

PGS Toxikologie und Umweltschutz

**Ein Beitrag zum Toxnetz-Explorer:  
BLUT UND BLUTBILDENDES SYSTEM**

Postgradualstudium Toxikologie und Umweltschutz  
der  
Universität Leipzig

Abschlussarbeit

vorgelegt  
von Dr. rer. nat. Thomas Behnisch  
Diplom-Chemiker  
geboren am 07.02.1982 in Gera

Abgabedatum: März 2022



**Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der ausgewiesenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Sämtliche Stellen der Arbeit, die im Wortlaut oder Sinn nach anderen gedruckten oder anderweitig verfügbaren Werken entnommen sind, habe ich durch Quellenangabe kenntlich gemacht.

Gera, den

---

Thomas Behnisch

## Allgemein

---

Die vorliegende Abschlussarbeit im Postgradualstudium Toxikologie und Umweltschutz der Universität Leipzig wurde in der Zeit vom 06.01.2022 bis 11.03.2022 während meiner Tätigkeit als Qualitätssicherungsexperte der IDT Biologika GmbH unter Betreuung von Frau Priv.-Doz. Dr. med. Brigitte Kaiser angefertigt.

## **Bibliografische Beschreibung**

Behnisch, Thomas

„Ein Beitrag zum Toxnetz-Explorer: Blut und blutbildendes System“

Universität Leipzig, Abschlussarbeit

57 Seiten, 53 Referenzen, 44 Abbildungen, 0 Tabellen, Anhang: 6 S., 1 Abb., 2 Tab.

### Zusammenfassung

Das kardiovaskuläre System stellt einen wesentlichen Grundbaustein des menschlichen Körpers dar. Es gewährleistet das komplexe Zusammenspiel aller Organe und Funktionen im Bioorganismus. Insbesondere das Gewebe Blut und die damit verbundenen blutbildenden Komponenten sind in diesem Kontext Betrachtungspunkte für toxikologische Interaktionen.

In diesem Dokument wird der Ansatz einer dreistufigen Wissensvermittlung zur Gewährleistung eines interdisziplinären Erkenntnisgewinns für das Blut sowie das blutbildende System angewendet. Durch Einbettung von Interaktionen (z. B. Hyperlinks) und Auswahl geeigneter, unterstützender Informationen wird dem Nutzer der Internetapplikation „Toxnetz-Explorer“ ein individueller Zugang zu Lerninhalten gewährleistet.

In der ersten Stufe werden die anatomischen Grundlagen des Herz-Kreislauf-Systems vorgestellt. Darauf aufbauend werden die Bestandteile des Blutes sowie die individuellen Eigenschaften der zellulären Bestandteile erläutert. Basierend auf diesen Informationen werden Interaktionen ausgewählter toxischer Noxen mit dem blutbildenden System des roten Knochenmarks einschließlich der Differenzierung der Blutzellen sowie hinsichtlich verschiedener Blutbestandteile und deren Funktionen diskutiert. Das gewählte Spektrum an Noxen umfasst chemische Stoffe, elektromagnetische Strahlung sowie Arzneistoffe und deren Nebenwirkungen. Im darauffolgenden Kapitel werden zusätzliche, ausgewählte Mechanismen und Wechselwirkungen dargestellt, um nutzerorientiert in geeignete Medienfunktionen des „Toxnetz-Explorers“ überführt zu werden.

## **Bibliographic description**

Behnisch, Thomas

„A Contribution to the Toxnetz Explorer: Blood and the Hematopoietic System”

University of Leipzig, Thesis

57 pages, 53 citations, 44 figures, 0 tables, appendix: 6 pages, 1 figure, 2 tables

### **Abstract**

The cardiovascular system is an essential cornerstone of the human body. It ensures the complex interaction of all organs and functions in the biological organism. In particular, the tissue blood and the associated blood-forming components are points of consideration for toxicological interactions in this context.

This document uses the approach of a three-stage imparting of knowledge to ensure an interdisciplinary perception gain for the blood as well as the hematopoietic system. By embedding interactions (e.g. hyperlinks) and selecting suitable, supporting information, the user of the "Toxnetz-Explorer" internet application is guaranteed individual access to learning contents.

In the first stage, the anatomical basics of the cardiovascular system are presented. Based on this, the components of the blood and the individual properties of the cellular components are explained. Based on this, the interactions of selected toxic agents with the hematopoietic system of the red bone marrow including the differentiation of blood cells as well as with regard to the different blood components and their functions are discussed. The selected spectrum of noxious agents includes chemical substances, electromagnetic radiation and drugs as well as their adverse effects. In the following chapter, additional, selected mechanisms and interactions are integrated in order to be transferred to suitable media functions of the "Toxnetz-Explorer" in a user-oriented manner.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
1. Einleitung und Zielstellung.....	1
1.1 Strukturierung und Aufbau der Wissensvermittlung.....	2
1.2 Vorlagenerstellung und Animationen.....	2
2. Anatomie und Physiologie des kardiovaskulären Systems und des Blutes.....	3
2.1 Kardiovaskuläres System.....	3
2.1.1 Blutkreislauf .....	3
2.1.2 Herz .....	3
2.2 Blut.....	5
2.2.1 Zusammensetzung des Blutes und Funktion der Blutbestandteile.....	6
2.2.1.1 Blutplasma .....	7
2.2.1.2 Blutzellen.....	8
2.2.2 Blutbildung (Hämatopoese).....	11
2.2.2.1 Erythropoese.....	13
2.2.2.2 Granulo(zyto)poese .....	14
2.2.2.3 Thrombo(zyto)poese .....	15
2.2.2.4 Lympho(zyto)poese.....	16
3. Toxikologische Relevanz von Noxen für das Blut und das blutbildende System ..	18
3.1 Toxikologische Bedeutung schädigender Noxen für die Hämatopoese .....	18
3.1.1 Toxikologische Wirkungen auf das Knochenmark.....	19
3.1.1.1 Ionisierende Strahlung.....	20
3.1.1.2 Benzol .....	21
3.1.1.3 Chloramphenicol .....	22
3.1.2 Toxikologische Wirkung auf die Reifung von Blutzellen.....	24
3.1.2.1 Schädigung der Erythropoese durch Folsäureantagonisten.....	24
3.1.2.2 Leukämie auslösende Substanzen .....	25
3.2 Toxikologische Wirkungen auf Blutzellen im peripheren Blut.....	25
3.2.1 Toxikologische Wirkungen auf Erythrozyten .....	26
3.2.1.1 Störung der Hämoglobinsynthese durch Blei .....	27
3.2.1.2 Direkte und indirekte Methämoglobinbildner .....	28
3.2.2 Hemmung der Thrombozytenfunktion.....	34
3.2.2.1 Klassische Plättchenfunktionshemmstoffe .....	35
3.2.2.2 Hemmung der Rezeptor- und Membranfunktion durch Arzneistoffe.....	35

3.2.2.3	Hemmung des Arachidonsäuremetabolismus durch NSAR.....	36
3.2.2.4	Weitere Substanzen.....	37
3.2.3	Toxikologische Wirkung auf Granulozyten .....	37
4.	Vorlagenerstellung Toxnetz-Explorer .....	39
4.1	Atemgasaustausch - Gastransport durch Hämoglobin .....	40
4.2	Schädigung der Erythrozyten – Blei und Chloramphenicol .....	42
4.3	DNA-Schaden durch Exposition mit ionisierender Strahlung.....	44
4.4	DNA-Schaden durch Benzol-Exposition.....	46
4.5	Möglichkeiten des Zelltodes.....	47
4.6	Hämoglobin-Biosynthese .....	49
4.7	Proteinbiosynthese und Hemmung durch Chloramphenicol.....	50
4.8	Thromboxan A <sub>2</sub> .....	51
5.	Zusammenfassung und Schlussfolgerung .....	53
6.	Literaturverzeichnis .....	54
7.	Anhang.....	58
7.1	Abbildungen .....	58
7.2	Definitionen .....	59
7.3	Tabellen .....	60
7.4	Wirkstoffverlinkungen .....	63



**Abbildungsverzeichnis**

Abb. 2.1:	Modell des Blutkreislaufes im menschlichen Organismus.....	4
Abb. 2.2:	Anatomische Lage des Herzens.....	4
Abb. 2.3:	Funktionseinheiten und Aufbau des menschlichen Herzens.....	5
Abb. 2.4:	Entwicklung des embryonalen menschlichen Herzens .....	5
Abb. 2.5:	Zusammensetzung des Blutes .....	6
Abb. 2.6:	Molare Konzentrationen von Plasmainhaltsstoffen .....	7
Abb. 2.7:	Blutzellen im menschlichen Körper.....	8
Abb. 2.8:	Prozentualer Anteil der Blutzellen im menschlichen Körper.....	9
Abb. 2.9:	Struktur von Leukozyten.....	11
Abb. 2.10:	Ort der Blutbildung – rotes Knochenmark.....	12
Abb. 2.11:	Entwicklung von Blutzellen .....	13
Abb. 2.12:	Erythropoese und Hämoglobinsynthese .....	14
Abb. 2.13:	Hämatopoese (Bildung der Blutzellen) - Ausdifferenzierung.....	15
Abb. 2.14:	Knochenmarkriesenzelle und Thrombozyten.....	15
Abb. 2.15:	Entwicklung der Lymphozyten.....	17
Abb. 2.16:	Mechanismus der Aktivierung der Lymphozyten .....	17
Abb. 3.1:	Überblick über toxikologische Schädigungen des Knochenmarks. ....	19
Abb. 3.2:	DNA-Schäden nach Bestrahlung.....	20
Abb. 3.3:	Metabolismus von Benzol.....	21
Abb. 3.4:	Strukturformel sowie Wirkmechanismus von Chloramphenicol.....	23
Abb. 3.5:	Zeichen einer megaloblastären Anämie .....	24
Abb. 3.6:	Hemmung der Hämoglobinsynthese durch Blei.....	28
Abb. 3.7:	Zustandsformen der Hämgruppe.....	29
Abb. 3.8:	Gleichgewicht der Methämoglobinbildung und -reduktion.....	30
Abb. 3.9:	Farbe des Blutes als diagnostisches Mittel für den Methämoglobin-Anteil.....	31
Abb. 4.1.1:	Grundstruktur von Hämoglobin.....	40
Abb. 4.1.2:	Gasaustausch zwischen Erythrozyten und umliegendem Gewebe.....	41
Abb. 4.2.1:	Basophil getüpfelte Erythrozyten .....	42
Abb. 4.2.2:	Toxikologische Schädigung durch Bleivergiftung.....	42
Abb. 4.2.3:	Toxikologische Schädigung nach Chloramphenicolbehandlung .....	43
Abb. 4.3.1:	Vorgänge in einer Zelle nach Strahleneinwirkung.....	44
Abb. 4.3.2:	Direkte und indirekte Effekte ionisierender Strahlung auf die DNA .....	45
Abb. 4.4.1:	Mechanismus der nucleophilen Addition an der Aldehydfunktion .....	46
Abb. 4.4.2:	Alkylierungen an DNA-Basen .....	46
Abb. 4.4.3:	DNA-Alkylierung an der DNA-Base Desoxyguanin.....	46
Abb. 4.5.1:	Arten des Zelltodes .....	47

Abb. 4.5.2:	Strahlenempfindlichkeit des Zellzyklus .....	48
Abb. 4.6.1:	Lokalisation der Enzyme bei der Hämoglobinbiosynthese .....	49
Abb. 4.6.2:	Porphyrinbiosynthese .....	49
Abb. 4.7.1:	Mechanismus der Proteinbiosynthese .....	50
Abb. 4.7.2:	Postulierter Wirkmechanismus von Chloramphenicol .....	50
Abb. 4.8.1:	Strukturformel von Thromboxan A <sub>2</sub> .....	51
Abb. 4.8.2:	Synthese von Prostaglandinen und Thromboxanen .....	51
Abb. 4.8.3:	Cyclooxygenase 1 .....	52
Abb. 7.1:	Funktionseinheiten und Aufbau des menschlichen Herzens.....	58

**Abkürzungsverzeichnis****Allgemein verwendete Abkürzungen**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bezeichnung</b>
ADP	Adenosindiphosphat
ARA	Arachidonsäure
ASS	Acetylsalicylsäure
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CAH	Carboanhydrase
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
CFU	kolonie-bildende Einheiten (engl. colony-forming units)
COX	Cyclooxygenase
CPOX	Coproporphyrinogen-Oxidase
CSF	kolonie-stimulierende Faktoren (engl. colony-stimulating factors)
d. h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EPO	Erythropoetin
GIT	Gastrointestinaltrakt
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
IL	Interleukin(e)
Met-Hb	Met-Hämoglobin (Ferrihämoglobin)
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PBG	Porphobilinogen
PGH <sub>2</sub>	Prostaglandin H <sub>2</sub>
RNA	Ribonukleinsäure
TPO	Thrombopoetin
TXA <sub>2</sub>	Thromboxan A <sub>2</sub>
u. a.	unter anderem
vWF	Von-Willebrand-Faktor
z. B.	zum Beispiel

## 1. Einleitung und Zielstellung

Die Menschheit erkannte bereits in frühen Phasen ihrer Entwicklung, dass [Blut](#) einen essentiellen Bestandteil des Lebens darstellt. Als Folge kultureller Evolution wurden dem „Saft der Götter“ und der Farbe Rot als Symbol von Leben und Fruchtbarkeit diverse Eigenschaften (z. B. in der griechisch-antiken und germanischen Mythologie) zugeschrieben.[\[1,2\]](#) Im Zuge der industriellen Revolution wurde es notwendig, die Wirkungsweise vom „Urstoff des Lebens“, wie das [Blut](#) auch bezeichnet wurde, besser zu verstehen. Als eine Triebkraft für neue Erkenntnisse kann das Erfordernis von immer innovativeren, maßgeschneiderten Behandlungen angesehen werden, in deren Folge die Entwicklung zunehmend in den Bereich der Mikro- (griech. mikros - klein) und Nanotechnologie (griech. nanos - Zwerg) vordrang. Parallel ist die Symbolkraft des Blutes bzw. der Farbe Rot in vielen Lebensbereichen ungebrochen.

Das aus dem [Herzen](#) und den [Blutgefäßen](#) bestehende [kardiovaskuläre System](#) ist für die Aufrechterhaltung der biologischen Funktionen aller Zellen des menschlichen Organismus und deren komplexes Zusammenspiel unabdingbar. Durch die stetige Zirkulation des Blutes in den Gefäßen werden die einzelnen Strukturen des menschlichen Körpers mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt und Kohlendioxid sowie zahlreiche Stoffwechselprodukte abgeführt. Entsprechend seiner vielfältigen Transport- und regulatorischen Funktionen können Veränderungen in der Zusammensetzung des [Blutes](#), seiner Bildung ([Hämatopoese](#)) oder seinen [Aufgaben](#) neben lokalen Auswirkungen insbesondere systemische Effekte hervorrufen und zahlreiche Körperfunktionen direkt oder indirekt beeinflussen.

Schwerpunkt dieser Arbeit ist die gezielte Aufbereitung von Erkenntnissen über mögliche toxikologische Einflüsse auf das [Blut](#) und das [blutbildende System](#) mit dem Hintergrund einer Wissensvermittlung durch E-Learning-Anwendungen. Im Postgradualstudium Toxikologie und Umweltschutz der Universität Leipzig wird die Applikation „[Toxnetz-Explorer](#)“ eingesetzt, um den Teilnehmern einen systematischen Wissenserwerb innerhalb eines Themengebietes sowie eine strukturierte Verknüpfung von einzelnen Lerninhalten zu ermöglichen. Dieser interaktive Ansatz erfordert eine vielfältige Herangehensweise, um Informationen zu physiologischen und pathologischen Vorgängen mit Themengebieten wie Anatomie und Histologie zu kombinieren, wozu unter anderem 3D-Animationen und Mediatheken eingesetzt werden.

In dieser Arbeit sollen die [Eigenschaften des Blutes](#) und des [blutbildenden Systems](#) sowie deren [toxikologische Interaktionen](#) inhaltlich und visuell dargestellt werden, um diese anschließend als Vorlage zur Integration in die Anwendung „[Toxnetz-Explorer](#)“ nutzen zu können. Rahmenbedingungen wie die gebietsübergreifende Wissensvermittlung sowie die unterschiedlichen fachlichen Grundvoraussetzungen der Nutzer stellen zusätzliche Herausforderungen an die Präsentation der Informationen dar. Inhalt dieses Dokuments sind die [anatomischen und physiologischen Grundlagen](#) des [kardiovaskulären Systems](#) mit dem Schwerpunkt der Bildung

([Hämatopoese](#)) und [Funktion des Blutes](#) und seiner einzelnen Bestandteile sowie potentielle [toxikologische Wirkungen](#) auf das [Blut](#) als Gesamtsystem. Anschließend werden konkrete toxikologische Effekte exemplarisch am Beispiel ausgewählter Noxen erläutert. Im Zuge des E-Learning -Ansatzes werden hierbei Abbildungen und Hyperlinks genutzt, um einen gezielten Zugang zu Informationen zu dem Thema [Hämatopoese](#) für den Teilnehmer bzw. für die Umsetzung in den „[Toxnetz-Explorer](#)“ zu gewährleisten.

Aufbauend auf diesen Informationen wird am Ende dieser Arbeit eine [Zusammenfassung](#) über das [hämatopoetische System](#) und dessen toxikologische Beeinflussung dargestellt. Dies beinhaltet ebenso eine Diskussion bezüglich der Umsetzung in den „[Toxnetz-Explorer](#)“.

### **1.1 Strukturierung und Aufbau der Wissensvermittlung**

Diese Arbeit wurde auf Basis einer optimalen Wissensvermittlung im „[Toxnetz-Explorer](#)“ entworfen. Im Zuge der Vielfältigkeit der Nutzerebenen wurde ein Grundaufbau, bestehend aus einer Wissensvermittlung von Grundbausteinen und dem anschließenden Anwenden und Verfestigen des Gelernten, genutzt. In diesem Dokument kommen ausschließlich evidenzbasierte Literatur und geeignetes graphisches Material zur Anwendung.

Dem Nutzer werden in einem [ersten Teil der Arbeit](#) die anatomischen, histologischen, physiologischen und biochemischen Grundlagen des [Blutes](#) und des [blutbildenden Systems](#) vorgestellt. Sie bilden den Grundstein des Verständnisses. [Im darauffolgenden Kapitel](#) wird ein breites Spektrum an toxikologisch relevanten Noxen und dazugehörigen Wirkmechanismen erläutert. Durch die Auswahl der dargestellten Interaktionen mit dem [hämatopoetischen System](#) kann der Nutzer in diesem Kapitel das gelernte Wissen anwenden, überprüfen und verfestigen. Die interaktive Wissensvermittlung erfolgt dabei durch eine klare Strukturierung des Dokumentes und den Einbau von Hyperlinks für die schnelle Informationsbereitstellung sowie durch geeignete visuelle Darstellungen für den optischen Erkenntnisgewinn. Um die Komplexität dieses umfangreichen Themas für den Nutzer zu reduzieren, sind ergänzende Informationen mittels Aktionsfeldern kenntlich gemacht und können im Anhang sowie online eingesehen werden. Insbesondere die Nutzung von Hyperlinks erlaubt dem Nutzer, sich individuell im Dokument zu orientieren und sich bedarfsgerecht zu informieren.

### **1.2 Vorlagenerstellung und Animationen**

Für die Realisierung der interaktiven Wissensvermittlung im „[Toxnetz-Explorer](#)“ können die in den einzelnen Kapiteln bereitgestellten Informationen und Bilder als Grundlage verwendet werden. In Kombination mit den speziell für die Einbringung mittels Animationen vorliegenden, ergänzenden Informationen erhält der Nutzer einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bzw. Detailinformationen über weitere Sinne. Diesbezüglich wurde ein [eigenes Kapitel](#) für die Vorlagenerstellung im „[Toxnetz-Explorer](#)“ innerhalb dieses Dokumentes bereitgestellt.

## 2. Anatomie und Physiologie des kardiovaskulären Systems und des Blutes

### 2.1 Kardiovaskuläres System

Das [kardiovaskuläre System](#), auch Herz-Kreislauf-System genannt, gewährleistet die Lebensfähigkeit aller Zellen. Es besteht anatomisch aus dem [Herzen](#) und den [Blutgefäßen](#), die dazu dienen, das Blut zu den verschiedenen Organen und Geweben zu transportieren.[\[3\]](#)

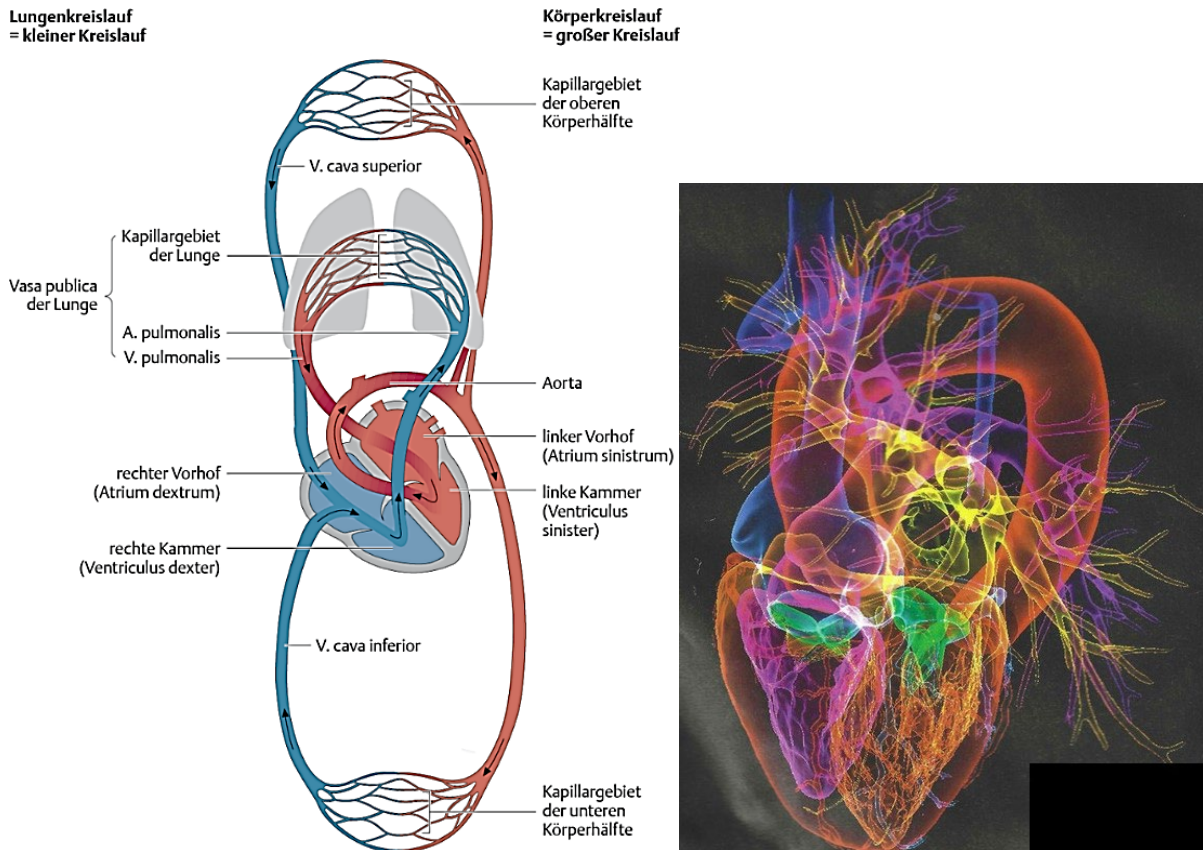
#### 2.1.1 Blutkreislauf

Die bedarfsgerechte Versorgung des menschlichen Organismus mit Sauerstoff und Nährstoffen erfolgt über den Blutkreislauf. Dieser Kreislauf besteht aus zwei parallelen Kreisläufen (siehe Abbildung 2.1), in welche das [Herz](#) als zentrale Pumpe eingebaut ist. Im Körperkreislauf („großer Kreislauf“) wird sauerstoffreiches Blut aus der linken Herzkammer über die Aorta und die arteriellen Gefäße im gesamten Körper bis zu den Kapillaren verteilt. Nach erfolgtem [Sauerstoff-Kohlendioxid-Austausch](#) fließt das sauerstoffarme, kohlendioxidreiche Blut über die Venen zum rechten Herzen zurück. Von dort aus gelangt das Blut in den Lungenkreislauf („kleiner Kreislauf“), wo in den Lungenalveolen der Austausch von Kohlendioxid gegen Sauerstoff erfolgt. Das mit Sauerstoff angereicherte [Blut](#) fließt anschließend wieder in das linke Herz.[\[4\]](#)

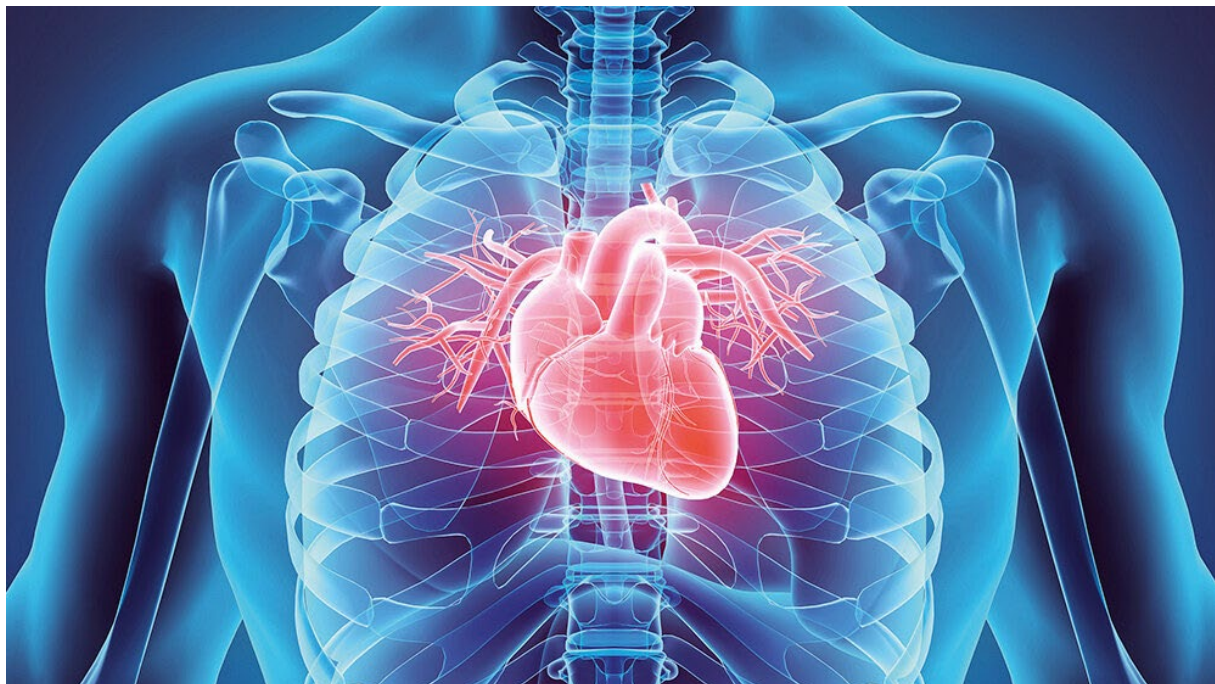
#### 2.1.2 Herz

Das Herz als zentrales Organ des [Blutkreislaufes](#) ist ein circa 300 g schwerer Muskel (beim Mann; 260 g bei der Frau; siehe Abbildungen 2.3 und 7.1). Wie in Abbildung 2.2 gezeigt, liegt dieser unablässig arbeitende Hohlmuskel anatomisch etwa in der Mitte des Brustkorbs, wobei sich  $\frac{2}{3}$  links und  $\frac{1}{3}$  rechts vom Brustbein befinden. Das Herz wird seitlich von den beiden Lungenflügeln begrenzt, vorn vom Brustbein und hinten von Luft- und Speiseröhre. Im unteren Bereich schließt das Zwerchfell ab. Es kann von außen zwischen der zweiten und fünften Rippe lokalisiert werden. Das Herz besteht aus zwei anatomisch vollständig getrennten Hälften, dem rechten und dem linken Herzen, die ihrerseits wieder jeweils in einen Herzvorhof und eine Herzkammer unterteilt werden.[\[5\]](#)

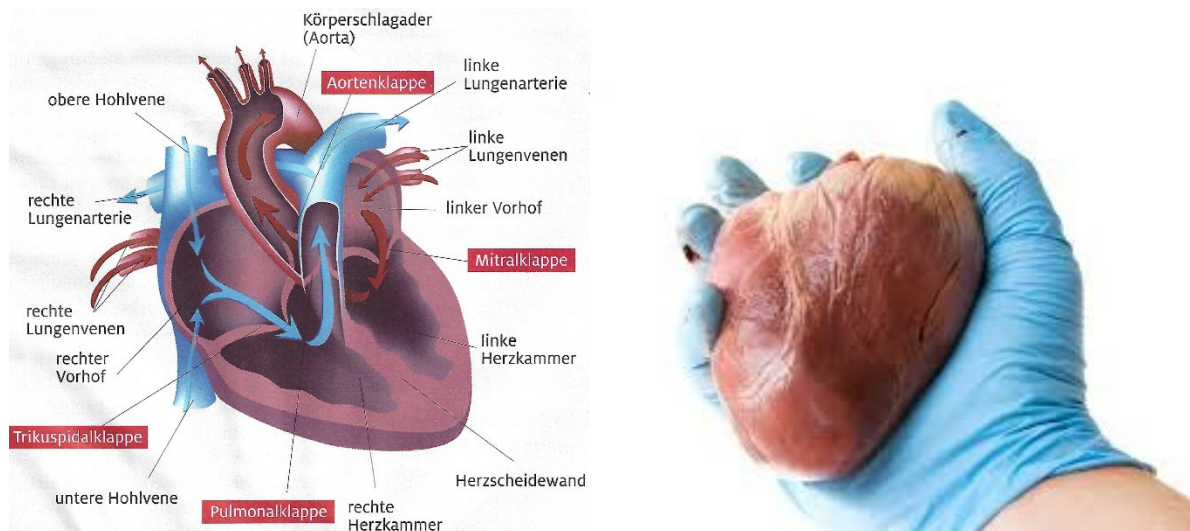
Das Herz ist der Motor der Blutbewegung für den großen und den kleinen Kreislauf. Bezogen auf einen erwachsenen Menschen schlägt es unter Ruhebedingungen bei einer Herzfrequenz von 60 bis 70 Schlägen/Minute circa 100.000x pro Tag, was bei einem Herzzeitvolumen von  $5 \text{ L min}^{-1}$  einem täglichen Blutdurchsatz von circa 7.200 L entspricht.[\[5-7\]](#) Bei einem erhöhten Bedarf, wie z. B. bei körperlicher Anstrengung oder in Stresssituationen, kann die Pumpleistung bis auf das Fünffache gesteigert werden, so dass bis zu 25 L Blut pro Minute zirkulieren. Durch die Anpassungsfähigkeit des Herzens an verschiedene Bedingungen wird beim gesunden Menschen jederzeit eine kontinuierliche Versorgung von Organen, Geweben und Zellen mit ausreichend Sauerstoff und Nährstoffen gewährleistet.



**Abb. 2.1:** Modell des [Blutkreislaufes](#) im menschlichen Organismus (links [\[4\]](#)) sowie computertomografische Einfärbung des [Herzens](#) mit den dazugehörigen Gefäßen (rechts [\[5\]](#); farbliche Zuordnung: **Aorta**; **Vena cava inferior** und **Vena cava superior**; **Arteria pulmonalis** und **Vena pulmonalis**)



**Abb. 2.2:** Anatomische Lage des Herzens im menschlichen Oberkörper. [\[8\]](#)



**Abb. 2.3:** Funktionseinheiten und Aufbau des menschlichen Herzens (links). Die Pfeilrichtung kennzeichnet die Pumprichtung des Blutes.<sup>[5]</sup> Rechts abgebildet ist die physische Darstellung des (etwa faustgroßen) Herzmuskels.<sup>[6]</sup>

Die Entwicklung des Herzens beginnt bereits in der vierten Schwangerschaftswoche und finalisiert sich in der 40. Schwangerschaftswoche (siehe Abbildung 2.4). Insbesondere durch die komplexe physische Entwicklung reagiert der Herzmuskel empfindlich auf Störungen und toxikologische Reize während der Schwangerschaft. Dies ist aber nicht Bestandteil dieser Arbeit.



**Abb. 2.4:** Entwicklung des embryonalen menschlichen Herzens zwischen der 4. und 40. Schwangerschaftswoche.<sup>[5]</sup>

## 2.2 Blut

Blut ist ein Gewebe, das aus korpuskulären Bestandteilen, den Blutzellen, und einem flüssigen Anteil, dem Blutplasma, besteht. Aus physiologischer Sicht erfüllt das Blut vielfältige Transport- und Regulationsfunktionen und erreicht über das Gefäßsystem nahezu alle Teile des menschlichen Körpers. Durch das Blut wird mit Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems sichergestellt, dass der Organismus als Ganzes seine grundlegenden und lebenswichtigen Funktionen aufrechterhalten kann.



Das Blut erfüllt in diesem Kontext eine Vielzahl von lebenswichtigen Funktionen:[\[3\]](#)

- i. Atemfunktion  
Transport von Sauerstoff (O<sub>2</sub>) zur Versorgung der Gewebe sowie Abtransport von Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) in die Lunge
- ii. Transportfunktion  
Versorgung der Zellen mit lebensnotwendigen Stoffen (z. B. Nährstoffe, Hormone, Zytokine, Wachstumsfaktoren und Vitamine)[\[9\]](#)  
Entsorgung von Abbauprodukten des Zellstoffwechsels
- iii. Pufferfunktion  
Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichts durch Freisetzung bzw. Aufnahme von Protonen aus den Puffersystemen des Blutes
- iv. Temperaturregulierung  
Wärmetransport
- v. Reparaturfunktion  
Sicherung der Integrität durch Fibrin- und Gerinnungsbildung  
Einleitung der Wundheilung
- vi. Immunabwehr  
Abwehr von Krankheitserregern (z. B. durch Leukozyten oder Antikörper)

### 2.2.1 Zusammensetzung des Blutes und Funktion der Blutbestandteile

Blut (latein. Sanguis - Blut) ist eine Suspension aus der Flüssigkeit Wasser, darin gelösten Stoffen sowie zellulären Bestandteilen. Das Blutvolumen eines erwachsenen Menschen macht mit 4 - 6 L etwa 8% seines Körpergewichtes aus.

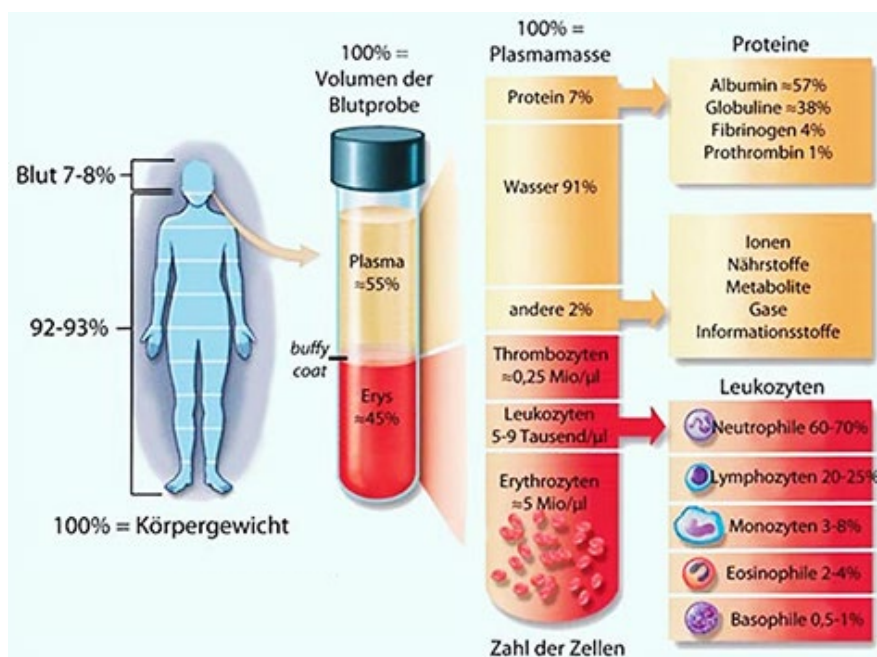
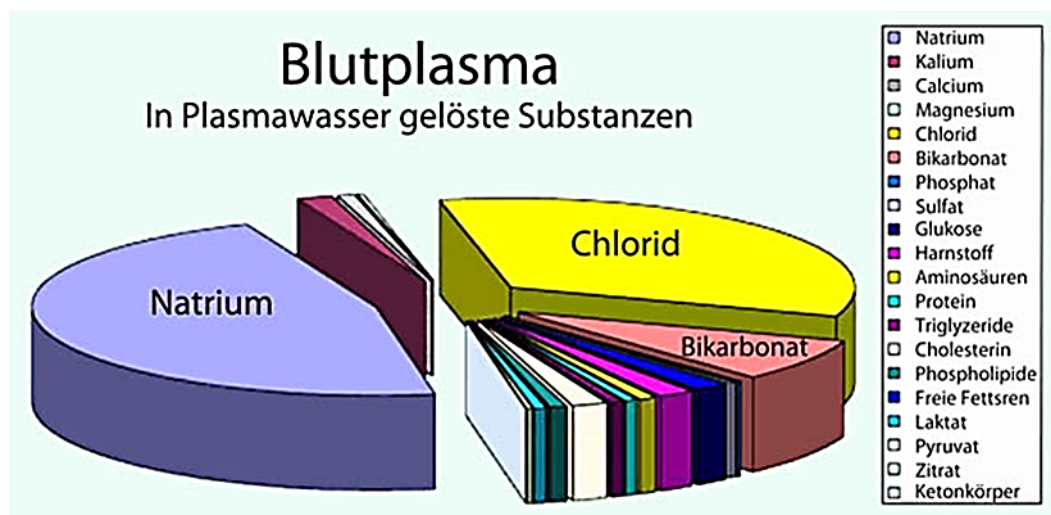


Abb. 2.5: Zusammensetzung des Blutes.[\[10\]](#)

[Proteinreiches Blutplasma](#) stellt mit circa 55% den größten Anteil des Blutes dar. Es dient als Trägermedium und enthält zahlreiche lebenswichtige Substanzen wie beispielsweise Proteine, Elektrolyte, Glukose, Lipide und vieles andere mehr. Innerhalb dieser gelblichen, klaren Flüssigkeit befinden sich die [Blutzellen](#) (Blutkörperchen), deren Anteil im Blut circa 45% entspricht.[\[3,10\]](#) Abbildung 2.5 zeigt die Blutzusammensetzung graphisch. In [Tabelle 7.1](#) werden die Bestandteile ausführlich erläutert. Den prozentualen Anteil der Blutzellen in Relation zum gesamten Blutvolumen bezeichnet man als Hämatokrit.[\[3\]](#) Da [Erythrozyten](#) (rote Blutkörperchen) physiologisch 95 - 99% des Blutvolumens darstellen, entspricht der Hämatokritwert ungefähr dem Anteil des Zellvolumens der [Erythrozyten](#) am Blutvolumen. Blut hat, je nach [Hämatokrit](#), eine Dichte von etwa 1,040 bis 1,055 g cm<sup>-3</sup>.[\[11\]](#)

### 2.2.1.1 Blutplasma

Das Blutplasma ist der nicht-zelluläre Anteil des Blutes, der zu ca. 90% aus Wasser und zu ca. 10% aus darin gelösten Substanzen besteht. Zu den wichtigsten Bestandteilen des Blutplasmas gehören Elektrolyte, Plasmaproteine, Nährstoffe, organische Säuren, Abbauprodukte von Stoffwechselwegen und Hormone. Blutplasma wird durch Zentrifugation von Vollblut unter Zusatz von gerinnungshemmenden Substanzen gewonnen. Lässt man das Blut normal gerinnen, erhält man das Blutserum, das im Gegensatz zum Blutplasma keine Gerinnungsfaktoren, insbesondere kein Fibrinogen, mehr enthält. Die Konzentration der verschiedenen extrazellulären Bestandteile des [Blutes](#) kann Aufschluss über die Aktivität und den Zustand von Zellen und Organen geben. Aus diesem Grund werden Blutplasma und insbesondere Blutserum für labormedizinische Untersuchungen in der klinischen Diagnostik verwendet.



**Abb. 2.6:** Schematische Darstellung des Verhältnisses der molaren Konzentrationen von verschiedenen Plasmahaltsstoffen (Gesamtkonzentration ~0,3 mol L<sup>-1</sup>).[\[11\]](#)

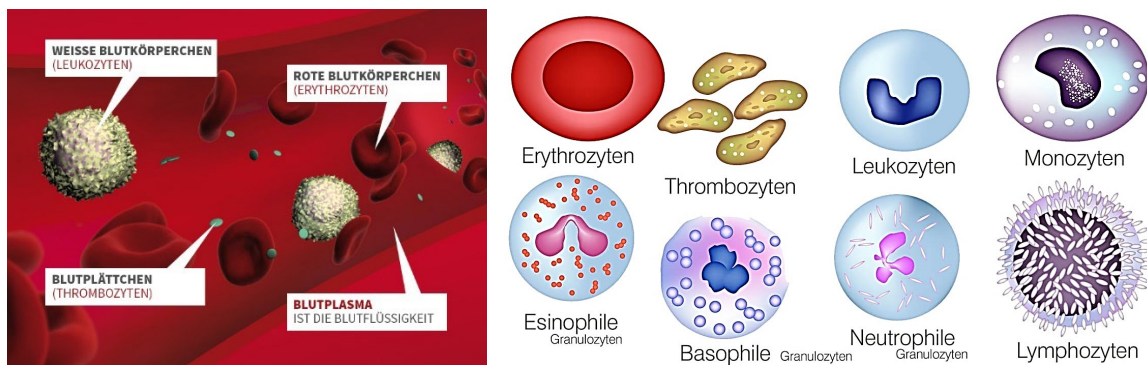
Blutplasma enthält mehr als tausend verschiedene Molekülarten unterschiedlichster Größe, Form, elektrischer Ladung und Funktion.[\[11\]](#) Die Plasmaproteine (siehe hierzu auch [Tabelle 7.1](#)) machen den größten Teil der Masse der gelösten Bestandteile im Blutplasma aus.

Auf Grund ihres hohen Molekulargewichts ist ihr molarer Anteil im Blutplasma jedoch sehr gering (türkise Einfärbung in Abbildung 2.6). Die Konzentration und die Aktivität der jeweiligen Plasmaproteine stellen wichtige Indikatoren für pathologische Veränderungen im Organismus dar und werden demzufolge zur Identifizierung von Erkrankungen, Defiziten (bspw. Entzündungen) und Organschäden (gezielte klinische Diagnostik) herangezogen.

Die gelbliche Farbe des Blutplasmas ist auf Bilirubin, einem Abbauprodukt des roten Blutfarbstoffes [Hämoglobin](#), zurückzuführen.[3]

### 2.2.1.2 Blutzellen

Im [Blut](#) kommen drei Arten von Blutzellen - Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten - vor. Durch Blutströmung und elektrische Ladungskräfte werden diese Blutkörperchen in der Schwebe gehalten. Die Abbildungen 2.7 und 2.8 verdeutlichen die einzelnen Zellvarianten. Erythrozyten (rote Blutkörperchen, Abbildung 2.8) [transportieren mittels Hämoglobin Atemgase](#), Leukozyten (weiße Blutzellen) erfüllen wichtige Funktionen im menschlichen Immunsystem und Thrombozyten (Blutplättchen) spielen eine bedeutende Rolle im Prozess der Blutgerinnung.[11]

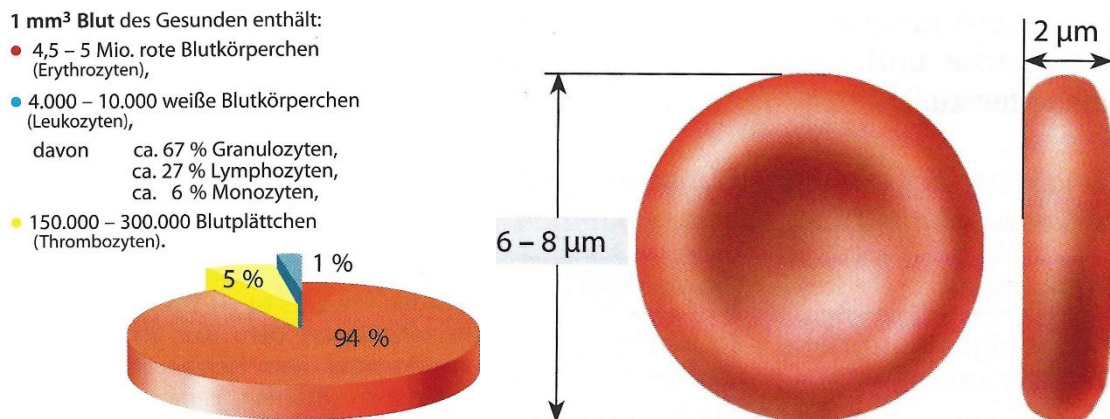


**Abb. 2.7:** Blutzellen im menschlichen Körper. Vereinfachter Grundaufbau (links) und detaillierte Unterteilung (rechts).[12,13]

**Erythrozyten** (rote Blutkörperchen) sind bikonkave Scheiben mit einem Durchmesser von circa  $7,5 \cdot 10^{-6}$  m. Sie stellen mit 95% quantitativ den größten Anteil der Blutzellen dar. Im Blutkreislauf eines gesunden Erwachsenen zirkulieren bis zu 30 Billionen Erythrozyten[3]). Erythrozyten besitzen keinen Zellkern und keine Zellorganellen. Ihre Farbe verdanken sie dem roten Blutfarbstoff [Hämoglobin](#), welcher zu etwa  $\frac{1}{3}$  die Zusammensetzung der roten Blutkörperchen ausmacht.

Die Scheibenform der Erythrozyten (Abbildung 2.8 rechts) unterstützt deren Hauptfunktion - die [Aufnahme von Sauerstoff in den Kapillaren der Lungenalveolen und dessen Transport zu den Kapillaren in der Körperperipherie sowie den Abtransport von Kohlendioxid](#). Hohe Scherkräfte in den engen Kapillaren während der Blutdurchströmung erfordern eine hohe Flexibilität der Erythrozyten. Die Vergrößerung der Oberfläche in Kombination mit der sehr dünnen, flexiblen Zellmembran (Membranskelett aus Ankyrin, Spektrin und Aktin) sorgt für eine

optimale Verformbarkeit und Sauerstoffabgabe. [3,11] Erythrozyten haben im Vergleich zu anderen Blutzellen noch eine relativ lange Lebensdauer von ca. 120 Tagen und werden danach in Leber, Milz und Knochenmark abgebaut. Auf Grund ihrer essentiellen Hauptfunktion, dem Atemgastransport, sowie der lebenszyklusbedingt hohen Rate an erforderlichen Neubildungen, ist eine potenzielle Beeinflussung des erythrozytären Systems mit entsprechenden Folgeerscheinungen (bspw. [Anämie](#)) von hoher toxikologischer Relevanz. Des Weiteren tragen die roten Blutkörperchen die Information zu den Blutgruppen durch Bindung der jeweiligen blutgruppenspezifischen Antigene (A und/oder B) auf ihrer Membran. Grundlage hierbei ist, dass Antikörper immer gegen die nicht-vorhandenen Antigene gebildet werden. [2,3]



**Abb. 2.8:** Prozentualer Anteil der verschiedenen Blutzellen im menschlichen Körper (links) sowie Aufbau eines Erythrozyten (rechts). [3]

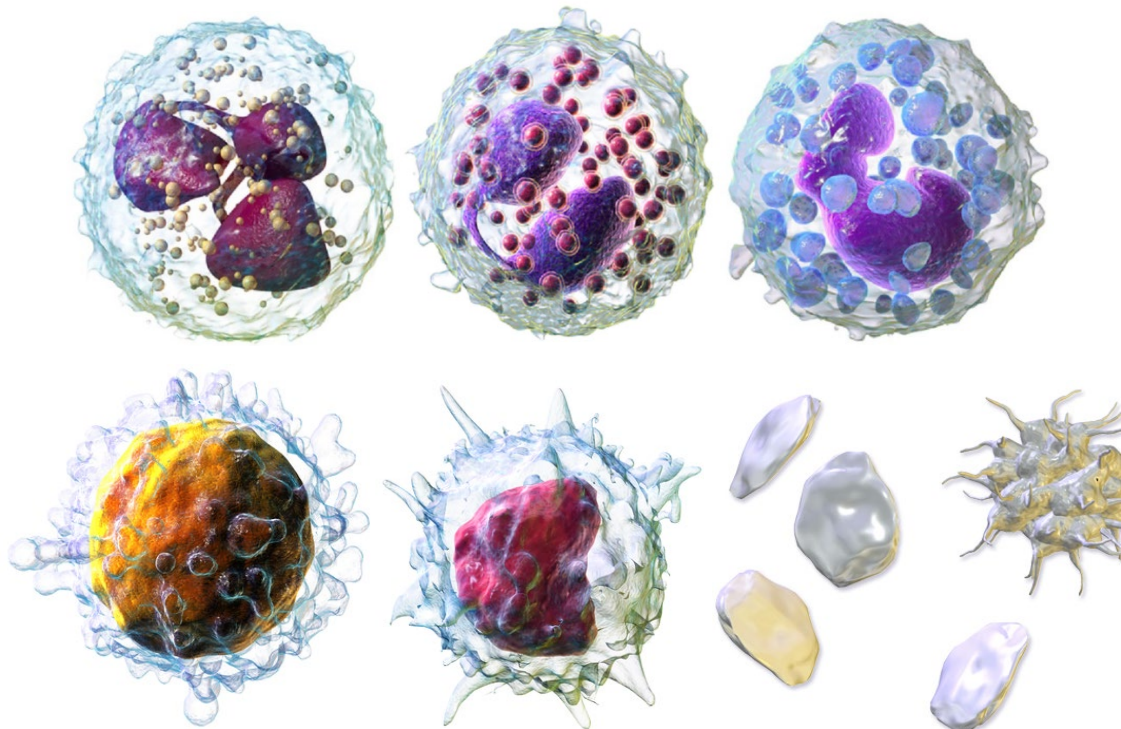
**Leukozyten** (weiße Blutzellen) besitzen im Gegensatz zu Erythrozyten und auch Thrombozyten einen Zellkern und sind zum größten Teil (95%) im Gewebe, hauptsächlich im Knochenmark und im lymphatischen Gewebe, lokalisiert. Das [Blut](#) wird nur als Transportweg verwendet (5%). [3] Leukozyten werden in Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten (siehe Abbildung 2.9) unterteilt, die ihrerseits jeweils spezifische Funktionen im menschlichen Immunsystem erfüllen. Detaillierte Informationen können [Tabelle 7.2](#) entnommen werden.

- **Monozyten** sind  $(1,5 - 2,0) \cdot 10^{-5}$  m große Zellen mit einem vielgestaltigen, meistens bohnen- oder nierenförmigen Kern. Ihr Anteil an den Leukozyten beträgt 2 - 8%. [3] Monozyten zirkulieren nur ein bis drei Tage im Blut und wandern anschließend in die Gewebe ein, wo sie ausdifferenzieren und als Makrophagen für mehrere Wochen und Monate weiterleben. [14]
- **Granulozyten** stellen mit 45 - 75% die zahlenmäßig größte Untergruppe der Leukozyten. Es sind  $(1,0 - 1,2) \cdot 10^{-5}$  m große Zellen, welche in neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten unterteilt werden. Sie sind Teil der angeborenen, unspezifischen Immunabwehr.

- *Neutrophile Granulozyten* machen etwa  $\frac{2}{3}$  aller Leukozyten aus und bilden somit den größten Anteil der weißen Blutkörperchen. Sie werden in junge, stabkernige (3 - 5% der Leukozyten) und ausgereifte segmentkernige (50 - 70%) Zellen unterschieden.[\[3\]](#) Neutrophile Granulozyten zirkulieren nur wenige Stunden im Blut, können im Fall einer Infektion ins Gewebe einwandern und dort noch bis zu 5 Tage überleben. Diese Zellen sind schnell verfügbar und dienen zur Bekämpfung von Mikroorganismen wie bspw. Bakterien (z. B. durch Phagozytose oder Freisetzung bakterizider Stoffe).[\[14\]](#)
- *Eosinophile Granulozyten* haben einen Anteil von ca. 1 - 4% an der Gesamtmenge der Leukozyten.[\[3\]](#) Sie enthalten Vesikel oder Granula, die toxische Inhaltsstoffe, wie z. B. lysosomale Enzyme, durch Exozytose an die Umgebung abgeben können. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Parasiten.[\[14\]](#)
- *Basophile Granulozyten* machen mit  $\leq 1\%$  nur einen geringen Anteil der Leukozyten aus.[\[3\]](#) Sie haben zahlreiche intrazelluläre Granula, die basophile Substanzen enthalten und bei Aktivierung Mediatoren wie z. B. Histamin ausschütten können. Basophile Granulozyten spielen vor allem eine Rolle bei allergischen Reaktionen, sind aber auch an der unspezifischen Abwehr von Parasiten beteiligt.
- Lymphozyten haben einen Anteil von circa 25 - 40%.[\[3\]](#) Sie werden in natürliche Killerzellen, B-Lymphozyten sowie T-Lymphozyten unterteilt. Lymphozyten gehören zum adaptiven Immunsystem und somit zur gezielten, spezifischen Abwehr von Mikroorganismen wie Bakterien und Viren. Sie vernichten aber auch veränderte körpereigene Zellen wie z. B. infizierte oder Tumorzellen.

Der Anteil der jeweiligen Leukozytenformen im Differenzialblutbild ermöglicht Rückschlüsse hinsichtlich der Diagnose und des Verlaufs von bestimmten Krankheiten.[\[3\]](#) Die Zahl und das Verteilungsmuster der verschiedenen Leukozytenpopulationen können ebenso bei der toxikologischen Analyse von bestimmten Reizen und/oder Schädigungen von Bedeutung sein.

**Thrombozyten** (Blutplättchen) sind bikonvexe, kernlose Zellen und mit einem Durchmesser von  $(2 - 4) \cdot 10^{-6}$  m die kleinsten Zellen des Blutes.[\[3\]](#) Sie haben eine mittlere Lebensdauer von 10 Tagen und werden vorwiegend in der Milz, aber auch in Lunge und Leber abgebaut. Blutplättchen enthalten zahlreiche Zellorganellen, aus denen nach einer Aktivierung der im Blut inaktiven Thrombozyten Substanzen freigesetzt werden, über die durch eine Vielzahl von Mechanismen die Blutstillung eingeleitet wird. Durch toxische Noxen können Veränderungen in der Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie) oder ihrer Funktion (Thrombozytopathie) hervorgerufen werden, die Störungen im komplexen System der Blutgerinnung bedingen können.



**Abb. 2.9:** Struktur von Leukozyten: neutrophiler Granulozyt (obere Reihe links), eosinophiler Granulozyt (obere Reihe Mitte), basophiler Granulozyt (obere Reihe rechts), Lymphozyt (T-Zelle, untere Reihe links) und Monozyt (untere Reihe Mitte). Zusätzlich abgebildet: Thrombozyten (untere Reihe rechts).[\[14\]](#)

### 2.2.2 Blutbildung (Hämatopoese)

Während der menschlichen Individualentwicklung (Ontogenese) sind verschiedene Organe für die Bildung der im [Blut](#) zirkulierenden [Blutzellen](#) verantwortlich. Die Blutbildung beginnt etwa 20 Tage nach Befruchtung der Eizelle im Dottersack (embryonale Phase). Daran schließt sich die hepatolienale Phase an, in der ab der fünften Schwangerschaftswoche die Leber und ab der zwölften Woche die Milz die wichtigsten Orte für die Hämatopoese darstellen. Die medulläre Phase beginnt in der zwanzigsten Schwangerschaftswoche. Ab diesem Zeitpunkt ist eine Blutbildung im Knochenmark nachweisbar. Im letzten Drittel der Schwangerschaft (ab 28. Woche) spielt dann das Knochenmark die entscheidende Rolle für die Entstehung der Blutzellen.

Beim Neugeborenen ist das gesamte Knochenmark an der Blutbildung beteiligt. Mit zunehmendem Alter kommt es zur Beschränkung der Hämatopoese auf einzelne Regionen. Bereits im Kleinkindalter beginnen Fettzellen das Mark der langen Röhrenknochen der Arme und Beine zu durchdringen und beim erwachsenen Menschen ist die Hämatopoese im Wesentlichen im roten Knochenmark des zentralen Skeletts (Wirbeln, Rippen, Becken, Schulterblatt und Schädel) lokalisiert. Abweichungen hiervon können bei gesteigertem Bedarf auftreten. Eine Ausnahme stellen die [Lymphozyten](#) dar, deren Bildung nicht nur im

Knochenmark stattfindet. Die Ausdifferenzierung von [Lymphozyten](#) erfolgt in spezifischen Organen wie z. B. dem Thymus im Fall der T-Zellen (Abbildung 2.15).



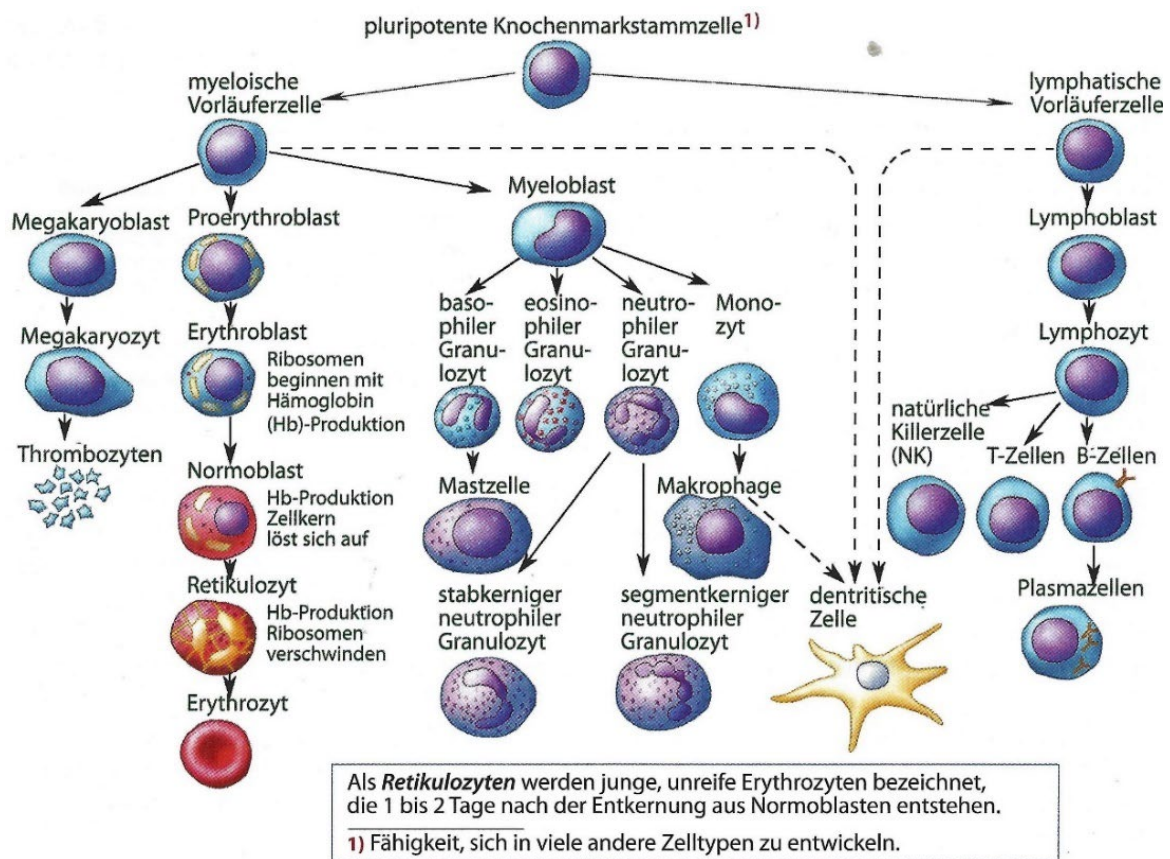
**Abb. 2.10:** Ort der Blutbildung – rotes Knochenmark. Die blutbildenden Zellen befinden sich nur im Knochenmark. Von diesen 400 Gramm werden jeweils 180 Gramm für die Bildung von [Erythrozyten](#) sowie [Leukozyten](#) verwendet. Die verbleibenden 40 Gramm dienen der Bildung der [Thrombozyten](#).<sup>[17]</sup>

Ausgangspunkt aller Blutzellen sind pluripotente (alleskönnende) Knochenmarkstammzellen. Abbildung 2.11 zeigt vereinfacht die Entwicklung (Differenzierung) der jeweiligen Blutzellen ausgehend von einer derartigen Knochenmarkstammzelle. Für die Ausdifferenzierung der jeweiligen Blutzellen aus den pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen haben sich folgende Begriffe etabliert:

- [Erythropoese](#) → Bildung von Erythrozyten
- [Granulo\(zyto\)poese](#) → Bildung von Granulozyten
- [Lympho\(zyto\)poese](#) → Bildung von Lymphozyten
- [Thrombo\(zyto\)poese](#) → Bildung von Thrombozyten

Die Differenzierung pluripotenter Knochenmarkstammzellen erfolgt ausschließlich im intakten roten Knochenmark. In einem ersten Schritt sind kolonie-stimulierende Faktoren (CSF) erforderlich. In dessen Folge bilden sich kolonie-bildende Einheiten (CFU, Progenitorzellen bzw. Vorläuferzellen), siehe Abbildung 2.11). In einem zweiten Schritt findet durch Wachstums- und Differenzierungsfaktoren die weitere Entwicklung (Ausdifferenzierung) zu der jeweiligen Vorstufe statt.

Die abschließende Ausdifferenzierung der jeweiligen Blutzellen ist in Abhängigkeit vom Stadium und der Art der Blutzelle an verschiedenen Orten lokalisiert. Abbildung 2.13 ordnet die Entwicklungsstadien aus Abbildung 2.11 den jeweiligen Differenzierungsorten zu.



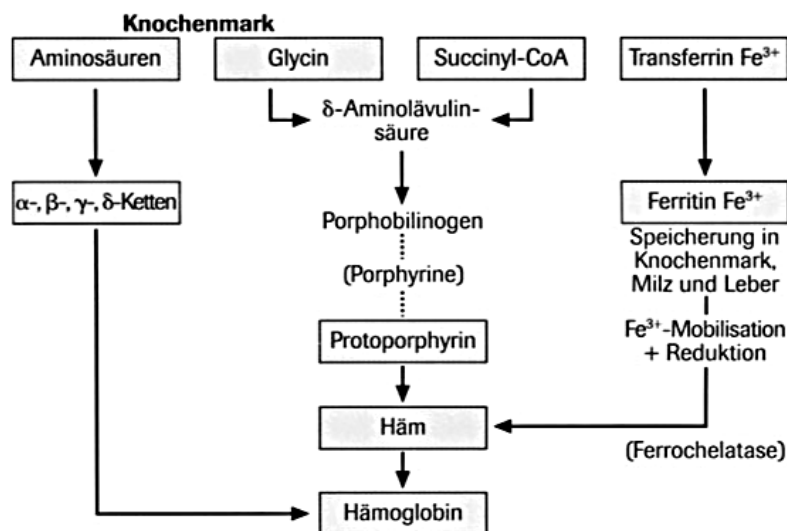
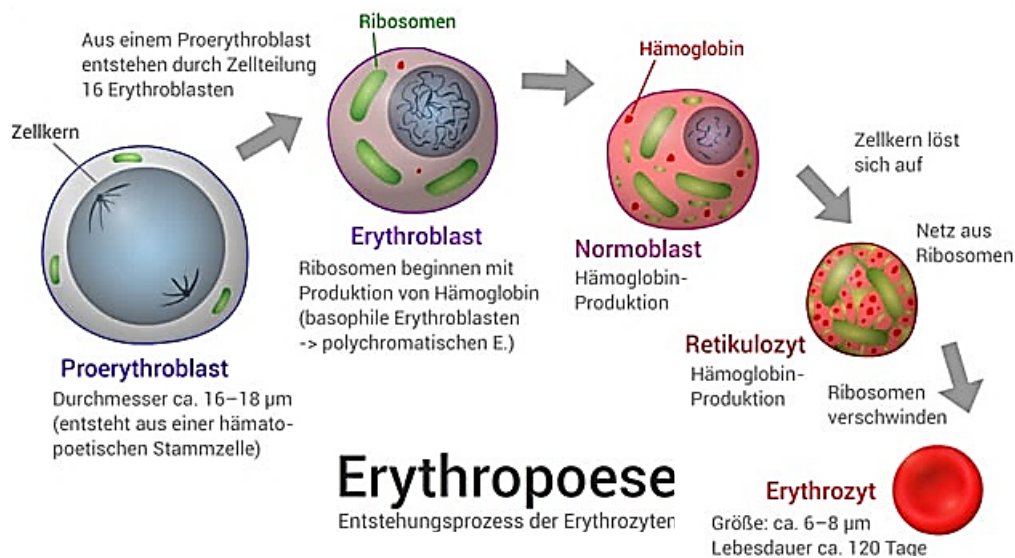
**Abb. 2.11:** Vereinfachte Darstellung der Entwicklung von Blutzellen. [3]

### 2.2.2.1 Erythropese

Erythrozyten bilden sich ausschließlich im roten Knochenmark aus Proerythroblasten in Gegenwart des in den Nieren gebildeten Hormons Erythropoetin (Abbildungen 2.11 und 2.12). Der Reifungsprozess startet bei der myelozytopoetischen Vorläufer- oder Progenitorzelle (Abbildung 2.11) und durchläuft innerhalb von fünf Tagen mehrere Reifungsstadien (Abbildung 2.12). Aus den Proerythroblasten entstehen über verschiedene Zwischenstufen und unter beginnender Synthese des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin) die Retikulozyten. Retikulozyten sind jugendliche rote Blutkörperchen, deren Bildung noch im Knochenmark erfolgt und die noch Reste von Zellorganellen enthalten. Anschließend wandern diese Zellen aus dem Knochenmark ins Blut und reifen dort zu den [Erythrozyten](#), die dann auch als Normozyten bezeichnet werden. Nach 100 bis 120 Tagen in der Blutbahn werden die [Erythrozyten](#) in Leber, Knochenmark und Milz von Makrophagen abgebaut. Dabei wird das abgebaute [Hämoglobin](#) als Gallenfarbstoff Bilirubin ausgeschieden. Aminosäuren und das Kernelement Eisen werden wiederverwendet. [3,11]

Aus einem Proerythroblasten bilden sich circa 16 - 32 [Erythrozyten](#) (siehe Abbildung 2.12). Hiervon werden etwa 10% durch Fehlbildungen verworfen. [17] Toxikologisch relevante Prozesse bei der Bildung von [Erythrozyten](#) sind die eigentliche Erythropese sowie die Bereitstellung des zum Atemgastransport notwendigen Proteins [Hämoglobin](#).





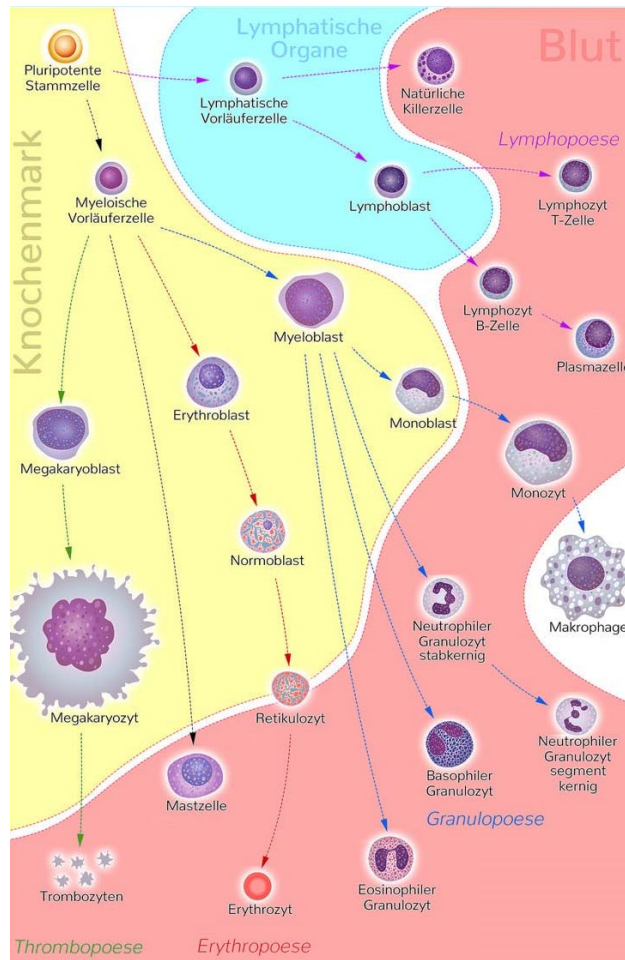
**Abb. 2.12:** Erythropoese - Entstehungsprozess der Erythrozyten (oben)[\[15\]](#) und Syntheschema des Proteins Hämoglobin (unten)[\[16\]](#)

### 2.2.2.2 Granulo(zyto)poese

Alle drei Arten von [Granulozyten](#) sowie die Monozyten weisen die myelozytopoetische Progenitorzelle als Ausgangspunkt auf. Nach Formung des Myeloblasten im roten Knochenmark bilden sich in Abhängigkeit von Wachstums- und Differenzierungsfaktoren (IL und CSF) die verschiedenen Blutzellen aus. Die Zellkernreifung und die finale Ausbildung des reifen Granulozyten beträgt circa 2 - 6 Tage. Anschließend erfolgt die Einschleusung in die Blutbahn. Abbildung 2.13 zeigt die unterschiedlichen Entwicklungsstadien. Aus einem Promyelozyten bilden sich etwa 16 Granulozyten.[\[17\]](#)

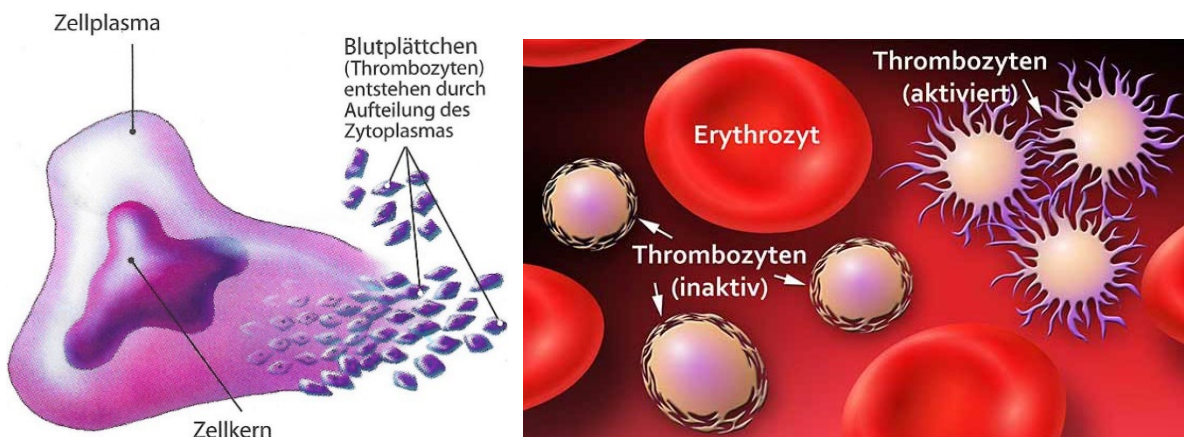
[Monozyten](#) stammen wie die [Granulozyten](#) ebenfalls vom Promyelozyten ab. Sie werden jedoch ohne weitere Reifung aus dem Knochenmark ausgeschleust. [Monozyten](#) haben die Fähigkeit, aktiv in das Gewebe einzuwandern, wo sie zu verschiedenen Zellformen

differenzieren können. So entwickeln sich aus Monozyten, wenn sie das zirkulierende Blut verlassen, gewebetypische Makrophagen.



**Abb. 2.13** Übersicht zur Differenzierung der Blutzellen während der Hämatopoese - Ausdifferenzierung. [15]

### 2.2.2.3 Thrombo(zyto)poese



**Abb. 2.14:** Knochenmarkkriesenzelle (links) [3] und Thrombozyten im Blut: Aufbau und Funktionalisierung (rechts) [18]

[Thrombozyten](#) entstehen aus dem Zytoplasma von Megakaryozyten (Knochenmarkriesenzellen) im roten Knochenmark durch Abschnürungen der Zelle. Aus einer Knochenmarkriesenzelle können bis zu 8000 Thrombozyten entstehen (Abbildung 2.14).[\[11\]](#) Für die Differenzierung aus megakaryozytären Vorläuferzellen ist das vor allem in der Leber und Nierenrinde gebildete Glykoproteinormon Thrombopoetin (TPO) erforderlich.

#### 2.2.2.4 Lympho(zyto)poese

[Lymphozyten](#) sind Bestandteil der adaptiven Immunantwort des menschlichen Körpers. Alle drei Arten von [Lymphozyten](#), die T-, B- und natürlichen Killer(NK)-Zellen, weisen die lymphozytopoetische Vorläuferzelle als Ausgangspunkt auf (siehe Abbildungen 2.11 und 2.13). Abweichend von den anderen Leukozytenarten (siehe [Kapitel 2.2.2.2](#)) erfolgt die Reifung von [Lymphozyten](#) nicht nur im Knochenmark, sondern ebenso in verschiedenen lymphatischen Organen (siehe Abbildung 2.15). Treiber dieser Entwicklung sind verschiedene Zytokine (bspw. Interleukin 7) und Immunglobuline. Im Knochenmark selbst entstehen aus der lymphozytopoetischen Progenitorzelle determinierte lymphoide Zellen wie Pro-B- und Pro-T-Zellen.

- [Pro-B-Lymphozyten](#) reifen im Knochenmark und wandern anschließend als B-Lymphozyten in sekundäre (periphere) lymphatische Organe (Milz, Lymphknoten, Mandeln etc.). Hier finden dann die weitere Proliferation und Differenzierung u. a. durch Antigen-Kontakt statt. Der Anteil an B-Lymphozyten in der Gruppe der Lymphozyten beträgt etwa 20 - 30%.[\[19\]](#)
- [Pro-T-Lymphozyten](#) verlassen das Knochenmark undifferenziert und siedeln sich im Thymus, einem primären lymphatischen Organ, an. Im Thymus erfolgt die weitere Reifung der Zelle und die Ausbildung von T-Zell-Rezeptoren. Anschließend wandern diese T-Zellen in sekundäre lymphatische Organe, wo die endgültige Proliferation und Differenzierung (Abbildung 2.15) stattfinden. Der Anteil an T-Lymphozyten in der Gruppe der Lymphozyten beträgt etwa 70 - 80%.[\[19\]](#)

Die Proliferation und Differenzierung von B- und T-Zellen in den lymphatischen Organen dienen der Prägung der adaptiven Immunantwort. Hierbei „lernen“ die Zellen, welche Stoffe zum Körper des Organismus gehören und welche als fremd anzusehen sind.[\[11,16\]](#) Abbildung 2.16 verdeutlicht die Wirkmechanismen der T- und B-Lymphozyten. Schwerpunkt ist die gezielte Erkennung von Antigenen.

T-Lymphozyten differenzieren als Teil des adaptiven Immunsystems in Unterformen. Beispielsweise unterstützen sie als T-Helferzellen die Bekämpfung von Krankheitserregern bzw. zerstören als zytotoxische T-Zellen direkt entartete Zellen (bspw. Tumorzellen).[\[19\]](#)

B-Lymphozyten produzieren Antikörper (Immunglobuline), die gezielt artfremde Substanzen (Antigene) angreifen. Als Teil der humoralen Immunantwort unterstützen die B-Lymphozyten Zellen des unspezifischen Immunsystems bei der Erreger-Elimination.[\[19\]](#)

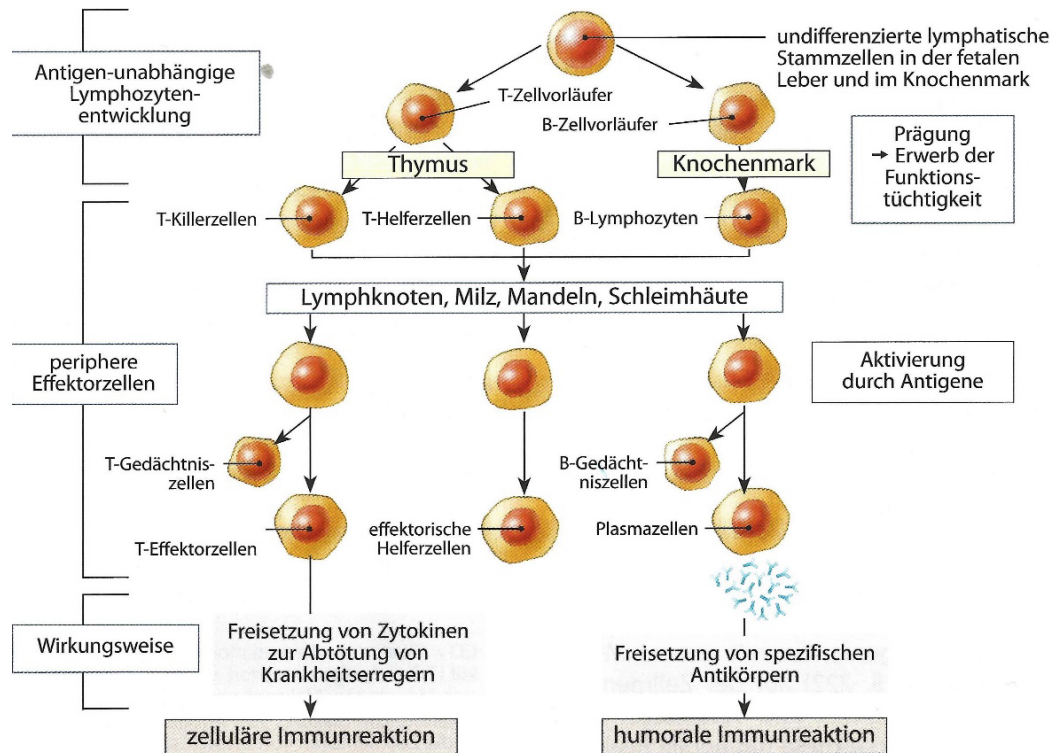


Abb. 2.15: Entwicklung der Lymphozyten[3]

Die Bildung der natürlichen Killerzellen ist der dritte Teil der Lympho(zyto)poese. Diese Zellen entwickeln sich wie die anderen Lymphozyten im Knochenmark aus lymphatischen Vorläuferzellen. Anschließend zirkulieren sie im Blut als Teil der unspezifischen Immunantwort. Hauptaufgabe dieser Zellen ist es, infizierte Zellen oder Tumorzellen direkt anzugreifen und zu zerstören.[19] Dies geschieht durch die Anbindung der natürlichen Killerzelle an diese Zellen und nachfolgender Freisetzung von Stoffen, welche die Zellwand und die Zelle zerstören.

### Aktivierung der B-Lymphozyten    Aktivierung der T-Lymphozyten

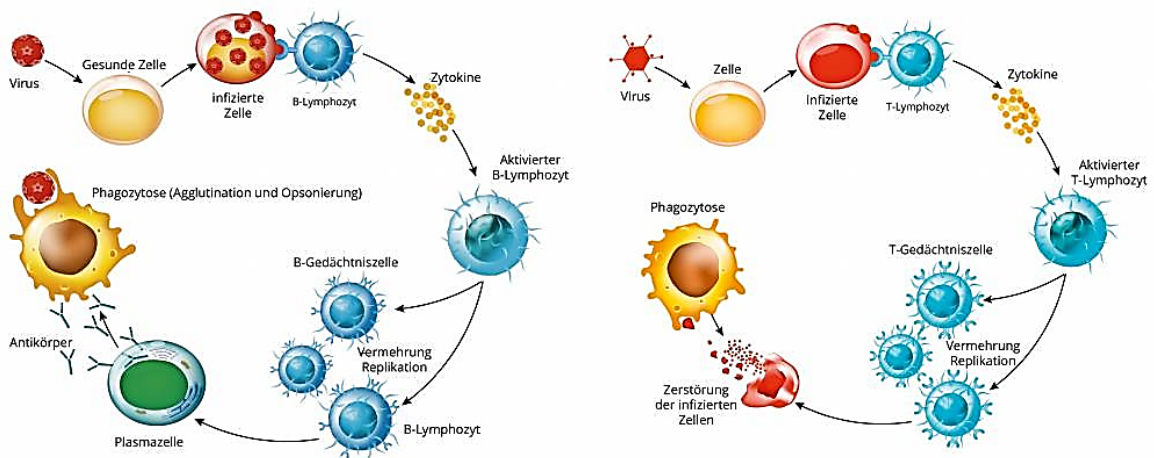


Abb. 2.16: Mechanismus der Aktivierung der B-Lymphozyten (rechts) sowie der T-Lymphozyten (links).[19]

### 3. Toxikologische Relevanz von Noxen für das Blut und das blutbildende System

Einen wichtigen Angriffspunkt für schädigende Noxen stellen die während der [Hämatopoese](#) ablaufenden Prozesse dar. Die [biologische Bedeutung](#) der verschiedenen [Blutzellen](#) für die Aufrechterhaltung aller Funktionen des menschlichen Organismus in Verbindung mit ihrer jeweiligen Lebensdauer (siehe [Tabelle 7.2](#)) erfordert eine kontinuierliche Bildung neuer [Blutzellen](#). Dies schließt den Abbau bzw. die Wiederverwendung von Zellbestandteilen nicht mehr funktionsfähiger Blutzellen mit ein. Eine Störung dieses Gleichgewichtes kann zu essentiellen Schädigungen von Zellen, Geweben und Organen und somit des gesamten Bioorganismus führen. Eine detaillierte Betrachtung dieses Aspektes erfolgt in [Kapitel 3.1](#). [Blutzellen](#) interagieren mit dem Organismus, indem sie Atemgase transportieren ([Erythrozyten](#)), eine entscheidende Rolle bei der Hämostase haben ([Thrombozyten](#)) sowie über unterschiedliche Mechanismen die angeborene und erworbene Abwehr von Krankheitserregern gewährleisten ([Leukozyten](#)). Toxikologische Schädigungen können ein oder mehrere blutzellenspezifische Funktionen betreffen. Beispiele für derartige Beeinträchtigungen sind das Auftreten von [Methämoglobinämie](#), [Hämolyse](#) und Leukopenie.<sup>[20]</sup> Der Aspekt der Schädigung von Blutzellen im Blutkreislauf wird in [Kapitel 3.2](#) dieses Dokumentes eingehend behandelt.

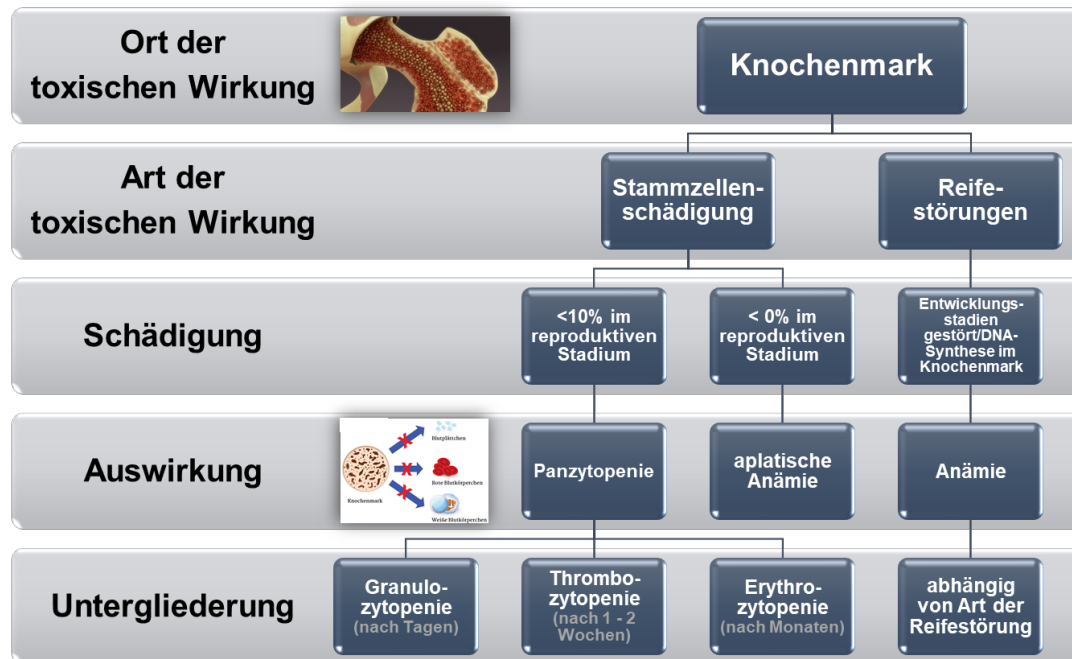
#### 3.1 Toxikologische Bedeutung schädigender Noxen für die Hämatopoese

Der Kernprozess der [Hämatopoese](#) (Blutbildung) findet im menschlichen Körper ausschließlich im Bereich des roten Knochenmarkes (siehe [Kapitel 2.2.2](#) sowie Abbildung 2.10ff) statt. Nur unter pathologischen Bedingungen kann eine alternative Produktion kurzfristig in Leber und Milz erfolgen. Diese außerhalb des Knochenmarks stattfindende Bildung von [Blutzellen](#) (extramedulläre Hämatopoese) ist nicht für eine dauerhafte Blutzellenversorgung des Körpers geeignet. Ausgehend von einer [pluripotenten Knochenmarkstammzelle](#) durchlaufen Blutzellen diverse Reifungsstadien (siehe Abbildung 2.11) bis zu ihrer [endgültigen Ausdifferenzierung](#).

Toxikologische Betrachtungen werden in diesem Zusammenhang unterteilt in Effekte auf

- die Stammzellen als Ausgangspunkt der Blutbildung ([Kapitel 3.1.1](#)) sowie
- den Reifungsprozess der einzelnen Blutzelllinien ([Kapitel 3.1.2](#), indirekte Noxen)

In Abbildung 3.1 sind die unterschiedlichen Aspekte der toxikologischen Wirkung einer Knochenmarkschädigung verdeutlicht. Eine direkte Schädigung der Stammzellen kann z. B. durch [ionisierende Strahlung](#), [Benzol](#) und [Chloramphenicol](#) hervorgerufen werden. Zu den Noxen, die die Reifung der verschiedenen Zelllinien beeinträchtigen können, gehören z. B. [Folsäureantagonisten](#).



**Abb. 3.1:** Überblick über toxikologische Schädigungen des Knochenmarks und die dazugehörigen Auswirkungen

### 3.1.1 Toxikologische Wirkungen auf das Knochenmark

Im menschlichen Körper befinden sich unter physiologischen Umständen nur circa 10% der [pluripotenten Stammzellen](#) im reproduktiven Modus. In diesem Kontext kann der Mensch geringe Verluste von Stammzellen infolge einer toxikologischen Schädigung ohne Auswirkungen auf seine Gesundheit ausgleichen.

Sinkt die Anzahl voll funktionsfähiger Stammzellen im Knochenmark jedoch unter 10% kann sich im peripheren Blut eine [Panzytopenie](#), eine verminderte Anzahl aller [Blutzellen](#), entwickeln. Die [Panzytopenie](#) tritt im Blut erst mit einer Latenz auf, welche abhängig von der blutzellenspezifischen Lebenszeit der betroffenen Zellart ist (siehe Abbildung 3.1):[\[20\]](#)

- Granulozyten → Granulozytopenie → innerhalb von Tagen
- Thrombozyten → Thrombozytopenie → nach 1 - 2 Wochen
- Erythrozyten → Erythrozytopenie → nach Monaten

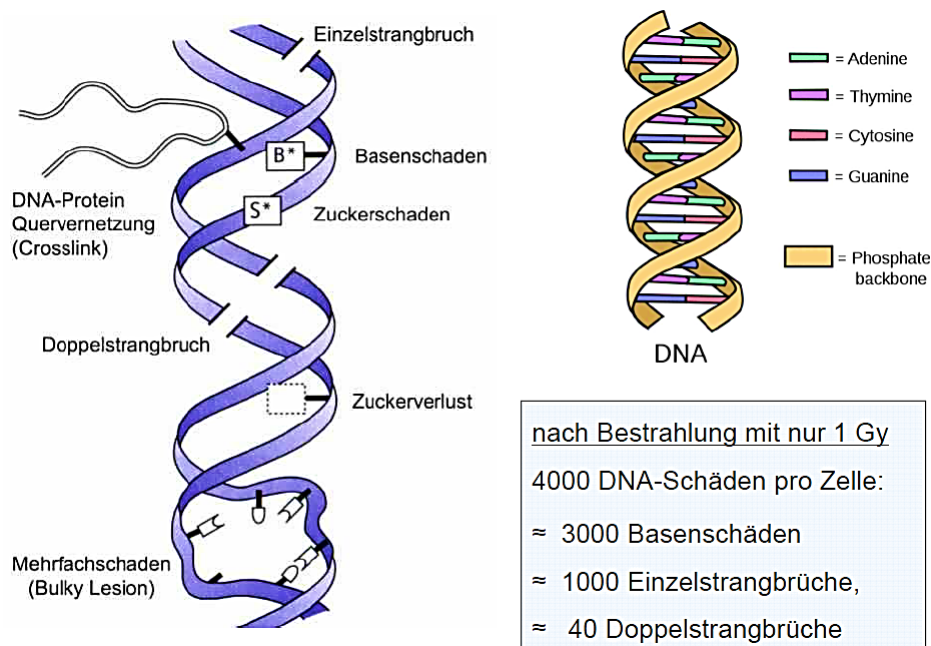
Die Mechanismen der Knochenmarkschädigung sind für eine Vielzahl von Fremdstoffen unbekannt, während Sie sich für einige wenige Verbindungen erschlossen haben.[\[20\]](#) In den nachfolgenden Kapiteln werden ausgewählte Noxen und ihre Wirkung auf das rote Knochenmark vorgestellt und diskutiert. Die Auswahl umfasst [ionisierende Strahlung](#), den chemischen Stoff [Benzol](#) und das Antibiotikum [Chloramphenicol](#). [Energierreiche Strahlung](#) und [Benzol](#) werden als übergreifende Störung im Prozess der Blutzellbildung charakterisiert, welche alle Arten von [Blutzellen](#) betreffen kann. Typische assoziierte Krankheiten sind die [Leukämie](#), eine maligne Entartung und Reifungsstörung von [Leukozyten](#), die [Panzytopenie](#), eine starke Verminderung aller [Blutzellreihen](#), sowie die Anämie, eine Verminderung der [Hämoglobin-](#)

Konzentration im [Blut](#). Eine spezifische Schädigung der Vorläuferzellen der [Erythrozyten](#) (siehe [Erythropoese](#)) bewirkt das Antibiotikum [Chloramphenicol](#).

### 3.1.1.1 Ionisierende Strahlung

Als ionisierende Strahlung wird elektromagnetische Strahlung mit sehr hohen Energien (typischerweise Photonen  $> 1$  MeV) bezeichnet. Durch den Eintrag dieser Energie kann es zu direkten Teilchenschädigungen (siehe [Kapitel 4.3](#)) und/oder zur Bildung von Radikalen (indirekte Wirkung), welche diverse Zellstrukturen angreifen, kommen.

Speziell im Zellkern ist die Wechselwirkung von ionisierender Strahlung mit der DNA mit immens negativen Resultaten verbunden. Einzelstrangbrüche und Basenschäden der DNA können durch verschiedene Reparatursysteme leicht korrigiert werden und haben nur geringe Auswirkungen. Doppelstrangbrüche haben hingegen für die Zelle oft schwerwiegende, meist letale, Folgen. Die Häufigkeit der Doppelstrangbrüche steigt hierbei linear zur Dosis. Bereits ab einer Dosis von 1 Gy treten circa 1000 Einzelstrangbrüche, 40 Doppelstrangbrüche und 150 Quervernetzungen auf (siehe Abbildung 3.2).[\[21,22\]](#) Wenn der Schaden irreparabel ist, verhindern Zellzykluskontrollpunkte, dass Zellen mit geschädigter DNA die Mitose (G2/M-Kontrollpunkt) durchlaufen. Dieser toxikologische Endpunkt ist verbunden mit dem [Zelltod bzw. Funktionsverlust](#) der Zelle.[\[23\]](#)



**Abb. 3.2:** DNA-Schäden nach Bestrahlung.[\[21,47\]](#)

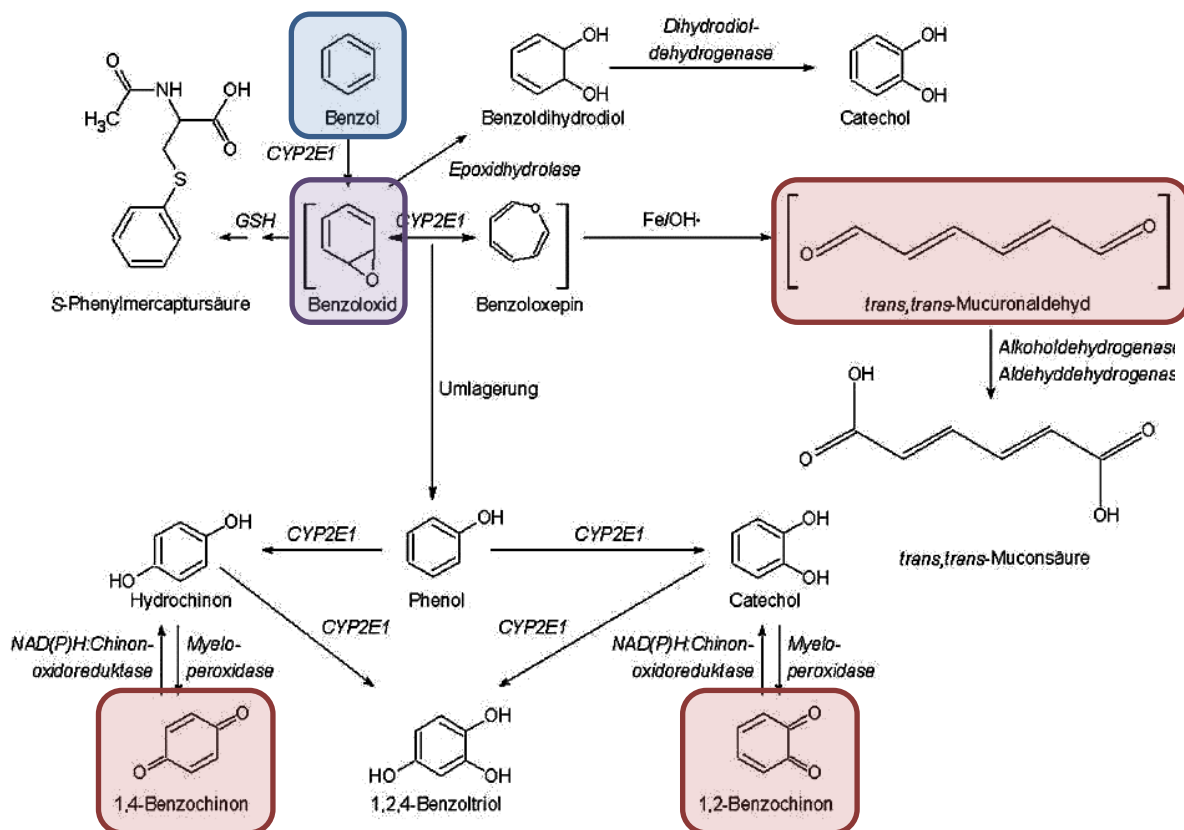
Bereits bei geringen Dosen ionisierender Strahlung ( $\geq 2$  Gy) kann eine Zelle ihre reproduktiven Fähigkeiten verlieren.[\[21\]](#) Alle [Blutzellen](#) haben die [pluripotente Knochenmarkstammzelle](#) im roten Knochenmark als Ausgangspunkt ihrer Proliferation und Differenzierung. Die Ausbildung neuer Kolonien zur Generierung von [Blutzellen](#) ist mit dem [reproduktiven Zelltod](#) der [pluripotenten Knochenmarkstammzellen](#) somit nicht mehr möglich (siehe Abbildung 2.11). Ein

Verlust der Hauptfunktion dieser Stammzellen - neue Zellen zu bilden - stellt dementsprechend einen toxikologischen Endpunkt im [blutbildenden System](#) dar.

Der reproduktive, synonym „klonogene“, [Zelltod](#) muss nicht dem physiologischen Zelltod entsprechen. Er stellt nur den Verlust mindestens einer Funktion, bei den Stammzellen die Fähigkeit zur Reproduktion, dar.[\[23\]](#)

### 3.1.1.2 Benzol

Für Benzol ist eine Schädigung der [blutbildenden Organe](#) bei wiederholter Exposition bereits seit längerem bekannt. Bereits für Konzentrationen < 7 ppm können Knochenmarkveränderungen sowie damit verbundene toxikologische Effekte (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Granulozytose, Retikulozytose, aplastische Anämie) nachgewiesen werden.[\[20,24\]](#) Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus dieser dosisabhängigen Schädigung des Knochenmarks wird angenommen, dass sich reaktive Metaboliten kovalent an die DNA, RNA und an Proteine binden. Abbildung 3.3 zeigt die Metabolisierungsprodukte von Benzol im menschlichen Organismus. Insbesondere die reaktiven Elektrophile [Muconaldehyd](#) und Chinonderivate (Abbildung 3.3, rote Farbe) zeigen hohes Potential bei der Alkylierung von DNA (Details siehe [Kapitel 4.4](#)).



**Abb. 3.3:** Metabolismus von [Benzol](#).[\[24\]](#) Ausgehend vom Benzol (blau) kommt es in einem ersten Schritt durch Cytochrom P450 2E1 zur Bildung von Benzolepoxid (lila). Anschließend werden verschiedene lokale Metabolisierungsschritte durchlaufen. Besonders reaktive Elektrophile sind rot gekennzeichnet.



Die Metabolisierung von Benzol findet hauptsächlich in der Leber und im Knochenmark durch Cytochrom P450 2E1 statt. Weitere oxidative Aktivierungen durch Myeloperoxidasen und Prostaglandin-Synthetasen sind ebenfalls nachgewiesen. Diese lokale Nähe hochreaktiver Metaboliten im Knochenmark verdeutlicht den toxikologischen Effekt bei der DNA-Schädigung. Insbesondere die [myeloischen und lymphatischen Vorläuferzellen](#) als Grundbausteine aller [Blutzellen](#) reagieren empfindlich auf Benzolexposition.[\[24,25\]](#) Die Schädigung ihrer DNA führt zum Verlust der [reproduktiven Fähigkeiten](#) dieser Zellen und somit zum Erliegen der [Hämatopoese](#).

In [Kapitel 4.4](#) wird die Alkylierung der DNA im Detail aufgezeigt. Besonders der Benzolmetabolit [trans,trans-Muconaldehyd](#) beinhaltet viele reaktive Gruppen, so dass nach einer ersten Alkylierung der DNA weitere intra- und intermolekulare Reaktionen höchst wahrscheinlich sind. Diese stufenweisen, komplexen Reaktionen lassen eine nachgeschaltete DNA-Reparatur durch menschliche Enzymsysteme nicht erfolversprechend sein. Die irreparablen DNA-Schäden führen anschließend zum [Zelltod](#).

Speziell bei niedriger Exposition gegenüber Benzol ist die Bildung von [trans,trans-Muconsäure](#) und Hydrochinon sowie deren Folgeprodukte prozentual höher als bei stärkerer Exposition. In diesem Zusammenhang können bereits kleinste Konzentrationen von Benzol ( $\leq 1$  ppm) zu Knochenmarkschädigungen führen.[\[27,28\]](#)

Des Weiteren zeigen Myeloperoxidasen hohe Aktivitäten in den [Leukozyten](#). Durch Bildung von Chinonderivaten bei Benzolexposition (siehe Abbildung 3.3) spielen diese Enzymsysteme eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von [Leukämien](#) beim Menschen. Der Mechanismus der DNA-Schädigung entspricht den bereits für das Knochenmark beschriebenen Prinzipien.[\[20,24\]](#)

### 3.1.1.3 Chloramphenicol

[Chloramphenicol](#) ist ein bakteriostatisches Breitbandantibiotikum zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten. Als Translationshemmer bindet es reversibel an das katalytische Zentrum der Peptidyltransferase der 50S-Untereinheit der bakteriellen 70S-Ribosomen. Durch die Hemmung dieses Enzymkomplexes wird die Peptidknüpfungs- und Translokationsreaktion der Proteinbiosynthese blockiert (Abbildung 3.4).[\[20,26\]](#) Der genaue Mechanismus dieser Störung ist jedoch wissenschaftlich noch nicht endgültig geklärt.[\[27\]](#)

Die [stammzellenschädigende Wirkung](#) von [Chloramphenicol](#) betrifft hauptsächlich die erythroiden Vorläuferzellen (siehe [Erythropoese](#)). Kennzeichnend hierfür sind die nachfolgenden Aspekte:

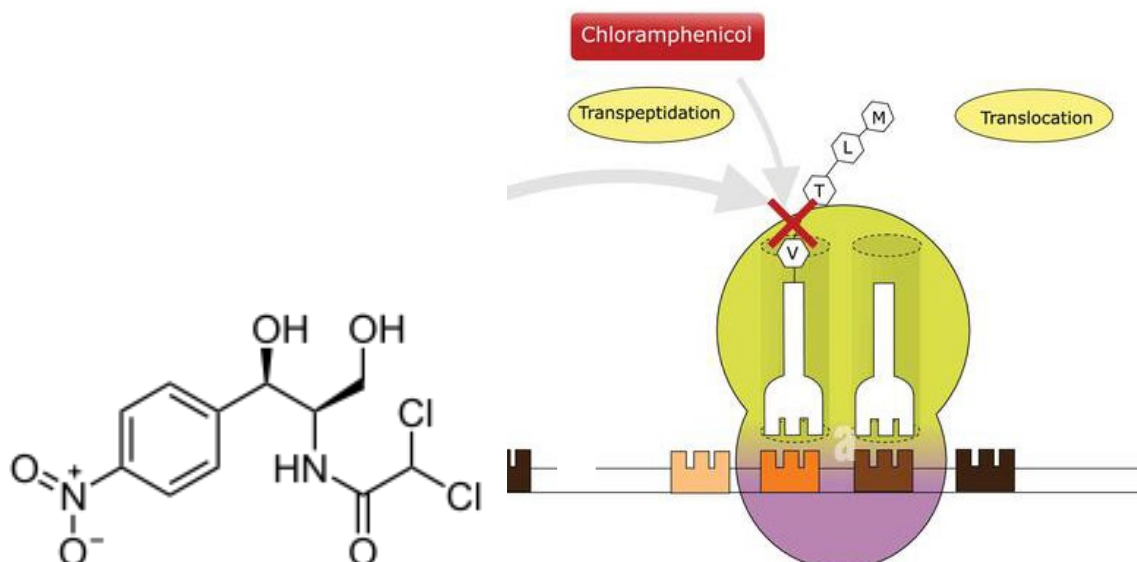
- Die mitochondrialen Ribosomen der [Eukaryonten](#), in diesem Betrachtungspunkt der [Erythrozyten](#), ähneln stark denen bakterieller 70S-Ribosomen. Dementsprechend wird die Proteinbiosynthese analog dem oben aufgeführten Aspekt in den Mitochondrien gehemmt.

- Die gute Gewebegängigkeit des Antibiotikums ermöglicht einen leichten Zugang zu Knochenmark und Plazenta.
- Das Antibiotikum hemmt die mitochondriale Ferrochelatase. Diese Beeinflussung führt zur Abnahme der [Hämoglobinbiosynthese](#) (siehe [Kapitel 3.2.1.1](#) - Blei) als essentiellen Baustein der [Erythrozytenreifung](#).

Die toxikologische Wirkung von [Chloramphenicol](#) auf die [Erythropoese](#) ist reversibel und dosisabhängig und tritt bei Plasmakonzentrationen  $> 10^{-2} \text{ g L}^{-1}$  auf. Parallel kann durch [Chloramphenicol](#) dosisunabhängig eine irreversible Aplasie des Knochenmarks, eine [aplastische Anämie](#), hervorgerufen werden. Diese Knochenmarkinsuffizienz führt zu einer verminderten Bildung aller [Blutzellen](#) und zum Auftreten einer [Panzytopenie](#). Hierbei sind unterschiedlich lange Latenzzeiten beobachtet worden. Wissenschaftlich sind die Mechanismen dieser Knochenmarkschädigung noch nicht ursächlich geklärt. Aktuelle Ansätze gründen sich auf reaktive toxikologische Metabolite als Auslöser.

Das Antibiotikum ist insbesondere bei Neugeborenen kontraindiziert, da es auf Grund der geringeren Metabolisierungsrate bei Neugeborenen (Glucuronidierungsschwäche) zu schweren Nebenwirkungen kommen kann (Grey-Syndrom).

Pathologisch ist die Schädigung der Erythropoese durch [Chloramphenicol](#) durch vermehrte Bildung von Sideroblasten sowie Vakuolisierung im Zytoplasma von Erythroblasten gekennzeichnet (siehe [Abbildung 4.2.3](#)).[29]



**Abb. 3.4:** Strukturformel (links) sowie Wirkmechanismus (rechts) von [Chloramphenicol](#). Das Antibiotikum blockiert die Peptidknüpfungsreaktion durch die Peptidyltransferase.[28]

### 3.1.2 Toxikologische Wirkung auf die Reifung von Blutzellen

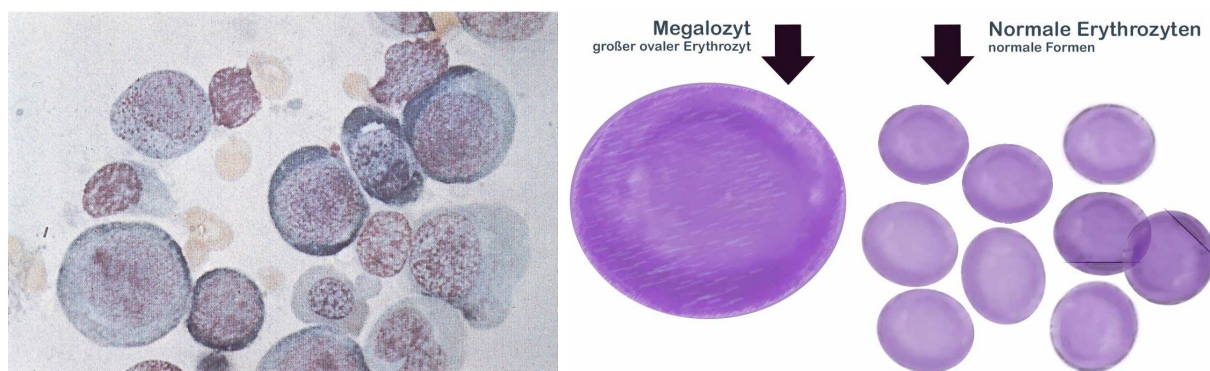
Alle Arten von [Blutzellen](#) haben einen universellen Ursprung, die [pluripotente Knochenmarkstammzelle](#). Mit Hilfe von Wachstums- und Differenzierungsfaktoren erfolgt anschließend die Reifung der spezifischen [Blutzellen](#) (siehe Abbildung 2.11).

Eine Hämatotoxizität beruht in der Regel auf der Störung der DNA-Synthese bei der [Ausdifferenzierung](#) der [Blutzellen](#). Dieser toxikologische Effekt kann unbestimmt gegen alle [Blutzellarten](#) auftreten oder sich lediglich auf einzelne [Zelllinien](#) beschränken. Da nicht die [pluripotente Knochenmarkstammzelle](#) betroffen ist, ist der Effekt der eingeschränkten oder verhinderten Transport- und Stoffwechselfunktion meist reversibel.

#### 3.1.2.1 Schädigung der Erythropoese durch Folsäureantagonisten

Folsäureantagonisten beeinflussen die [Erythropoese](#) durch Schädigungen bei der Reifung der [Erythrozyten](#). Substanzen wie beispielsweise [Methotrexat](#) oder [Pyrimethamin](#) hemmen die Dihydrofolatreduktase und damit verbunden die Bildung der Tetrahydrofolsäure. Diese Säure ist Bestandteil des C1-Stoffwechsels zur Synthese von Purinen und Thymidinen. In Folge des gestörten Stoffwechsels kommt es zu einer verminderten DNA- und RNA-Synthese.

Im roten Knochenmark beeinträchtigen Folsäureantagonisten durch eine Störung der DNA-Synthese insbesondere die [Reifung der Proerythroblasten und Normoblasten](#) (siehe Abbildung 2.12 oben), wobei die Reifung von Zellkern und Zytoplasma verlaufen nicht mehr synchron verlaufen. Als Folge dessen kann sich eine megaloblastäre Anämie ausbilden, welche durch eine Anhäufung von funktionsunfähigen Megaloblasten im Knochenmark und durch das Auftreten von übergroßen ovalen [Erythrozyten](#) im peripheren Blut (Megalozyten) charakterisiert ist (siehe Abbildung 3.5).<sup>[20]</sup> Die Megalozyten weisen, bedingt durch die mechanische Belastung in den Kapillaren, eine deutlich geringere Lebenszeit (circa 10 Tage) als normale [Erythrozyten](#) auf.<sup>[30]</sup>



**Abb. 3.5:** Zeichen einer megaloblastären Anämie: Megaloblasten im Knochenmark (links)<sup>[31]</sup> und Vergrößerung der [Erythrozyten](#) im peripheren Blut (Megalozyten,  $d \geq 9 \cdot 10^{-6}$  m, rechts)<sup>[30]</sup>

### 3.1.2.2 Leukämie auslösende Substanzen

Leukämie ist ein Oberbegriff für maligne Erkrankungen des [blutbildenden Systems](#), bei der sich unreife oder abnormale [Leukozyten](#) unkontrolliert vermehren, wodurch die [Bildung normaler Blutzellen](#) unterdrückt wird. Die Transformation findet in der Regel auf der Ebene der Vorläuferzellen statt. Als Ursache wird eine Fehlschaltung bestimmter Kontrollgene auf den Chromosomen angenommen. Die stark vermehrten, funktionsuntüchtigen defekten Vorläuferzellen, auch Leukämiezellen genannt, verdrängen im Knochenmark die gesunden Zellen. Durch die große Zahl von unreifen [weißen Blutkörperchen](#) und die Verdrängung gesunder anderer [Blutzellen](#) lassen sich im peripheren [Blut](#) eine Abnahme der [Erythrozyten](#) mit Anämie, eine Verminderung der [Thrombozyten](#) (Thrombozytopenie) mit entsprechenden Folgen für die Blutstillung sowie ein Mangel an reifen, funktionstüchtigen [Leukozyten](#) (Leukopenie) beobachten. Im peripheren [Blut](#) lässt sich außerdem eine erhöhte Anzahl entarteter [Leukozyten](#) nachweisen. Durch Infiltration dieser entarteten [Blutzellen](#) in andere Organe wie Leber, Milz oder Lymphknoten können diese nachhaltig in ihrer Funktion beeinträchtigt werden.[\[20,32,33\]](#)

Die exakten Mechanismen und Auslöser der für Leukämien erforderlichen genetischen Veränderungen der [unreifen, blutbildenden Vorläuferzellen](#) sind bisher noch nicht vollständig geklärt. Nachweise für die Förderung der Ausbildung einer Leukämie konnten jedoch für diverse chemische Stoffe (bspw. [Benzol](#), Styrol, 1,3-Butadien) erbracht werden. Insbesondere für akute myeloische Leukämien sind Beeinträchtigungen der Chromosomen 5 und 7 differenzierbar. Vermutungen legen nahe, dass die Schädigung der auf diesen Genen codierten Wachstumsfaktoren wesentlichen Anteil an der Entartung der [Vorläuferzellen](#) hat.[\[20,33\]](#)

Für alkylierende Verbindungen (z. B. [Melphalan](#)) werden expositionsabhängige Leukämietendenzen diskutiert. Zytostatische Substanzen mit Wirkmechanismen bei der DNA-Synthese der [Stammzellen](#) (z. B. [Cisplatin](#), [Doxorubicin](#)) scheinen Leukämien mit einer Latenzzeit von 4 - 6 Jahren auszulösen.[\[20\]](#)

Toxikologisch relevant ist, dass bereits die Veränderung einer einzigen [Vorläuferzelle](#), verbunden mit unkontrolliertem Wachstum, Leukämie auslösen kann. Therapieansätze sind patientenspezifisch und zielen stets auf die Ausschaltung bzw. Entfernung entarteter [Vorläuferzellen](#).

## 3.2 Toxikologische Wirkungen auf Blutzellen im peripheren Blut

Wie bereits in [Kapitel 2.2](#) ausgeführt, erfüllt das [Blut](#) mit den darin enthaltenen [Blutzellen](#) zahlreiche und für den menschlichen Organismus lebensnotwendige [Funktionen](#), die von anderen Systemen oder Organen nicht übernommen werden können. Substanzen, welche die Struktur und/oder die Funktion der verschiedenen [Blutzellen](#) beeinträchtigen können, sind

demzufolge von großem toxikologischen Interesse. In dieser Arbeit unterteilen sich toxikologische Betrachtungen von Funktionsverlusten der Blutzellen auf Effekte in Zusammenhang mit:

- dem [Atemgasaustausch](#) der Zellen ([Kapitel 3.2.1](#))
- der Hemmung der Thrombozytenfunktion ([Kapitel 3.2.2](#))

In den nachfolgenden Kapiteln werden die betroffenen [Blutzellen](#) und die dazugehörigen Schädigungsmechanismen ausführlich erläutert. Mögliche toxikologische Wirkungen auf [Granulozyten](#) und deren immunologische Funktion werden in diesem Dokument lediglich kurz andiskutiert. Im Zuge des hierfür erforderlichen hohen Detaillierungsgrades wird auf eine ausführliche Diskussion verzichtet und in diesem Zusammenhang wird auf weitergehende Literatur verwiesen → [\[20\]](#).

### 3.2.1 Toxikologische Wirkungen auf Erythrozyten

Eine zentrale Aufgabe der [Erythrozyten](#) ist der [Atemgastransport](#). Hierfür wird das [Glykoprotein Hämoglobin](#) benötigt, welches rund 90% der Trockenmasse [dieser Blutzellen](#) ausmacht. Das Protein muss kontinuierlich im menschlichen Körper synthetisiert werden, um die physiologische Funktion der [Erythrozyten](#) zu ermöglichen und Defiziten durch deren Abbau entgegenzuwirken.

Die pathologische Verminderung des [Hämoglobins](#) und/oder der Erythrozytenzahl ohne deutlich reduziertes Blutvolumen wird Anämie genannt. Typische Symptome einer Anämie sind u. a. blasse Farbe von Haut und Schleimhäuten, rasche Ermüdbarkeit, verminderte Leistungsfähigkeit und Kurzatmigkeit. Eine Verminderung oder Funktionseinschränkung der [Erythrozyten](#) mit entsprechenden Folgeerscheinungen kann verschiedene Ursachen haben:

- verminderte oder gestörte [Erythrozytenbildung](#) (siehe auch [Kapitel 3.1](#))
- Störung der [Hämoglobinsynthese](#)
- Verlust der Hämoglobinfunktion zum [Atemgastransport](#)
- gesteigerter Erythrozytenabbau infolge einer toxischen hämolytischen Anämie

[Kapitel 3.2.1.1](#) beschreibt, wie die Noxe [Blei](#) durch Hemmung verschiedener Enzymsysteme in die Biosynthese des essentiellen Bausteins [Hämoglobin](#) eingreift. Die toxikologischen Auswirkungen einer Verschiebung des Gleichgewichtes von Desoxyhämoglobin zu Methämoglobin verbunden mit dem Verlust der [Atemgastransportfunktion](#) diskutiert [Kapitel 3.2.1.2](#).

Eine toxische hämolytische Anämie kann dosisabhängig durch verschiedenartige Stoffe hervorgerufen werden. Zusätzlich zu dem in diesem Dokument vorgestellten Mechanismus einer schweren Schädigung der [Erythrozyten](#) durch [Methämoglobinbildner](#) bewirken ebenso Schädigungen der Erythrozytenmembran (z. B. durch Arsenwasserstoff) oder immunologische Reaktionen unter Ausbildung von Antikörpern (z. B. durch [L-Dopa](#), [Mefenaminsäure](#)) die Ausbildung einer hämolytischen Anämie.

### 3.2.1.1 Störung der Hämoglobinsynthese durch Blei

Blei (Pb) wird in der Menschheitsgeschichte bereits seit Jahrtausenden verwendet. In diesem Zusammenhang sind die toxikologischen Auswirkungen einer Bleikontamination bereits seit über 2000 Jahren bekannt. Die häufigsten Aufnahmewege für dieses Metall sind die Lunge (inhalativ, Resorptionsquote ca. 70%) und der Gastrointestinaltrakt (GIT, oral, Resorptionsquote ca. 8%). Nach der Resorption wird Blei zu ca. 95% an die [Erythrozyten](#) gebunden und verteilt. Die Einlagerung kann in verschiedene Gewebe wie Leber, Lunge oder Gehirn (Halbwertszeit ca. 20 Tage) erfolgen. Zum Teil wird Blei auch als Bleiphosphat in Knochen und Zähne eingelagert, wo die Halbwertszeit bis zu 25 Jahre betragen kann. Dementsprechend stellen diese Strukturen gewissermaßen ein Bleidepot dar. [\[34\]](#)

Blei kann in Abhängigkeit von der Dauer der Exposition akute und chronische toxikologische Wirkungen hervorrufen. Insbesondere aus den Knochen, als Depotstruktur für Bleiphosphat, kann das Schwermetall unter verschiedenen Bedingungen freigesetzt werden und dadurch Symptome einer akuten Bleiintoxikation induzieren oder eine chronische Intoxikation unterstützen. Eine akute oder chronische Intoxikation mit Blei führt zu schwerwiegenden Organschäden, wobei insbesondere das [hämatopoetische System](#), das [Herz-Kreislauf-System](#) sowie das Nerven- und Verdauungssystem betroffen sind. Im Folgenden soll näher auf die Wirkung von Blei auf die [Erythropese](#) und den toxikologischen Mechanismus eingegangen werden. [\[20,34\]](#)

Der Angriffspunkt von Blei ist die Synthese des roten Blutfarbstoffes [Hämoglobin](#) während der [Erythropese](#). Blei führt zu einer Störung der Häm-Synthese, welche in den Mitochondrien und im Zytosol von [Proerythroblasten und Erythroblasten](#), den Vorstufen der [Erythrozyten](#) im Knochenmark, stattfindet (siehe Abbildung 2.12 sowie [Kapitel 4.6](#)). Hierbei handelt es sich um Komplexverbindungen (Häme) mit einem Eisen-Ion als Zentralatom und einem Porphyrinring als Liganden. Das Fe-Protoporphyrin IX, auch Häm b genannt, bildet zusammen mit dem in den Erythrozyten vorkommenden Eiweiß Globin das [Hämoglobin](#), welches für die [Sauerstofftransportfunktion](#) der [Erythrozyten](#) essentiell ist und aufgrund des hohen Eisengehalts dem Blut die rote Farbe verleiht.

Durch die Hemmung der Häm- und somit der [Hämoglobinsynthese](#) bei einer Bleiintoxikation bildet sich eine hypochrome mikrozytäre Anämie - eine Verminderung des mittleren korpuskulären Hämoglobingehalts mit einer geringeren Farbintensität (hypochrom) und eine Abnahme des mittleren korpuskulären Volumens (mikrozytär) - aus.

Wie in Abbildung 3.6 gezeigt, werden durch Blei im Wesentlichen drei spezifische Enzymsysteme während der Häm-Synthese inhibiert:

- I. Hemmung der  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase

Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von  $\delta$ -Aminolävulinsäure zu Porphobilinogen (PBG) im Cytosol der Leber- und Knochenmarkzellen. PBG ist das

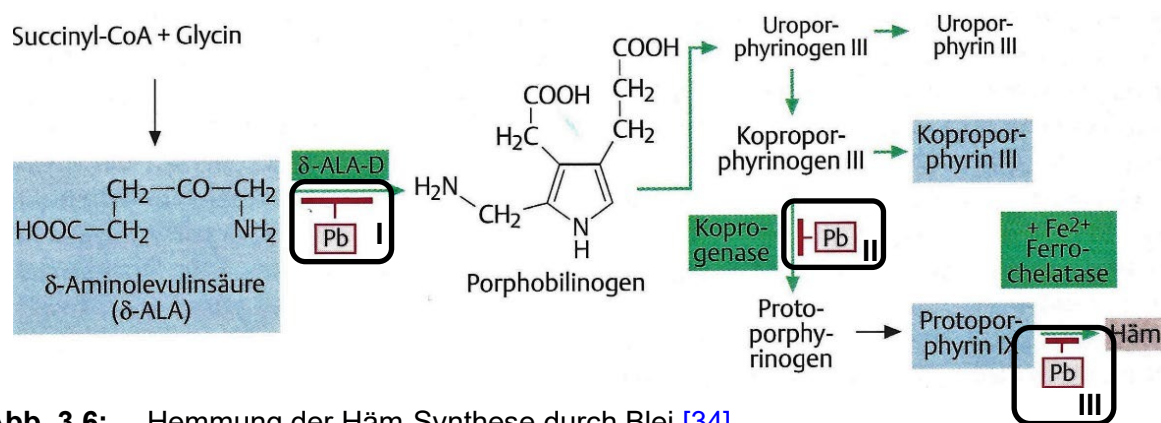
zweite spezifische Produkt der Häm-Synthese und stellt einen bedeutenden Baustein zum biosynthetischen Aufbau von Porphyrinen dar.

II. Hemmung der Koprogenase (Synonym Coproporphyrinogen-Oxidase (CPOX))

Dieses Enzym katalysiert die Oxidation von Koproporphyrinogen III zu Protoporphyrinogen IX in den Membranen der Mitochondrien.

III. Hemmung der Ferrochelatase

Dieses Enzym katalysiert die Chelatierung von Protoporphyrin IX mit einem Eisen(II)-Ion in den Mitochondrien.



**Abb. 3.6:** Hemmung der Häm-Synthese durch Blei.[34]

Als Resultat der Enzymhemmung häufen sich die nicht weiter umgewandelten Zwischenprodukte an, so dass sie als Nachweis für eine Intoxikation mit Blei dienen können. Die Beeinflussung der Enzymsysteme δ-Aminolävulinat-Dehydratase und Koprogenase ist direkt im Urin durch Anhäufung von δ-Aminolävulinat und Koproporphyrin III bzw. durch Verfärbung der Haut (Einlagerung von Koproporphyrinogen III) betroffener Individuen nachweisbar. Die Blockade der Ferrochelatase ist verantwortlich für eine im Blutaussstrich sichtbare [basophile Tüpfelung der Erythrozyten](#) (Einlagerung von Protoporphyrinogen IX, siehe Abbildung 4.2.1 und 4.2.2).

Zur Therapie einer Bleiintoxikation kommen neben symptomatischen Maßnahmen zur Linderung der Beschwerden spezifische Komplexbildner als Antidote zum Einsatz. Hierbei haben sich die Chelatbildner [Dimercaptopropansulfonsäure](#) (DMPS) und [Ethylendiamintetraessigsäure](#) (Na<sub>2</sub>CaEDTA) bewährt. Wichtigste Grundbedingung hierbei ist eine ausreichende Nierenfunktion exponierter Personen zur gezielten Ausscheidung der gebildeten Komplexe.

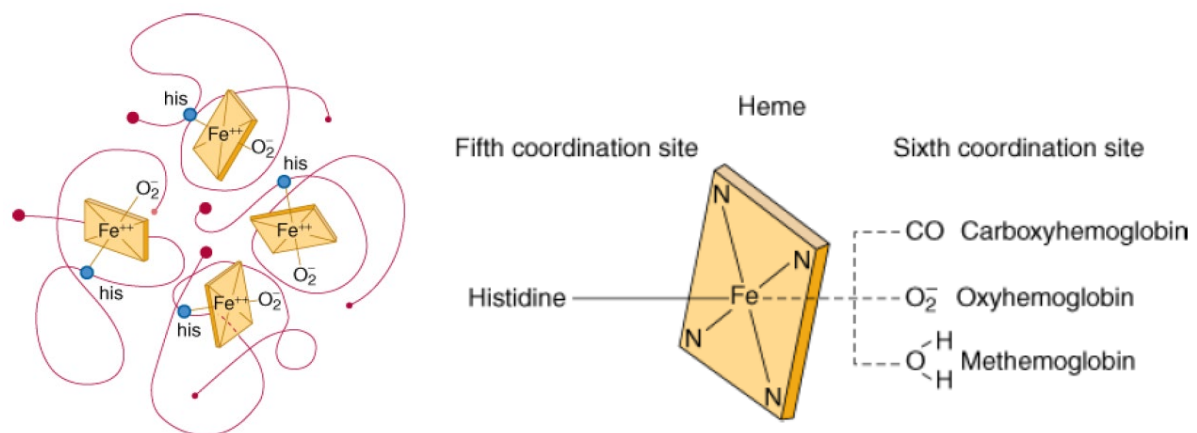
### 3.2.1.2 Direkte und indirekte Methämoglobinbildner

Oxidative Prozesse spielen eine wesentliche Rolle bei menschlichen Stoffwechselfvorgängen. In diesem Zusammenhang existieren biologische Systeme (bspw. Katalase, Superoxid-Dismutase etc.), welche vorhandene reaktive oxidative Spezies (bspw. Superoxid-Ionen) in ihrer Konzentration kontrollieren bzw. deaktivieren, um ungesteuerte Oxidationen zu

vermeiden bzw. Defektstellen zu reparieren. Dies ist insbesondere für sensible, redoxanfällige Systeme relevant.

Reife [Erythrozyten](#) stellen ein derartiges sensibles System dar. Die Kombination von langer Lebenszeit, hoher Sauerstoffkonzentration ( $2,5 \cdot 10^{-2}$  M in Form von Oxyhämoglobin) sowie redoxempfindlichem Eisenkern ( $\text{Fe}^{2+}$ ) erfordern eine komplexe Strategie, um die Funktionsfähigkeit der [Erythrozyten](#) sicherzustellen. Neben der strukturellen [tetrameren Konfiguration](#) des Proteins Hämoglobin (siehe Abbildung 3.7 sowie 4.1.1), gewährleisten verschiedene Enzymsysteme die Aufrechterhaltung der Funktion des [Hämoglobins](#).

Zur Realisierung des [Sauerstofftransportes](#) erfolgt die Dissoziation des Hämoglobin-Sauerstoff-Komplexes im Standardprozess (Abbildung 3.7) in Desoxyhämoglobin ( $\text{Fe}^{2+}$ ) und molekularem Sauerstoff ( $\text{O}_2$ ). Durch elektrostatische Effekte im [Hämoglobinmolekül](#) (Polarisierung) kann es zur Abspaltung von Superoxidradikalanionen ( $\text{O}_2^-$ ) kommen und als Folge zur Bildung von  $\text{Fe}^{3+}$  im Zentrum des Moleküls. Durch die Oxidation des zweiwertigen Eisens im Hämoglobin zu dreiwertigem Eisen entsteht Methämoglobin (Met-Hb, auch Ferrihämoglobin), ein Prozess, der unter physiologischen Bedingungen in den Erythrozyten kontinuierlich stattfindet. In dieser Form des Glykoproteins können [Erythrozyten](#) keinen Sauerstoff mehr binden. Die Grundfunktion des [Atemgastransportes](#) ist nicht mehr gewährleistet.

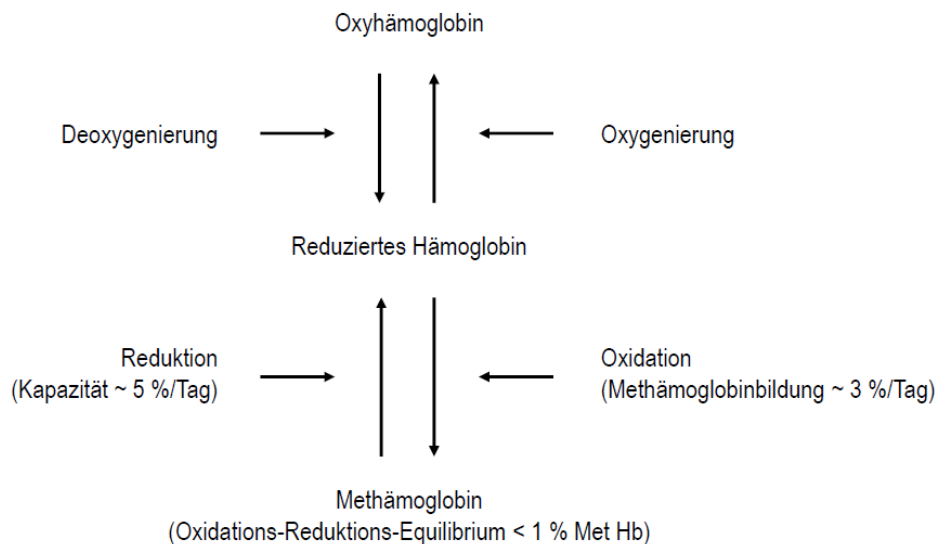


**Abb. 3.7:** Oxygeniertes [Hämoglobin](#) (links) sowie Zustandsformen der Hämgruppe (rechts).[\[35\]](#)

Wie in Abbildung 3.8 gezeigt, wird durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener körpereigener Systeme die Funktion des Hämoglobins sichergestellt. Mit Hilfe des Enzyms Methämoglobin-Reduktase (Met-Hb-Reduktase) erfolgt unter Inanspruchnahme von NADPH eine stetige Reduktion von  $\text{Fe}^{3+}$  (Ferrihämoglobin) zu  $\text{Fe}^{2+}$  (Desoxyhämoglobin). Im intakten [Erythrozyten](#) sind lediglich Spuren ( $< 1\%$ ) von Met-Hb vorhanden. Die beiden essentiellen Enzymsysteme Met-Hb-Reduktase bzw. Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (zur Bereitstellung von NADPH) stellen die Schlüsselsysteme für diese Reduktion des Eisens dar.



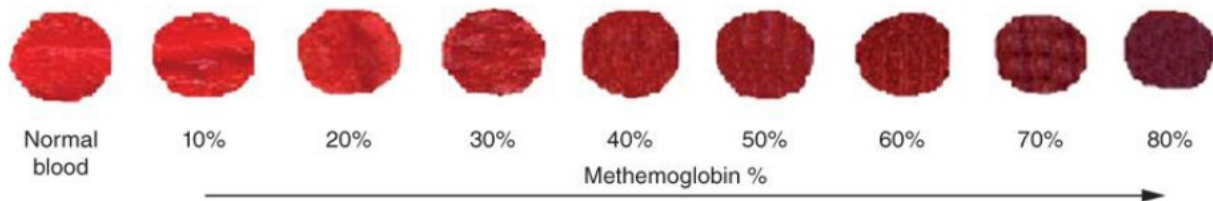
Ein erhöhter Gehalt von Met-Hb im Blut wird als Methämoglobinämie bezeichnet. Die Methämoglobinämie ist durch eine mangelhafte [Sauerstofftransportkapazität](#) des [Blutes](#) und eine verminderte Abgabe von Sauerstoff an das umliegende Gewebe gekennzeichnet. Aus der lebensnotwendigen kontinuierlichen Versorgung des gesamten Organismus mit Sauerstoff erklärt sich die toxikologische Bedeutung von Substanzen, die eine Methämoglobinämie hervorrufen können.



**Abb. 3.8:** Gleichgewicht der Methämoglobinbildung und -reduktion im menschlichen Körper. [\[36\]](#)

Akute toxikologische Wirkungen können durch direkte Oxidation des zweiwertigen Eisens (direkte Methämoglobinbildner, bspw. Chlorate), durch indirekte Methämoglobinbildner (bspw. aromatische Aminverbindungen) sowie durch genetisch bedingte Defekte im Aufbau des [Hämoglobins](#) (Hb) bzw. in der Aktivität der Schlüsselenzyme verursacht werden. Eine Methämoglobinrate, d. h. der Anteil von Met-Hb am gesamten Hb, von weniger als 20% wird meist problemlos vertragen. Schwerwiegendere Symptome sind ab einem Met-Hb-Anteil von 30% dokumentiert. Sind jedoch mehr als 50% des [Hämoglobins](#) zu Methämoglobin oxidiert, kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen. Eine Met-Hb-Konzentration von mehr als 70% ist potentiell tödlich. [\[37\]](#)

In Abhängigkeit vom Methämoglobinanteil werden verschiedene Therapieansätze realisiert. Bei geringgradigen Vergiftungen (< 30%) erfolgt keine spezifische Therapie. Hier werden ausschließlich symptomatische Maßnahmen angewendet. Bei höheren Met-Hb-Konzentrationen im Blut (< 40%) wird die Sauerstoffzugabe intensiviert. Konzentrationen über 40% Methämoglobin werden mittels Antidottherapie behandelt. Hierbei beschleunigt der Redoxfarbstoff Toluidinblau die Reduktion von Met-Hb zu [Hämoglobin](#) durch die körpereigene Met-Hb-Reduktase. Unterstützend wird bei höheren Gehalten eine Austauschtransfusion angewendet. Abbildung 3.9 zeigt, wie mit Hilfe der Färbung des [Blutes](#) auf labordiagnostischem Weg der Anteil an Methämoglobin, welches eine braune Färbung aufweist, bestimmt werden kann.



**Abb. 3.9:** Dunkelbraune Farbe des Blutes als diagnostisches Mittel zur Bestimmung des Methämoglobinanteils.[\[35\]](#)

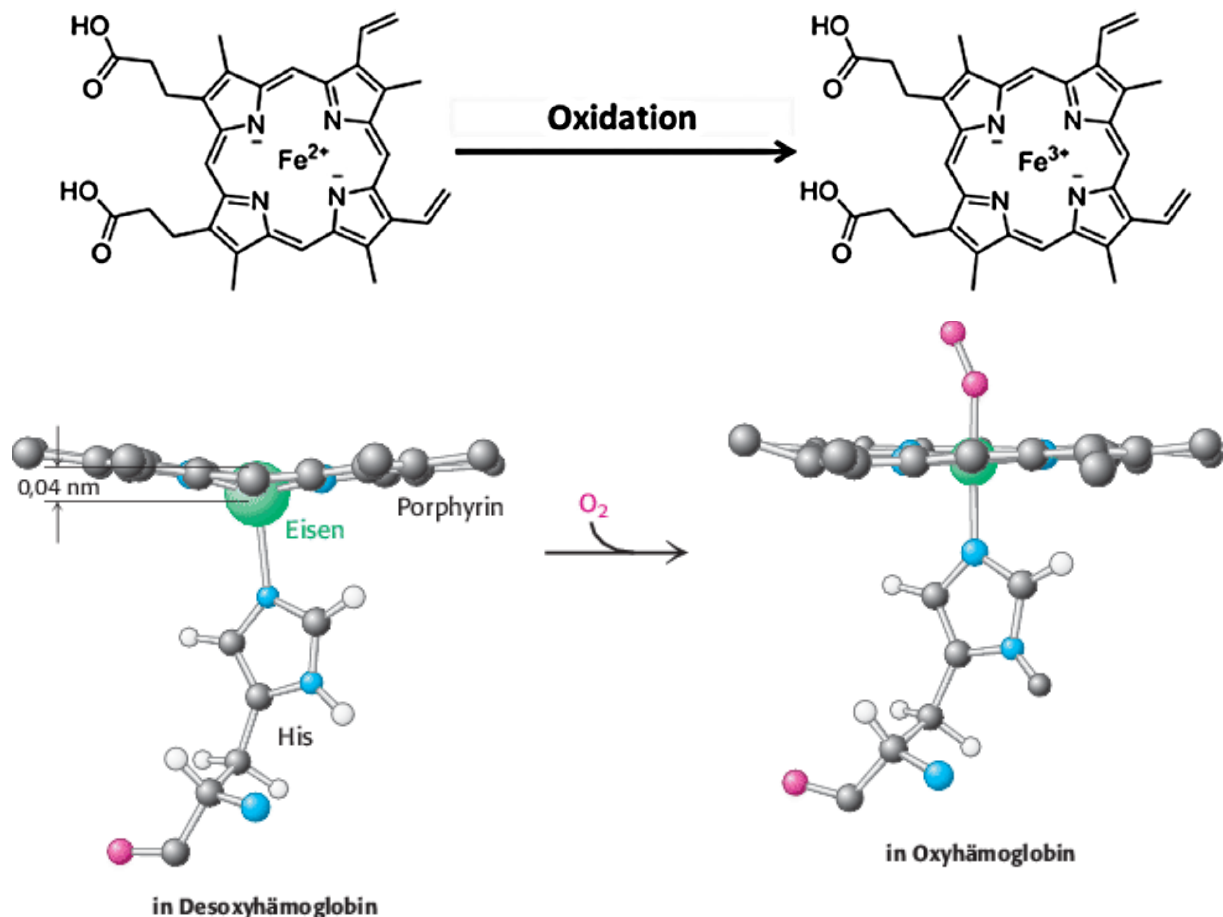
Die meisten Methämoglobinämien werden durch Fremdstoffe verursacht, durch die Met-Hb in so hoher Geschwindigkeit gebildet wird, dass die körpereigenen Reduktionssysteme dies nicht mehr kompensieren können.[\[18\]](#) Dies kann durch direkte Oxidation des Zentralatoms erfolgen sowie durch indirekte Reaktion nach Biotransformation der toxischen Stoffe. Die Bildung von Methämoglobin führt direkt zur Änderung der funktionellen Eigenschaften des [Hämoglobins](#) und damit verbunden zum Erliegen des [Atemgastransportes](#).

#### direkte Oxidation

Starke Oxidationsmittel oxidieren das Zentralatom des Hämoglobins ( $\text{Fe}^{2+}$ ) direkt zum dreiwertigen Eisen ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Verbindungen dieser Art oxidieren bevorzugt die Desoxyhämoglobin-Stufe (ohne Sauerstoffanbindung). Dieser Prozess verläuft in etwa 30x schneller als die Oxidation des Eisens in der mit Sauerstoff beladenen Form des [Hämoglobins](#) (Oxyhämoglobin).[\[20\]](#) Wie in Abbildung 3.10 gezeigt, wird die Ursache in der freien Bindungsstelle am Eisen(II)-Kern des Desoxyhämoglobins, welche den Zugang des Oxidationsmittels ermöglicht, gesehen.

Typische Vertreter der direkten Oxidation des  $\text{Fe}^{2+}$  mit Anwendungsbezug sind Chlorate und Nitrite. Chlorate ( $\text{ClO}_3^-$ ) haben ein hohes oxidatives Potential und finden Verwendung als Unkrautbekämpfungsmittel. Parallel sind diese Salze der Chlorsäure in diversen Lebensmitteln nachgewiesen worden. Ursache hierfür ist die Verwendung von chlorhaltigen Substanzen zur Reinigung oder Desinfektion von Lebensmitteln.[\[38\]](#) Herausforderung bei der Behandlung toxikologischer Einwirkungen von Chloraten stellt die Kinetik der Reaktion dar. Die Reaktion verläuft autokatalytisch, d. h. sie wird durch Entstehung des Oxidationsproduktes Methämoglobin beschleunigt.

Nitrite finden hauptsächlich Anwendung in der Konservierung von Lebensmitteln. Nitrate müssen in einer vorgelagerten Stufe erst in derartige Nitrite umgewandelt werden, um eine Met-Hb-Bildung zu bewirken. Diese Reduktion kann beispielsweise mikrobiell im menschlichen Darm erfolgen. Die Mechanismen der Oxidation des Eisenkerns durch Nitrite sind vielfältig. Je nach Konzentration der Reaktionspartner und dem Vorhandensein von Sauerstoff oder Kohlendioxid werden verschiedene Reaktionswege durchlaufen. Unter anderem sind bei Vorhandensein von intrazellulären Reduktionsmitteln Kettenreaktionen mit Bildung von Radikalen (bspw. Superoxidradikale) sowie die Aktivierung von Enzymsystemen bekannt.[\[20\]](#)



**Abb. 3.10:** Oben: Oxidation des zweiwertigen Eisens im Zentrum von Hämoglobin zum dreiwertigen Eisen unter Bildung von Methämoglobin.[\[39\]](#) Unten: Zugängliche Bindungsstelle im Desoxyhämoglobin (links).[\[38\]](#)

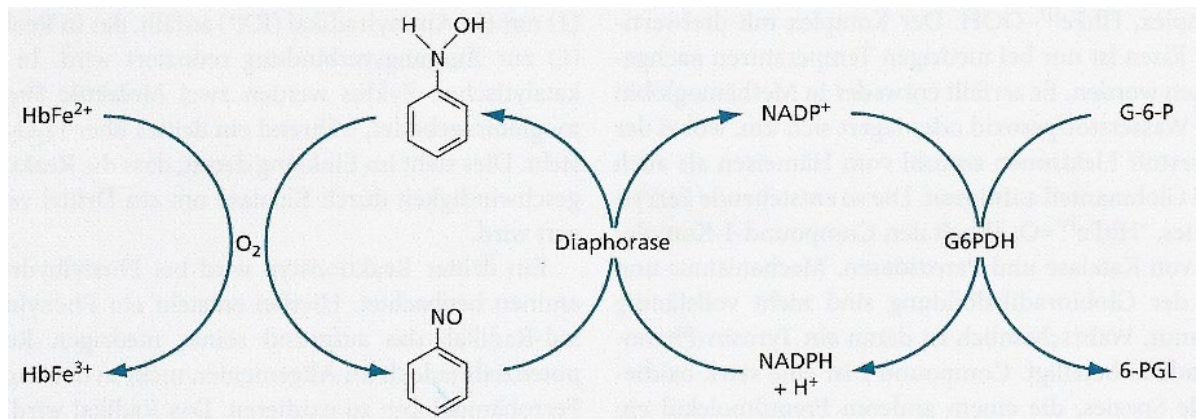
Speziell Neugeborene stellen im Zusammenhang mit Nitrit- und Nitrat-Kontaminationen eine vulnerable Gruppe dar, da sie durch eine verminderte Aktivität des Enzyms Met-Hb-Reduktase in Kombination mit fetalem Hämoglobin besonders empfindlich auf die Bildung von Methämoglobin reagieren. Zusätzlich hat die Darmflora von Säuglingen eine höhere reduzierende Kapazität als diejenige von Erwachsenen. Dementsprechend sind Flüssigkeiten mit hohen Nitratgehalten für die Zubereitung von Säuglingsnahrung ungeeignet.

#### indirekte Methämoglobinbildner

Es existiert eine Vielzahl von Verbindungen, welche nach Biotransformation Methämoglobin bilden. Bekannt ist diese Art der Reaktion bei gewerblichen Verbindungen wie bspw. Anilin, Azofarbstoffen und aromatischen Aminoverbindungen sowie bei diversen Arzneistoffen wie bspw. dem Antimalariamittel [Primaquin](#) oder den Lokalanästhetika [Procain](#) und [Lidocain](#).

Der bekannteste Prozess der Methämoglobinbildung durch Biotransformation ist der Kiese-Kreisprozess. Mittels Biotransformation z. B. von Anilin durch mikrosomale Oxidase entsteht Phenylhydroxylamin. Im Fall von Nitrobenzol und ähnlichen Verbindungen entsteht mittels Nitroreduktase Nitrosobenzol. Beide Komponenten stellen den Grundbaustein für den Kiese-

Kreisprozess dar. Wie in Abbildung 3.11 gezeigt, sind lediglich geringste Mengen einer dieser Verbindungen erforderlich, um den katalytischen Prozess der Methämoglobinbildung zu bewirken. Ursache ist die Anwesenheit einer NADPH-abhängigen Diaphorase sowie die kontinuierliche Bereitstellung von NADPH durch den Stoffwechselprozess der [Erythrozyten](#) (Pentosephosphatweg).



**Abb. 3.11:** Methämoglobinbildung durch Phenylhydroxylamin im Kiese-Kreisprozess. Das bei der Cooxidation gebildete Nitrosobenzol wird durch eine NADPH-abhängige Diaphorase wieder zu Phenylhydroxylamin reduziert.[\[20\]](#)

#### genetische Varianzen im Aufbau des Hämoglobins

Diverse hereditäre Methämoglobinämien durch Hämoglobinvarianten sind dokumentiert. Durch Veränderung der Aminosäuresequenz, sogenannte Hämoglobin-M-Anomalien, erfolgen strukturelle Eingriffe, welche Varianten mit erhöhter Oxidationsanfälligkeit/Reduktionsresistenz und/oder instabilerem Aufbau ausbilden.[\[38\]](#)

#### genetische Varianzen in der Aktivität der Schlüsselenzyme

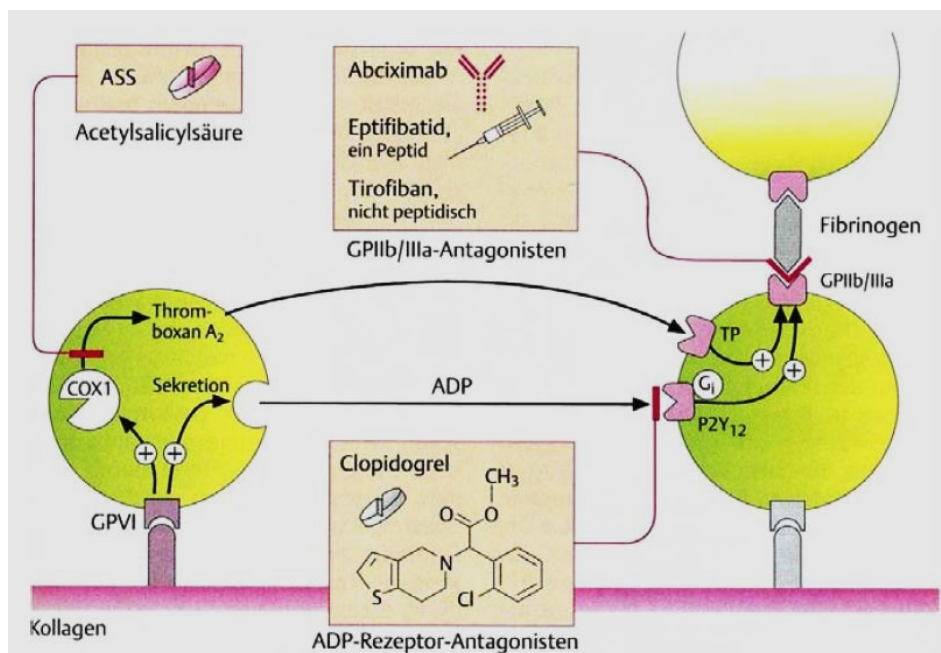
Die häufigste Enzymopathie der Erythrozyten betrifft die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PDH). Kennzeichnend für einen Mangel bzw. eine Variation dieses Schlüsselenzyms sind veränderte Kinetik, verminderte Aktivität und/oder geringere Stabilität. Ein genetisch bedingter G6PD-Mangel (auch Favismus genannt) führt zu einem fehlenden Schutz der [Erythrozyten](#) gegenüber oxidativem Stress. In Kombination mit äußeren Faktoren (z. B. durch Substanzen mit oxidativer Wirkung) kann es zu einer chronischen hämolytischen Anämie und gegebenenfalls zu hämolytischen Krisen kommen. Als Kompensation für die Schädigung der [Erythrozyten](#) und die damit einhergehende verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit wird häufig eine gesteigerte [Erythropoese](#) beobachtet.[\[20\]](#)

Neben dem G6PD-Mangel können auch andere Enzymdefekte eine verstärkte Methämoglobinbildung verursachen. Bei quantitativen oder qualitativen Störungen der NADPH-abhängigen Cytochrom-b<sub>5</sub>-Reduktase (Methämoglobin-Reduktase) können lebensbedrohliche Konzentrationen von bis zu 50% Methämoglobin im [Blut](#) vorliegen.

Weitere Enzymdefekte mit Einfluss auf den Methämoglobinanteil im [Blut](#) sind für einen kompletten Katalasemangel sowie einen Glutathionreduktase-Mangel bekannt. Die fehlende oder verminderte Aktivität zur Bereitstellung reduzierender Substanzen kann eine Erhöhung des Methämoglobinanteils im [Blut](#) hervorrufen.

### 3.2.2 Hemmung der Thrombozytenfunktion

[Thrombozyten](#) (Blutplättchen) sind die [kleinsten Zellen](#) des [Blutes](#). Diese discoiden, kernlosen Zellen unterliegen bei einer Verletzung der Gefäßwand vielfältigen morphologischen und biochemischen Veränderungen. Durch den Kontakt mit der Gefäßwandläsion und die Interaktion mit freigelegten Strukturen, wie z. B. Kollagenfasern, heften sich die [Thrombozyten](#) an das Gewebe an (Adhäsion). In der Folge kommt es zu einem Formwandel unter Ausbildung von Pseudopodien und einer dadurch bedingten Oberflächenvergrößerung. Über spezifische Rezeptoren (Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren) werden die [Thrombozyten](#) untereinander und mit Fibrin vernetzt (Aggregation). Diese Veränderungen gehen mit einer Freisetzung wichtiger Inhaltsstoffe (bspw. Adenosindiphosphat (ADP), Plättchenaktivierender Faktor (PAF) oder [Thromboxan A<sub>2</sub>](#) (TXA<sub>2</sub>)) aus den in den [Blutplättchen](#) vorhandenen Granula einher. Zusätzlich zu der Abdeckung des Gefäßwanddefekts und somit einer schnellen Blutstillung induzieren die freigesetzten Substanzen eine Gefäßverengung (Vasokonstriktion). In der Folge dieser verschiedenen Prozesse kommt es zu einer intensiven Wechselwirkung zwischen den [Thrombozyten](#) und den im [Blutplasma](#) vorhandenen Gerinnungsfaktoren, wodurch schließlich eine Stabilisierung des Gerinnsels bewirkt wird.<sup>[20]</sup>



**Abb. 3.12:** Übersicht über Hemmstoffe der Thrombozytenfunktion: [ASS](#) verhindert die Bildung von [Thromboxan A<sub>2</sub>](#) durch Hemmung der Cyclooxygenase; [Clopidogrel](#) hemmt die Bindung von ADP an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor; [Eptifibatid](#) verhindert die Vernetzung von Fibrinogen mit dem GPIIb/IIIa-Rezeptor.<sup>[40]</sup>

Störungen in dem sehr fein ausbalancierten System der Hämostase können sich sehr schnell und sehr gravierend bemerkbar machen. Eine übermäßige Aktivierung der Gerinnung kann zur Bildung von Thromben führen, die sich z. B. als Schlaganfall, Herzinfarkt oder Lungenembolie äußern können. Auf der anderen Seite kann eine Verminderung der Zahl und/oder der [Funktion der Thrombozyten](#) zum Auftreten von Blutungen führen.[\[20\]](#)

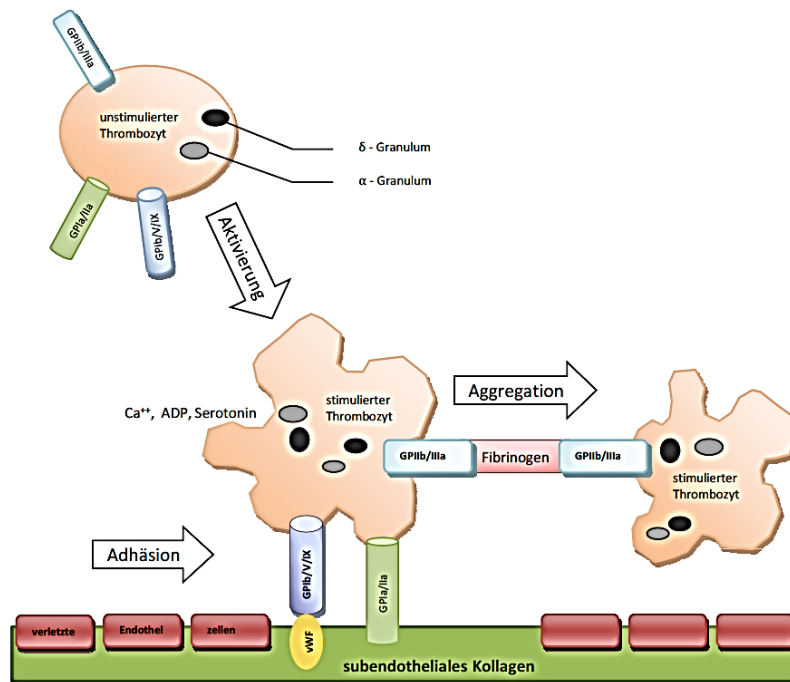
Eine pathologische Verminderung der Thrombozytenzahl (normal  $(1,5 - 4,5) \cdot 10^5$  pro  $\mu\text{l}$  Blut) wird Thrombozytopenie genannt. Typische Symptome bei einer Thrombozytopenie sind Blutungen, wie z. B. Einblutungen an Haut oder Schleimhäuten. Bei stark verringerter Thrombozytenzahl ( $< 5 \cdot 10^4$  pro  $\mu\text{l}$  Blut) können auch größere Spontanblutungen auftreten. Eine Verminderung der [Thrombozytenzahl](#) und/oder deren [Funktionseinschränkung](#) kann durch unterschiedliche Substanzen hervorgerufen werden.

### 3.2.2.1 Klassische Plättchenfunktionshemmstoffe

Klassische Plättchenfunktionshemmstoffe sind Stoffe, welche die Aggregation der Plättchen als Grundfunktion der Hämostase hemmen. Diese Arzneistoffe, die primär zur Therapie thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden, können ihrerseits aber auch schwere Nebenwirkungen (Blutungen) auslösen. In der Abb. 3.12 sind die wichtigsten derzeit verwendeten Gruppen von Plättchenfunktionshemmstoffen mit ihren jeweiligen Wirkungsmechanismen schematisch dargestellt. Die durch Cyclooxygenasehemmer wie [Acetylsalicylsäure](#) (ASS), ADP-Rezeptor-Antagonisten wie [Clopidogrel](#) oder Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten wie [Eptifibatid](#) möglicherweise hervorgerufenen Blutungskomplikationen sind bei korrekter Dosierung meistens nur leichtgradig. Schwere Spontanblutungen werden in der Regel nicht beobachtet.[\[20,40\]](#)

### 3.2.2.2 Hemmung der Rezeptor- und Membranfunktion durch Arzneistoffe

Wie in Abbildung 3.12 und 3.13 gezeigt, erfolgt die rezeptorvermittelte Thrombozytenaktivierung durch ADP und [Thromboxan A<sub>2</sub>](#). Es gibt verschiedene Arzneistoffe, bei deren Anwendung eine Beeinflussung der Aktivität von Plättchenrezeptoren beobachtet worden ist. Als zugrundeliegende Mechanismen werden eine Hemmung des Calciumeinstroms und der Signalinduktion durch die Bindung an Plättchenmembranen (Abbildung 3.13) diskutiert. Alternativ werden chemische Veränderungen an den Rezeptoren angegeben, wodurch die Intensität der Interaktionen bspw. mit dem von-Willebrand-Faktor (vWF) vermindert wird. Als typische Vertreter dieser Arzneistoff/Plättchen-Wechselwirkungen werden  $\beta$ -Laktam-Antibiotika (bspw. [Penicillin](#), [Cephalothin](#)), Lokalanästhetika (bspw. [Tetracain](#)) sowie Neuroleptika (bspw. [Chlorpromazin](#)) aufgeführt. Eine weitere Störung kann durch Plasmaexpander wie [Dextran](#) hervorgerufen werden. [Dextran](#) interagiert mit der Plättchenmembran und beeinflusst direkt die Wechselwirkung des GPIIb/IIIa-Rezeptors und seinem Plasmaliganden (Fibrinogen).[\[20\]](#)



**Abb. 3.13:** Bildung eines Thrombozytenpfropfes an einer verletzten Gefäßwand durch Aktivierung, Adhäsion und Aggregation der [Thrombozyten](#).[\[41\]](#)

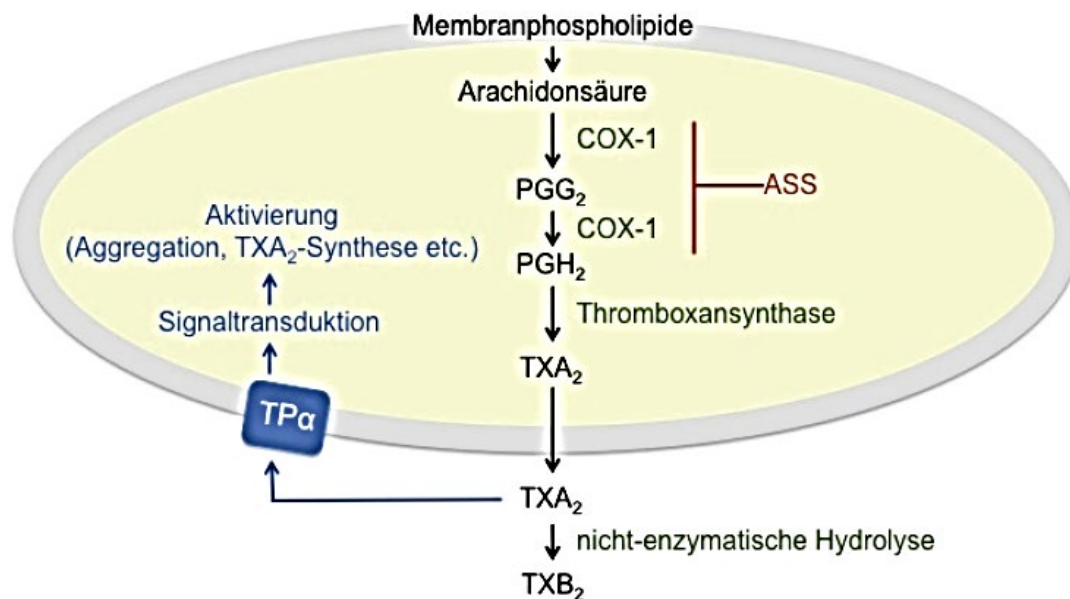
Die Wirkung der aufgeführten Arzneistoffe tritt erst bei hohen Dosen auf und erfolgt zeitnah nach Zugabe des Stoffes. Die eintretende Hemmung ist reversibel und kann diagnostisch begleitet werden.

### 3.2.2.3 Hemmung des Arachidonsäuremetabolismus durch NSAR

[Thromboxan A<sub>2</sub>](#) (TXA<sub>2</sub>, siehe [Abbildung 4.8.1](#)) ist ein Eicosanoid in [Thrombozyten](#) und wird aus dem Vorprodukt Prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) mit Hilfe von Thromboxan-Synthase gebildet. Schlüsselbaustein ist die Arachidonsäure, welche mittels Cyclooxygenase und Peroxidase in das entsprechende Vorprodukt Prostaglandin H<sub>2</sub> umgewandelt wird.[\[20,42\]](#) Wie in [Abbildung 3.12](#) gezeigt, aktiviert das Prostaglandin [Thromboxan A<sub>2</sub>](#) die Thrombozytenaggregation über die Thromboxan-Rezeptoren auf den [Thrombozyten](#).

In den [Thrombozyten](#) wird diese spezielle Prostaglandinsynthese hauptsächlich durch Cyclooxygenase 1 (COX-1) realisiert. Nichtsteroidale Antiphlogistika (oder Antirheumatika, synthetisch hergestellte Wirkstoffe zur Entzündungshemmung, kurz NSAR) führen zu einer gezielten Hemmung dieses Enzyms, in dessen Folge es zu einer Störung der Thrombozytenaggregation durch [Thromboxan A<sub>2</sub>](#)-Mangel kommt. Während für die meisten nichtsteroidalen Antiphlogistika diese Hemmung reversibel ist, kommt es beim Kontakt mit [Acetylsalicylsäure](#) (ASS) zu einer irreversiblen Hemmung des Enzyms (siehe [Abbildung 4.8.3](#)). Durch [Acetylierung im aktiven Zentrum](#) wird die Cyclooxygenase 1 unwiederbringlich funktionsunfähig gemacht. Da [Thrombozyten](#) kernlos sind, ist eine Neusynthese dieses Enzyms nicht möglich. Auf Basis dieser irreversiblen Hemmung führen bereits kleine Dosen [Acetylsalicylsäure](#)

zu einer signifikanten Einschränkung der Aggregationsfähigkeit der [Thrombozyten](#) im Organismus. Durch Interaktion mit Ethanol kann die Hemmwirkung von [ASS](#) weiter gesteigert werden.[\[20,43\]](#)



**Abb. 3.14:** Thrombozytenaggregationshemmung durch NSAR im [Thrombozyten](#) am Beispiel von [Acetylsalicylsäure](#) (ASS); TPα = Thromboxan-Prostanoid Rezeptor α.[\[43\]](#)

NSAR wie z. B. [Celecoxib](#), welche die Cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibieren, haben keinen relevanten Einfluss auf die Aggregationsfähigkeit der [Thrombozyten](#). Hintergrund ist, dass [Thrombozyten](#) ihre Prostaglandinsynthese wie im oberen Abschnitt aufgeführt hauptsächlich über Cyclooxygenase 1 (COX-1) realisieren.[\[20\]](#)

#### 3.2.2.4 Weitere Substanzen

Weitere Einflussfaktoren auf die Aktivierbarkeit der [Thrombozyten](#) sind für die Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) sowie für die Aktivität der löslichen Guanylylzyklase nachgewiesen. Eine Konzentrationsänderung von cAMP kann durch Stimulation der Adenylatzyklase (z. B. durch Prostaglandin E1) oder durch Phosphodiesteraseinhibitoren (z. B. [Theophyllin](#)) bewirkt werden. NO-abspaltende Arzneistoff ([Nitroprussid](#)) bewirken hingegen eine Aktivierung der Guanylylzyklase. Alternativ sind für verschiedene Antihistaminika, Zytostatika (z. B. [Daunorubicin](#)) und Röntgenkontrastmittel Hemmwirkungen auf Plättchenfunktionen nachgewiesen.[\[20\]](#)

#### 3.2.3 Toxikologische Wirkung auf Granulozyten

Fremdstoffe können verschiedene toxikologische Wirkungen auf [Granulozyten](#) haben. Am bedeutsamsten sind hierbei eine Verminderung der Anzahl der [Granulozyten](#) ([Granulozytopenie](#), Details siehe [Tabelle 7.2](#)) oder eine Einschränkung ihrer physiologischen Funktion im zirkulierenden [Blut](#). Beim schweren Krankheitsbild der Agranulozytose kann die



[Granulozytenzahl](#) auf  $< 500$  [Granulozyten](#) pro  $\mu\text{L}$  Blut abfallen. Als Folge dieser reduzierten Anzahl kommt es zum Verlust der [Granulozytenfunktion](#) und zum Zusammenbruch der Immunabwehr.

Die häufigste Ursache einer Agranulozytose sind Unverträglichkeitsreaktionen auf Arzneistoffe. Diese Typ-I-Agranulozytosen können im Zuge einer Typ-II-Allergie z. B. gegen folgende Arzneistoffe auftreten:[\[20,44\]](#)

- Analgetika, Antipyretika, Antiphlogistika (insbesondere [Metamizol](#), aber auch [Ibuprofen](#), [Phenylbutazon](#))
- Antibiotika ([Sulfonamide](#), [Cephalosporine](#), [Metronidazol](#))
- Neuroleptika ([Clozapin](#))
- Thyreostatika ([Thiamazol](#), [Carbimazol](#))
- Thienopyridine ([Clopidogrel](#), [Ticlopidin](#))

Eine Typ-I-Agranulozytose wird durch eine Immunreaktion gegen die zirkulierenden [Granulozyten](#) ausgelöst. Sie tritt als akute, zeit- und dosisunabhängige Erkrankung auf. Agranulozytosen vom Typ-II beruhen auf einer Störung der [Blutbildung im Knochenmark](#) durch eine toxische Schädigung. In diesem Zusammenhang sind insbesondere Substanzen aus der Gruppe der Zytostatika (z. B. [Cisplatin](#), [Daunorubicin](#)) zu nennen. Die Typ-II-Agranulozytose entwickelt sich meistens allmählich und wird hauptsächlich durch die zytostatische, proliferationshemmende Wirkung dieser Arzneistoffe hervorgerufen (toxische Agranulozytose).[\[20,44\]](#)

Therapeutisch werden an erster Stelle die verursachenden Medikamente abgesetzt und gegebenenfalls durch andere Arzneistoffe ersetzt, welche keine Agranulozytose auslösen. Parallel dazu werden im Zuge der beeinträchtigten Immunabwehr Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe eingeleitet. Ebenso kann eine Gabe von Immunglobulinen und [Granulozyten](#)-Wachstumsfaktoren zur Unterstützung des Immunsystems zweckmäßig sein.[\[44\]](#)

#### 4. Vorlagenerstellung Toxnetz-Explorer

In [Kapitel 2](#) wurden die Grundlagen des [kardiovaskulären Systems](#) vorgestellt. Darauf aufbauend beinhaltet [Kapitel 3](#) potentielle Möglichkeiten und verschiedene Noxen für eine [toxikologische Beeinflussung](#) des Gewebes [Blut](#) sowie des [blutbildenden Systems](#).

Im Zuge der Vielfältigkeit der Zielgruppen im Postgradualstudium Toxikologie und Umweltschutz der Universität Leipzig ist die Erweiterung der Wissensvermittlung und die Verknüpfung verschiedener Wissensgebiete oftmals erforderlich und zielführend. Die in diesem Abschnitt aufgeführten Informationen dienen dem vertiefenden Erkenntnisgewinn und sind speziell zur Einbettung in den „[Toxnetz-Explorer](#)“ aufbereitet worden. Hierbei wurden einzelne Sachverhalte speziell aufgearbeitet, um diese gezielt in der „[Toxnetz-Explorer](#)“-Applikation (bspw. als Animation und/oder interaktives Medium) einzubinden. Dies soll den Nutzer der Applikation dabei unterstützen, eigene Vorstellungen des Zusammenspiels von [Blut](#) und Toxikologie zu entwickeln sowie komplexe Wechselwirkungen mit anderen Themengebieten besser zu verstehen.

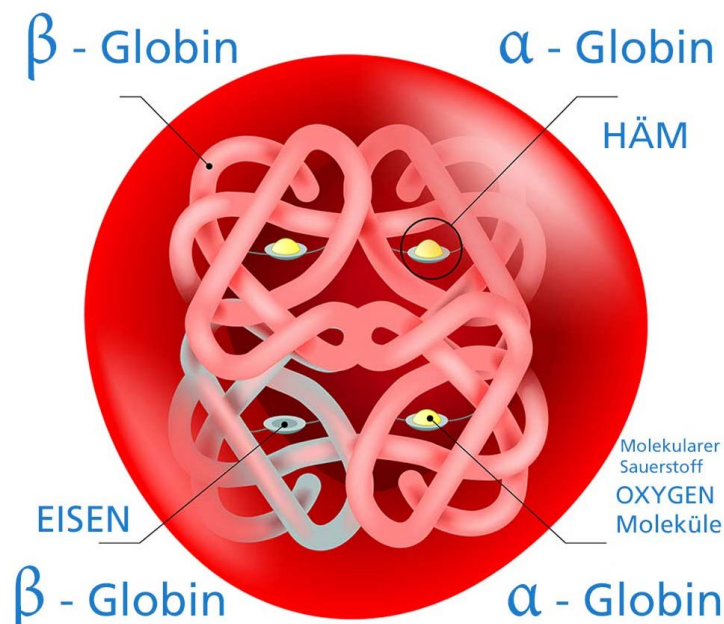
#### 4.1 Atemgasaustausch - Gastransport durch Hämoglobin

Das [Blut](#) hat eine Vielzahl von [Aufgaben](#). Als Vorlage für den Toxnetz-Explorer ist in diesem Abschnitt das Grundprinzip des Atemgastransportes beschrieben. Er beinhaltet den Transport von Sauerstoff ( $O_2$ ) zur Versorgung der Gewebe von den Alveolen der Lunge zu den Kapillaren in der Körperperipherie und den Abtransport von Kohlendioxid ( $CO_2$ ) aus den peripheren Geweben in die Lunge. Verantwortlich für diesen Transport sind die [Erythrozyten](#) (roten Blutkörperchen).

Der Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut beträgt beim gesunden Menschen circa 20 mL pro dL Blut (Männer: 20,4 mL $O_2$ /dL $_{Blut}$ ; Frauen: 18,6 mL $O_2$ /dL $_{Blut}$ ).

Hiervon sind circa 1% physikalisch im Blutplasma gelöst und 99% werden durch Hämoglobin (Hb, Abbildung 4.1.1) gebunden. Das globuläre Protein Hämoglobin ist Bestandteil der [Erythrozyten](#) und macht circa  $\frac{1}{3}$  an deren Masse (bzw. 90% an der Trockenmasse) aus.

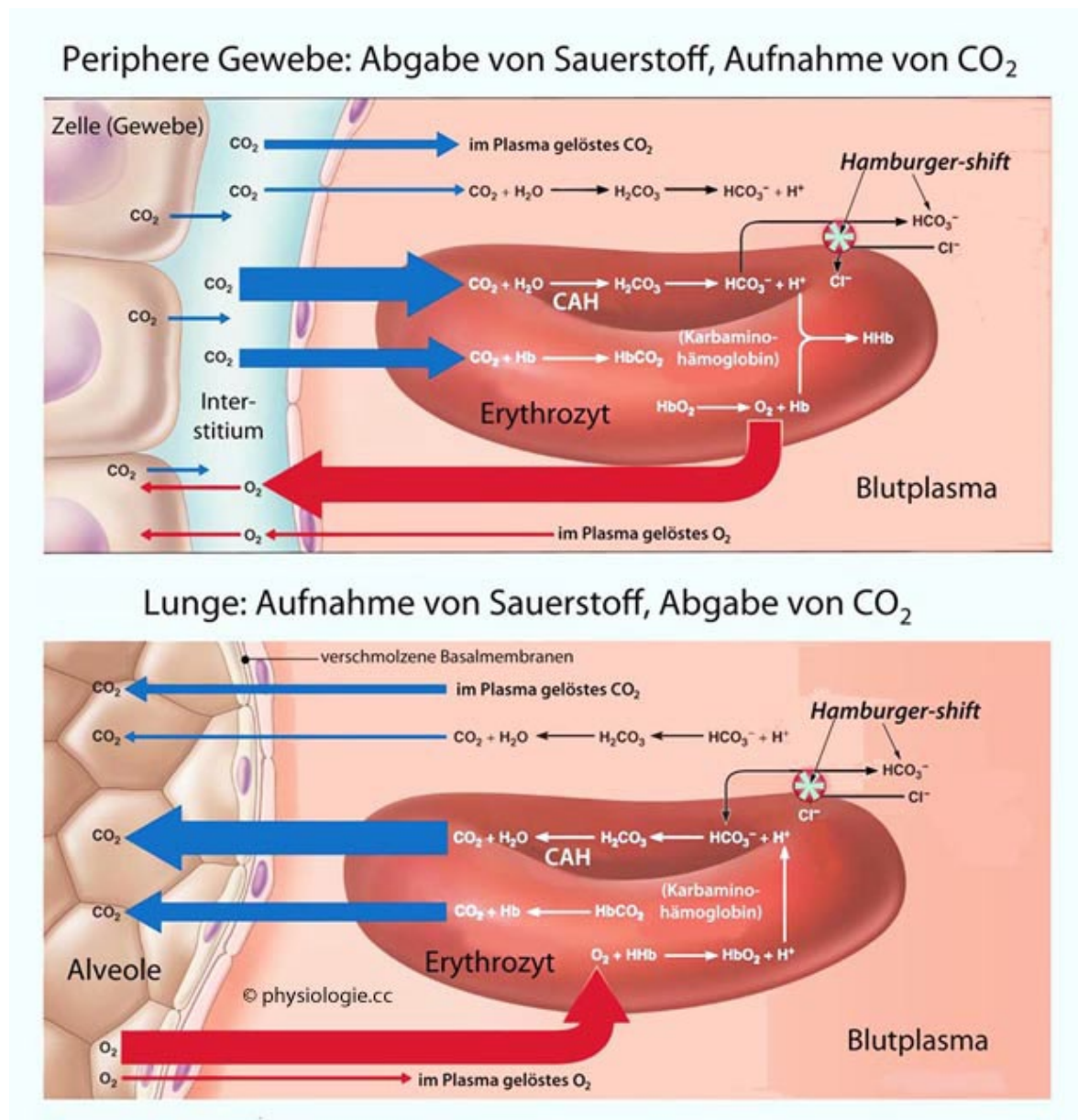
- Hämoglobin (Hb) dient der Speicherung und dem Transport von Sauerstoff ( $O_2$ ). In der Peripherie gibt Hb den Sauerstoff an das Gewebe ab. Jedes Hämoglobinmolekül kann bis zu vier Moleküle Sauerstoff binden.
- Kohlendioxid ( $CO_2$ ) wird in der Hauptsache in Form von Bicarbonat transportiert, ein Teil liegt an Hämoglobin gebunden vor und ein Teil ist physikalisch im Blut gelöst.



**Abb. 4.1.1:** Grundstruktur von Hämoglobin.[12] Hämoglobin (Hb) besteht beim Menschen aus 2 $\alpha$ - und 2 $\beta$ -Untereinheiten. Jede Untereinheit kann durch einen Eisenkomplex ( $Fe^{2+}$ ) ein Sauerstoffmolekül ( $O_2$ ) binden. Folglich sind pro Hämoglobinmolekül maximal vier Sauerstoffmoleküle gebunden.

Abbildung 4.1.2 zeigt den Gasaustausch zwischen Gewebe und [Erythrozyten](#). Zellen im Gewebe produzieren Kohlendioxid ( $CO_2$ ). Dieses diffundiert in das Blut und anschließend in die [Erythrozyten](#) und wird dort durch die Wirkung der Carboanhydrase (CAH) zu Bicarbonat

umgewandelt. Bicarbonat wird anschließend über die Erythrozytenmembran in das Blutplasma abgegeben. In der Summe liegt Kohlendioxid zu 70 - 85% als Bicarbonat vor, 10 - 23% sind direkt an Hb gebunden und circa 7% sind physikalisch im Blut gelöst. Infolge des Partialdruckgradienten und des Bohr-Effekts erfolgt die Abgabe von Sauerstoff aus dem Blut an das umliegende Gewebe (Abbildung 4.1.2 oben). Die Vorgänge kehren sich im Bereich der Lunge um. Sauerstoff gelangt in das Blut und Kohlendioxid in die Alveolarluft (Abbildung 4.1.2 unten).<sup>[11]</sup>

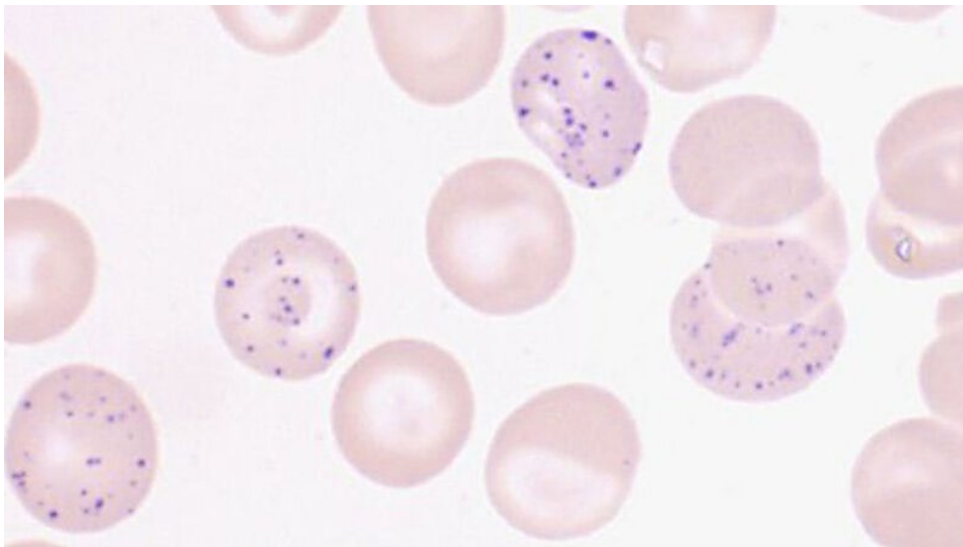


**Abb. 4.1.2:** Prozess des Gasaustausches zwischen Erythrozyten und umliegendem Gewebe (oben) bzw. im Bereich der Lunge (unten).<sup>[14]</sup>

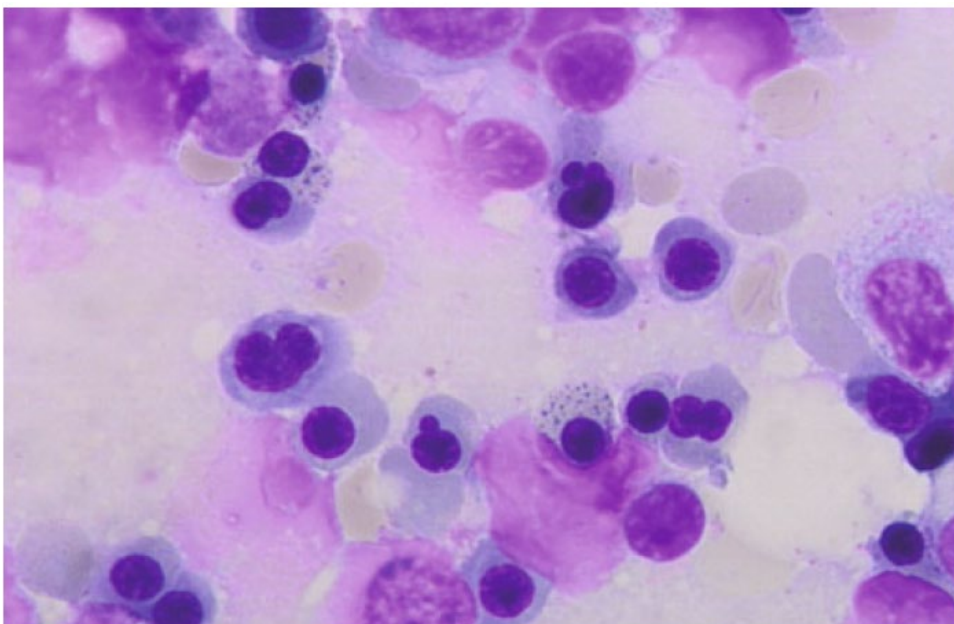
## 4.2 Schädigung der Erythrozyten – Blei und Chloramphenicol

Bei einer Intoxikation mit [Blei](#) kommt es zu einer Störung der Synthese des roten Blutfarbstoffes Häm und somit letztendlich der Hämoglobinbildung. Durch die Hemmung der verschiedenen Enzymsysteme kennzeichnet sich eine Bleivergiftung durch charakteristische Symptome.

Abbildung 4.2.1 zeigt die basophile Tüpfelung der [Erythrozyten](#) nach Einlagerung von Protoporphyrinogen IX. Dies ist eine Folge der Hemmung der Ferrochelatase bei der [Hämoglobinbiosynthese](#). Die Auswirkung der defizitären Hämoglobinsynthese im Knochenmark sind in Abbildung 4.2.2 dargestellt.

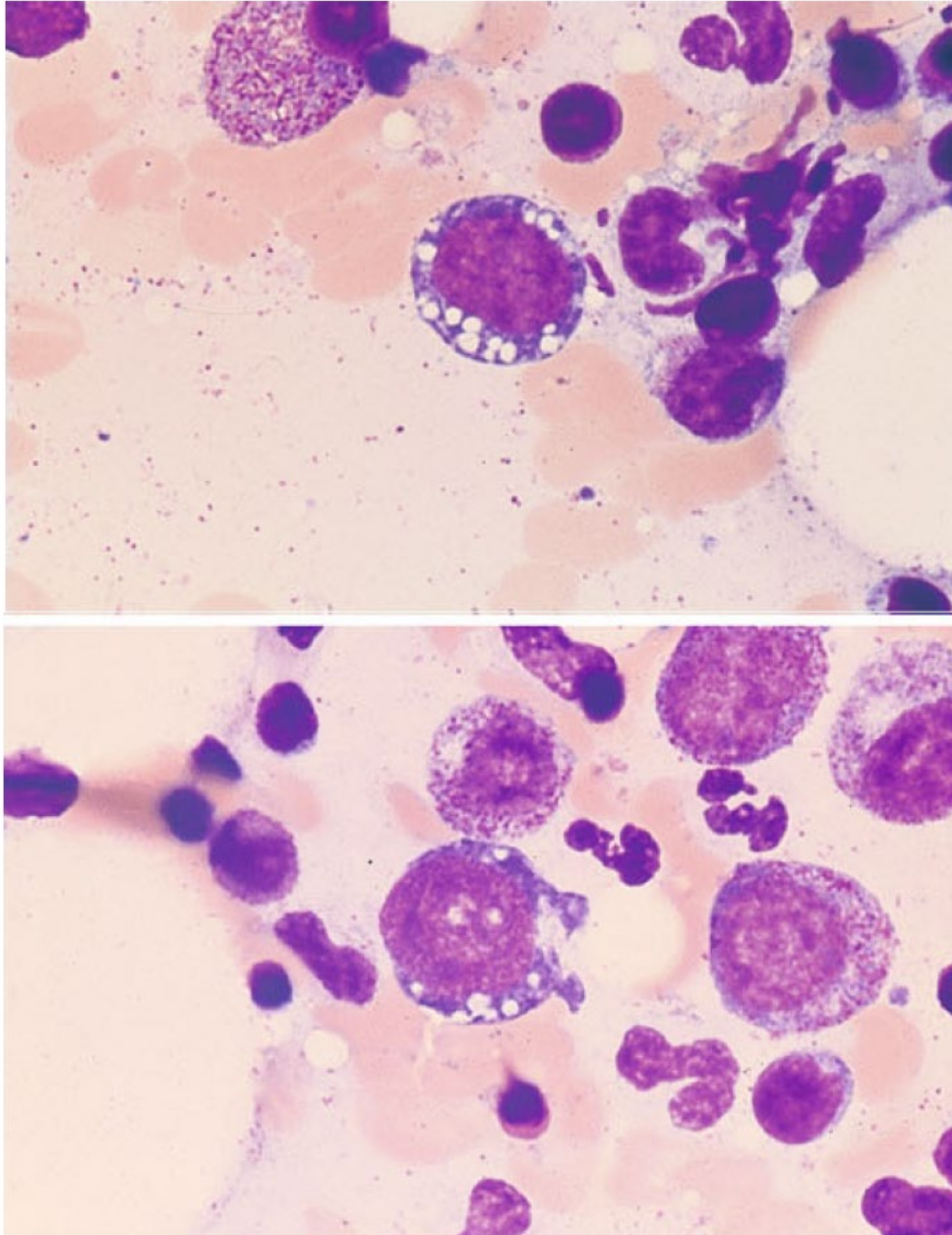


**Abb. 4.2.1:** Basophil getüpfelte [Erythrozyten](#).[\[45\]](#)



**Abb. 4.2.2:** Schädigung der [Erythropoese](#) als Folge einer [Bleiintoxikation](#): Der Knochenmarksausstrich zeigt deutliche dyserythropoetische Veränderungen und eine basophile Tüpfelung der Zellen.[\[29\]](#)

Das Antibiotikum [Chloramphenicol](#) kann im Knochenmark eine Schädigung insbesondere der [erythroiden Vorläuferzellen](#) hervorrufen und somit ebenfalls die [Erythropoese](#) beeinflussen. Im Knochenmarkausstrich ist eine vermehrte Bildung von pathologischen Sideroblasten sowie eine Vakuolisierung im Zytoplasma von [Erythroblasten](#) (Abbildung 4.2.3) nachzuweisen. [\[29\]](#)

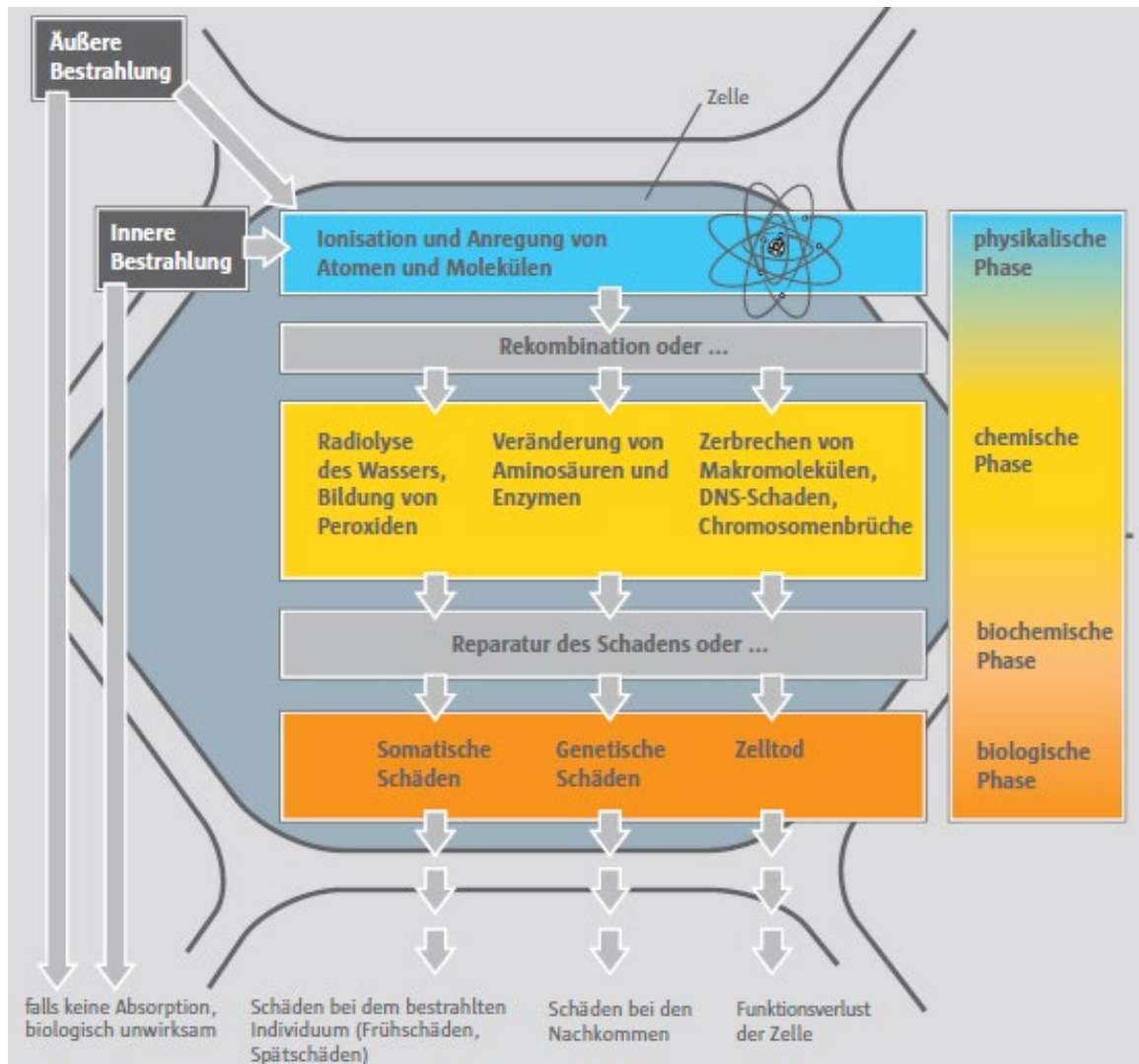


**Abb. 4.2.3:** Toxikologische Schädigung des Knochenmarks nach [Chloramphenicol-behandlung](#): Ausgeprägte Vakuolisierung im Zytoplasma von frühen [Proerythroblasten](#). [\[29\]](#)

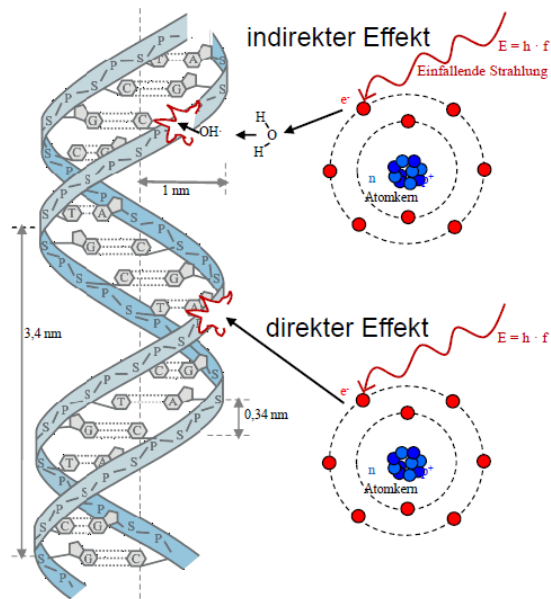
### 4.3 DNA-Schaden durch Exposition mit ionisierender Strahlung

Die folgenden Abbildungen demonstrieren die Wirkung von [ionisierender Strahlung](#) auf menschliches Gewebe.

- In der ersten Abbildung sind Grundlagen der Wirkung von ionisierender Strahlung auf menschliches Gewebe dargestellt.
- In der zweiten Abbildung sind Effekte ionisierender Strahlung auf die DNA aufgezeigt.

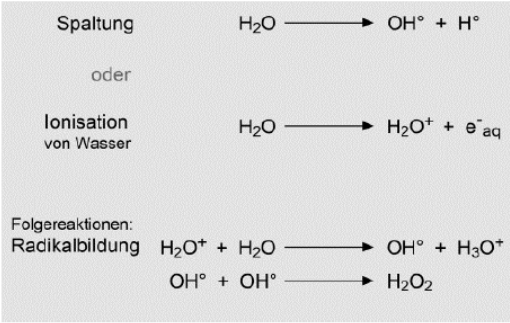


**Abb. 4.3.1:** Physikalische, chemische und biologische Vorgänge in einer Zelle nach [Strahlen-](#)  
[einwirkung.](#)[46]



**Indirekter Effekt:**

DNA-Schaden durch strahleninduzierte Radikale



**Direkter Effekt:**

DNA-Schaden durch direkte Teilchen-Wechselwirkung

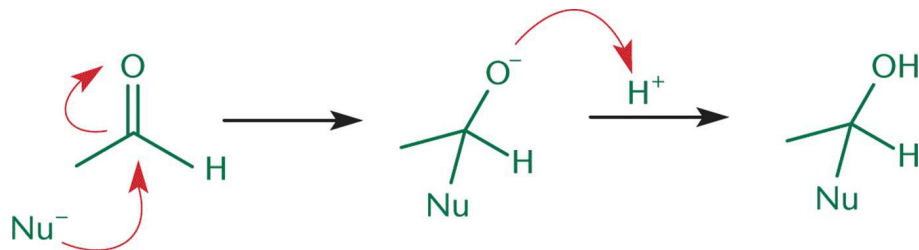
**Abb. 4.3.2:** Direkte und indirekte Effekte [ionisierender Strahlung](#) auf die DNA. [47]



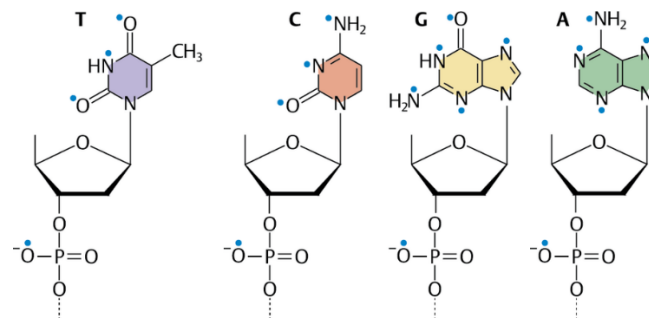
#### 4.4 DNA-Schaden durch Benzol-Exposition

Reaktive Metabolite von Benzol bewirken eine Schädigung der Stammzellen während der [Hämatopoese](#). Aufgezeigt ist die Alkylierung der DNA durch [Benzol](#)-Metabolite (siehe Abbildung 3.3).

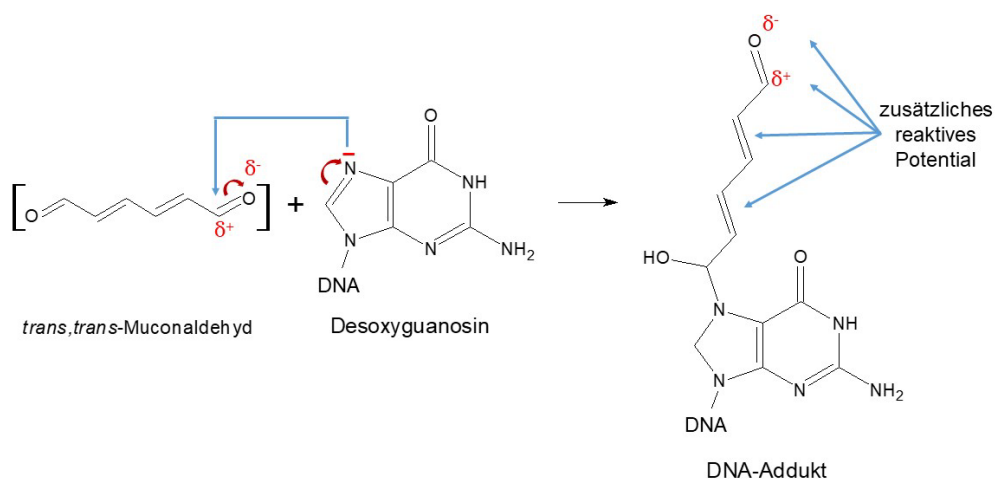
- In der ersten Abbildung wird die chemische Grundlage einer nucleophilen Addition an einem Aldehyd als Elektrophil aufgezeigt.
- In der zweiten Abbildung sind die nucleophilen Punkte von DNA-Basen aufgezeigt.
- In Abbildung 3 ist die Derivatisierung der Base Desoxyguanin (Nukleotid) durch den Benzolmetaboliten *trans,trans*-Muconaldehyd dargestellt.



**Abb. 4.4.1:** Mechanismus der nucleophilen Addition an der Aldehydfunktion.[\[48\]](#)



**Abb. 4.4.2:** Die [blauen Punkte](#) markieren Stellen, an denen Alkylierungen an DNA-Basen möglich sind.[\[49\]](#)



**Abb. 4.4.3:** DNA-Alkylierung an der DNA-Base Desoxyguanin (Nukleotid) durch den Benzol-Metaboliten *trans,trans*-Muconaldehyd. Deutlich erkennbar ist die hohe Reaktivität des Metaboliten vor und nach Alkylierung.

### 4.5 Möglichkeiten des Zelltodes

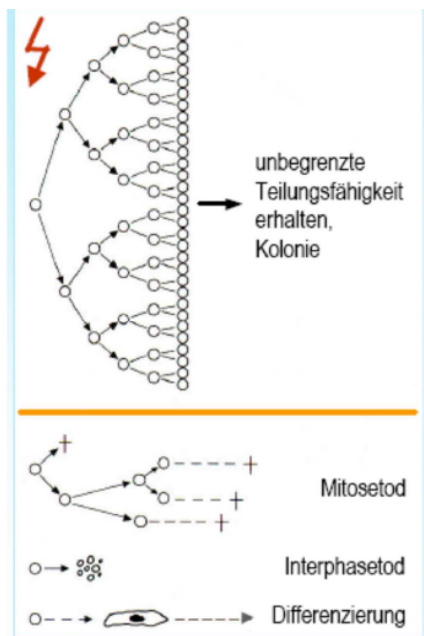
In der nachfolgenden Abbildung sind die Möglichkeiten eines Zelltodes - die Apoptose, die Nekrose und der klonogene Zelltod – beschrieben. In der Abbildung 4.6.2 ist die Strahlenempfindlichkeit des Zellzyklus aufgezeigt.

#### Apoptose

- Programmierter Selbstmord
- Zelle schrumpft
- veränderte Chromatinstruktur
- Zytoplasma und Kern werden fragmentiert (apoptotic bodies)
- Zelle wird phagozytiert
- Zelle verschwindet ohne Entzündung

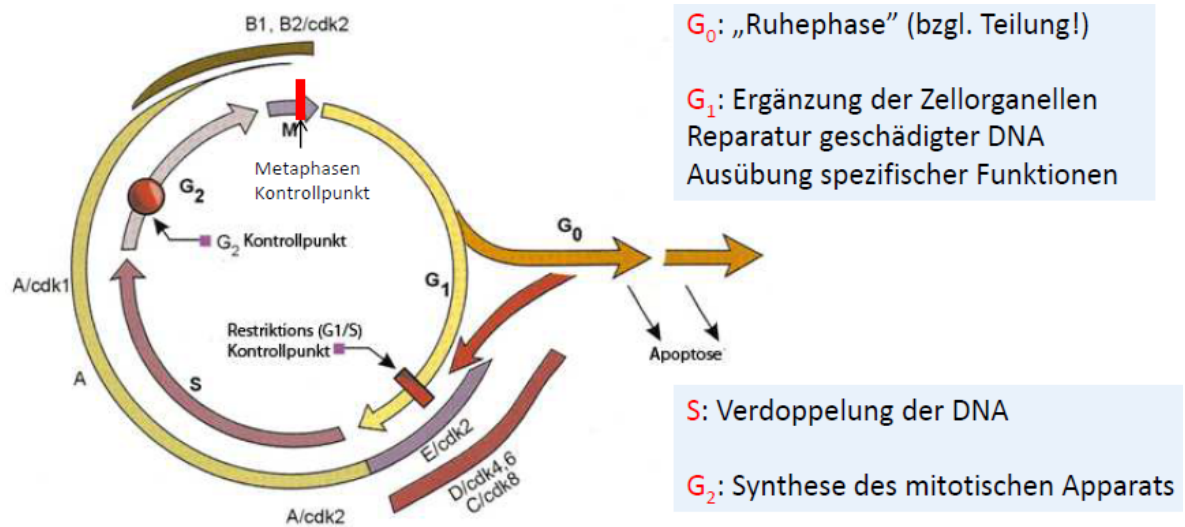
#### Nekrose

- schwere Schädigung durch externe Faktoren
- Zelle desintegriert
- Zelle schwillt an „explodiert“
- Membranen rupturieren
- Zytosol und Organellen → Zellumgebung
- Entzündungsreaktion



- Klonogener Zelltod**  
 → Verlust der unbegrenzten Teilungsfähigkeit
- Mitosetod**  
 → Chromosomenschäden führen dazu, dass nach mehreren Mitosen eine Teilung nicht mehr vollendet werden kann
- Interphasetod**  
 → ein frühes Apoptoseprogramm führt dazu, dass die Zellen bereits vor der Mitose sterben
- Differenzierung**  
 → aus klonogenen Zellen entstehen terminale Funktionszellen, die keine Kolonien mehr bilden

**Abb. 4.5.1:** Arten des Zelltodes. Für [ionisierende Strahlung](#) ist die Art des Zelltodes dosisabhängig. Bei geringen Dosen mit Erbgutschädigung erfolgt zuerst der klonogene Zelltod. Mit steigender Dosis kommt es zur Apoptose und schließlich bei sehr hohen Dosen zur Nekrose.[\[47\]](#)



#### Kontrollpunkte (Checkpoints):

G<sub>1</sub>/S: Sind die Umweltbedingungen für die Teilung günstig? Ist die DNA intakt?

G<sub>2</sub>: Ist die DNA Verdoppelung vollständig? Ist die DNA intakt?

Metaphase: Sind alle Chromosomen in der Äquatorialplatte?  
Sind alle Chromatiden mit einem Pol verbunden?

**Abb. 4.5.2:** Strahlenempfindlichkeit des Zellzyklus. Die Strahlenempfindlichkeit einer Zelle ist abhängig von der jeweiligen Phase des Zellzyklus. Die höchste Empfindlichkeit der Zellen findet sich in der M- und G<sub>2</sub>-Phase.[\[47\]](#)

### 4.6 Hämoglobin-Biosynthese

Die Biosynthese aller Porphyrine im menschlichen Körper beginnt mit Succinyl-CoA und der Aminosäure Glycin. Wie in Abbildung 4.6.1 dargestellt, findet die Synthese von Hämoglobin in den Mitochondrien und im Cytoplasma statt. [50]

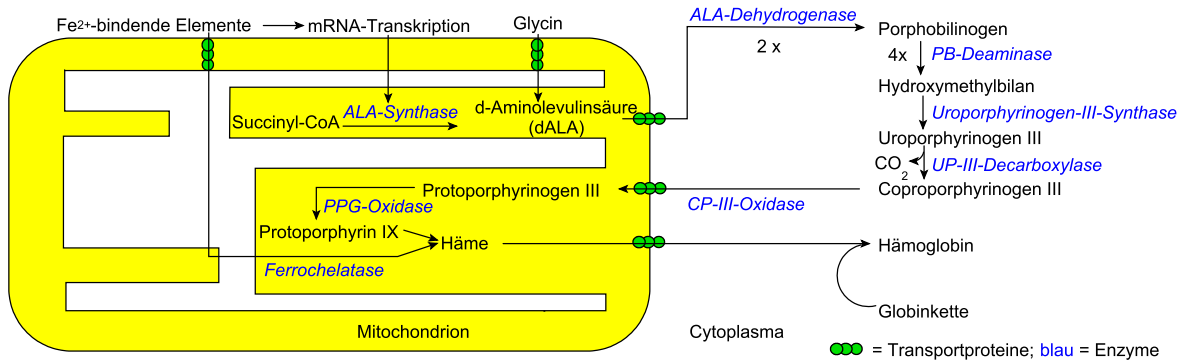


Abb. 4.6.1: Lokalisation der Enzyme bei der Häm-Biosynthese. [50]

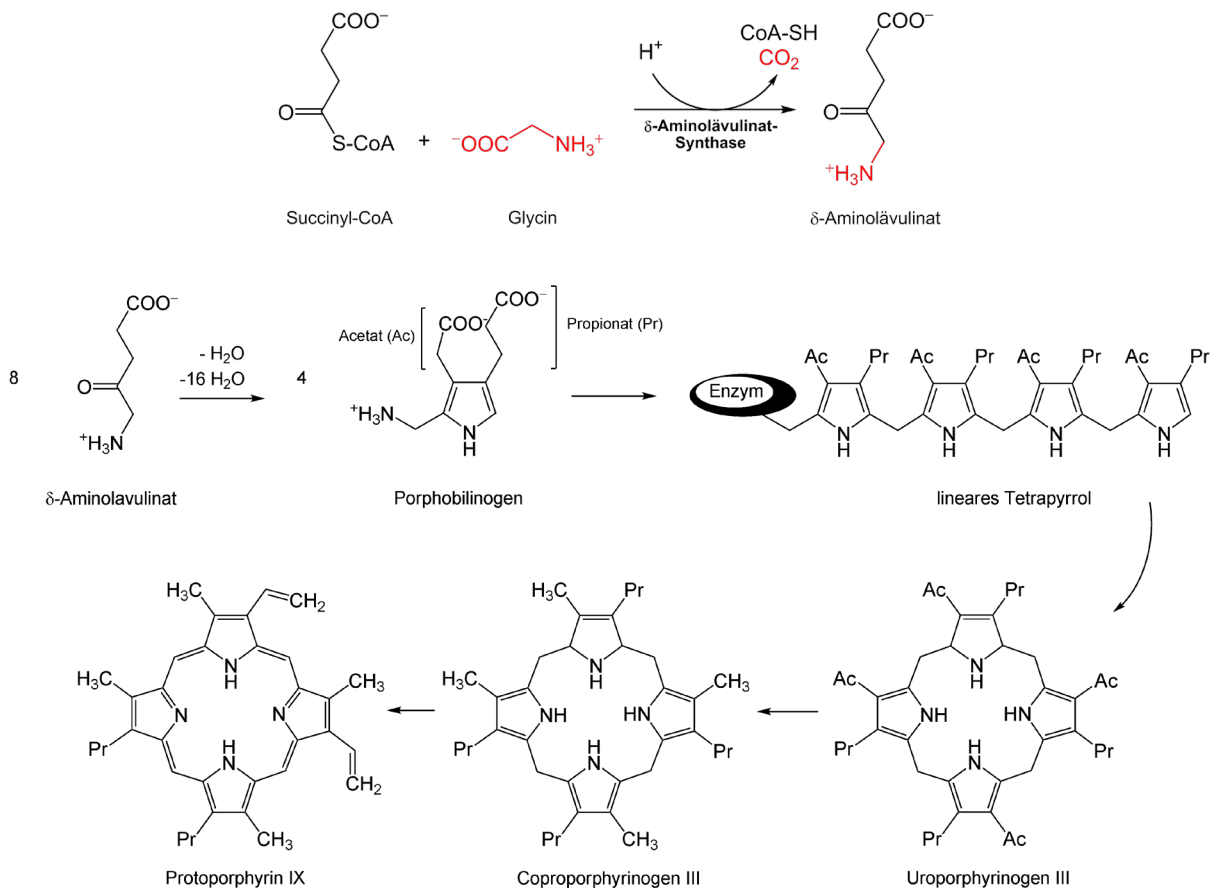
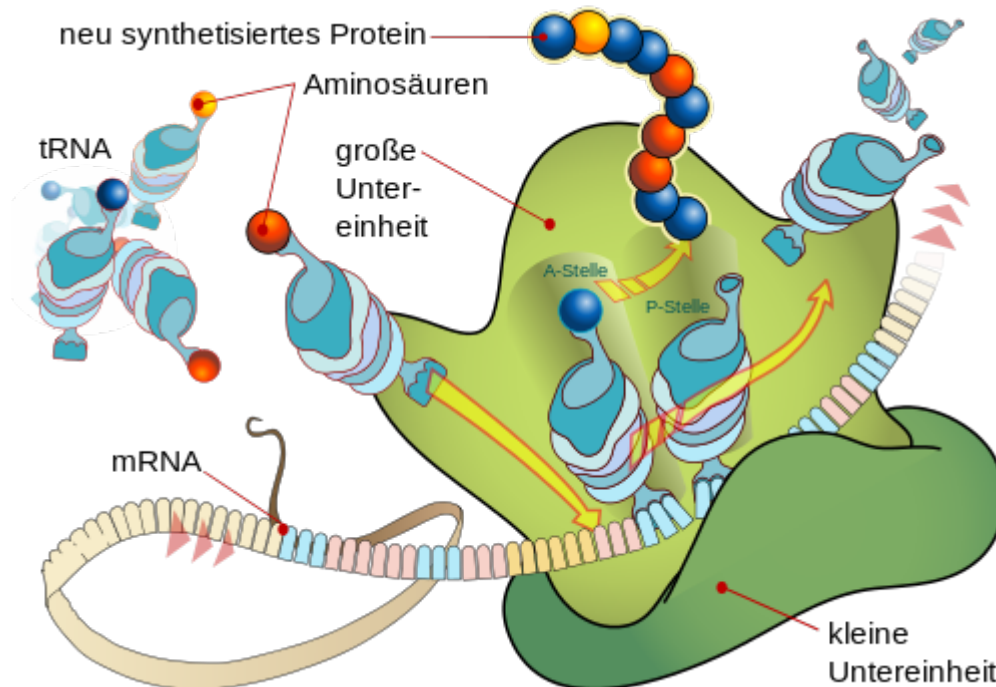


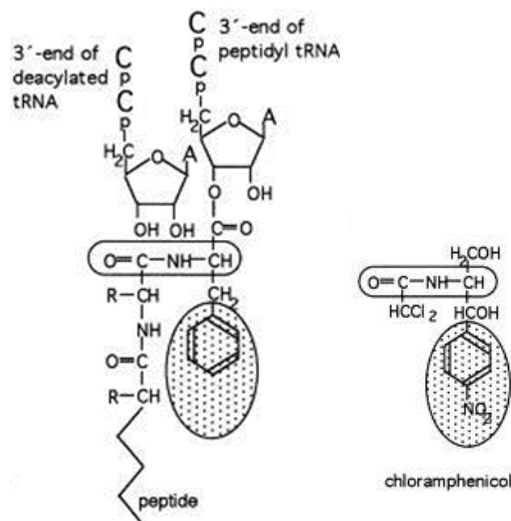
Abb. 4.6.2: Porphyrinbiosynthese. [50]

#### 4.7 Proteinbiosynthese und Hemmung durch Chloramphenicol

Die Abbildungen zeigen das Grundprinzip der Proteinbiosynthese durch Ribosomen sowie die Hemmung der Peptidknüpfungsreaktion durch das Antibiotikum [Chloramphenicol](#).



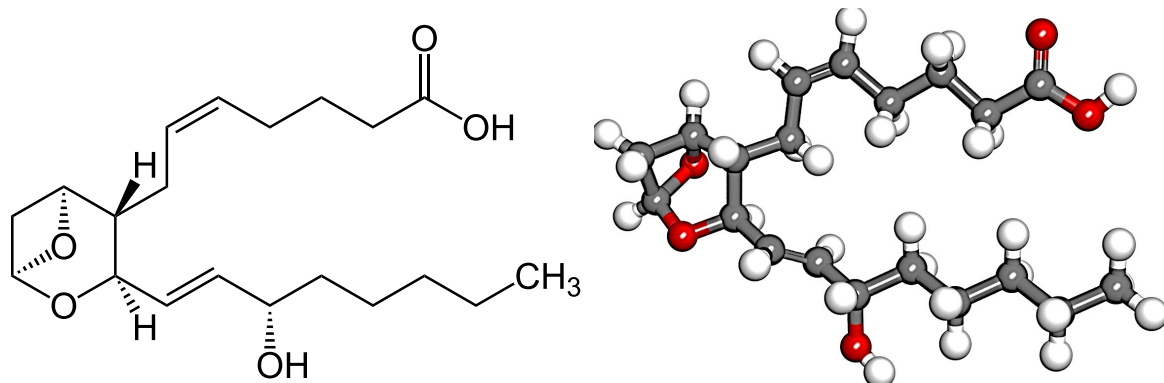
**Abb. 4.7.1:** Vereinfachter Mechanismus der Proteinbiosynthese mit Hilfe von Ribosomen. [14]



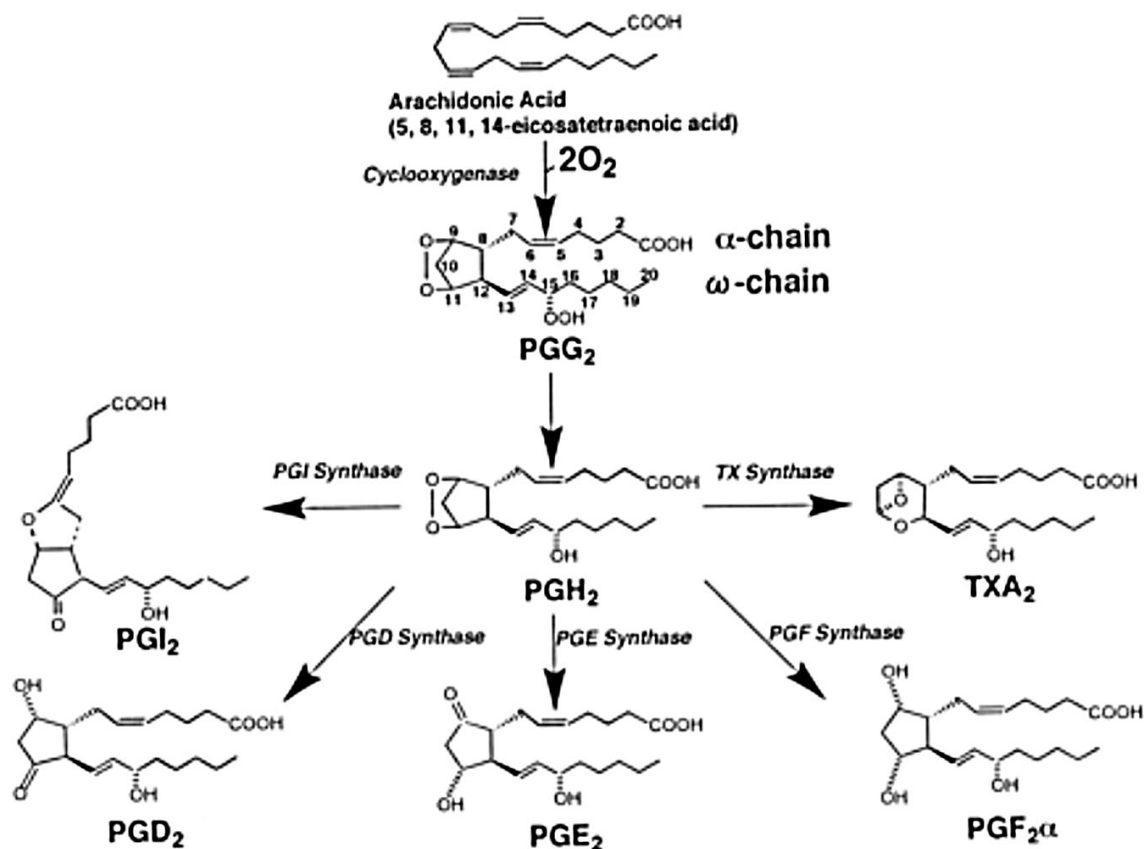
**Abb. 4.7.2:** Postulierter Wirkmechanismus von [Chloramphenicol](#). Im katalytischen Zentrum (grau schraffiert) des Enzyms Peptidyltransferase kommt es zur Verknüpfung von Aminosäuren (links). Durch Interaktion mit dem katalytischen Zentrum hemmt [Chloramphenicol](#) die Anlagerung der tRNA. Die Ausbildung einer Peptidbindung ist nicht mehr möglich (rechts). [27]

#### 4.8 Thromboxan A<sub>2</sub>

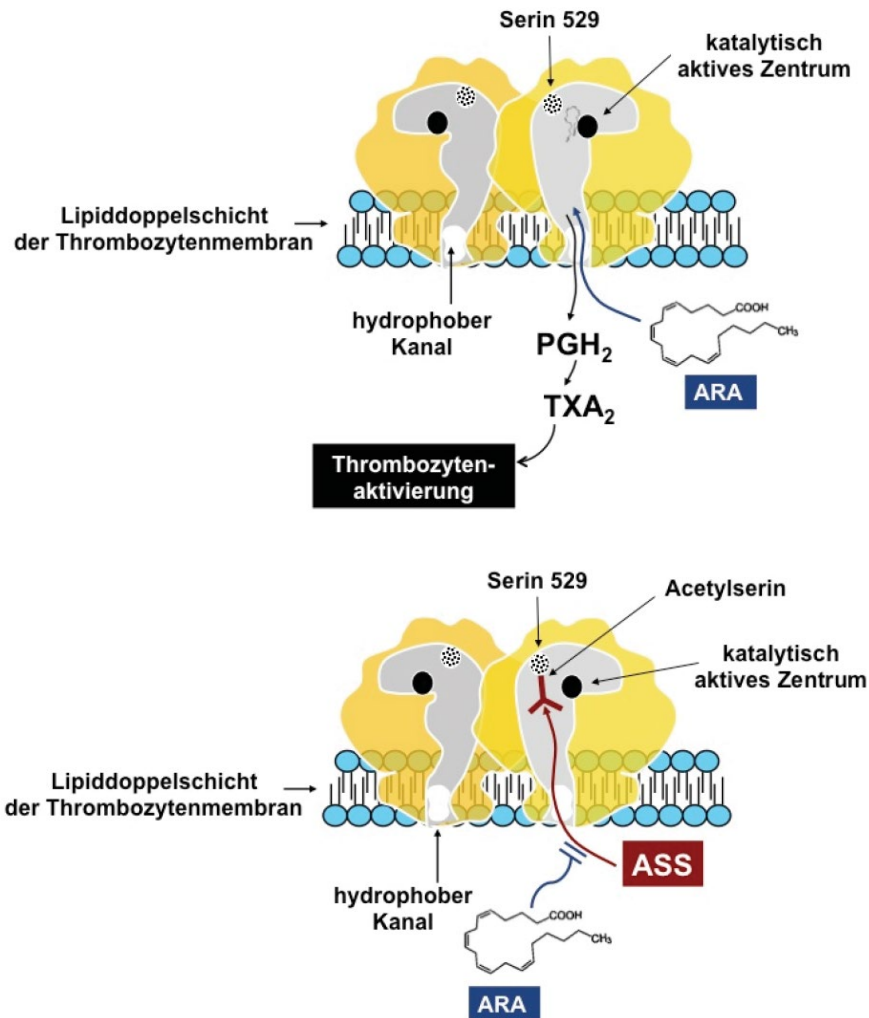
Die Abbildungen zeigen die Grundstruktur des Eicosanoids [Thromboxan A<sub>2</sub>](#) (Abbildung 4.8.1), seine Biosynthese in [Thrombozyten](#) (Abbildung 4.8.2) sowie die irreversible Hemmung des aktiven Zentrums der Cyclooxygenase-1 durch [Acetylsalicylsäure](#) (Abbildung 4.8.3).



**Abb. 4.8.1:** Strukturformel (links) und 3D-Modell (rechts) von Thromboxan A<sub>2</sub> ((5Z,9α,11α,13E,15S)-9,11-Epoxy-15-hydroxythromboxa-5,13-dien-1-säure).



**Abb. 4.8.2:** Synthese von Prostaglandinen und Thromboxanen. [\[51\]](#)



**Abb. 4.8.3:** Abgebildet sind die Cyclooxygenase 1 (COX-1), ihre beiden Untereinheiten und Arachidonsäure (ARA) als Substrat in einem [Thrombozyten](#). Obere Abbildung: COX-1 bindet ARA in L-förmiger Konformation, welche eine ionische Bindung mit Arginin 120 und eine Wasserstoffbrückenbindung mit Tyrosin 355 eingeht. Untere Abbildung: COX-1-Hemmung durch [ASS](#). [ASS](#) hindert durch Acetylierung von Serin 529 den Zugang von Arachidonsäure zum aktiven Zentrum des Enzyms. [\[43\]](#)

## 5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Das kardiovaskuläre System stellt einen Grundbaustein des menschlichen Körpers dar. Es gewährleistet das komplexe Zusammenspiel aller Organe und Funktionen im menschlichen Bioorganismus. Insbesondere das Blut und die damit verbundenen blutbildenden Komponenten sind in diesem Kontext Betrachtungspunkte für toxikologische Interaktionen.

In der vorliegenden Arbeit werden die anatomischen Grundlagen des Herz-Kreislauf-Systems vorgestellt. Darauf aufbauend werden die Bestandteile des Blutes sowie die individuellen Eigenschaften der zellulären Bestandteile erläutert. Im Zentrum der Diskussionen stehen Grundlagen und Abläufe der Bildung und Reifung von Blutzellen sowie ihrer Funktion zur Gewährleistung der vielfältigen Aufgaben des Blutes. Diese grundlegenden Informationen dienen als Basis, die zahlreichen Angriffspunkte und Wirkungen von Noxen für den Nutzer in der interaktiven Applikation „Toxnetz-Explorer“ besser zu verstehen und Rückschlüsse auf die Beeinflussung von Funktionen des Blutes und/oder des blutbildenden Systems zu ermöglichen. Aufbauend auf diesen Informationen werden im darauffolgenden Kapitel Interaktionen ausgewählter Schadstoffe mit dem roten Knochenmark, insbesondere mit der Bildung, Reifung und Differenzierung von Blutzellen und deren Funktionen diskutiert. Hierbei werden verschiedene Noxen und deren Angriffspunkte vorgestellt. Das gewählte Spektrum an Noxen umfasst chemische Stoffe, elektromagnetische Strahlung sowie Arzneistoffe und deren Nebenwirkungen. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit ist es, direkte und indirekte Wechselwirkungen verschiedener toxischer Noxen mit speziellen Strukturen insbesondere des Blutes und des blutbildenden Systems aufzuzeigen. Am Beispiel des Antibiotikums Chloramphenicol wird demonstriert, dass im Blut diverse Angriffspunkte für toxische Wirkungen existieren. Die chemischen Stoffe Benzol und Anilin wurden ausgewählt, um die chronische und akute Toxizität von bekannten Verbindungen zu diskutieren und den Anwender des „Toxnetz-Explorer“ auf die Empfindlichkeit des menschlichen Organismus gegenüber einer Exposition mit allgegenwärtigen Schadstoffen aufmerksam zu machen.

Alle in diesem Dokument diskutierten Interaktionen werden für die Einbettung in den „Toxnetz-Explorer“ in ihren Grundlagen beschrieben und durch entsprechende Abbildungen visuell unterstützt. Um dem Nutzer die schädigende Wirkung einer Noxe auf den menschlichen Organismus individuell besser zu verdeutlichen, wurden in einem weiteren Kapitel dieser Arbeit ausgewählte Mechanismen und Wechselwirkungen visuell aufgearbeitet mit dem Ziel, diese zielgerichtet in geeignete Medienfunktionen einzubinden.

Vorteil des in diesem Dokument gewählten Ansatzes einer dreistufigen Wissensvermittlung ist die Gewährleistung eines interdisziplinären Erkenntnisgewinns für das Blut und das blutbildende System. Durch Einbettung von Interaktionen (z. B. Hyperlinks) und Auswahl geeigneter, unterstützender Informationen kann dem Nutzer des „Toxnetz-Explorer“ ein individueller Zugang zu Lerninhalten gewährleistet werden.



## 6. Literaturverzeichnis

- [1] G. Schury, *Lebensflut – Eine Kulturgeschichte des Blutes*, 1. Auflage. Reclam, Leipzig, **2001**
- [2] Homepage des Blutspendedienst des Belgischen Roten Kreuzes, **2022**, abgerufen am 15.01.2022  
<https://www.donneurdesang.be/de/uber-das-blut-mehr-erfahren/die-geschichte-des-blutes>
- [3] M. Trebsdorf, *Biologie Anatomie Physiologie*, 15. Aufl., Europa-Lehrmittel Verlag, Haan-Gruiten, **2019**
- [4] H. Fritsch, W. Kühnel, *Taschenatlas der Anatomie*, Band 2: Innere Organe, 12. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, **2018**
- [5] C. Eberhard-Metzger, Herzenssache, *Bild der Wissenschaft*, **2021**, 12, 12-31
- [6] Steffen, Homepage wie-gross.com, **2022**, abgerufen am 16.01.2022  
<https://www.wie-gross.com/wie-gross-ist-das-menschliche-herz/>
- [7] U. Bommas-Ebert, P. Teubner, R. Voß, *Anatomie und Embryologie*, 3. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, **2011**
- [8] J. Flux, *Kardiologische Funktionsdiagnostik – Alkohol und das kardiovaskuläre System*, MTA Dialog **2019**, DOI: 10.3238/MTADIALOG.2019.1052  
<https://www.mta-dialog.de/artikel/kardiologische-funktionsdiagnostik-alkohol-und-das-kardiovaskulaere-system>
- [9] M. Bittel et al., *Journal of Extracellular Vesicles* **2021**, 12 (10), e12159,  
<https://doi.org/10.1002/jev2.12159>
- [10] E.-J. Speckmann et al, *Physiologie: Das Lehrbuch*, 5. Aufl., Urban & Fischer in Elsevier (Verlag), **2008**
- [11] Homepage Eine Reise durch die Physiologie, H. Hinghofer-Szalkay, *Zusammensetzung und Eigenschaften des Blutes*, **2022**, abgerufen am 11.01.2022  
<http://physiologie.cc/VII.3.htm>
- [12] U. Strunz, *Die Geheimnisse unseres »flüssigen Organs«: Schlüssel zur Heilung*, 1. Aufl., Heyne-Verlag, **2016**
- [13] Homepage des Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes, **2022**, abgerufen am 12.01.2022  
<https://www.blutspendedienst.com/blutspende/blut-blutgruppen/blutbestandteile>
- [14] E-Learning *Allgemeine Anatomie kompakt*, Lecturio, **2021**, abgerufen am 24.01.2022  
<https://www.lecturio.de/magazin/mikroskopische-anatomie-blut/>  
E-Learning *Reserveantibiotika und Breitspektrantibiotika im Überblick*, Lecturio, **2021**, abgerufen am 31.01.2022

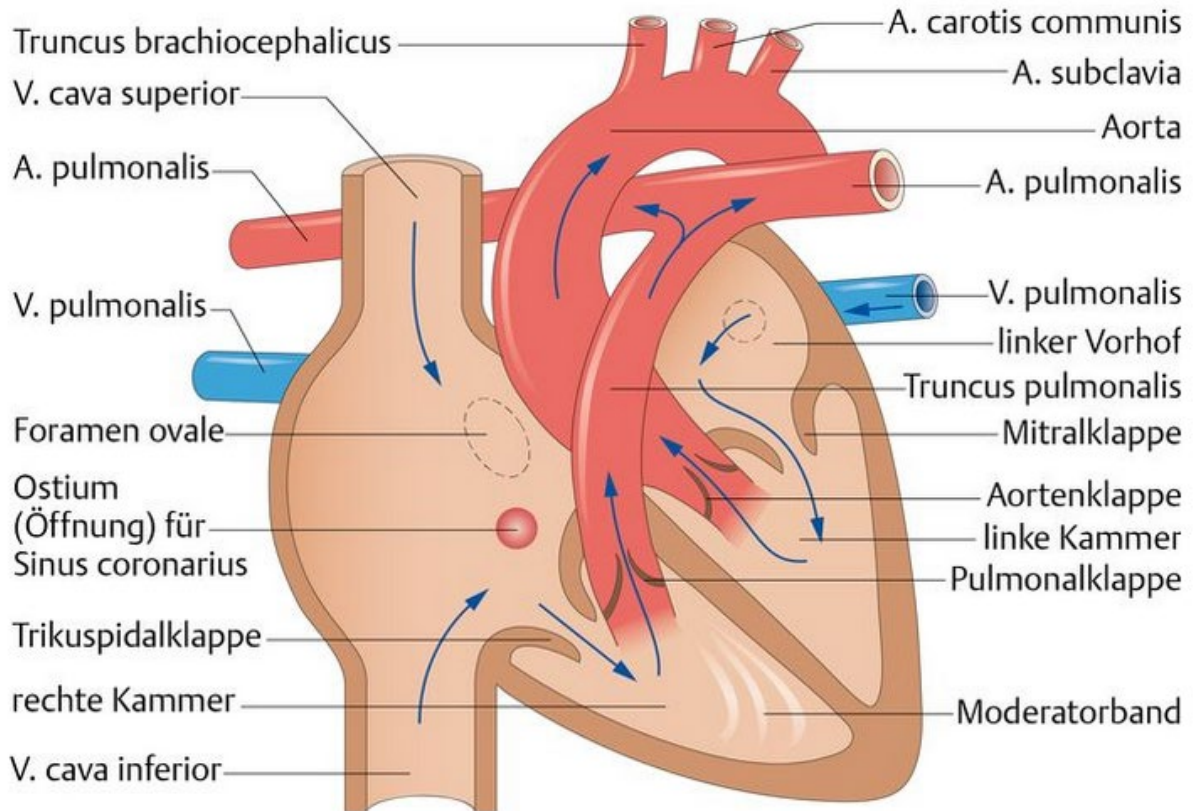
- <https://www.lecturio.de/magazin/spezielle-und-breitspektrumantibiotika/>
- [15] M. Mißfeldt, *Infografik Hämatopoese* (Bildung der Blutzellen), CC-BY-SA, **2022**  
<https://www.blutwert.net/blut.php>  
Erythropoese - *Entstehungsprozess der roten Blutkörperchen*, **2022**  
<https://www.blutwert.net/knochenmark.php>
- [16] M. Wick, W. Pinggera, P. Lehmann, *Klinik und Labor Eisenstoffwechsel und Anämien*, Springer Verlag GmbH, New York, **2002**
- [17] Homepage krank.de, *Thema Anatomie – Knochenmark*, **2022**, abgerufen am 16.01.2022  
<https://krank.de/anatomie/knochenmark/>
- [18] Homepage blutwert.net, *Thema Thrombozyten (Blutplättchen)*, **2022**, abgerufen am 15.01.2022
- [19] Homepage medpertise.de, *Thema Lymphozyten*, **2022**, abgerufen am 17.01.2022  
<https://www.medpertise.de/blutwerte/blutbild/lymphozyten/zu-hoch/>
- [20] H. Marquardt, S. G. Schäfer, H. Barth, *Toxikologie*, 4. Aufl., Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart, **2019**
- [21] E. J. Hall, A. J. Giaccia, *Radiobiology for the Radiobiologist*, 6. Aufl, Wilkins Publishing, **2006**
- [22] C. Leroy, P. Rancoita, *Principles Of Radiation Interaction In Matter And Detection*, 2. Aufl., World Scientific Publishing Co Pte Ltd, **2009**
- [23] E. Sommer, *Auswirkungen ionisierender Strahlung auf mesenchymale Stammzellen*, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2010**
- [24] Bundesamt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, *Begründung zur Exposition-Risiko-Beziehung: Benzol*, Stand 09.11.2012
- [25] Lan et al, *Science* **2004**, 306 (5702), 1774-1776
- [26] A. Y. Shen et al, *ANZ Journal of Surgery*, 88 (12), **2018**, 1243 - 1246,  
[doi:10.1111/ans.14465](https://doi.org/10.1111/ans.14465)
- [27] R. A. Garretta et al, *FEBS Letters*, 406 (3), **1997**, 223 - 233, [doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)00261-5](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)00261-5)
- [28] Homepage alamy.de, *Thema die bakterielle Proteinsynthese und Mechanismus der Wirkung von Antibiotika*, **2022**, abgerufen am 26.01.2022
- [29] H. Löffler, T. Haferlach, *Hämatologische Erkrankungen*, 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, **2013**
- [30] Homepage blutwert.net, *Thema Megalozyten*, **2022**, abgerufen am 19.01.2022  
<https://www.grossesblutbild.de/megalozyt.html>
- [31] A. Matzdorff, M. Duckert, D. Fritze, *Duale Reihe Innere Medizin*, 4.Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, **2018**

- [32] ONKO Internetportal der deutschen Krebsgesellschaft, *Thema Leukämie*, **2022**, abgerufen am 18.02.2022  
<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/leukaemie.html>
- [33] Homepage wikipedia.de, *Thema Leukämie*, **2022**, abgerufen am 18.02.2022  
<https://de.wikipedia.org/wiki/Leuk%C3%A4mie>
- [34] F. X. Reichl, *Taschenatlas der Toxikologie*, 2. Aufl., Nikol-Verlag, Hamburg, **2008**
- [35] M.D. Nelson et al., *Goldfrank's Toxicological Emergencies*, 10. Aufl., McGraw-Hill Education Verlag, New York, **2014**
- [36] E. Kleihauer et al., *Anomale Hämoglobine und Thalassämiesyndrome*, 1. Aufl., Eco-med Verlag, Landsberg am Lech, **1996**
- [37] S. Haymond, R. Cariappa, *Clinical Chemistry*, **2005**, 51, p. 434-444
- [38] Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), *Stellungnahme zu Chlorat*, Stand 15.02.2018, **2018**
- [39] P. William et al., *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **2018**, 17 (6), p. 1561-1575, <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12393>
- [40] F. X. Reichl, K. Mohr, L. Hein, R. Hicke, *Pharmakologie und Toxikologie für Zahnmediziner*, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2007**
- [41] S. Braun, *Gepaarte Studie zur Validierung des neuen Thrombozytenaggregometers PAP-8® und zur Untersuchung des Einflusses der Einstellung der Thrombozytenkonzentration des plättchenreichen Plasmas auf die Ergebnisse der Thrombozytenaggregationstestung mit PAP-8® und PAP-4®*, Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, **2012**
- [42] F. Horn, *Biochemie des Menschen*, 6. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2009**
- [43] S. Bagheri, *NSAIDs verhindern die Thrombozytenaggregationshemmung durch Acetylsalicylsäure: Entwicklung eines enzymkinetischen Modells, experimentelle Überprüfung und mögliche Konsequenzen für die klinische Anwendung*, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2015**
- [44] A. Trautmann, *Allergologie in Klinik und Praxis*, 3. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, **2017**
- [45] R. Herwartz, *Basophile Tüpfelung der Erythrozyten*, MTA Dialog **2015**  
<https://www.mta-dialog.de/artikel/basophile-tuepfelung-der-erythrozyten>
- [46] M. Volkmer, *Radioaktivität und Strahlenschutz*, Deutsches Atomforum e.V., Berlin, **2012**
- [47] C. E. Rube, *Präsentation Radiation Oncology*, Saarland University, Homburg, Germany, **2015**

- [48] Homepage schoolbag.info, *Thema Aldehydes and Ketones I: Electrophilicity and Oxidation—Reduction*, 6.2 Nucleophilic Addition Reactions, **2022**, abgerufen am 20.01.2022  
<https://schoolbag.info/chemistry/mcat/56.html>
- [49] A. Nordheim, R. Knippers, *Molekulare Genetik*, 11. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, **2015**
- [50] Homepage wikipedia.de, *Thema Porphyrine*, **2022**, abgerufen am 26.01.2022  
<https://de.wikipedia.org/wiki/Porphyrine>
- [51] E. Armbruster, *Eicosanoide. 1. Arachidonsäure. 2. Phospholipase A 2. 3. Cyclooxygenase und ihre Produkte*, Präsentation, **2016**  
<https://docplayer.org/19874037-Eicosanoide-1-arachidonsaeure-2-phospholipase-a-2-3-cyclooxygenase-und-ihre-produkte.html>
- [52] Homepage des Blutspendedienst des Belgischen Roten Kreuzes, **2022**, abgerufen am 24.02.2022  
<https://www.donneurdesang.be/de/uber-das-blut-mehr-erfahren/die-geschichte-des-blutes>
- [53] Homepage PharmaWiki GmbH, **2022**  
<https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=PharmaWiki>

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungen



**Abb. 7.1:** Funktionseinheiten und Aufbau des menschlichen Herzens. Die Pfeilrichtung kennzeichnet die Pumprichtung des Blutes. Die farblichen Kennzeichnungen sind nicht standardisiert. [\[8,52\]](#)

## 7.2 Definitionen

- Hämatokrit:** Der Hämatokrit (Hk) ist der Anteil der zellulären Bestandteile am Blutvolumen. Er wird in Prozent angegeben.<sup>[3]</sup>  
Da Erythrozyten physiologisch 95-99% des Blutvolumens ausmachen, entspricht der Hämatokritwert ungefähr dem Anteil des Zellvolumens der Erythrozyten am Blutvolumen.
- Globuläre Proteine:** Globuläre Proteine sind Proteine, welche eine mehr oder weniger kugelförmige Tertiär- oder Quartärstruktur aufweisen. Zur Wasserlöslichkeit sind die unpolaren Seitenketten ins Molekülinnere gerichtet, während die polaren Seitenketten nach außen gerichtet sind.  
Als Synonym wird der Begriff „Sphäroproteine“ verwendet.
- Panzytopenie:** Die Panzytopenie ist eine spezielle Form der aplastischen Anämie, bei der die pluripotente Stammzelle, aus der sich alle anderen Zelllinien entwickeln, geschädigt ist. Es kommt zu einer Verminderung und Reifungsstörung von Erythrozyten, Granulozyten/Monozyten und Thrombozyten.
- Aplastische Anämie:** Eine aplastische Anämie ist eine Störung der Knochenmarkfunktion (Knochenmarkinsuffizienz), die mit einer Hypozellularität des Knochenmarks (< 25%) und einer verminderten Bildung aller Blutzellreihen einhergeht.

## 7.3 Tabellen

Tab. 7.1: Zusammensetzung des Blutes<sup>[14]</sup>

Blutbestandteile (in %)	Subkomponenten des Blutes (in %)	Typ (ggf.) (in %)	Ort der Produktion	Hauptaufgaben
Plasma 43 - 63%	Wasser 92%	Flüssigkeit	durch Darmtrakt resorbiert oder bei Stoffwechsel produziert	Transportmedium
	Plasma- proteine 7%	Albumin 54 - 60%	Leber	hält die osmotische Konzentration aufrecht, transportiert Lipidmoleküle
		Globuline 35 - 38%	Alpha-Globuline – Leber	Transport, halten die osmotische Konzentration aufrecht
			Beta-Globuline – Leber	Transport, halten die osmotische Konzentration aufrecht
			Gamma-Globuline (Immunoglobuline) – Plasmazellen	Immunantwort
	Fibrinogen 4 - 7%	Leber	Blutgerinnung während der Blutstillung	
	Regulatorische Proteine < 1%	Hormone und Enzyme	verschiedene Orte	reguliert verschiedene Körperfunktionen
Andere gelöste Stoffe 1%	Nährstoffe, Gase und Abfälle	durch Darmtrakt resorbiert, Austausch in die Atemwege oder von Zellen produziert	verschiedene Aufgaben	
Formelemente 37 - 54%	Erythrozyten 99%	Erythrozyten	rotes Knochenmark	transportieren Gase, vorrangig Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid
	Leukozyten < 1%	granuläre Leukozyten: Neutrophile, Eosinophile und Basophile	rotes Knochenmark	unspezifische Immunität
		agranuläre Leukozyten: Lymphozyten	Lymphozyten: Knochenmark und lymphatisches Gewebe	Lymphozyten: Spezifische Immunität
		Monozyten	rotes Knochenmark	unspezifische Immunität
Blutplättchen < 1%	n. a.	Megakaryozyten: rotes Knochenmark	Blutstillung	

Tab. 7.2: Funktion der Blutzellen<sup>[14]</sup>

Formelement	Hauptsubtypen	Anzahl pro 10 <sup>6</sup> L und Bedeutung	Aussehen	Zusammenfassung der Funktionen	Sonstiges
Erythrozyten (rote Blutzellen)		4,4 - 6,0 Millionen	abgeflachte bikonkave Scheiben; kein Kern; helle rote Farbe	Sauerstoff- und Kohlendioxidtransport zwischen Gewebe und Lunge	Lebensdauer: 100 - 120 Tage
Leukozyten (weiße Blutzellen)		5000 - 10000	dunkel gefärbter Kern	Abwehrfunktionen	verlassen die Kapillaren und bewegen sich ins Gewebe, Lebensdauer: ein paar Stunden oder Tage
	Granulozyten	1800 - 9950	reichlich Granula im Zytoplasma; normalerweise gelappter Kern	unspezifische Krankheitsresistenz	klassifiziert nach membran-gebundenen Granulaten im Zytoplasma
		Neutrophile 1800 - 7300	Anzahl der Kernlappen erhöht sich mit dem Alter	Phagozytose; besonders wirksam gegen Bakterien, setzen zytotox. Stoffe frei	häufigster Leukozyt, Lebensdauer: Minuten bis Tage
		Eosinophile bis 700	Kern allgemein zweilappig; helle, rot-orangene Granula	phagozytische Zellen; besonders wirksam mit Antigen-Antikörper Komplex; setzen Antihistamine frei; fördern Allergien und parasitäre Infektionen	Lebensdauer: Minuten bis Tage
		Basophile bis 150	Kern zweilappig	fördern Entzündungen	seltener Leukozyt, Lebensdauer: unbekannt
	Lymphozyten	1500 - 4000	Kugelzellen mit einem einzelnen oft großen Kern; dunkle Flecken; erscheinen als große (natürliche Killerzellen) und kleine (B und T-Zellen) Variante	primäre spezifische (adaptive) Immunität; T-Zellen greifen direkt andere Zellen an (Zellimmunität); B-Zellen setzen Antikörper frei (humorale Immunität); natürliche Killerzellen ähneln den T-Zellen, sind aber unspezifisch	Initialzellen entstammen dem Knochenmark, Sekundärproduktion läuft im lymphatischen Gewebe ab; mehrere Subtypen; Gedächtniszellen bilden sich nach Kontakt mit einem Krankheitserreger und sorgen für eine schnellere Reaktion; Lebensdauer: viele Jahre
	Monozyten	200 - 950	größter Leukozyt mit eingebuchtetem oder hufeisenförmigem Kern	Phagozyten, verschlingen Krankheitserreger oder abgenutzte Zellen; dienen auch als Antigen-präsentierende Zellen für die anderen Komponenten	im roten Knochenmark produziert; nach Verlassen des Kreislaufs als Makrophagen bezeichnet



Formelement	Hauptsubtypen	Anzahl pro 10 <sup>-6</sup> L und Bedeutung	Aussehen	Zusammenfassung der Funktionen	Sonstiges
				des Immunsystems	
<b>Blutplättchen</b>		150.000 - 500.000	Zellfragmente, die von Plasmamembran umgeben sind und Granula enthalten	Blutstillung und Freisetzung von Wachstumsfaktoren zur Reparatur und Heilung von Gewebe	Im roten Knochenmark aus Megakaryozyten gebildet, die Blutplättchen in den Kreislauf abgeben

## 7.4 Wirkstoffverlinkungen

In diesem Abschnitt finden Sie Hyperlinks zu den in diesem Dokument aufgeführten Wirkstoffen und Medikamenten. Da es sich hier um externe Verknüpfungen ([www.pharmawiki.ch](http://www.pharmawiki.ch)) handelt, kann inhaltliche Korrektheit und Aktualität nicht garantiert werden.[53]

- [Acetylsalicylsäure](#)
- [Carbimazol](#)
- [Celecoxib](#)
- [Cephalosporine/Cephalothin](#)
- [Chloramphenicol](#)
- [Chlorpromazin](#)
- [Cisplatin](#)
- [Clopidogrel](#)
- [Clozapin](#)
- [Daunorubicin](#)
- [Dextran](#)
- [Dimercaptopropansulfonsäure](#)
- [Doxorubicin](#)
- [Eptifibatid](#)
- [Ethylendiamintetraessigsäure](#)
- [Ibuprofen](#)
- [L-Dopa/Levodopa](#)
- [Lidocain](#)
- [Mefenaminsäure](#)
- [Melphalan](#)
- [Metamizol](#)
- [Methotrexat](#)
- [Metronidazol](#)
- [Nitroprussid](#)
- [Penicillin](#)
- [Phenylbutazon](#)
- [Primaquin](#)
- [Procain](#)
- [Pyrimethamin](#)
- [Sulfonamide](#)
- [Tetracain](#)
- [Theophyllin](#)
- [Thiamazol](#)
- [Ticlopidin](#)