körpers als Lösungsmittel, der vom Neugeborenen

(80 % des Körpergewichts) bis zum Greis (>60 Jahre: 52–46 % des Körpergewichts) stetig abnimmt und bei Männer etwas größer ist als bei Frauen. Die Schadstoffe passieren das circulatorische System und diffundieren durch die Zellmembranen in die Zellen. Der Transport durch Diffusion wird für verschiedene Stoffarten mathematisch beschrieben (Elektrolyte, kleine/große und hydrophile/lipophile Moleküle), ferner Bindung und Speicherung in der Zelle; dabei wird die Rolle der Gewebearten wie Fett, Knochen, Membranen, Leber, Niere und Lunge erklärt.

Bevor die toxische Wirkung eintritt, werden Xenobiotica oft in der Leber in Phase-I- und Phase-II-Reaktionen metabolisiert. Der Metabolismus geht immer mit einer Erhöhung der Wasserlöslichkeit einher. Die Hauptreaktionen hierfür sind Oxidation, Reduktion und Hydrolyse, die Primärmetabolite erzeugen (Phase-I), welche durch Konjugation an stark wasserlösliche Verbindungen (Glucuronsäure, Sulfat etc.: Phase-II) aus dem Körper ausgeschieden werden (Exkretion). Diese Biotransformation erfahren Xenobiotica wie Nährstoffe, weil die Leber zwischen ihnen nicht unterscheiden kann. Die (metabolisierten) Xenobiotica werden im wesentlichen über die Nieren ausgeschieden, die täglich 180 L Primärharn filtrieren und die Stoffwechselprodukte konzentriert in ca. 1 L Endharn ausscheiden. Die anderen Ausscheidungswege sind Leber-Gallenwege-Darm, Sekrete-Schweiß-Milch sowie die Ausscheidung von Gasen und flüchtigen Substanzen über die Lunge.

Die toxikokinetischen Modelle gehen im einfachsten Fall von einem Zufluß und einen Abfluß mit dem Organismus als Black Box dazwischen aus. Der Transport ohne zwischenzeitliche Metabolisierung (Ein-Kompartiment-Modell) verläuft nach einer Kinetik erster Ordnung. Das Zwei-Kompartiment-Modell berücksichtigt nicht nur den Blutraum (das zentrale Kompartiment) und die Ausscheidung (über die Nieren), sondern auch eine Verteilung in ein oder mehrere periphere Kompartimente wobei die Transferschwindigkeitskonstanten des Hin- und des Rücktransports die Kinetik naturgemäß unübersichtlicher gestalten.

Die eigentliche Wirkung der Gifte auf den Organismus wird in Kapitel 3 (Toxikodynamik) behandelt. Dabei stehen die Rezeptoren und ihre Bindungsverhältnisse mit Xenobiotica im Vordergrund. Es werden die Begriffe Rezeptor, Agonist, Antagonist, Ionen-Kanal, Blocker, Modulator sowie die wichtigen Enzyme und ihre Inhibitoren vorgestellt, wobei die Beispiele dem Bereich der Arzneimittel ent-

nommen sind. Die Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkungen werden nach dem Massenwirkungsgesetz abgeleitet. Aus dem bekannten S-förmigen LDR-Kurven (*Log-Dose-Response-Relationship*) können die toxikologischen Schlüsselgrößen LD₅₀, TD₅₀ etc. abgelesen werden. Der mathematischen Ableitung und der Diskussion der Bedeutung dieser Kurven wird breiter Raum eingeräumt. Der Einfluß der Agonisten (Substanzen, die eine Affinität zum Rezeptor haben und dadurch intrinsisch aktiv sind) und verschiedenen wirkenden Antagonisten (Substanzen, die eine agonistische Wirkung aufheben oder verringern) auf die LDR-Kurven wird diskutiert. Schließlich werden ausgewählte Beispiele über toxische Mechanismen abgehandelt. Diese unterteilen sich in unspezifische Wirkungen mit Zerstörung von Zellen und Geweben (z.B. durch Säuren und Basen), toxische Einflüsse auf die Blutgerinnung durch Störung der Gerinnungsfaktoren (z.B. durch Cumarin, Oxalsäure, Ethylenglycol nach Metabolisierung zur Oxalsäure, die das für die Gerinnung erforderliche Ca²⁺ bindet), toxische Wirkungen durch Funktionsstörungen der Erythrozyten und toxische Einflüsse auf das Nervensystem mit Effekten auf die Nervenfasern, am synaptischen Spalt und schließlich auf die Acetylcholin-Esterase, die bevorzugt durch Carbamate und Organophosphate zu standekommen. Beide Substanzklassen sind wichtige Pestizidgruppen, und die letzteren sind zudem chemische Kampfstoffe.

Kapitel 4 diskutiert die Behandlungsprinzipien bei akuter Vergiftung, wobei die drei Hauptsätze erläutert werden: 1. Sofortige Entfernung des Giftes aus dem Körper, 2. rasche Neutralisation des Giftes, eventuelle Gabe eines Antidot, 3. symptomatische Behandlung der Giftwirkung. Die Erste-Hilfe-Maßnahmen durch Laien werden nach einer ABC-Regel erklärt: A: Atemwege freihalten bzw. freimachen, B: Beatmung (Mund-zu-Mund-Beatmung), C: Circulation (Herzdruckmassage etc.). Was dann folgt, gehört in die Hand des Arztes: Transport in die Klinik, Mitnahme von Asservaten, Maßnahmen zur Verhinderung und Besei-

tigung der Giftresorption bis hin zur Magenspülung und Behandlung mit spezifischen Antidot (Gegengiften). Eine Liste der deutschen Giftzentren schließt dieses Kapitel.

Das Buch ist sehr flüssig geschrieben und bemüht sich durch die Beschreibung physikalisch-chemischer Zusammenhänge und durch mathematische Ableitungen um das Verständnis der Chemiker. Allerdings denken Chemiker in Formeln. Mehr Reaktionsgleichungen anstelle verbaler Beschreibungen hätten dem Verständnis besser gedient, z.B. bei den Reaktionen mit Glutathion (S. 87). Ebenso ist anhand der Beschreibung der toxischen Wirkung der Organophosphate (S. 169, Abb. 36 auf S. 167) der Reaktionsmechanismus der Blockierung der Acetylcholin-Esterase nicht nachvollziehbar. Hier wären Strukturformeln zur Erklärung der Reaktionsabläufe außerordentlich hilfreich gewesen. Bedauerlich ist auch die häufige Verwendung der SI-fremden Einheiten Atmosphäre, Torr, mmHg-Säule, mosmol, Dyn/cm etc. Die je nach vorhandenem Platz stark unterschiedlichen Schriftgrößen (z.B. bis zu 16 Punkt-Größen, Tab. 5, S. 46) schwächen das Erscheinungsbild des ansonsten sehr schönen Druckes. Auch ist es heute nicht mehr zeitgemäß, z.B. 2.03 · 10⁴ als 2.03E+4 zu schreiben (Tab. 3 und 4, S. 44).

Für die Verwendung in der Ausbildung von Chemikern habe ich allerdings eine Reihe von wichtigen Begriffen und Erklärungen vermißt. So werden z.B. die Unterschiede in den Dosis-Wirkungs-Beziehungen (LDR-Kurven) von normalen toxischen Verbindungen mit bestimmbaren NOEL-Werten (*no observable effect level*) (NOEL kommt in diesem Buch nicht vor, obwohl Bestandteil einschlägiger Toxizitätsprüfungen) und gentoxischen Substanzen, bei denen bereits ein Molekül Krebs auslösen kann, nicht erläutert. Ebenso fehlt die Erläuterung für die unterschiedlichen Wirkmuster der Carcinogene, die Krebsinitiation und -promotion, wobei die letzteren ein signifikant geringeres Risiko aufweisen, wenn die Initiatoren fehlen. Daß und warum z.B. Benzol Blutkrebs auslöst, bleibt ebenso unerwähnt wie chemische Noxen, die

Ursache für diverse Krebsarten sind, z.B. für Lungen-, Kehlkopf-, Zungen- und Bronchialkrebs (PAK, Nitrosamine, Cr-, Ni-, Cd-Dämpfe), Nieren-, Blasen-, Magen-Darm- und Leberkrebs (aromatische Amine, Nitrosamine, VC, CKW, Ethylenoxid), Haut-, Mund- und Lippenkrebs (PAK, Teeröle, Bitumen), Nasenhöhlenkrebs (PAK, Ni) sowie Herzbeutel-, Brustfell- und Bauchfellkrebs (Asbest). Solche praxisbezogenen Informationen wären für Chemiker hochinteressant. Nützlich wäre auch die Erläuterung der R- und S-Sätze und der zugrundeliegenden toxischen Konzentrationsschwellen gewesen. Für die toxikologische Einstufung von Chemikalien sind etliche experimentelle Ansätze bekannt und im Chemikaliengesetz beschrieben, werden im vorliegenden Buch aber nicht erwähnt. Selbst wenn tierexperimentelle Ansätze wegen der Konzentration auf die Human-toxikologie ausgelassen wurden, hätten doch wichtige Tests wie der Ames-Test und andere, die die Chromosomenaberration anzeigen, berücksichtigt werden müssen. Zu dem Eindruck, daß es sich beim vorliegenden Buch eher um eine Abhandlung über die Pharmakologie denn über die Toxikologie handelt, trägt auch bei, daß die Substanzbeispiele bei den Erläuterungen zur Toxikokinetik und Toxikodynamik aus dem Stoffspektrum der Arzneimittel und weniger aus den Laboratorien der Hochschulen und der Chemischen Industrie entnommen wurden, auch wenn die Wirkprinzipien gleichartig sind.

Für die Aus- und Fortbildung von Chemikern wäre eine geringere Detailtiefe beim menschlichen Organismus und dafür ein breiterer Überblick über die gefahrstoffrelevante Toxikologie einschließlich (tier-)experimenteller Ansätze nützlicher gewesen. Allerdings sollte der niedrige Preis es ermöglichen, dieses Buch als einen Mosaikstein neben anderen, eher gefahrstoffbezogenen Büchern zu kaufen und sich somit einen tiefen Einblick in den menschlichen Körper zu verschaffen.

Müfit Bahadir

Institut für Ökologische Chemie
und Abfallanalytik der Technischen
Universität Braunschweig