

Institut für Pharmazeutische Chemie,
Marbacher Weg 6, 35037 Marburg



Pharmazie für Juristen

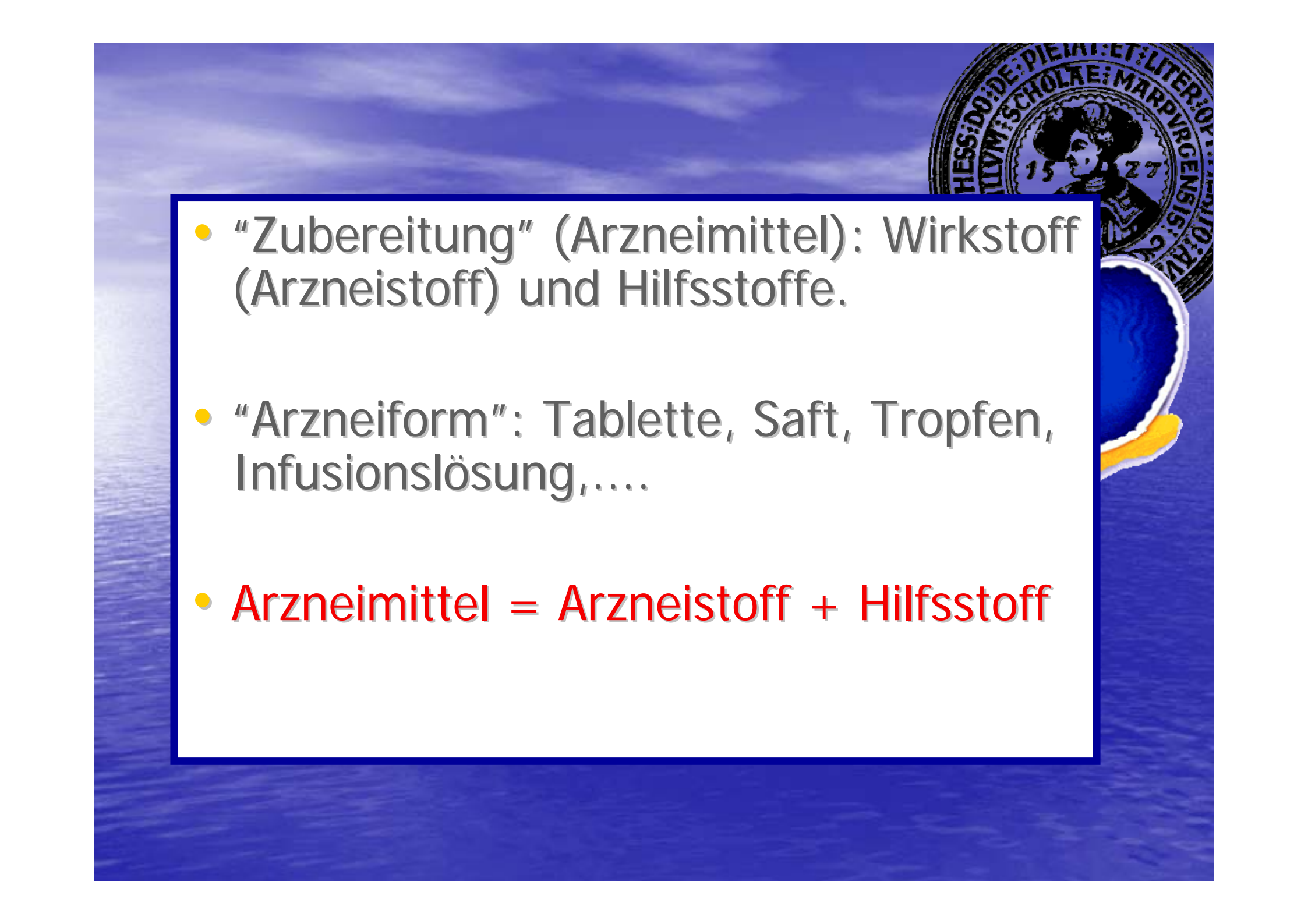
Eine Einführung in die
Wissenschaft vom Pharmakon

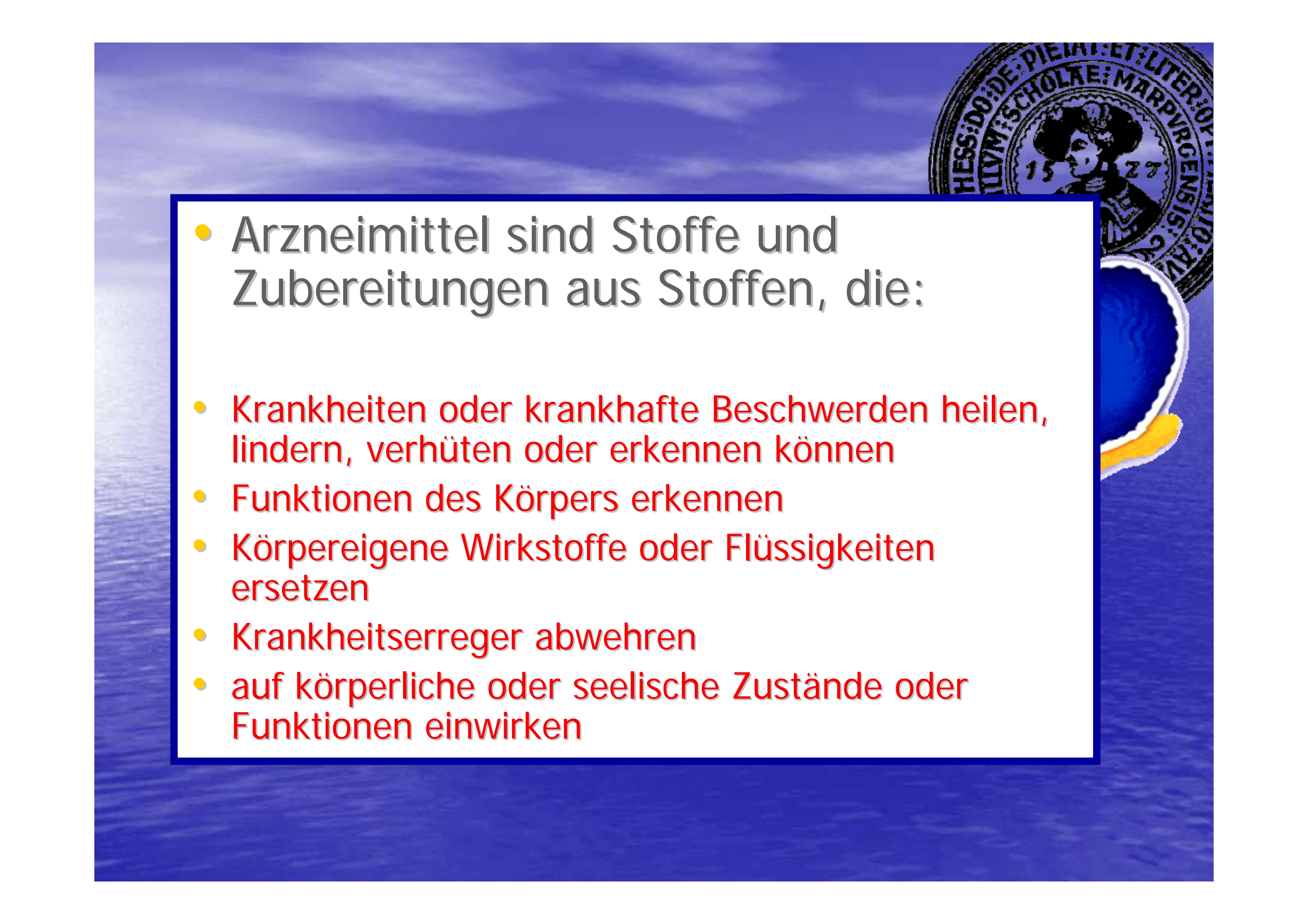
Michael Keusgen





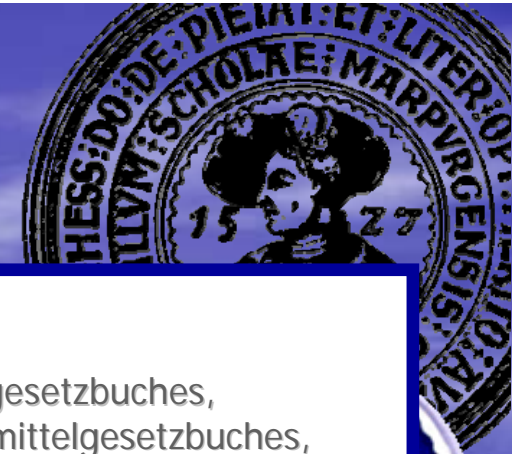
Entwicklung von Arzneistoffen:

Ägypter:	Rizinusöl, Opium, Zäpfchen, Pillen
Griechen: Griechen/Römer:	200 verschiedene Arzneipflanzen (Hippokrates) Unterscheidung von Wirkstoff und Heilpflanze; Konzentrierung des Wirkstoffes durch Extraktion
Mittelalter:	Arabische Heilformen kommen nach Europa: Alkohol, Sirup, Sennesblätter. Trennung von Arzt und Apotheker im 13. Jahrhundert
Paracelsus:	(1493-1541): Erkannte die chemische Natur der Stoffwechselfvorgänge. "Alle Dinge sind Gift - allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist.
Jahrhundertwende: (19./20. Jhd.)	Industrielle Herstellung von Medikamenten. Ent- wicklung von chemisch definierten Wirkstoffen
Ab ca. 1940:	Bitechnologische Herstellung von Arzneistoffen

- 
- “Zubereitung” (Arzneimittel): Wirkstoff (Arzneistoff) und Hilfsstoffe.
 - “Arzneiform”: Tablette, Saft, Tropfen, Infusionslösung,....
 - **Arzneimittel = Arzneistoff + Hilfsstoff**

- 
- Arzneimittel sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die:
 - Krankheiten oder krankhafte Beschwerden heilen, lindern, verhüten oder erkennen können
 - Funktionen des Körpers erkennen
 - Körpereigene Wirkstoffe oder Flüssigkeiten ersetzen
 - Krankheitserreger abwehren
 - auf körperliche oder seelische Zustände oder Funktionen einwirken

- 
- 
- Aktueller AMG-Gesetzestext (§2):
 - (1) Arzneimittel sind **Stoffe** oder **Zubereitungen** aus Stoffen,
 1. die zur Anwendung im oder am **menschlichen** oder **tierischen Körper** bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur **Heilung** oder **Linderung** oder zur **Verhütung** menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder
 2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder
 - a) die **physiologischen Funktionen** durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung **wiederherzustellen, zu korrigieren** oder **zu beeinflussen** oder
 - b) eine **medizinische Diagnose** zu erstellen.



- Aktueller AMG-Gesetzestext (§2):

(3) **Arzneimittel sind nicht**

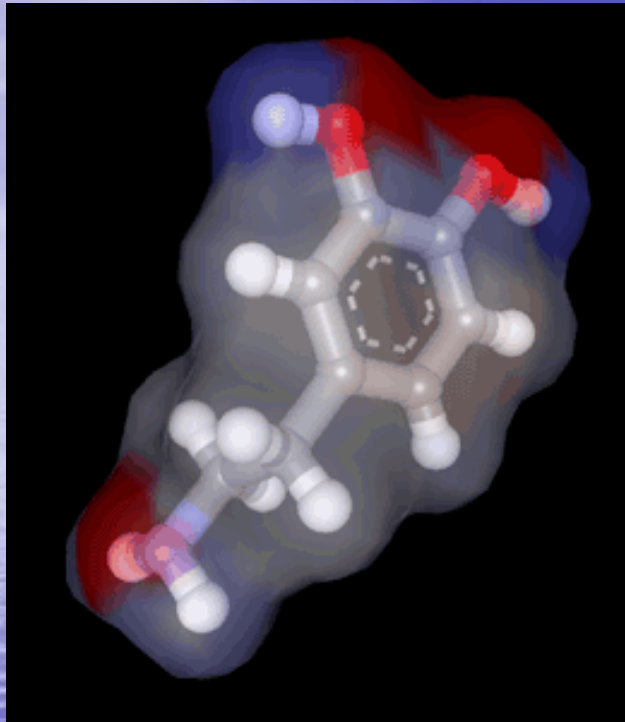
1. **Lebensmittel** im Sinne des § 2 Abs. 2 des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches,
 2. **kosmetische Mittel** im Sinne des § 2 Abs. 5 des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches,
 3. **Tabakerzeugnisse** im Sinne des § 3 des Vorläufigen Tabakgesetzes,
 4. Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die ausschließlich dazu bestimmt sind, äußerlich am Tier zur **Reinigung oder Pflege oder zur Beeinflussung des Aussehens oder des Körpergeruchs** angewendet zu werden, soweit ihnen keine Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen zugesetzt sind, die vom Verkehr außerhalb der Apotheke ausgeschlossen sind,
 5. **Biozid-Produkte** nach § 3b des Chemikaliengesetzes,
 6. **Futtermittel** im Sinne des § 3 Nr. 11 bis 15 des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches,
 7. **Medizinprodukte** und Zubehör für Medizinprodukte im Sinne des § 3 des Medizinproduktegesetzes, es sei denn, es handelt sich um Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 Nr. 2,
 8. **Organe** im Sinne des § 1a Nr. 1 des Transplantationsgesetzes, wenn sie zur Übertragung auf menschliche Empfänger bestimmt sind.
- (3a) Arzneimittel sind auch Erzeugnisse, die Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen sind oder enthalten, die unter Berücksichtigung aller Eigenschaften des Erzeugnisses unter eine Begriffsbestimmung des Absatzes 1 fallen und zugleich unter die Begriffsbestimmung eines Erzeugnisses nach Absatz 3 fallen können.
- (4) **Solange ein Mittel nach diesem Gesetz als Arzneimittel zugelassen oder registriert oder durch Rechtsverordnung von der Zulassung oder Registrierung freigestellt ist, gilt es als Arzneimittel. Hat die zuständige Bundesoberbehörde die Zulassung oder Registrierung eines Mittels mit der Begründung abgelehnt, dass es sich um kein Arzneimittel handelt, so gilt es nicht als Arzneimittel.**

Übersicht über die Stoffgebiete

The seal of the University of Marburg is visible in the top right corner. It features a central figure, likely a saint or scholar, surrounded by Latin text: "SIGILLUM UNIVERSITATIS MARBURGENSIS" and "SICUT ERAT SCHOLAE MARBURGENSIS".

- Pharmazeutische/Medizinische Chemie
- Pharmazeutische Biologie
- Pharmazeutische Technologie/Biopharmazie
- Pharmakologie/Toxikologie (Randgebiet Medizin)
- Klinische Pharmazie
- **Geschichte der Pharmazie**
- Praxis und spezielle Rechtsgebiete

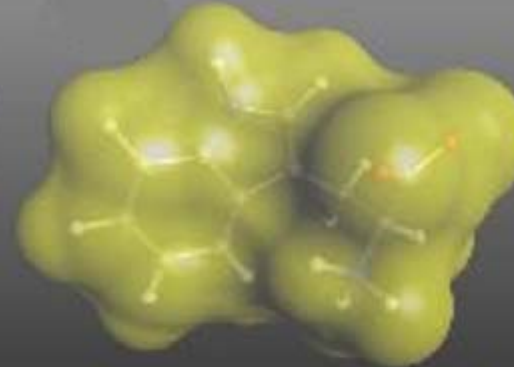
Moleküle und Moleküloberflächen



Ball-Stäbchen-Modell von Dopamin mit transparenter van der Waals-Oberfläche

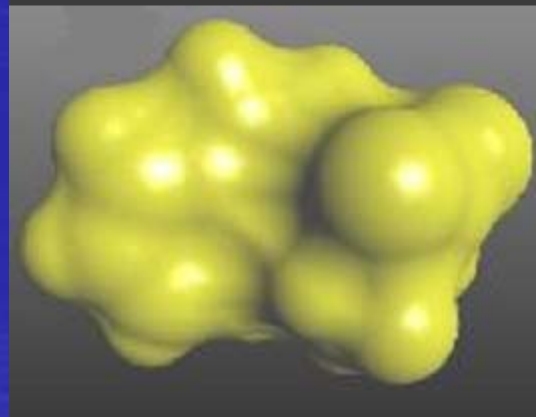


gepunktet



Connolly-Oberfläche von (S)-Tryptophan

transparent

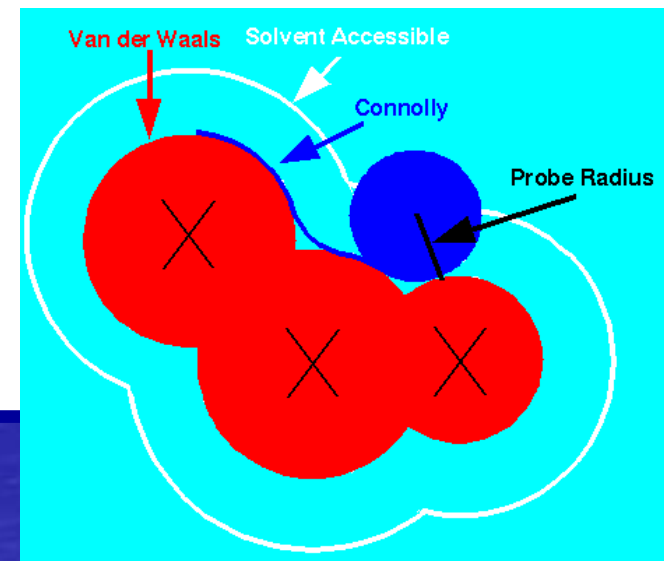


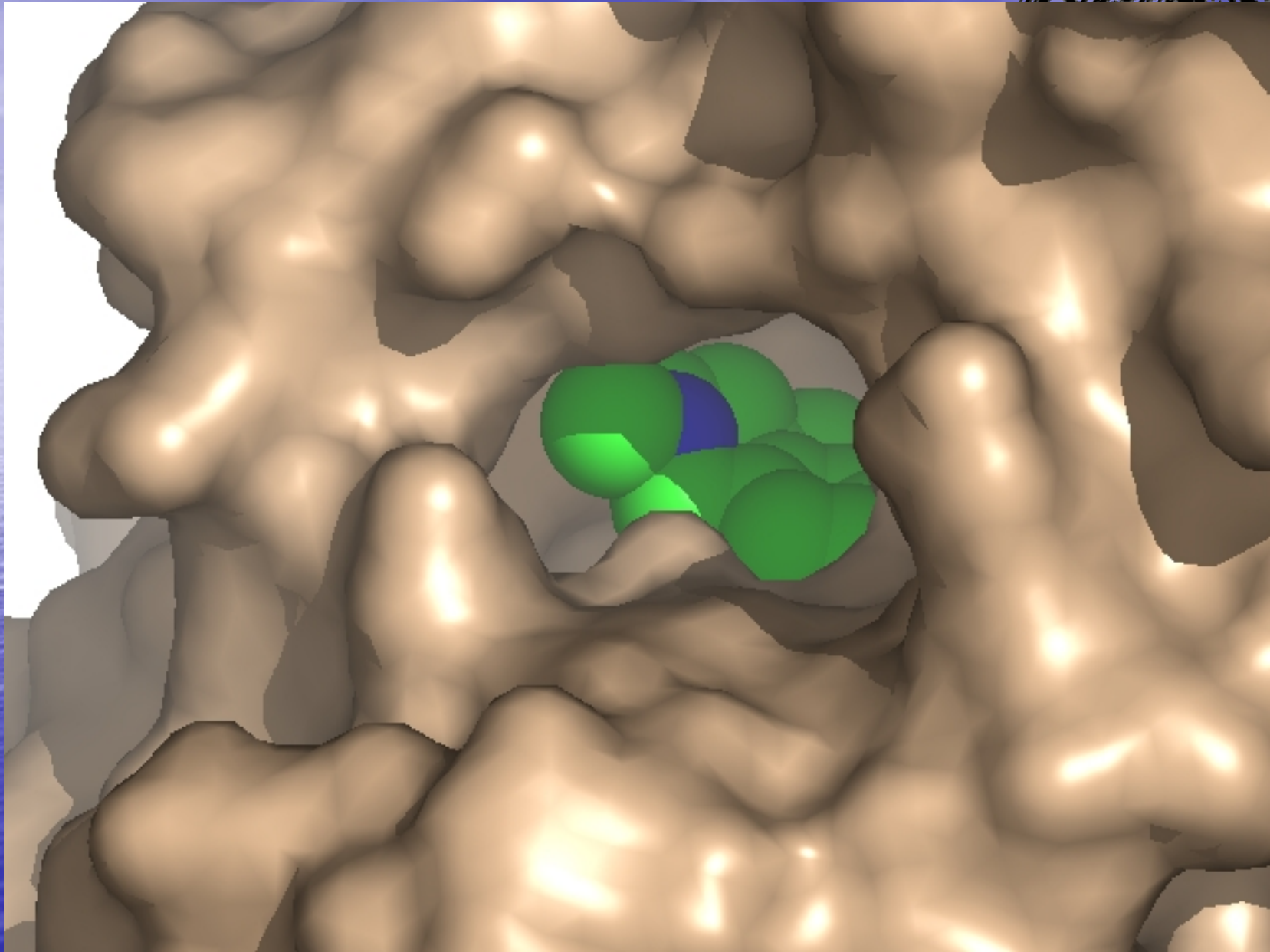
opak



Moleküle und Moleküloberflächen

- Van-der-Waals-Oberfläche: Wird durch die van der Waals-Radien der beteiligten Atome definiert
- Lösungsmittelzugängliche Oberfläche (solvent accessible surface)







Die Wirkung

Arzneimittel-Gruppen



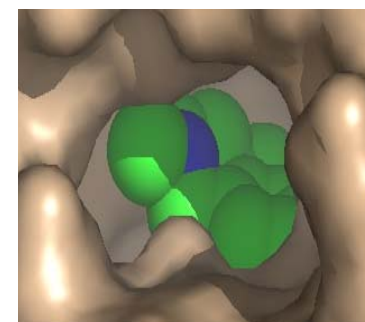
- Arzneimittel mit chem. definierten Wirkstoffen
- Impfstoffe und Seren
- Phytopharmaka (Stoffmischungen)
- Traditionelle Arzneimittel
- Alternative Therapierichtungen (**Homöopathie**, Anthroposophische Therapieformen, Bach-Blüten-Therapie, Schüssler-Salze)
- Traditionelle Arzneimittel anderer Kulturkreise (Ayurveda, TCM, etc. → **Nur eingeschränkt verkehrsfähig!**)

Schlüssel und Schloss



Hier übt offenbar der geometrische Bau auf das Spiel der chemischen Affinitäten einen so großen Einfluss, dass mir der Vergleich der beiden in Wirkung tretenden Moleküle mit Schlüssel und Schloss erlaubt zu sein schien.

(Emil Fischer)

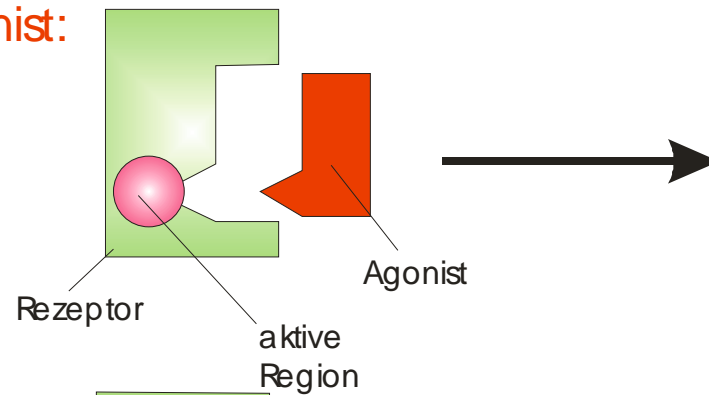


Schlüssel und Schloss



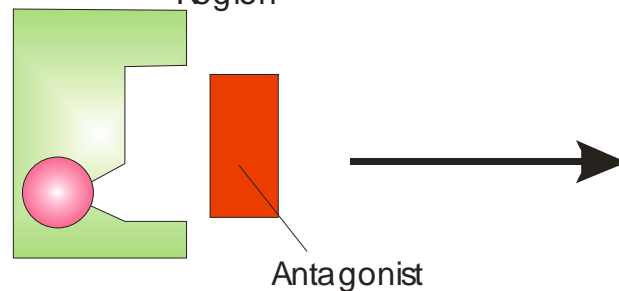
Bindung an Rezeptoren: **Schlüssel-Schloss-Prinzip**.
Schlüssel: Wirkstoff **Schloss: Rezeptor**
"Intrinsic activity": Biologischer Effekt

Agonist:



Über aktive Rezeptor-Region
kommt es zur Wirkung
"Intrinsic activity"

Antagonist:

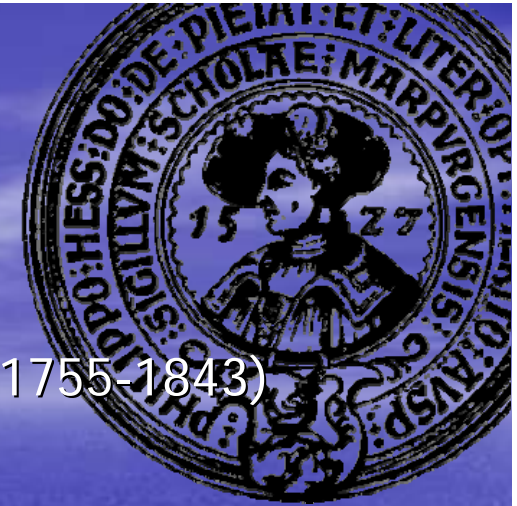


Rezeptor wird blockiert;
keine Intrinsic activity



Agonisten und Antagonisten können sich am Rezeptor
verdrängen!

Homöopathie



Begründer:

Samuel Hahnemann, dt. Arzt (1755-1843)

Dogmen:

Simile-Prinzip: „*similia similibus curentur*“
(Ähnliches soll mit Ähnlichem behandelt werden)

1790 nach Selbstversuch mit Chinarinde formuliert

Potenzierung durch Verdünnung:

Zusatz von verdünntem Ethanol (und vorgeschriebenes Schütteln) oder intensives Verreiben mit Milchzucker → Zunahme der Wirkung bei gleichzeitiger Verminderung der Wirkstoffkonzentration durch "Übertragung geistiger Energien"

Weder für das Simile-Prinzip noch für die Potenzierung gibt es derzeit eine schlüssige naturwissenschaftliche Erklärung



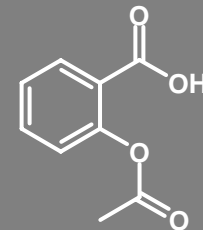
Die Chemie

Vom Atom zum Arzneistoff

Teilchen und Stoffmenge



- ca. $6 \cdot 10^{23}$ (600.000.000.000.000.000.000.000; 0,6 Quadrillionen)
- Entspricht der Anzahl Kochsalz-Moleküle in 58,44 g NaCl (1 Mol)
- Entspricht der Anzahl Acetylsalicylsäure-Moleküle in 180,1617 g ASS (1 Mol);
500 mg sind 0,00278 mol, also
1.665.170.788.241.896.030.066
Moleküle ASS (1,67 Trilliarden)



$M_r = 180.16$

Exakte Masse = 180.0423

Summenformel = $C_9H_8O_4$

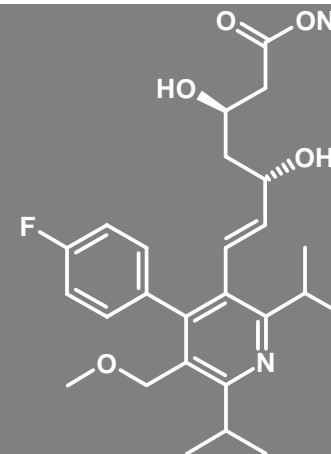
C 60.00% H 4.48% O 35.52%

Teilchen und Stoffmenge



- ca. $6 \cdot 10^{23}$
- Entspricht der Anzahl Cerivastatin-Moleküle in 459,56 g Cerivastatin (1 Mol); 0,3 mg davon sind also 391.678.997.301.766.907 Moleküle (0,39 Trillionen)

1 Mol ist die Stoffmenge, die aus so vielen Teilchen besteht wie 0,012 kg des Kohlenstoff-Isotops ^{12}C .



$M_r = 459.56$
Exakte Masse = 459.2421
Summenformel = $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FNO}_5$
C 67.95% H 7.46% F 4.13% N 3.05% O 17.41%

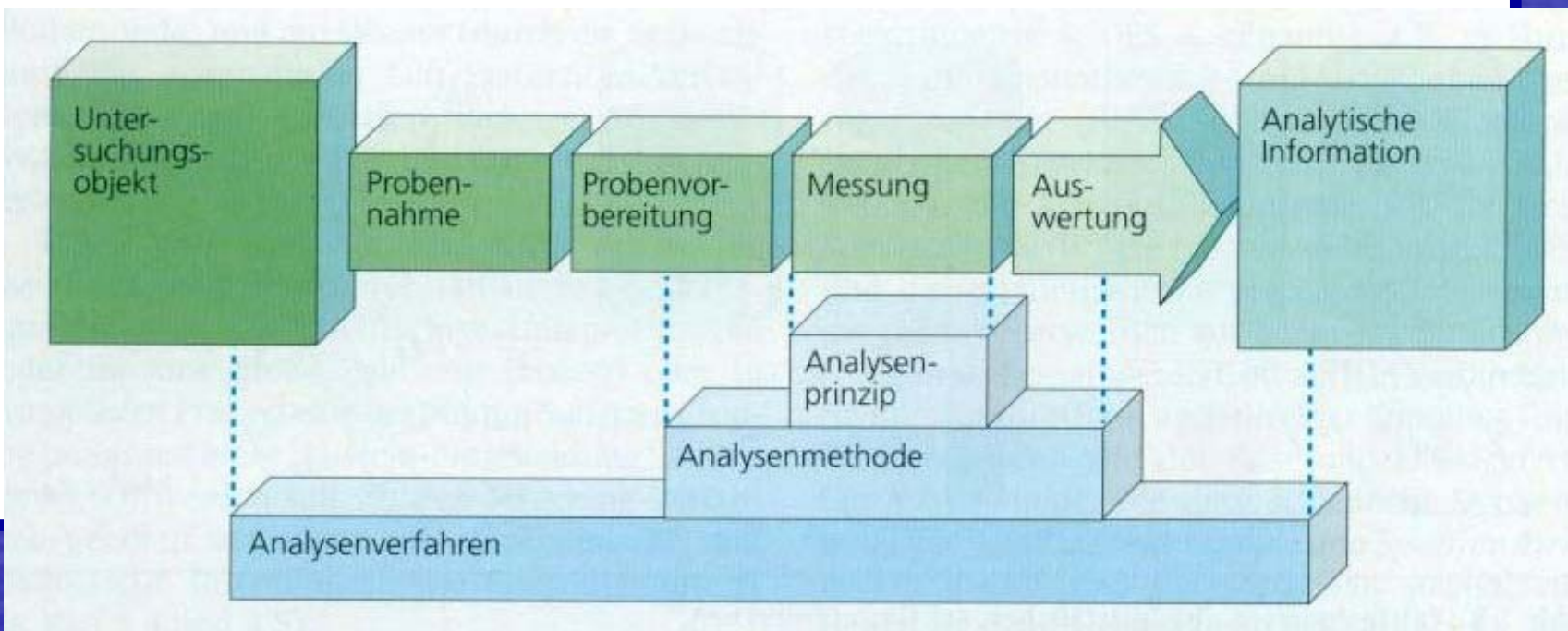
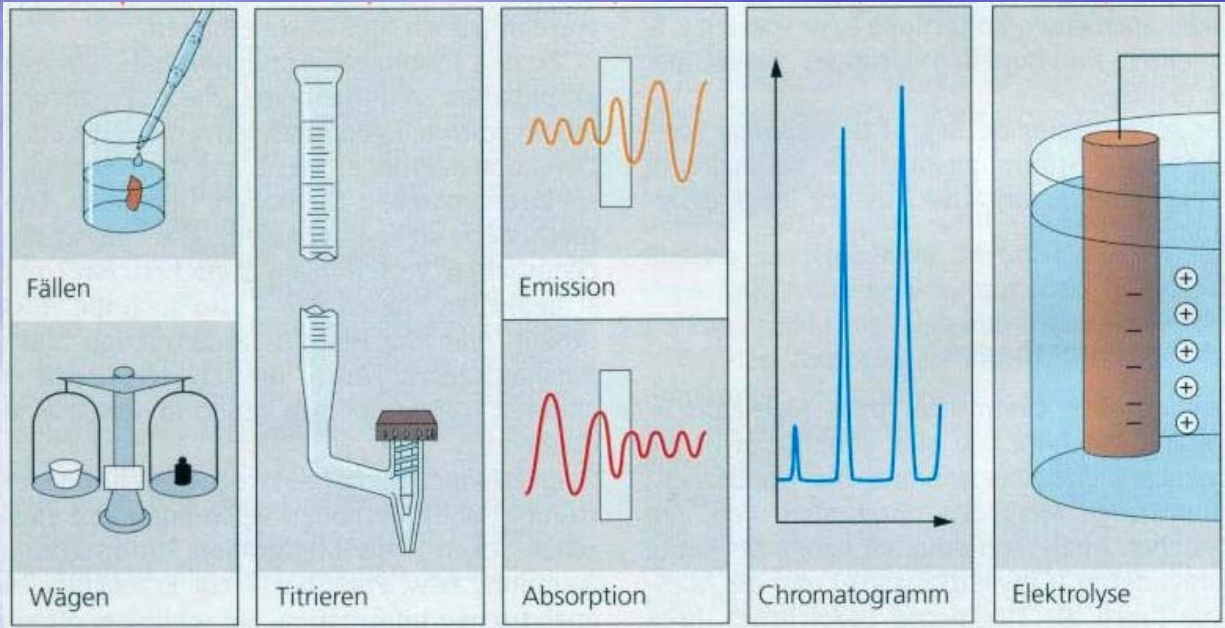


Arzneistoffe Qualität und Sicherheit

Pharmazeutische Analytik



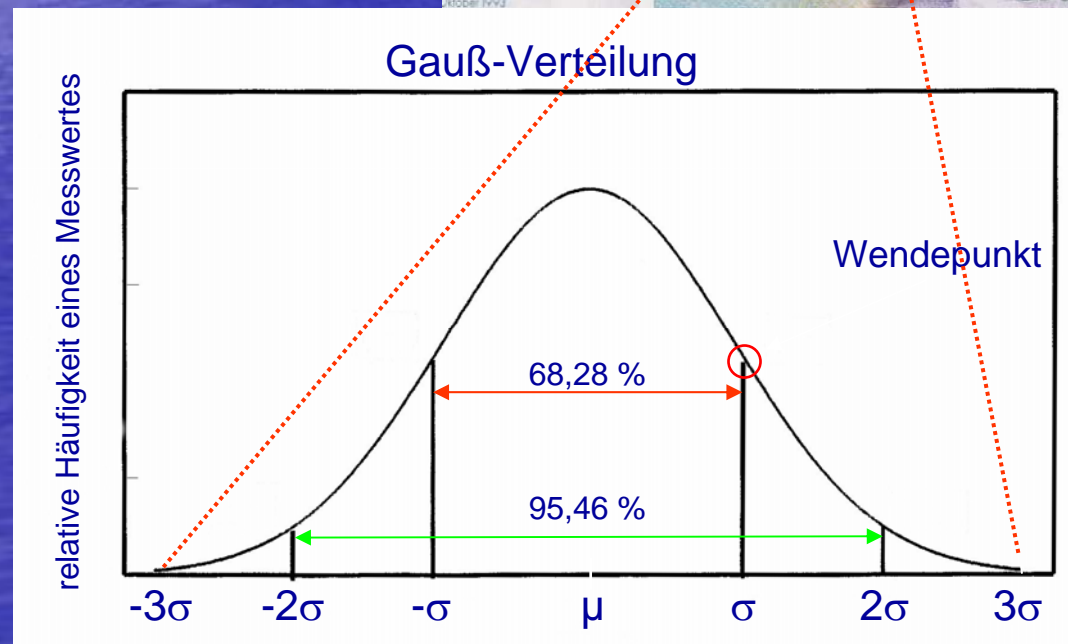
- Auftrennung und Isolierung von Wirk- und Hilfsstoffen sowie deren Untersuchung hinsichtlich Identität, Reinheit, Gehalt
- Qualitative und quantitative Verfahren zur Analyse von Arzneistoffen, Hilfsstoffen und Schadstoffen einschließlich der Arzneibuch-Methoden
- Strukturaufklärung oder Identifizierung



Statistik und Fehler

Carl Friedrich Gauß

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\cdot\pi}} \cdot e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma}}$$



Nachweisgrenze und anderes



- **Präzision:** Die Präzision ist ein Maß für den Grad der Reproduzierbarkeit der Analyseergebnisse (zufälliger Fehler)
- **Richtigkeit:** Die Richtigkeit gibt die Abweichung des Mittelwertes der Bestimmungen vom wahren Wert an (Systematischer Fehler)
- **Nachweisgrenze** (für qualitative Analysen): Die Nachweisgrenze gibt die niedrigste Masse oder Konzentration einer Substanz an, die mit dem Verfahren noch zuverlässig nachgewiesen werden kann. Sie kann durch das Signal-Rausch/Verhältnis definiert werden.
- **Bestimmungsgrenze** (für quantitative Analysen): Die Bestimmungsgrenze gibt die niedrigste Masse oder Konzentration an, die mit dem Analysenverfahren noch mit akzeptabler Präzision und Richtigkeit bestimmt werden kann. Sie liegt meistens bei dem 2 -3fachen Wert der Nachweisgrenze
- **Empfindlichkeit:** Die Empfindlichkeit beschreibt, wie stark ein Messergebnis auf Konzentrationsveränderungen reagiert. Bei Linearität entspricht sie der Steigung der Kalibriergeraden



Arzneistoffe, Wirkstoffe,
Arzneimittel, Medikament

- Arzneiformen zerfallen im Magen und setzen den Wirkstoff frei.
- Die Magen und Darmwand wird überwunden, der Wirkstoff gelangt in die Blutbahn
- Der Transport durch den Körper führt zunächst über die Leber. Der Wirkstoff wird verteilt und gelangt unter anderem auch an seinen Wirkort.



Arzneiformen



Tabletten, Suppositorien, Salben,
Säfte, Dragees, Tropfen,
Blutpräparate, Seren, Impfstoffe,
Hormone, Insulin,
Harnstoffinfusion, Morphin,
Atropin, Antibiotikum
(Lyophilisat)

Arzneiformen



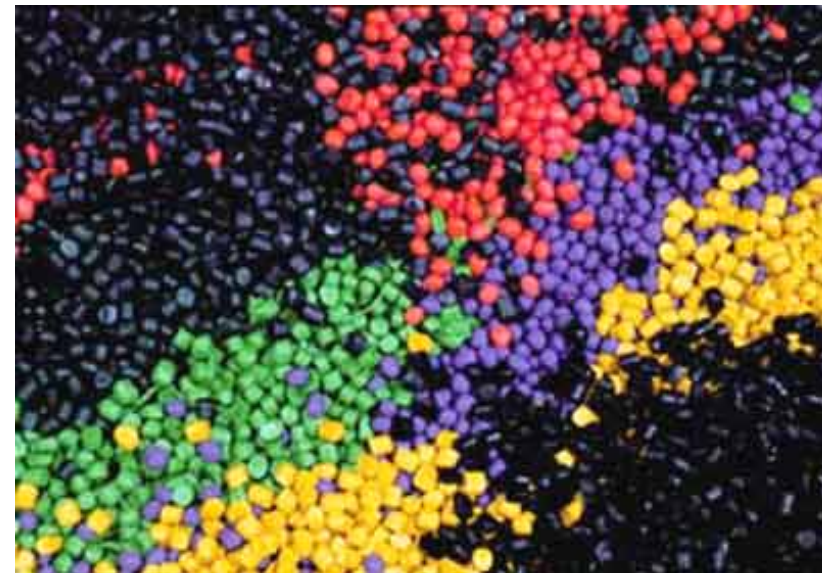
Pulver

Pulver bestehen aus lockeren Haufen von zahllosen, kleinen, trockenen, festen Teilchen



Granulate

Granulate sind kornförmige Anhäufungen aus „zusammengekitteten“ Pulverteilchen und zeigen verschiedene Formen und Größen



Arzneiformen



Tabletten

Tabletten sind aus Pulver und/oder Granulaten mit Hilfe maschinellen Drucks hergestellte, feste Presskörper



Filmtabletten: Schützender Überzug (z.B. Schutz vor Magensäure)

Matrixtablette: Verzögerte Freisetzung („retardierte Freisetzung“)

Dragee: Dicker Zuckerüberzug

Arzneiformen



Kapseln

Kapseln sind feste, einzeldosierte Zubereitungen, die ganz geschluckt werden und aus einer Gelatinehülle bestehen; diese enthält Pulver, Granulate, ölige Flüssigkeiten oder ölige Pasten



Hartgelatinekapsel

Weichgelatinekapsel



Arzneiformen



Salben

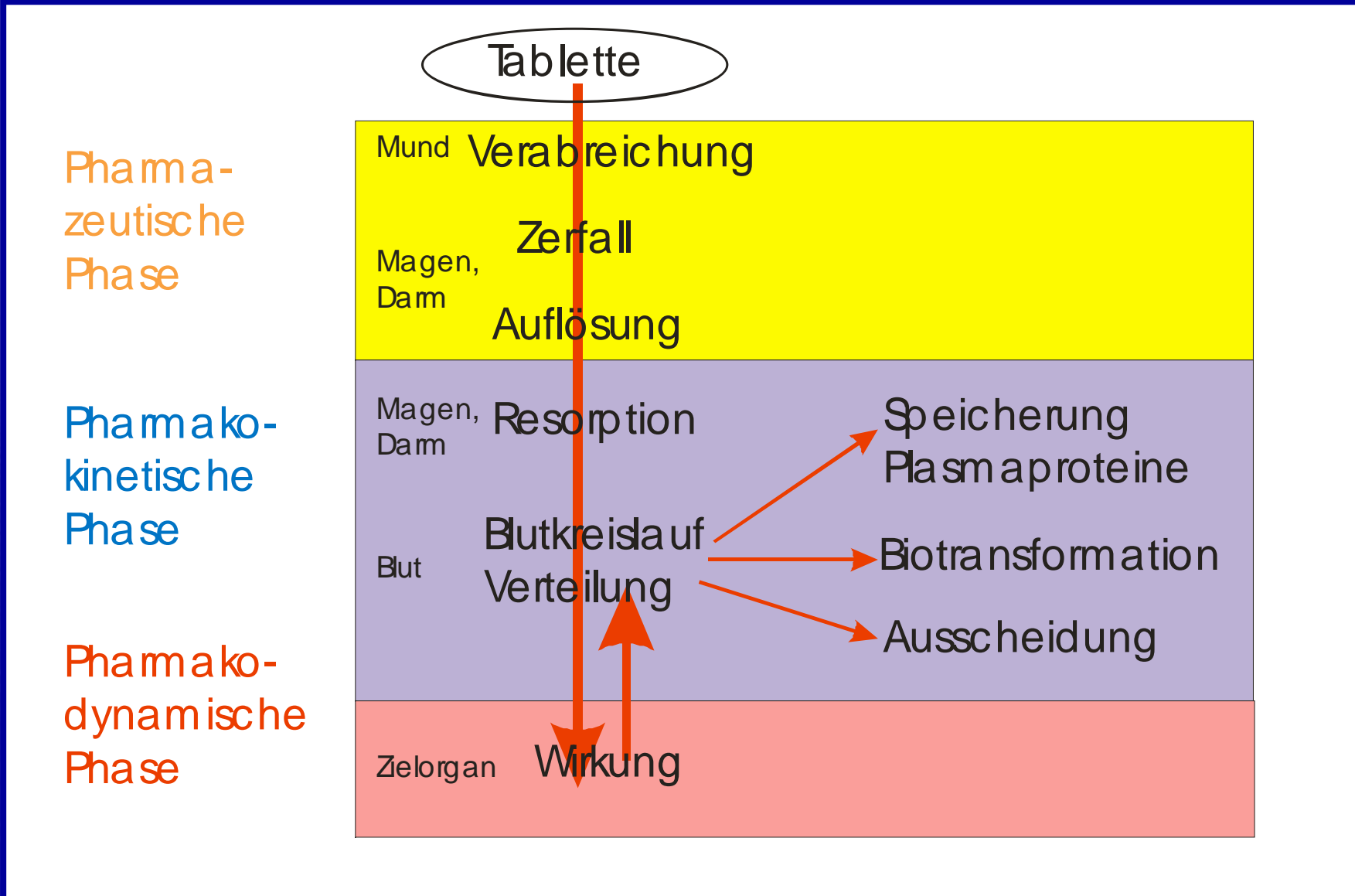
Salben sind halbfeste Arzneiformen, in denen Arzneistoffe gelöst, suspendiert oder emulgiert werden können.

1. **Salben** (im engeren Sinn): Reinfettige Zubereitungen
2. **Cremes**: Salben von weicher Konsistenz mit hohem Wassergehalt. Sind hautfreundlich
3. **Gele**: Enthalten so genannte „Strukturbildner“, in die große Mengen Wasser eingelagert werden können (weiß oder klar)
4. **Pasten**: Suspensionen aus unlöslichen Feststoffen. Bei hohem Wasseranteil auch hohe Verkeimungsgefahr!





Arzneimittel und Wirkung



L - A D M E



Liberation = Freisetzung
Auflösung (Dissolution)

z.B. Tbl., Drg., Lösg., Susp.

Pharmakon an
Absorptionsstelle

Pharmakon
im Körper

Metabolismus

z.B. hepatisch,
renal, pulmonal

Metaboliten

Distribution = Verteilung

z.B. intravaskulär, extravaskulär;
reelle und fiktive Kompartimente

**Absorption = Transport,
Diffusion**

z.B. enteral, parenteral, kutan, sublingual,
pulmonal, rektal

**Exkretion
= Ausscheidung**

z.B. renal, hepatisch,
biliär, pulmonal

Pharmakon
ausgeschieden

Effekt-Konzentrationen



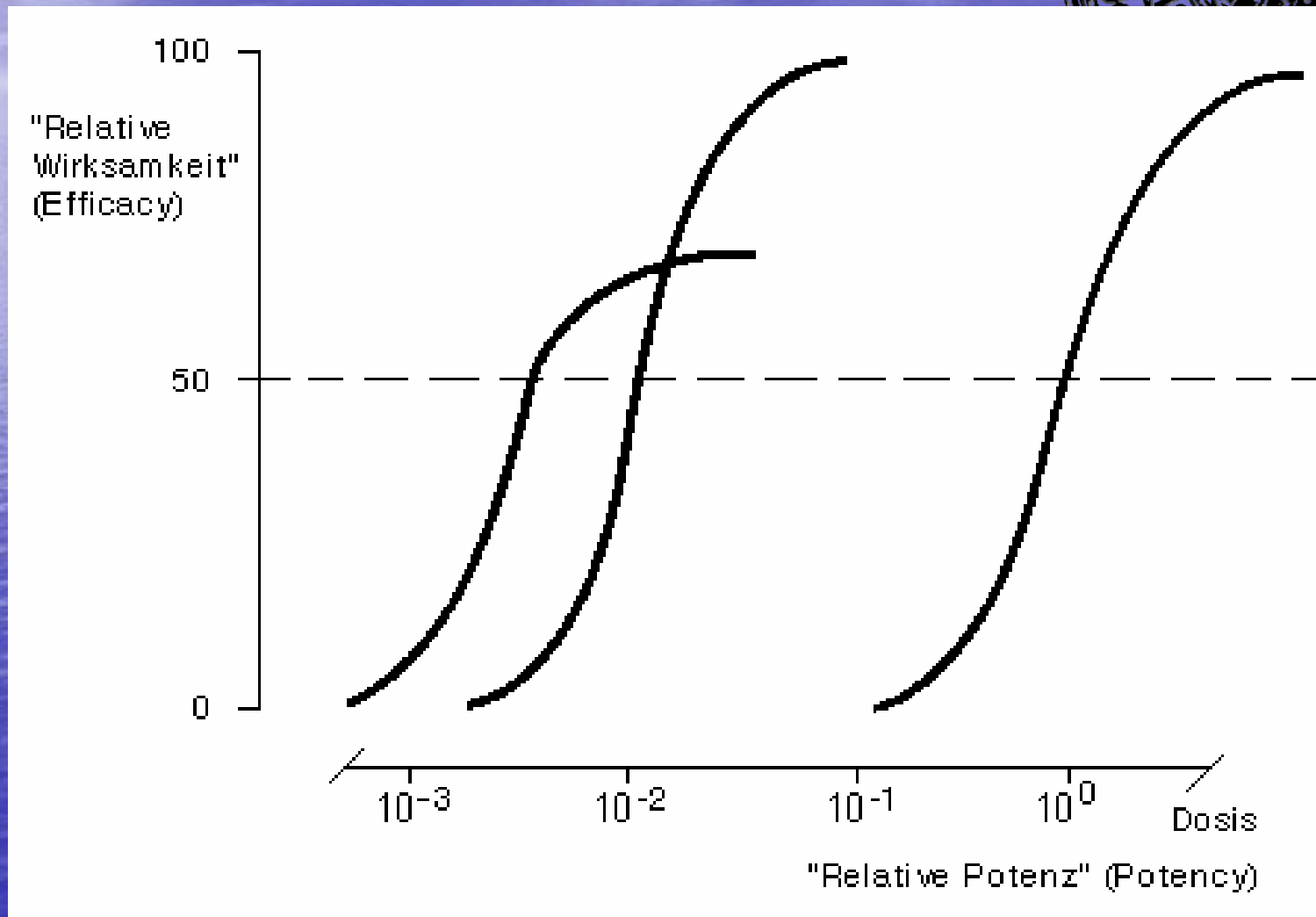
- ED_{50} (**effektive Dosis 50**)
Pharmakologischer Begriff, welcher für ein experimentelles System diejenige Dosis oder Konzentration eines Wirkstoffes definiert, welche in 50% der Versuche einen definierten pharmakologischen Effekt erzeugt
- LD_{50} (**Letaldosis 50**)
Diejenige Dosis eines Wirkstoffes, bei welcher 50% der Versuchstiere sterben

Therapeutischer Index



- Quotient aus LD_{50}/ED_{50}
- Als tierexperimentelle Größe, gibt sie dem Kliniker nur einen indirekten Hinweis auf die Sicherheit eines Arzneimittels
- In der klinischen Pharmakologie wird der **therapeutische Index** der **therapeutischen Breite** gleichgesetzt

Vergleich von Dosiswirkungskurven

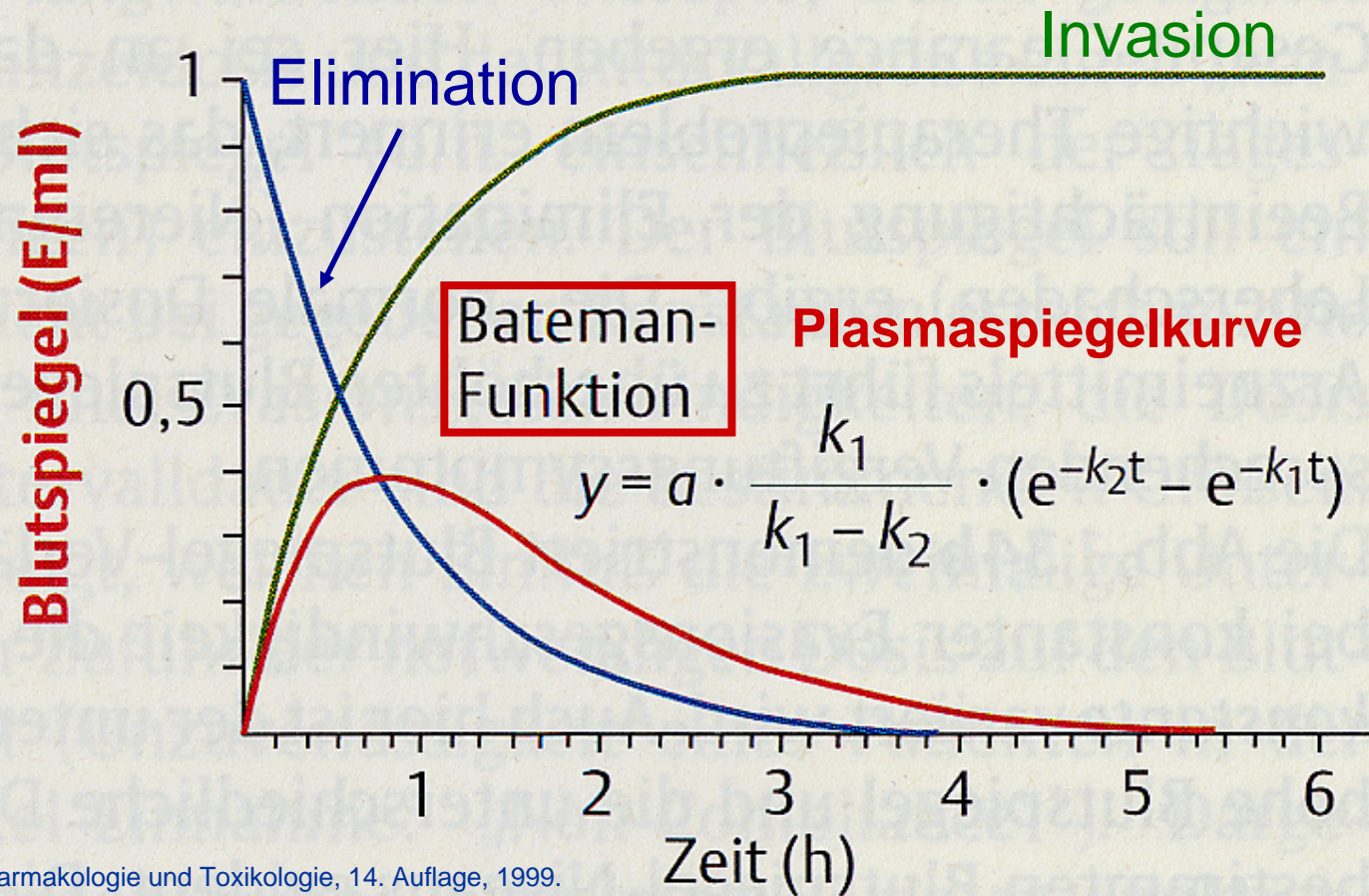
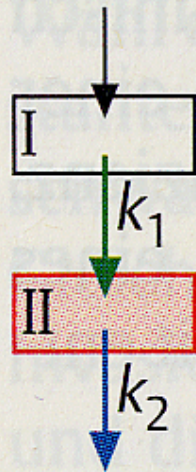


Bioverfügbarkeit



- Die **Bioverfügbarkeit** beschreibt das Ausmaß und die Geschwindigkeit, mit welcher der aktive Bestandteil eines Arzneimittels absorbiert und am Wirkort verfügbar wird

Gabe eines Arzneistoffs *per os*

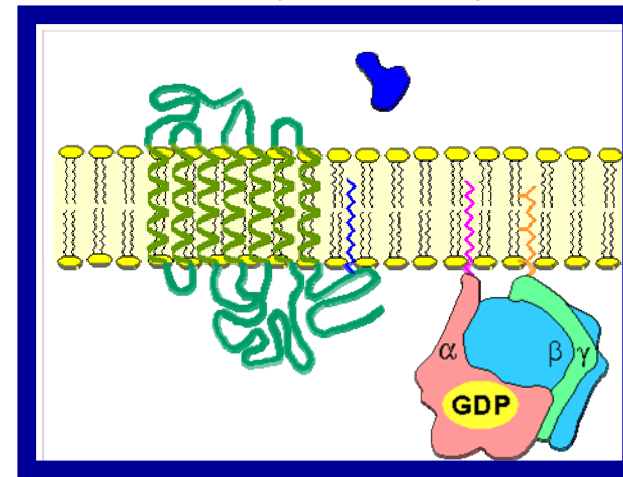


Aus: Lüllmann & Mohr, Pharmakologie und Toxikologie, 14. Auflage, 1999.

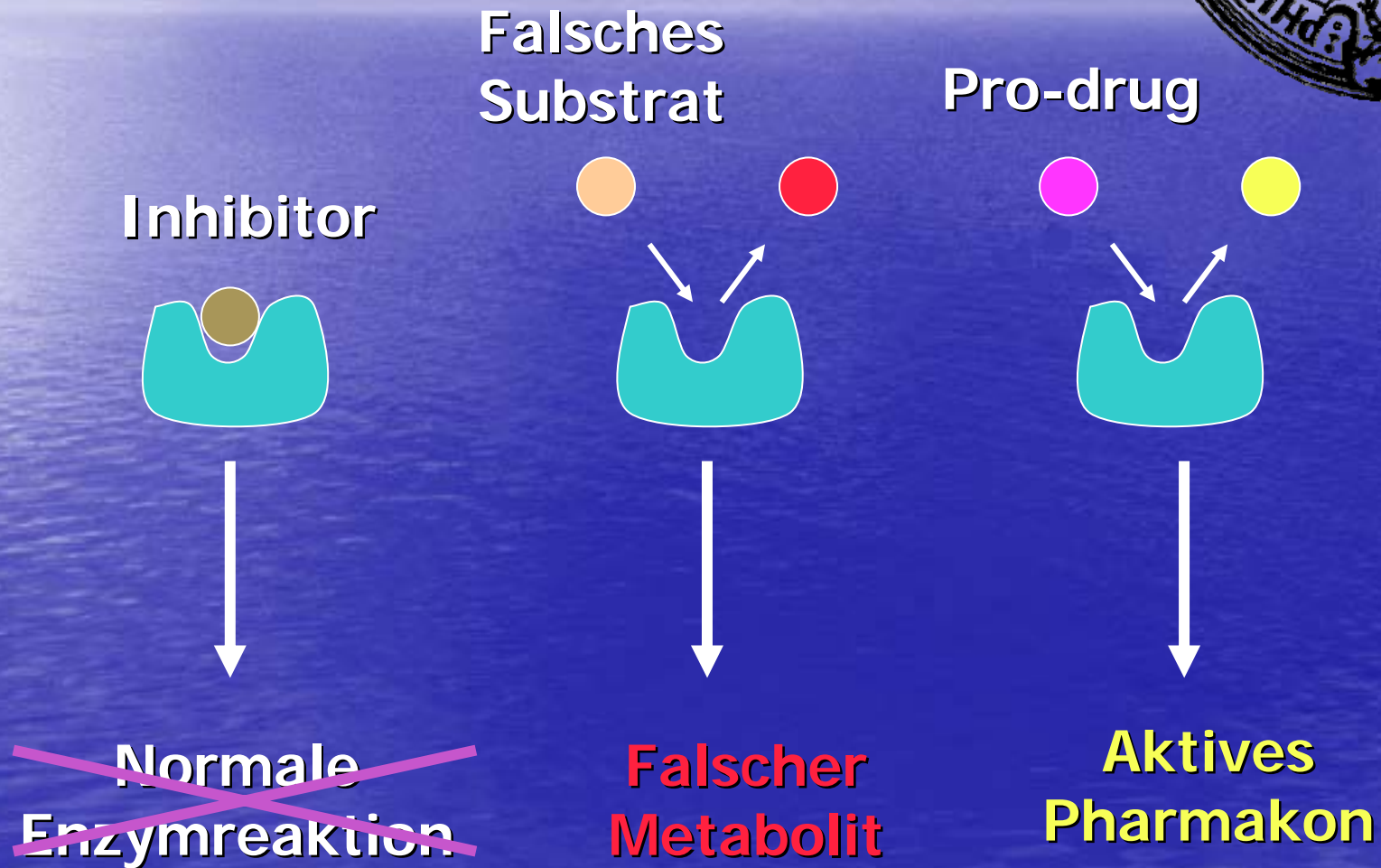
Wirkorte im Körper



- Zielstrukturen sind z. B. molekulare Schalter (**Rezeptoren**), biochemische Katalysatoren (**Enzyme**), die Erbsubstanz (DNA, RNA) oder Transport**pro-teine** der Zellmembran (Carrier).
- Der Zelle wird ein Signal vermittelt, so dass in der Zelle Prozesse in Gang gesetzt oder modifiziert werden.



Enzyme



Rezeptoren



- Proteine, die durch Strukturspezifität, hohe Affinität und Stereoselektivität für endogene und exogene Substanzen (Liganden) charakterisiert sind
- Liganden-gesteuerte Ionenkanäle
- G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs)
- Einfach-membrangängige Rezeptoren
- Intrazelluläre Rezeptoren

Rezeptorliganden

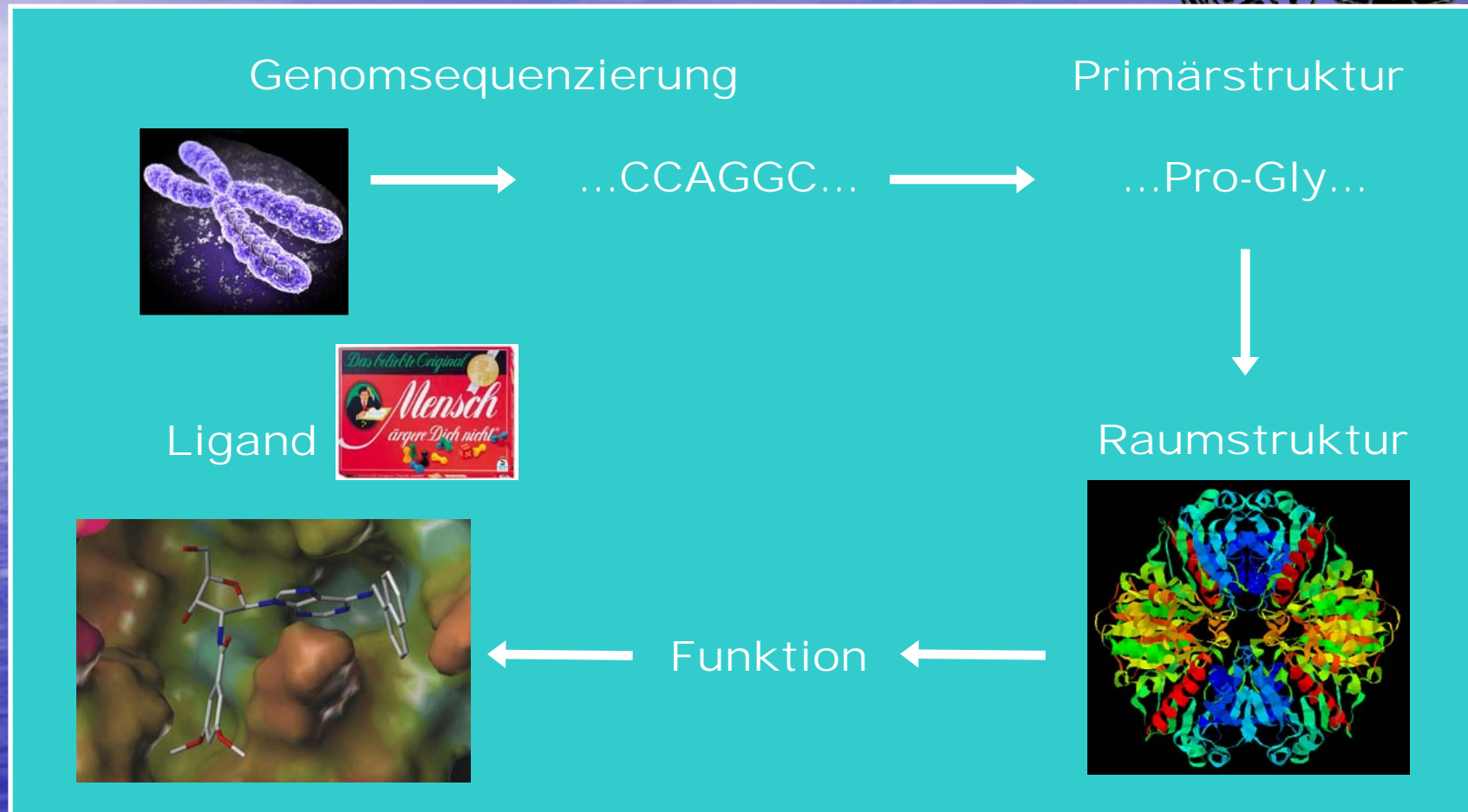


- Aktivatoren = Agonisten: volle, partielle, inverse Agonisten
- Hemmer = Antagonisten („Blocker“): reine Antagonisten und partielle Agonisten; kompetitiv, nicht-kompetitiv
„In Gegenwart eines vollen Agonisten wirkt ein partieller Agonist als Antagonist“
- Allosterische Modulatoren



Wirkstoffe und Wirkstofffindung

Gene, Proteine, Arzneistoffe





Pharmazeutische Biologie

Taxonomie (binäre Nomenklatur)



- Reich *Animalia* (Tiere)
- Stamm *Chordatiere* (Chordatiere)
- Unterstamm *Vertebrata* (Wirbeltiere)
- Klasse *Mammalia* (Säugetiere)
- Familie *Hominidae*
- Gattung *Homo*
- Art (Spezies) *H. sapiens*
- Unterart z. B. *H. sapiens sapiens*
oder *H. sapiens neanderthalensis*

Teedrogen



DER KLEINE SPARTIPP

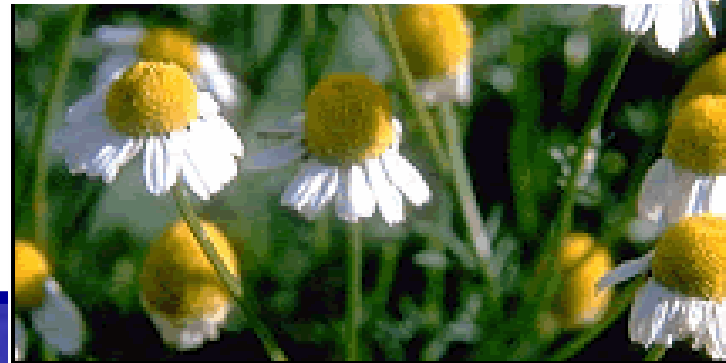
Preishit aus der Apotheke

Kräuterkauf – Lose Teesorten gibt es in der Pharmazie oft günstiger als in Reformhäusern

Apotheken genießen den zweifelhaften Ruf, alles etwas teurer zu verkaufen. Doch es gibt Ausnahmen. Bei gesunden Tees und Kräutern entpuppt sich die Apotheke als Geheimtipp. In der Qualität unterscheidet sich die Ware nicht von der aus dem Reformhaus, im Preis schon.

Vor allem bei losen Kräutertees lohnt sich der Preisvergleich. Schließlich ist fast gegen jedes Zipperlein ein Kraut gewachsen. Entwässerungskur gewünscht?

Eine 100-Gramm-Packung Brennnesseltee kostet in der Apotheke zwei Euro, im Reformhaus mit 3,84 Euro fast das Doppelte. Schwangerschaftsbeschwerden? Für 100 Gramm Himbeerblättertee sind beim Apotheker 2,53 Euro fällig, im Reformhaus 6,10 Euro. Verschnupft? Auch beim Lindenblütentee kann man pro 100 Gramm 2,15 Euro sparen. Es lohnt sich also, beim Einkauf von Tee auf das rote „A“ zu achten. *bis*
QUELLE: WWW.GELDSPAREN.DE



Wirkstofflieferanten

Chinarindenbaum



Roter Fingerhut



Mutterkornalkaloide



*Claviceps
purpurea*



Tollkirsche



Schlafmohn



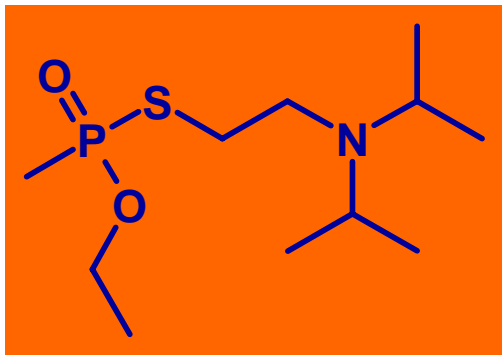
Atropin als Antidot



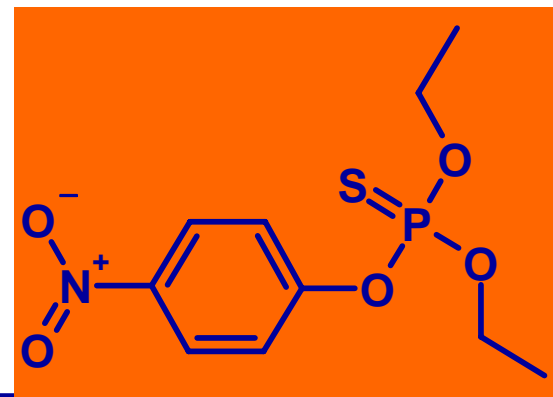
Symptome der AChE-Hemmer-Vergiftung:

Enge Pupillen, Speichel- und Tränenfluss, Inkontinenz, Bauchkrämpfe, Puls↓, RR↓, Angstzustände, Verwirrtheit.

VX



Parathion





„Echte“ Phytopharmaka

Echte Phytopharmaka



- Zubereitungen aus ganzen Pflanzen
- Pflanzenteile (z.B. „Tee“)
- Extrakte
- Spezialextrakte
- Trockenextrakte
- Destillate
- **KEINE** isolierten Reinstoffe

Spezialextrakt



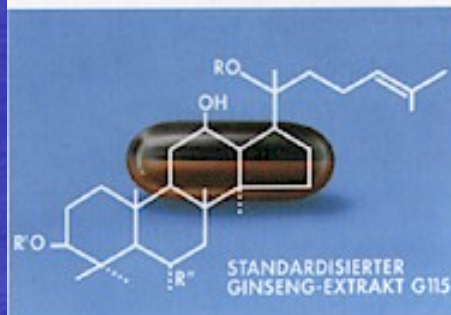
G115 – Die Formel für Leistungssteigerung.

G115, was ist das für eine merkwürdige Abkürzung, werden Sie sich fragen? Die Erklärung ist einfach, mit G115 wird ein ganz besonderer Ginseng-Extrakt bezeichnet, über den wir hier berichten wollen.

Ginseng, das kennen Sie doch, wahrscheinlich denken Sie an Korea oder gar an eine Art Wundermittel.

Aber – warten Sie ab, lassen Sie sich berichten, was Ginseng wirklich kann, oder besser gesagt, was der Extrakt G115

für Ihre Gesundheit bewirkt. Informieren Sie sich in aller Ruhe und entscheiden Sie, ob auch Ihnen GINSANA G115 helfen kann.





Chemisch definierte Arzneistoffe aus der Natur

Quellen:

- Urwald, heiße Quellen, Tiefsee, Korallenriffe, ...

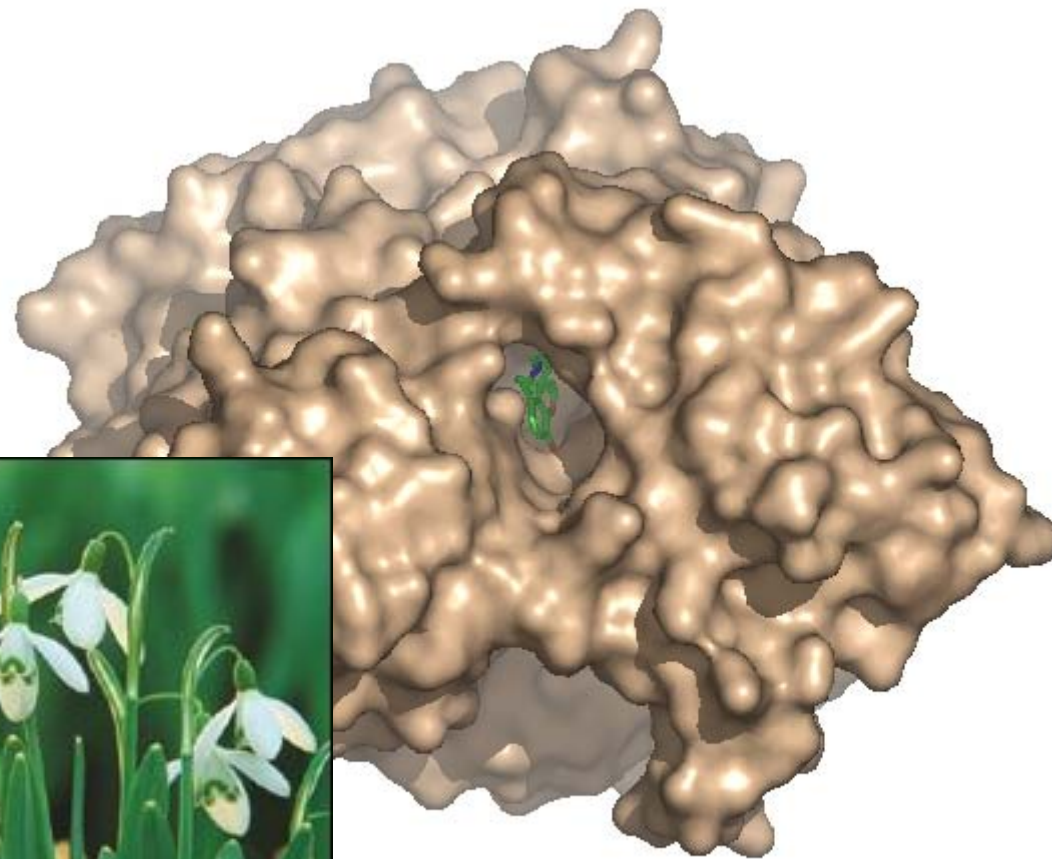
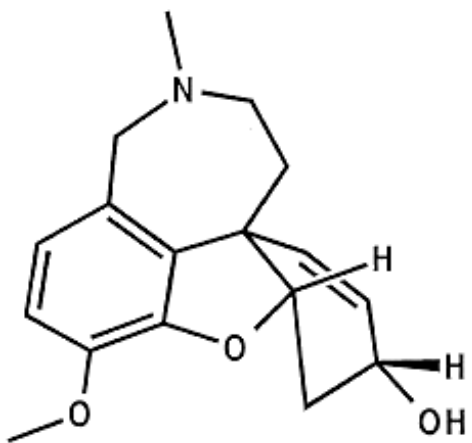


Int. Übereinkommen

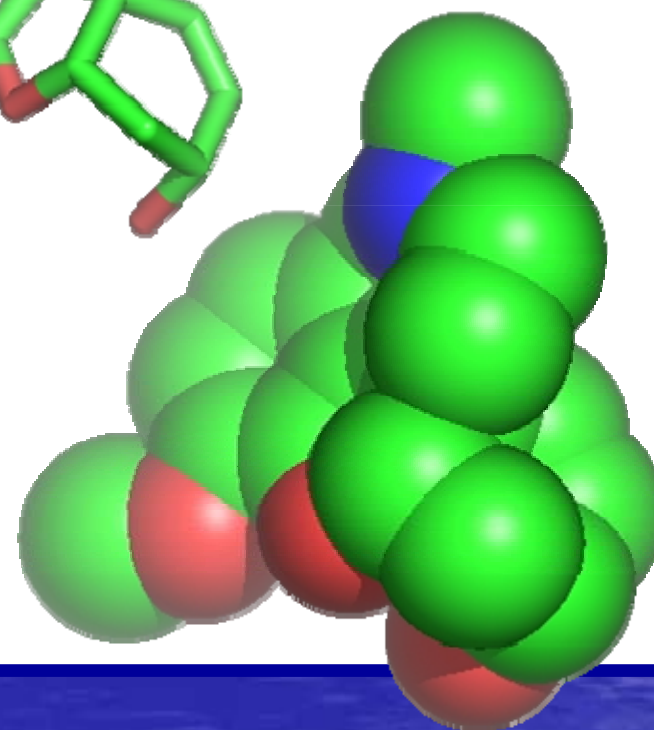
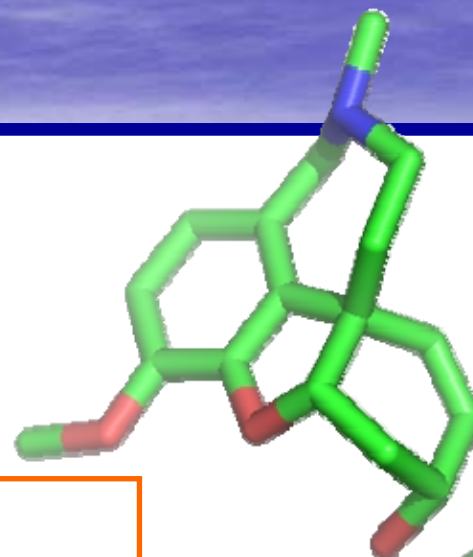
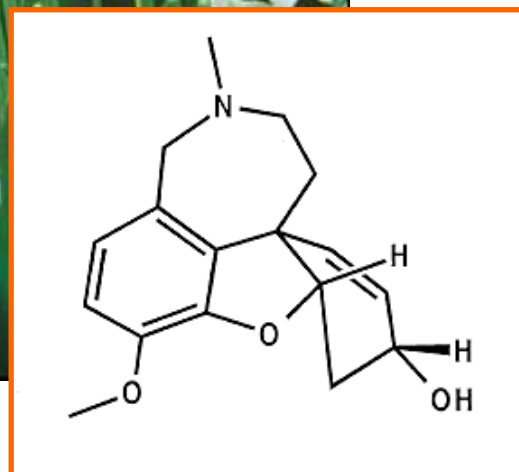
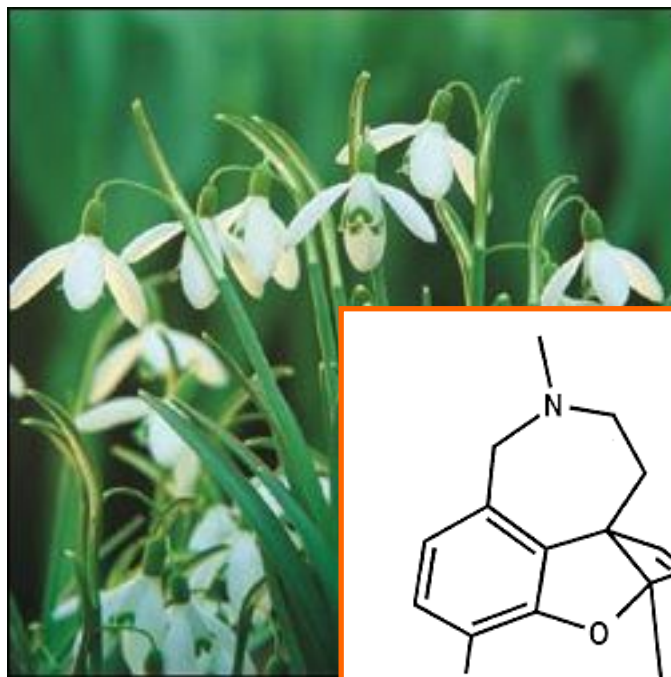


- Weitere Informationen:
- **Übereinkommen zur biologischen Vielfalt**
- <http://www.pro-regenwald.org/kmpbiod1.php>
- "Konzerne des Nordens sollen Staaten des Südens am Gewinn der Genpatentierung beteiligen - in welcher Höhe, bleibt offen. Bescheidene Fortschritte beim Urwaldgipfel in Den Haag. Frankreich und Deutschland wollen Regenwald im Kongo schützen"

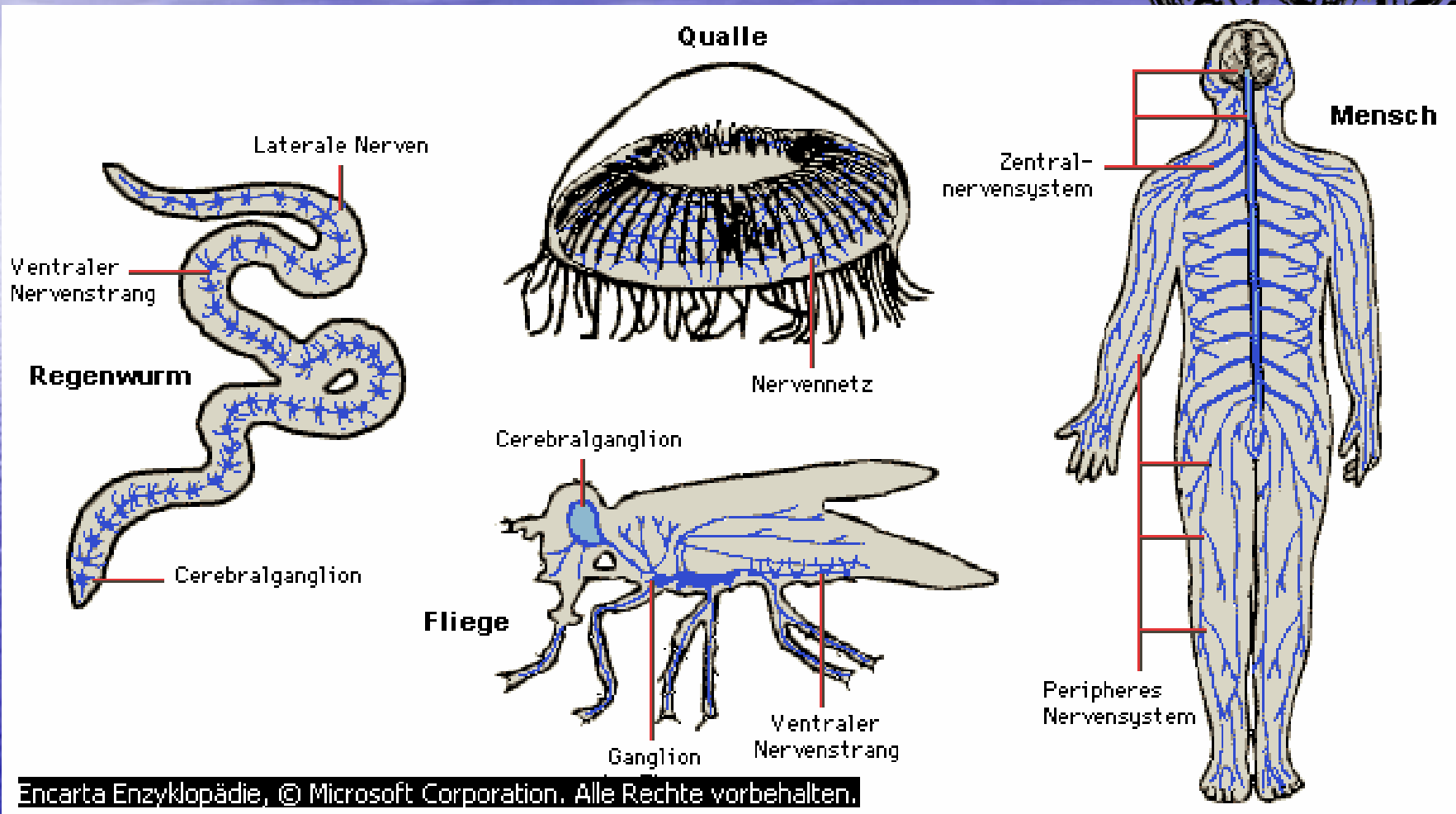
Parasympathomimetika



Galantamin



Nervensysteme



Encarta Enzyklopädie, © Microsoft Corporation. Alle Rechte vorbehalten.

Biopharmazie



- Schicksal von Arzneistoffen nach Applikation hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs ihrer Verteilung im Organismus als Grundlage für die Korrelation von Konzentration und Wirkung
- Applikationswege und Resorptionsorte
- Pharmakokinetische Grundlagen für die Entwicklung und Prüfung von Arzneimitteln

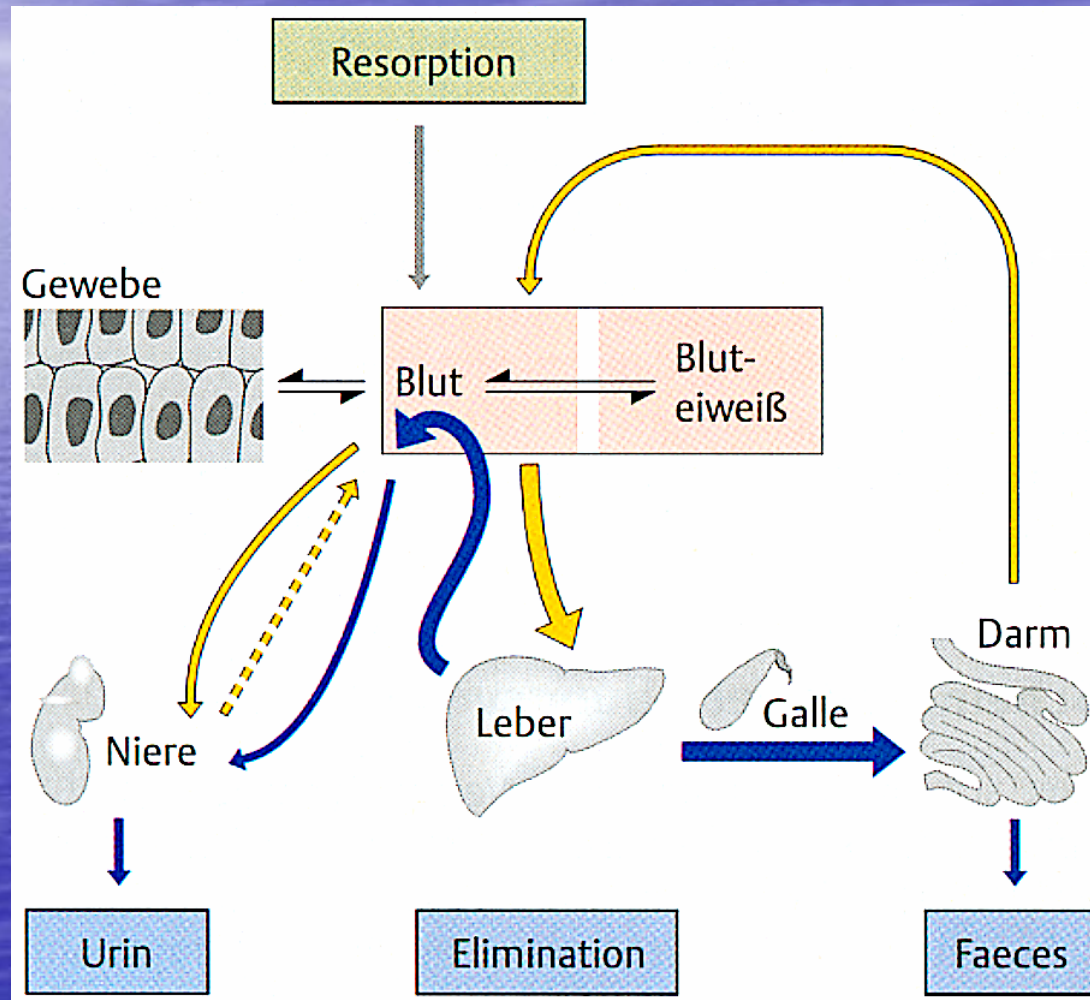
L ADME Tox



- Nach Verabreichung einer bestimmten Dosis eines Wirkstoffes werden die im Organismus ablaufenden Prozesse der **Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination** des Wirkstoffes quantitativ erfasst, ihre Zeitabhängigkeit mathematisch beschrieben und daraus relevante pharmakokinetische Parameter für die Therapie abgeleitet.

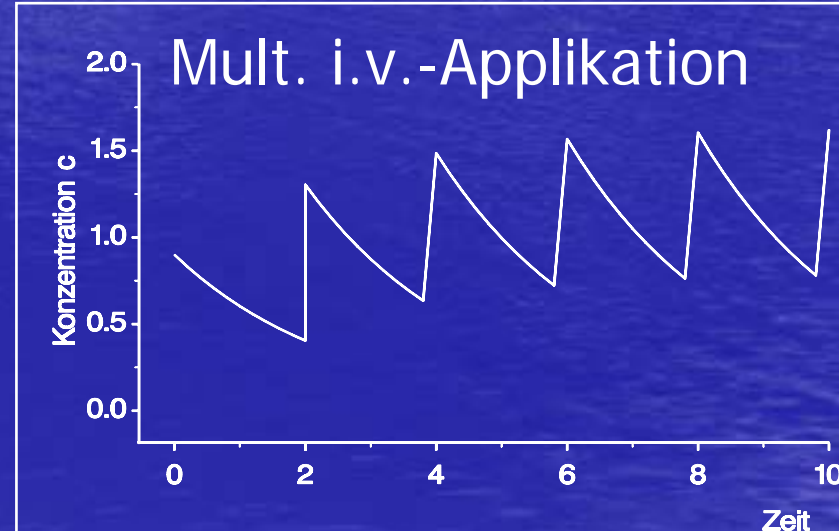
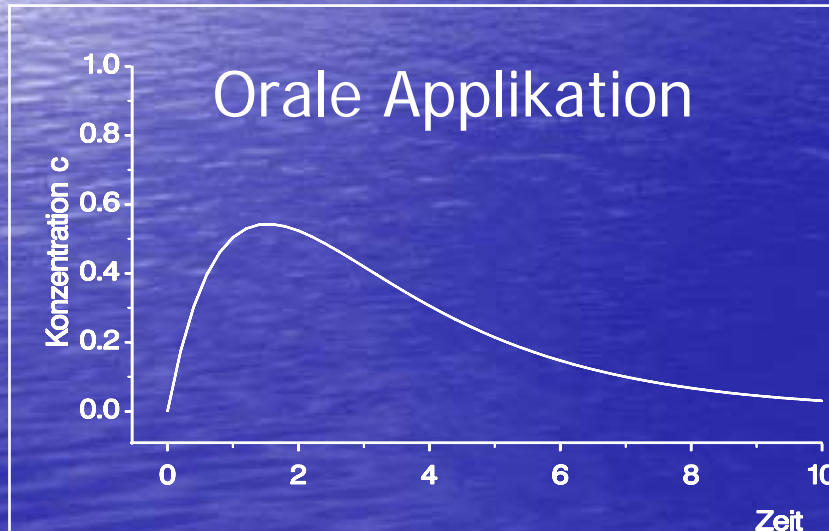
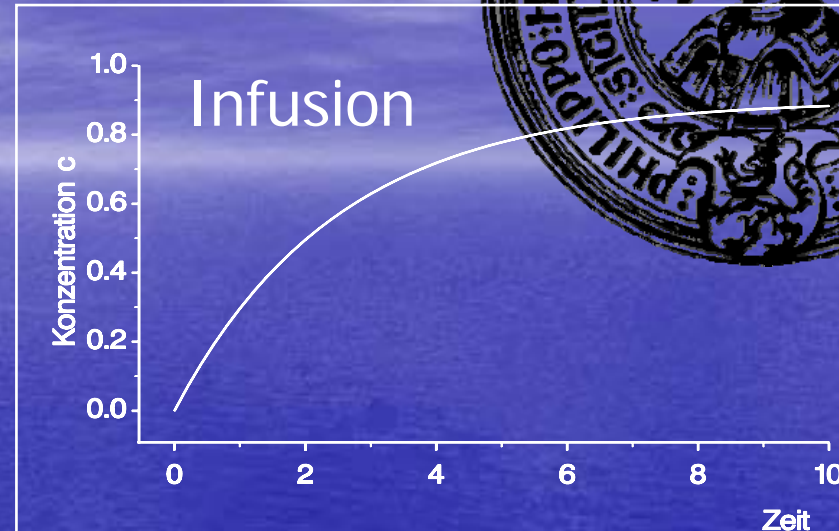
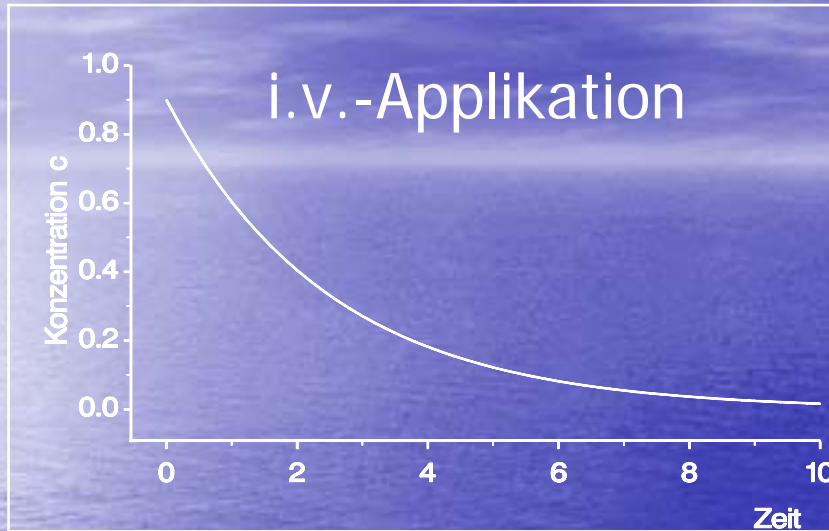
Liberation ADME = absorption, distribution, metabolism and excretion Toxicology

Verteilung und Ausscheidung



Enterohepatischer
Kreislauf

Konzentrationsverläufe



Klinische Pharmazie - Inhalte



- Therapie von Intensivpatienten
- Mangelernährung, Energie- und Nährstoffbedarf; enterale und parenterale Ernährung
- Kriterien zur Arzneimittelbewertung
- Nutzen-Risiko-Bewertung einer Arzneimitteltherapie

ROTE LISTE
2003

Gute klinische Studie



Vorab-Festlegung von

- Ein- und Ausschlusskriterien
- Haupt-Studienendpunkt
- Neben-Endpunkten
- Fallzahlberechnung (Signifikanz und Power)
- Studiendauer
- Publikation

Klinische Prüfung: Prüfungsarten



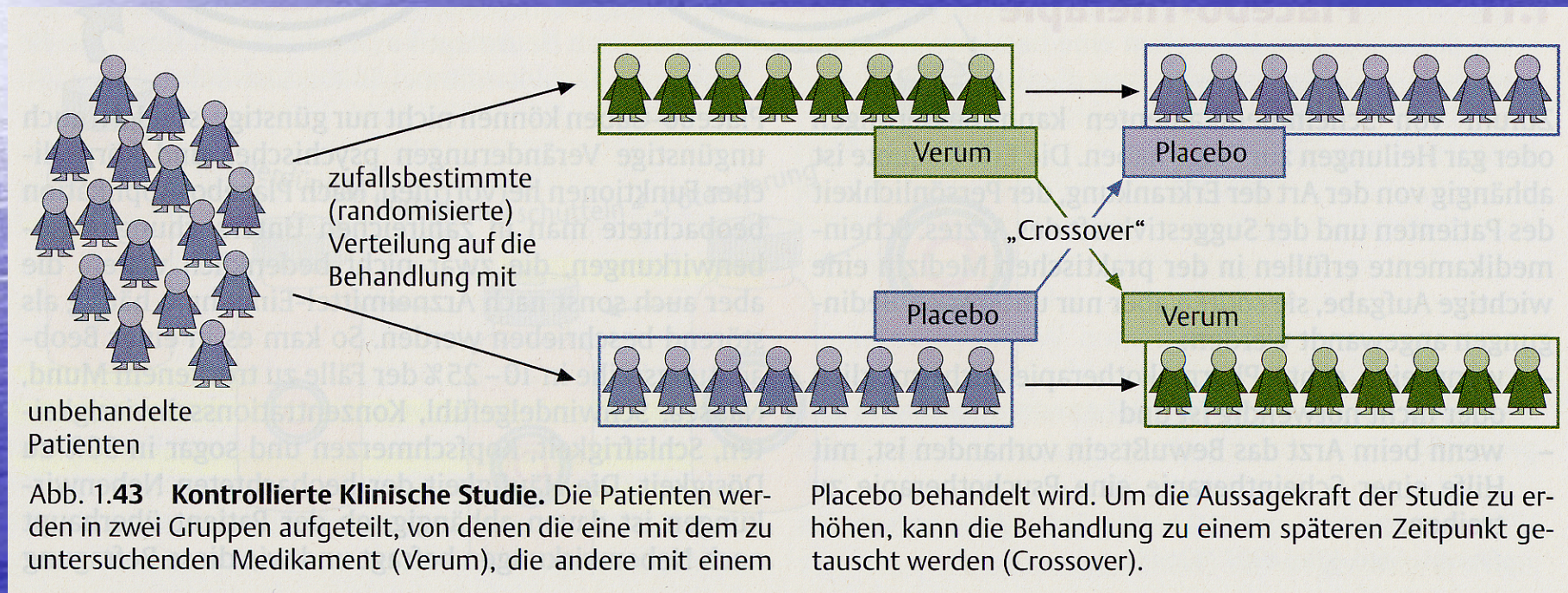
- *prospektive* und *retrospektive* Untersuchungen
- *kontrollierte* und *nichtkontrollierte* Prüfungen
- *inter-* und *intraindividueller* Vergleich
 - parallel groups
 - cross over
- *offene Prüfungen* und *Blindstudien*
- *explorative* und *konfirmatorische* Studien
 - Hypothesengewinnung
 - Hypothesensicherung

Klinische Prüfung: Allg. Grundsätze

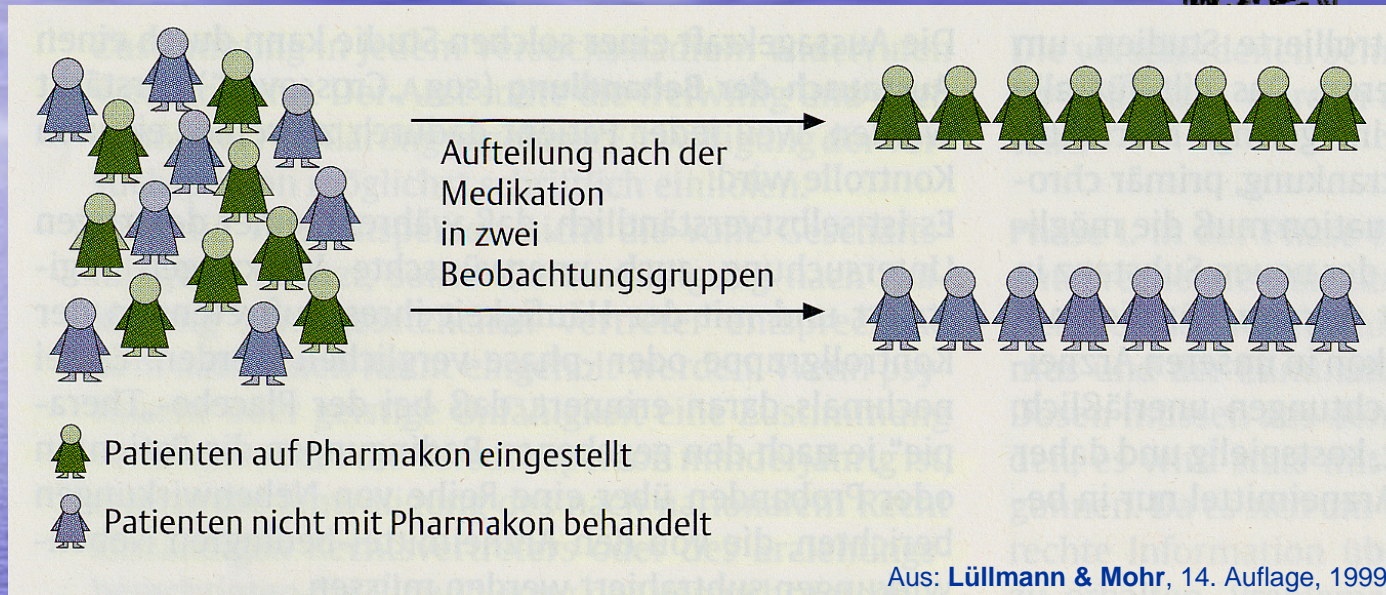


- basierend auf wissenschaftlicher Literatur
- eindeutig festgelegtes Versuchsprotokoll (**Ethik-Kommission**)
- vernünftiges **Nutzen/Risiko-Verhältnis**
- Einverständniserklärung: „**informed consent**“
 - Zustimmung kann jederzeit widerrufen werden
 - beste diagnostische und therapeutische Methode
 - keine Nachteile bei Versuchsabbruch, Abbruchkriterien
- Befunde unverändert publiziert

Wirksamkeitsprüfung: Prüfungsarten



Kohortenstudie



- therapeutischer Nutzen
- seltene Nebenwirkungen
 - grosse Zahl von Patienten
 - über lange Zeit beobachtet

Fallberichte



Auffälligkeit bei Behandlung mit Pharmakon

- kausale Verknüpfung?
- zufälliges Zusammentreffen?

→ **Fallberichtserie**

Verlauf von Vergiftungen



Hohe Einzeldosis: **akute** Vergiftung

Wiederholte geringe Dosen: **chronische** Vergift.

Latenzzeit: Zeit zwischen Einwirkung und Auftreten eines erkennbaren Gesundheitsschadens

Halbwertszeit: Zeit, in der die Hälfte der aufgenommenen Dosis aus dem Körper entfernt ist

(„Praktischer“) Schwellenwert: Dosis, unterhalb derer auch bei langfristiger Einwirkung keine toxische Wirkung auftritt

Einteilung gesundheitsgefährdender Stoffe nach der Gefahrstoffverordnung



Akute Toxizität einiger toxikologisch wichtiger Stoffe (einmalige Aufnahme bezogen auf das K.G.)



Bezeichnung	Toxizität ($\mu\text{g}/\text{kg}$ K.G.)
Botulinustoxin	0.00003
Tetanustoxin	0.0001
Ricin	0.02
Diphtherietoxin	0.3
2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin	1
Aflatoxin B ₁	10
Strychnin	500
Nicotin	1000
Natriumcyanid	10000
Phenobarbital	100000