

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort	V	3.1.5	Signifikanzen	25
Vorwort	IX	3.1.6	Deskriptive Statistik	26
Autorenverzeichnis	XXXI	3.2	Akute und chronische Toxizität	26
Abkürzungsverzeichnis	XXXVII	3.2.1	Analyse der Mortalität	27
1 Grundzüge der Toxikologie	1	3.2.2	Analyse der Körpermasse	29
Hans Marquardt, Siegfried G. Schäfer und Holger Barth		3.2.3	Analyse stetiger Merkmale	30
<hr/>		3.2.4	Analyse von Organmassen	31
2 Geschichte der Toxikologie	7	3.2.5	Analyse der Nachbeobachtungs- phase	31
Dietrich Milles		3.2.6	Analyse von Befunden	31
<hr/>		3.2.7	Anwendung von Referenzwerten	32
2.1 Toxikologie – die Giftlehre	7	3.3	Spezielle Toxikologie	33
2.2 Frühe, grundlegende Entwicklungen	8	3.3.1	Reproduktionstoxikologie	33
2.3 Von der Alchemie zur Entwicklung einer Grundlagenwissenschaft	9	3.3.2	Mutagenitätsstudien	34
2.4 Akademische Qualifikation und prakti- sche Anwendung toxikologischen Wissens zu Beginn der Industria- lisierung	10	3.3.3	Kanzerogenitätsstudien	35
2.5 Chemie und chemische Industrie im 19. Jahrhundert	12	3.3.4	Versuchsbegleitende Toxikokinetik	39
2.6 Nutzen und Grenzen stofflicher Wirkungen	15	3.3.5	GLP-Richtlinien	40
2.7 Historische Aufgabenstellungen	20	4 Toxikokinetik		41
3 Biometrie	21	Harald Mückter, Harald Derendorf und Burckhard Fichtl		
Ludwig A. Hothorn		<hr/>		
3.1 Grundlagen	21	4.1	Einführung	41
3.1.1 Fallzahlschätzung	22	4.1.1	Was ist Toxikokinetik?	41
3.1.2 Versuchsanlagen	23	4.1.2	Pharmako-(toxiko-)kinetische Parameter	41
3.1.3 Testprozeduren	24	4.1.3	„Lipophile“ Eigenschaften von Pharmaka	42
3.1.4 Robustheit der benutzten Prozeduren	25	4.2	Grundlegende kinetische Parameter	45
		4.2.1	Verteilungsvolumen	45
		4.2.2	Clearance	49
		4.2.3	Halbwertszeit und Kinetik 1. Ordnung	53
		4.2.4	Bioverfügbarkeit	57
		4.3	Pharmakokinetische Modelle	60
		4.3.1	Kompartiment-Modelle	60
		4.3.2	„Modell-unabhängige“ Verfahren, „Statistische Momente“	62

4.3.3	„Physiologische“ Modelle	63	5.1.3	Toxikologische Bedeutung des Fremdstoffmetabolismus	90
4.4	Pharmakokinetische Prinzipien der Dosierung von Pharmaka	64	5.2	Klassifizierung fremdstoffmetabolisierender Enzyme	90
4.4.1	Sättigungsdosis und Erhaltungsdosis	64	5.2.1	Das Phasen-Konzept des Fremdstoffmetabolismus	90
4.4.2	Kinetik bei einer Dauerinfusion	64	5.2.2	Allgemeine Eigenschaften fremdstoffmetabolisierender Enzyme	91
4.4.3	Dosierung von Pharmaka und Elimination 1. Ordnung	66	5.2.3	Enzyme mit wichtiger Bedeutung im Fremdstoffmetabolismus	92
4.4.4	Wiederholte Gabe von Einzeldosen	66	5.3	Charakterisierung der einzelnen fremdstoffmetabolisierenden Enzyme	92
4.5	Nicht-lineare Kinetik	68	5.3.1	Phase-I-Enzyme (A): Oxidoreduktasen	92
4.5.1	Nicht-lineare Bioverfügbarkeit	69	5.3.2	Phase-I-Enzyme (B): Hydrolasen	103
4.5.2	Nicht-lineare Verteilung	69	5.3.3	Phase-II-Enzyme: Transferasen	106
4.5.3	Nicht-lineare Elimination	70	5.4	Faktoren mit Einfluss auf den Fremdstoffmetabolismus	112
4.6	Stereoselektive Kinetik	70	5.4.1	Modulierung der Expressionsrate und der enzymatischen Aktivität von fremdstoffmetabolisierenden Enzymen	112
4.6.1	Enantiomere und Diastereomere	70	5.4.2	Interindividuelle Unterschiede	114
4.6.2	Stereoselektive Resorption, Verteilung und Exkretion	71	5.4.3	Speziesunterschiede	115
4.6.3	Stereoselektiver Metabolismus	71	5.4.4	Stereoselektivität	115
4.7	Variabilität kinetischer Parameter	72	6	Freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies	117
4.7.1	Kinetik bei Erkrankungen von Leber und Niere	73		Gerhard Fritz und Maged Younes	
4.7.2	Kinetik beim alten Menschen	75	6.1	Was sind freie Radikale?	117
4.7.3	Kinetik bei Kindern	77	6.2	Freie Sauerstoffradikale und nichtradikale reaktive Sauerstoffspezies	117
4.7.4	Kinetik beim Neugeborenen und Säugling	77	6.2.1	Das Superoxidradikalanion	118
4.7.5	Änderungen der Plasmaproteinbindung	78	6.2.2	Wasserstoffperoxid und das Hydroxylradikal	118
4.8	Speziesdifferenzen bei der Kinetik	81	6.2.3	Singulett-Sauerstoff	119
4.8.1	Speziesdifferenzen bei Resorption und Bioverfügbarkeit	81	6.2.4	Reaktive Stickstoffverbindungen: Das NO-Radikal	119
4.8.2	Speziesdifferenzen beim Verteilungsvolumen	81	6.2.5	Übergänge zwischen den verschiedenen reaktiven Sauerstoffspezies	119
4.8.3	Speziesdifferenzen bei der renalen Clearance	82	6.2.6	Biologische Quellen von Sauerstoffradikalen und anderen reaktiven Sauerstoffspezies	120
4.8.4	Speziesdifferenzen bei der metabolischen Clearance	82	6.3	Organische freie Radikale	120
4.8.5	„Spezies-Extrapolation“ kinetischer Parameter (animal scale up)	84			
5	Fremdstoffmetabolismus	89			
	Michael Arand und Franz Oesch				
5.1	Einführung	89			
5.1.1	Warum Fremdstoffmetabolismus?	89			
5.1.2	Anforderungen	89			

6.4	Biologische Wirkungen freier Radikale	123	7.7.1	Epigenetik	154
6.4.1	Interaktion freier Radikale mit Proteinen	123	7.7.2	Toxikologie der Mitochondrien	155
6.4.2	Interaktion freier Radikale mit Nukleinsäuren	125			
6.4.3	Interaktion freier Radikale mit Lipiden. Die Lipidperoxidation	126	8	Chemische Kanzerogenese	159
6.4.4	Biologische Konsequenzen radikalischer Schädigung	127		Michael Schwarz, Albert Braeuning, Hans Marquardt und Rolf Schulte-Hermann	
6.5	Zelluläre Schutzmechanismen gegen freie Radikale	128	8.1	Einleitung	159
6.5.1	Enzymatische Schutzsysteme	128	8.2	Historischer Rückblick und Epidemiologie	159
6.5.2	Nichtenzymatische Schutzsysteme	130	8.2.1	Historischer Rückblick	159
6.6	Schlussbetrachtung	131	8.2.2	Epidemiologie	160
7	Genotoxikologie	133	8.2.3	Molekulare Epidemiologie	161
	Alexander Bürkle und Malgorzata Dębiak		8.3	Das Mehrstufenmodell der Kanzerogenese	163
7.1	Einführung	133	8.3.1	Definition von Kanzerogenen	163
7.2	Grundlegende genetische Mechanismen	134	8.3.2	Initiation, Promotion und Progression	163
7.3	DNA-Schäden	136	8.3.3	Evolution der Krebszelle	170
7.3.1	Zelluläre Angriffspunkte von Genotoxinen	137	8.3.4	Mathematische Modellierung des Mehrstufen-Prozesses	171
7.3.2	Entstehung von Mutationen	138	8.3.5	Genotoxische und nicht-genotoxische Faktoren im Mehrstufen-Prozess der Krebsentstehung	171
7.3.3	Auswirkungen genotoxischer Ereignisse	139	8.4	Genotoxische Mechanismen	171
7.4	Reparatur von DNA-Schäden	139	8.4.1	DNA-Interaktion	171
7.4.1	Direkte Reversion	139	8.4.2	DNA-Reparatur	172
7.4.2	Basenexzisionsreparatur (BER)	141	8.4.3	Induktion von Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen	173
7.4.3	Fehlpaarungsreparatur (MMR)	141	8.5	Mutagene Stoffe	174
7.4.4	Nukleotidexzisionsreparatur	142	8.5.1	Direkte Kanzerogene (aktiv ohne metabolische Aktivierung)	175
7.4.5	DNA-Doppelstrangbruch-Reparatur	143	8.5.2	Metabolische Aktivierung	175
7.5	Genotoxikologische Studien: Strategien und Datenauswertung	144	8.5.3	Indirekte Kanzerogene (aktiv nach metabolischer Aktivierung)	176
7.5.1	Regulatorische Standards	144	8.5.4	Endogene Mutagenese	183
7.5.2	Wichtige Methoden in Testbatterien	145	8.6	Nicht-genotoxische Kanzerogenese	183
7.5.3	Probleme der Datenauswertung	149	8.6.1	Selektive Wachstumsstimulation und Apoptosehemmung	185
7.6	Neue Technologien in der genotoxischen Testung	151	8.6.2	Zytotoxizität und Induktion von Regenerations-Prozessen	186
7.7	Neue Problematiken der genotoxikologischen Risikobewertung	154	8.6.3	Signaltransduktion und Rezeptor-vermittelte Kanzerogenese	187
			8.6.4	Interzelluläre Kommunikation	187
			8.6.5	Reaktive Sauerstoffspezies und oxidativer Stress	188

8.6.6	Immunsuppression	188	9.4	Transgene Tiermodelle bei der Identifizierung von Kanzerogenen	228
8.6.7	Veränderung der DNA-Methylierung	188	9.4.1	Proto-Onkogen-Modelle	229
8.7	Tumorpromotion in verschiedenen Organen	190	9.4.2	Tumor-Suppressorgen-Modelle	230
8.7.1	Haut	190	9.4.3	Transgene Modelle als Standardmodell in der Kanzerogenitätstestung	231
8.7.2	Leber	195	9.5	Transgene Modelle bei der Untersuchung anderer Fragestellungen in der Toxikologie	232
8.7.3	Oberer Verdauungstrakt – Mundhöhle, Speiseröhre, Magen	200	9.6	Ausblick	232
8.7.4	Dickdarm und Mastdarm	201	10	Transkriptionsfaktoren als zelluläre Angriffspunkte von Giftstoffen	235
8.7.5	Atmungsorgane	205		Martin Göttlicher	
8.7.6	Schilddrüse	206	10.1	Einleitung	235
8.7.7	Brustdrüse	207	10.2	Spezifische Reaktionen auf die Schädigung der DNA und anderer zellulärer Makromoleküle	236
8.7.8	Prostata	210	10.3	Von Liganden-abhängige Transkriptionsfaktoren	237
8.7.9	Endometrium	211	10.4	Intrazelluläre Rezeptoren für toxische Verbindungen	240
8.7.10	Vagina-Diethylstilbestrol	212	10.4.1	Ah-(Dioxin-)Rezeptor	240
8.7.11	Niere und Harnblase	212	10.4.2	Östrogenrezeptoren	241
8.8	Formen der Exposition	213	10.4.3	Retinoidrezeptoren	241
8.8.1	Berufliche Exposition	213	10.4.4	Peroxisomen-Proliferator aktivierte Rezeptoren (PPAR)	242
8.8.2	Umwelt	213	10.5	Intrazelluläre Signaltransduktionskaskaden	243
8.8.3	Ernährung	214	10.5.1	Kaskaden der Mitogen- oder Stress-aktivierten Proteinkinasen (MAPK und SAPK)	243
8.8.4	Arzneimittel	214	10.5.2	Fehlerhafte Aktivierung von Signalwegen durch Hemmung der inaktivierenden Elemente	244
8.9	Modulation der Kanzerogenese	215	10.6	Konsequenzen von Xenobiotikawirkungen auf zelluläre Signalnetzwerke und genetische Programme	245
8.9.1	Co-, Anti- und Syn-Kanzerogenese	215	10.6.1	Biomarker für Exposition oder Toxizität	245
8.9.2	Chemoprävention	215	10.6.2	Überlegungen zu Dosis-Wirkungsbeziehungen	246
8.10	Methoden zur Identifizierung des kanzerogenen Potenzials	216			
8.10.1	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	216			
8.10.2	In-vitro-Tests zur Genotoxizität	216			
8.10.3	In-vitro-Tests zur Identifizierung nicht-genotoxischer Kanzerogene	217			
8.10.4	Testung auf Kanzerogenität in vivo	218			
9	Transgene Nagermodelle	221			
	Tanja Bernier, Werner Müsch, Raymond W. Tennant, Peter Eickelmann und Kenneth R. Tindall				
9.1	Einleitung	221			
9.2	Generelle Methoden zur Entwicklung transgener Modellsysteme	223			
9.2.1	Ungezielte Integration	223			
9.2.2	Gezielte Integration	223			
9.3	Transgene Modelle für Mutagenitätsstudien	226			

11	Stammzellen	249		
	Jens U. Marquardt und Andreas Teufel			
<hr/>				
11.1	Stammzellen in der Medizin	249	12.4.3	Todesrezeptoren und der extrinsische Apoptoseweg 269
11.2	Adulte Stammzellen	250	12.4.4	Zelluläre Targets von Caspasen 270
11.3	Organ-spezifische Stammzellen	251	12.4.5	Phagozytose 270
11.3.1	Hämatopoetische und mesenchymale Stammzellen	251	12.5	Regulation der Apoptose 270
11.3.2	Stammzellen des Fettgewebes	252	12.5.1	Die Bcl-2-Familie 270
11.3.3	Endotheliale Stammzellen	252	12.5.2	IAP-Proteine 272
11.3.4	Gastrointestinale und hepatobiliäre Stammzellen	252	12.5.3	Die Phosphatidylinositol-3-Kinase und Proteinkinase B 273
11.3.5	Neurale Stammzellen	252	12.5.4	Der Tumorsuppressor p53 273
11.3.6	Stammzellen des Auges (Limbusstammzellen)	253	12.5.5	Weitere Regulatoren 274
11.3.7	Stammzellen des Muskelgewebes	253	12.6	Physiologische Funktionen der Apoptose 274
11.4	Pluripotente Stammzellen	253	12.7	Apoptose und pathologische Prozesse 275
11.4.1	Embryonale Stammzellen	253	12.7.1	Erkrankungen mit erhöhter Apoptoserate 275
11.4.2	Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)	254	12.7.2	Erkrankungen mit erniedrigter Apoptoserate 276
11.4.3	Stammzellen in Toxizitätsassays	255	12.8	Apoptose und Nekrose bei toxischen Schädigungen 277
11.4.4	Gegenwärtige Probleme stammzell-basierter Therapien	256	12.8.1	Zytotoxische Wirkungen 277
11.5	Krebsstammzellen in der Kanzerogenese	256	12.8.2	Teratogene Wirkungen 279
11.5.1	Das hierarchische Tumormodell	256	12.9	Apoptose und Tumorentstehung 279
11.5.2	Isolierung von Krebsstammzellen	258	12.9.1	Tumorpromotion 279
11.5.3	Krebsstammzellen als toxikologisches Target	259	12.9.2	Tumorspezifische Änderungen in der Apoptose-Regulation 280
11.6	Ausblick	260	12.9.3	Krebsprävention durch Naturstoffe 280
			12.9.4	Tumortherapie 281
			12.10	Schlussbetrachtung 281
12	Apoptose	263	13	Mischungen chemischer Stoffe 283
	Albrecht Buchmann			John P. Groten, Flemming R. Cassee, Peter J. van Bladeren, Chris T. de Rosa, Victor J. Feron und Jürgen Sühnel
<hr/>				
12.1	Einleitung	263	13.1	Konzepte der kombinierten Wirkung chemischer Stoffe 283
12.2	Apoptose und Nekrose	264	13.1.1	Einfach ähnliche Wirkung 283
12.2.1	Morphologische Charakteristika	264	13.1.2	Einfach unähnliche Wirkung 284
12.2.2	Nachweisverfahren für Apoptose	265	13.1.3	Wechselwirkung 285
12.3	Auslöser der Apoptose	266	13.2	Experimentelle Methoden 286
12.4	Exekution der Apoptose	266	13.2.1	Komplette Mischungen 286
12.4.1	Die Caspase-Familie	267		
12.4.2	Intrinsischer Apoptoseweg	268		

13.2.2	Wechselwirkungseffekte zwischen einer kleinen Zahl von Stoffen	287			
13.2.3	Wechselwirkungseffekte zwischen einer großen Zahl von Stoffen	288			
13.3	Beispiele aus der Umwelt	289			
13.3.1	Komplexe und definierte Mischungen	289			
13.3.2	Luftverunreinigungen	289			
13.3.3	Lebensmittel	291			
13.3.4	Endokrine Wirkung von Umweltverunreinigungen	291			
13.4	Risikoabschätzung bei Mischungen chemischer Stoffe	293			
13.4.1	Kombinationen von chemischen Stoffen mit verschiedenen Zielorganen und/oder verschiedenen Wirkungsmechanismen	294			
13.4.2	Kombinationen von chemischen Stoffen mit dem gleichen Wirkmechanismus	294			
13.4.3	Hazardindex (HI)	295			
13.4.4	Komplexe Mischungen chemischer Stoffe	295			
13.5	Schlussbetrachtung	296			
14	Morphologie und Funktion der Leber	299			
	Wim Wätjen und Regine Kahl				
14.1	Makroskopische Anatomie und Histologie	299			
14.2	Methoden zur Prüfung des Leberschadens	301			
14.3	Einteilung der hepatotoxischen Substanzen	303			
14.4	Erscheinungsformen des Leberschadens	305			
14.4.1	Akute zytotoxische Leberschäden	306			
14.4.2	Chronische zytotoxische Leberschäden	315			
14.4.3	Cholestatische Leberschäden	318			
14.4.4	Vaskuläre Leberschäden	319			
14.4.5	Lebertumoren	320			
15	Niere				325
	Constantin Cojocel				
15.1	Nephron: anatomische und funktionelle Einheit der Niere	325			
15.1.1	Nierenkörperchen (Malpighisches Körperchen)	326			
15.1.2	Nierenkanälchensystem	327			
15.1.3	Funktion der Nierenkörperchen	328			
15.1.4	Funktion der Nierentubuli	329			
15.2	Pathophysiologie	330			
15.2.1	Akutes Nierenversagen	330			
15.2.2	Chronische Niereninsuffizienz	331			
15.2.3	Nephrotisches Syndrom	331			
15.2.4	Tubulointerstitielle Nierenerkrankungen	331			
15.3	Biotransformation und Nephrotoxizität	332			
15.4	Arzneimittelnephrotoxizität	333			
15.4.1	Antiinfektiva	333			
15.4.2	Antimykotika	340			
15.4.3	Virustatika	341			
15.4.4	Immunsuppressiva	341			
15.4.5	Zytostatika	343			
15.4.6	Analgetika	347			
15.4.7	Röntgenkontrastmittel-Nephropathie	349			
15.5	Immunkomplex-Nephropathie	350			
15.6	Schwermetalle	350			
15.6.1	Blei	351			
15.6.2	Cadmium	352			
15.6.3	Quecksilber	353			
15.7	Ölkohlenwasserstoffe	354			
15.8	Halogenierte Kohlenwasserstoffe	355			
15.8.1	Halogenalkane	356			
15.8.2	Halogenalkene	357			
15.8.3	Halogenaromatische Verbindungen	359			
16	Respirationstrakt				361
	Hartwig Muhle, Jürgen Pauluhn und Roger O. McClellan				
16.1	Die Lunge als Zielorgan für inhalede toxische Substanzen	361			

16.2	Physikalische und chemische Charakterisierung von luftgetragenen Stoffen	362	17.3	Toxische Wirkungen auf das Knochenmark	385
16.2.1	Gase und Dämpfe	362	17.3.1	Stammzellenschädigung	385
16.2.2	Aerosole	364	17.3.2	Reifungsstörungen	385
16.3	Anatomie des Respirationstraktes	365	17.3.3	Mechanismen der Knochenmarkschädigung	385
16.3.1	Extrathorakaler Bereich	365	17.3.4	Leukämien	387
16.3.2	Tracheobronchialer Bereich	366	17.4	Toxische Wirkungen auf Granulozyten	387
16.3.3	Alveolärer Bereich	368	17.4.1	Auslösende Stoffe und Mechanismen für Agranulozytosen	388
16.4	Lungenfunktionstest und bronchoalveoläre Lavage	368	17.5	Toxische Wirkungen auf Erythrozyten	388
16.4.1	Lungenfunktionstests	368	17.5.1	Autoxidation von Hämoglobin	388
16.4.2	Bronchoalveoläre Lavage	370	17.5.2	Schutzsysteme gegen oxidativen Stress	389
16.5	Aufnahme und Elimination von Xenobiotika	370	17.5.3	Genetische Enzymdefekte	390
16.5.1	Definition der Dosis	370	17.5.4	Ferrihämoglobinbildung und Methämoglobinämie	393
16.5.2	Deposition von Partikeln	370	17.5.5	Hämolyse	400
16.5.3	Clearance von Partikeln	372	17.6	Toxische Wirkungen auf Thrombozyten	402
16.5.4	Toxikokinetisches Verhalten	373	17.6.1	Thrombozytopenie	402
16.6	Pathobiologie des Respirationstraktes	374	17.6.2	Hemmung der Thrombozytenfunktion	402
16.6.1	Allgemeine Reaktionen auf inhalierte Schadstoffe	376	17.7	Toxische Wirkungen auf die Blutgerinnung	403
16.6.2	Toxische Effekte in unterschiedlichen Bereichen des Respirationstraktes	377	17.7.1	Synthesestörungen	403
16.6.3	Sensitive Populationen	378	17.7.2	Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC)	404
16.7	Tierexperimentelle Expositionsmethoden	378	18	Immunsystem	407
16.7.1	Aufbau der Inhalationsanlage	378		Reinhard Neubert und Diether Neubert	
16.7.2	Aerosolzeugung	379			
16.7.3	Tierexposition	379			
17	Blut und Blut bildende Organe	383			
	Reinhard Mischke und Peter Eyer				
17.1	Einleitung	383	18.1	Einleitung	407
17.2	Grundzüge der Hämatopoese	383	18.2	Definition von Immuntoxikologie und Immunpharmakologie	407
17.2.1	Ontogenese	383	18.3	Eigenheiten des Immunsystems und Möglichkeiten der Interferenz	408
17.2.2	Differenzierung der Stammzellen	383	18.3.1	Abgrenzung immuntoxischer Effekte von allergischen Reaktionen	408
17.2.3	Erythropoese	384	18.3.2	Abgrenzung der immunologischen Reaktionen gegenüber Entzündungsreaktionen	409
17.2.4	Granulozytopoese	384			
17.2.5	Lymphozytopoese	384			
17.2.6	Thrombozytopoese	385			

18.3.3	Wechselwirkung des Immunsystems mit anderen Systemen	410	19.2	Allgemeine Aspekte der Organtoxikologie der Haut	442
18.3.4	Mögliche Rolle von Cannabinoiden bei Immunreaktionen	410	19.3	Struktur der Haut	443
18.4	Komponenten und Funktionen des Immunsystems	411	19.3.1	Allgemeine Anatomie und Histologie	443
18.4.1	Besondere Bedeutung des Immunsystems	411	19.3.2	Keratinocyten	443
18.4.2	Antigene und ihre Eigenschaften	411	19.3.3	Keratin	444
18.4.3	Angeborenes und erworbenes Immunsystem	412	19.3.4	Lipide	445
18.4.4	Zusammensetzung und Reaktionen des Immunsystems	412	19.3.5	Langerhanszelle	445
18.5	Veränderungen des Immunsystems durch Xenobiotika	414	19.3.6	Melanozyten	446
18.6	Beispiele immunsuppressiver Wirkungen beim Menschen	415	19.3.7	Basalmembran	446
18.6.1	Ciclosporin A und ähnliche Substanzen	417	19.3.8	Korium	446
18.6.2	Glucocorticoide	417	19.3.9	Hautanhangsgebilde	446
18.6.3	Antimetaboliten und alkylierende Substanzen	419	19.4	Barrierefunktion der Haut	447
18.6.4	Ultraviolette Strahlen	420	19.4.1	Perkutane Resorption	447
18.6.5	Thalidomid	420	19.4.2	Fremdstoffmetabolismus der Haut	448
18.6.6	Dioxine	424	19.4.3	Einfluss der Hydratation auf die Resorption	449
18.7	Überschießende oder „falsche“ Reaktionen des Immunsystems	426	19.4.4	Resorption durch Shunts	449
18.7.1	Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien)	426	19.4.5	Depotfunktion des Stratum corneum	449
18.7.2	Autoantikörper und Autoimmunerkrankungen	434	19.4.6	Einfluss des Lösemittels oder Trägers	450
18.8	Ist es sinnvoll, das Immunsystem therapeutisch zu stimulieren?	435	19.4.7	Einfluss des Alters und der Lokalisation	450
18.9	Tierexperimentelle Befunde zur Immuntoxizität	435	19.4.8	Die Haut als Ausscheidungsorgan	451
18.9.1	Vorschläge für Testbatterien	437	19.5	Hauterkrankungen durch Umweltfaktoren	452
18.9.2	Aussagekraft von in-vitro-Versuchen	438	19.5.1	Allergische und irritative Kontaktdermatitis	452
18.10	Risikoabschätzung und Gefährdungsminimierung	439	19.5.2	Phototoxische und photoallergische Reaktionen	457
19	Haut	441	19.5.3	Radiodermatitis	457
	Hans F. Merk und Christiane Pfeiffer		19.5.4	Unerwünschte Arzneimittelreaktionen der Haut	458
19.1	Einleitung	441	19.5.5	Sklerodermieartige Syndrome	458
			19.5.6	Porphyrie	459
			19.5.7	Hypo- und Hyperpigmentierungen durch Umweltsubstanzen	459
			19.5.8	Chlorakne	459
			19.6	Kanzerogenese der Haut	459
			20	Auge	463
				Hans F. Merk und Dieter Beyer	
20.1	Einleitung	463	20.1	Einleitung	463
20.2	Anatomie des Augapfels	463	20.2	Anatomie des Augapfels	463

20.3	Akute Toxizität	464	21.9	Neurotoxische Substanzen	484
20.4	Schleimhautverträglichkeit: Testung und Einstufung	465	21.9.1	Substanzen mit Wirkung auf den Energiestoffwechsel	484
20.4.1	<i>In-vivo</i> -Testungen	465	21.9.2	Substanzen mit schädigender Wirkung auf Myelin-bildende Zellen	485
20.4.2	<i>In-vitro</i> -Testungen	465	21.9.3	Axonopathie erzeugende Substanzen	486
20.4.3	Einstufung nach GHS und DSD	466	21.9.4	Neuronopathie auslösende Substanzen	488
21	Nervensystem	469	21.9.5	Substanzen mit Wirkung auf die synaptische Transmission	490
	Dietmar Fischer, Klaus Andreas und David E. Ray†		21.9.6	Substanzen mit Wirkung auf neuronale Ionenkanäle	493
21.1	Einführung	469	22	Reproduktion und Entwicklung	497
21.2	Funktionen und Schädigungen des Nervensystems	469		Gilbert Schönfelder und Diether Neubert	
21.3	Das Nervensystem als Angriffspunkt für toxische Substanzen	470	22.1	Einleitung	497
21.3.1	Vulnerabilität	470	22.2	Definitionen und Terminologie	497
21.3.2	Resistenz	471	22.3	Physiologische Grundlagen	498
21.3.3	Selektive Toxizität	471	22.3.1	Grundzüge der Reproduktion	498
21.3.4	Blut-Hirn-Schranke	471	22.3.2	Grundzüge der Entwicklung	500
21.4	Akute und chronische neurotoxische Effekte	472	22.3.3	Beginn des menschlichen Lebens	500
21.5	Funktionelle Effekte	473	22.4	Informationsquellen und ihre Bewertung	500
21.6	Strukturelle Schäden	474	22.4.1	Spontanraten bei Fehlbildungen und Aborten	502
21.6.1	Neuronopathie	474	22.4.2	Tierexperimentelle Testsysteme	503
21.6.2	Axonopathie	474	22.4.3	Manifestationen einer gestörten Reproduktion oder Entwicklung	504
21.7	Mechanismen der Neurotoxizität	475	22.5	Beeinflussung der Fertilität	504
21.7.1	Myelinschädigung	475	22.5.1	Direkte toxische Beeinflussung der männlichen Fertilität	505
21.7.2	Störungen des axonalen Transports	477	22.5.2	Indirekte Beeinflussung der Fertilität	505
21.7.3	Störungen der synaptischen Transmission	477	22.6	Pränatale Toxizität und Teratogenität	511
21.7.4	Das unreife Nervensystem und Speziesdifferenzen	477	22.6.1	Die Induktion von Fehlbildungen	512
21.8	Methoden zur Prüfung auf neurotoxische Schädigungen	478	22.6.2	Wirkungsmechanismen	513
21.8.1	Tests auf Verhaltensveränderungen	478	22.6.3	Pharmakokinetische Aspekte	515
21.8.2	Elektrophysiologische Parameter	480	22.6.4	Dosis-Wirkungsbeziehungen	516
21.8.3	Neuropathologische Methoden	481	22.6.5	Beispiele für teratogene Wirkungen	518
21.8.4	Biochemische Methoden	481	22.7	Peri-/postnatale Manifestationen	537
21.8.5	Pharmakologische Untersuchungsmethoden	482			
21.8.6	<i>In-vitro</i> -Methoden in der Neurotoxikologie	482			

22.7.1	Postnatale Dysfunktionen nach pränataler Exposition 537	24.2.4	Targeted Therapies 585
22.7.2	Toxizität nach postnataler direkter Exposition 542	24.2.5	Anabole Steroide, Wachstumshormon 586
22.7.3	Exposition des Säuglings über die Milch 545	24.2.6	Schwermetalle 587
22.8	Anwendbarkeit von In-vitro-Methoden 549	24.3	Toxine mit Wirkung auf das Gefäßsystem 587
22.9	Risikoabschätzung, quantitative Aspekte und Ausblick 551	24.3.1	Nichtsteroidale Antiphlogistika 587
		24.3.2	Ergotalkaloide 588
		24.3.3	Homocystein 588
		24.3.4	Schwermetalle 589
		24.3.5	Andere vaskulotoxische Substanzen 590
23	Endokrine Systeme – Nebennierenrinde, Schilddrüse und Pankreas 557	25	Kohlenwasserstoffe 593
	Hubert H. Thole, Michael J. Thomas und John A. Thomas		Albrecht Seidel, Pablo Steinberg, Klaus Appel, Alfonso Lampen, Hermann M. Bolt und Günter Koss [†]
23.1	Einleitung 557	25.1	Aromatische Kohlenwasserstoffe 593
23.2	Endokrine Modulation – Adenohypophyse 558	25.1.1	Benzol 593
23.3	Nebennierenrinde 559	25.1.2	Toluol 599
23.4	Schilddrüse 561	25.1.3	Ethylbenzol 602
23.5	Pankreas 563	25.1.4	Xylol 603
		25.1.5	Ethenylbenzol/Styrol 605
24	Herz-Kreislaufsystem 569	25.2	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) 607
	Thomas Eschenhagen und Oliver Zolk	25.3	Nitrierte polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (Nitro-PAK, Nitroarene) 619
24.1	Kardiotoxine mit überwiegend arrhythmogenen Eigenschaften 569	25.4	Aliphatische Kohlenwasserstoffe 620
24.1.1	Herzglykoside 570	25.4.1	Alkane 620
24.1.2	Lokalanästhetika und Antiarrhythmika 572	25.4.2	n-Hexan 622
24.1.3	Inhalationsanästhetika 574	25.5	Alkohole 624
24.1.4	Sympathomimetische Toxine (Amphetamine, Catecholamine, Nicotin) 575	25.5.1	Methanol 624
24.1.5	QT-Intervall-verlängernde Substanzen 576	25.5.2	Ethanol/Ethylalkohol 625
24.1.6	Tier- und Pflanzentoxine mit kardialer Wirkung 578	25.5.3	Propanol 629
24.2	Kardiomyopathieninduzierende Toxine 581	25.5.4	Butanol/Butylalkohol 630
24.2.1	Cocain 581	25.5.5	Glykolether 632
24.2.2	Alkohol (Ethanol) 582	25.6	Formaldehyd 634
24.2.3	Anthracycline und andere Zytostatika 583	25.7	Acrolein 637
		25.8	Acrylamid 639
		25.9	Halogenierte Kohlenwasserstoffe 641
		25.9.1	Chlorierte Verbindungen 641

25.9.2	Weitere halogenierte Lösemittel und verwandte Verbindungen	649	28.1.2	Klassifikation der Biozide und Pflanzenschutzmittel	697
26	Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW)	661	28.2	Fungizide	697
	Siegfried G. Schäfer		28.2.1	Dithiocarbamidsäure-Derivate	698
26.1	Prinzip der Ozondepletion und der Ozonbildung	662	28.2.2	Benzimidazole	703
26.2	Kinetik der gasförmigen Verbindungen	662	28.2.3	Azole	704
26.2.1	Toxikologie	662	28.2.4	Strobilurine	706
27	Polychlorierte Dioxine, Furane und Biphenyle	667	28.2.5	Dicarboximide	707
	Klaus Abraham, Dieter Schrenk und Detlef Wölfle		28.2.6	Weitere fungizide Wirkstoffgruppen	709
27.1	Einleitung	667	28.3	Herbizide	710
27.2	Polychlorierte Dibenzo- <i>p</i> -dioxine und Dibenzofurane	667	28.3.1	Chlorphenoxycarbonsäure-Derivate	711
27.2.1	Umweltrelevanz	667	28.3.2	Bipyridylium-Derivate	713
27.2.2	Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung	669	28.3.3	Chloracetanilid-Verbindungen	715
27.2.3	Wirkmechanismus von Dioxinen	670	28.3.4	Triazin-Derivate	716
27.2.4	TCDD-Exposition höher belasteter Gruppen	671	28.3.5	Harnstoff-Derivate	717
27.2.5	Akute und chronische Toxizität	672	28.3.6	Weitere herbizide Wirkstoffgruppen	718
27.2.6	Spezielle Toxikologie	674	28.4	Insektizide	720
27.3	Polychlorierte Biphenyle (PCB)	677	28.4.1	Chlorkohlenwasserstoff-Insektizide	722
27.3.1	Umweltrelevanz	677	28.4.2	Organophosphate	726
27.3.2	Chemie und chemische Eigenschaften	678	28.4.3	Carbamat-Insektizide	729
27.3.3	Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung	679	28.4.4	Pyrethroide	730
27.3.4	Akute Toxizität	682	28.4.5	Weitere Insektizidwirkstoffgruppen	733
27.3.5	Chronische Toxizität	683	29	Endokrine Modulatoren	741
27.3.6	Spezielle Toxikologie	687		Hubert H. Thole	
28	Pflanzenschutzmittel und Biozidprodukte	695	29.1	Einleitung und Definition	741
	Roland Solecki und Rudolf Pfeil		29.2	Wirkungsmechanismen der endokrinen Modulatoren	742
28.1	Einführung	695	29.2.1	Direkte Rezeptorbindung	742
28.1.1	Regulatorische Toxikologie der Biozide und Pflanzenschutzmittel	695	29.2.2	Indirekte Wirkung auf die Steroidrezeptoren	742
			29.3	Grundlagen der Toxizität von endokrinen Modulatoren	743
			29.3.1	Reproduktionstoxizität	743
			29.3.2	Kanzerogenität	745
			29.3.3	Immuntoxizität	746
			29.3.4	Verhaltensneurologische Toxizität	747
			29.3.5	Ökotoxizität	747
			29.4	Substanzen	747
			29.4.1	Phytohormone	747
			29.4.2	Mykoöstrogene	750
			29.4.3	Xenohormone	750
			29.4.4	Synthetische/steroidale Östrogene	753

29.5	Gesamtbelastung des Organismus mit endokrinen Modulatoren 753	31.5	Reproduktionstoxizität 786
29.6	Additive, synergistische oder interaktive Effekte von endokrinen Modulatoren 754	31.6	Immuntoxizität 786
29.7	Bewertung der endokrinen Modulatoren. Hypothese – Risikoabschätzung 755	31.7	Mutagenität 787
30	Aromatische Amine, Nitroaromaten und heterozyklische aromatische Amine 759	31.8	Kanzerogenität 787
	Elmar Richter und Wolfgang Pfau	32	Metalle 791
			Siegfried G. Schäfer, Bernd Elsenhans und Klaus Schümann
30.1	Aromatische Amine 759	32.1	Einführung 791
30.1.1	Chemische Eigenschaften, Vorkommen 759	32.1.1	Kinetik von Metallen 791
30.1.2	Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung 762	32.1.2	Therapeutisches Konzept bei Metallintoxikationen 792
30.1.3	Akute und chronische Toxizität 765	32.2	Aluminium 793
30.1.4	Spezielle Toxikologie 766	32.3	Arsen 796
30.2	Nitroaromaten 767	32.4	Blei 802
30.2.1	Chemische Eigenschaften, Vorkommen 767	32.5	Cadmium 808
30.2.2	Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung 767	32.6	Chrom 814
30.2.3	Akute und chronische Toxizität 768	32.7	Kupfer 815
30.2.4	Spezielle Toxikologie 768	32.8	Nickel 819
30.3	Heterozyklische aromatische Amine 768	32.9	Quecksilber 822
30.3.1	Vorkommen 768	32.10	Platinmetalle 829
30.3.2	Metabolismus, Aktivierung, Ausscheidung, Biomonitoring 770	32.10.1	Palladium 830
30.3.3	Mutagenität, Kanzerogenität 772	32.10.2	Platin und weitere Platinmetalle 831
31	N-Nitrosoverbindungen 775	32.11	Plutonium 833
	Gerhard Eisenbrand und Michael Habermeyer	32.12	Thallium 839
31.1	Chemische Eigenschaften, Vorkommen und Expositionssituation 775	32.13	Uran 843
31.2	Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung 780	32.14	Zinn 846
31.3	Metabolismus und Mechanismen der Toxizität 781	33	Gasförmige Verbindungen 855
31.4	Akute und chronische Toxizität 786		Kai Kehe und Peter Eyer
		33.1	Einführung 855
		33.2	Kohlenmonoxid 855

33.3	Kohlendioxid	860		
33.4	Cyanverbindungen	862		
33.5	Schwefelwasserstoff	870		
33.6	Phosphorwasserstoff, Phosphide	872		
33.7	Stickstoffwasserstoffsäure, Azide	874		
33.8	Stickstoffoxide	875		
33.8.1	Distickstoffmonoxid	875		
33.8.2	Stickstoffmonoxid	876		
33.8.3	Stickstoffdioxid	877		
33.9	Ozon	879		
34	Fasern und Nanopartikel	885		
	Harald F. Krug, Günter Oberdörster und Hartwig Muhle			
34.1	Mineralische Fasern	886		
34.1.1	Asbest: Vorkommen und Exposition	887		
34.1.2	Künstliche Mineralfasern: Vorkommen und Exposition	887		
34.1.3	Toxikokinetik von Fasern	889		
34.1.4	Mechanismen der Fasertoxizität – das Faserparadigma	890		
34.1.5	Erkrankungen nach Asbeststaubexposi- tion	893		
34.1.6	Erkrankungen nach Exposition gegenüber künstlichen Mineralfasern	894		
34.1.7	Tierexperimentelle Ergebnisse nach einer Fasereexposition	894		
34.1.8	Bewertung	897		
34.2	Organische Fasern	898		
34.2.1	Zusammensetzung und Struktur	898		
34.2.2	Tierexperimentelle Studien mit p-Aramid	899		
34.2.3	Tierexperimentelle Studien mit Polyole- finen	900		
34.2.4	Tierexperimentelle Studien mit Kohlen- stofffasern	900		
34.2.5	Tierexperimentelle Studien mit anderen organischen Fasern	900		
34.3	Synthetische Nanopartikel	900		
34.3.1	Zusammensetzung und Struktur von Nanopartikeln	901		
34.3.2	Zusammensetzung und Struktur von Nanofasern – CNT	902		
34.3.3	Anwendungen und Exposition	903		
34.3.4	Toxikologische Prinzipien der Nanopar- tikel	904		
34.3.5	Tierexperimentelle Studien mit Kohlen- stoffnanoröhrchen	907		
34.3.6	Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien mit Nanofasern	908		
34.3.7	Bewertung	910		
35	Chemische und biologische Kampfstoffe	915		
	Horst Thiermann, Lothar Zöller und Ladislav Szinicz			
35.1	Chemische Kampfstoffe	915		
35.1.1	Einleitung	915		
35.1.2	Phosphororganische Verbindungen	918		
35.1.3	Alkylanzien	927		
35.1.4	Organische Arsenverbindungen	931		
35.1.5	Augenreizstoffe	936		
35.2	Biologische Kampfstoffe	938		
35.2.1	Einleitung	938		
35.2.2	Toxine als biologische Kampfstoffe	940		
36	Aktives und passives Rauchen	955		
	Elmar Richter und Gerhard Scherer			
36.1	Einführung	955		
36.2	Chemie des Tabakrauchs	958		
36.3	Nicotin	962		
36.4	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	966		
36.5	Chronisch obstruktive Lungenerkran- kungen	968		
36.6	Schwangerschaftskomplikationen	968		
36.7	Krebs	969		
36.8	Biomonitoring zur Tabakrauch- exposition	973		
36.9	Passivrauchen	973		
36.10	Raucherentwöhnung und Risikominde- rung	977		
36.11	Zusammenfassung	980		

37	Rauschmittel	983	38.3	Toxikologische Sicherheitsbewertung von kosmetischen Produkten	1026
	Amelie Lupp und Wolfgang Klinger				
37.1	Einführung	983	38.3.1	Anforderungen	1026
37.2	Psychostimulanzien	984	38.3.2	Exposition	1027
37.2.1	Amphetamin und Derivate	984	38.3.3	Rohstoffqualität	1029
37.2.2	Cocain und Crack	987	38.3.4	Alternative Ansätze zu Tierversuchen	1030
37.3	Entaktogene	990	38.4	Kosmetische Produkte	1031
37.3.1	3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDMA; Ecstasy) und Derivate	990	38.4.1	Kosmetische Reinigungsmittel	1031
37.4	Psychedelika	994	38.4.2	Hautpflegemittel	1032
37.4.1	Mescaline	994	38.4.3	Sonnenschutzmittel	1034
37.4.2	Myristicin und Elemicin (Muskatnuss)	996	38.4.4	Dekorative Kosmetika	1035
37.4.3	Lysergsäurediethylamid (LSD-25; LSD)	997	38.4.5	Deodorantien und Antitranspirantien	1036
37.4.4	Dimethyltryptamin (DMT), Diethyltryptamin (DET), Dipropyltryptamin (DPT) und 5-Hydroxydimethyltryptamin (Bufotenin)	1000	38.4.6	Haarfarben und Blondierungsmittel	1037
37.4.5	Psilocybin und Psilocin („magic mushrooms“)	1001	38.4.7	Produkte zur Umformung der Haare: Haar-Well-/Glättungsmittel	1040
37.4.6	Ketamin	1003	38.4.8	Haarspray	1042
37.4.7	Phencyclidin (PCP)	1004	38.4.9	Mundpflege- und Mundhygieneprodukte (Zahnpasta, Mundwasser)	1042
37.4.8	Lachgas (N ₂ O)	1006	38.4.10	Parfüm, Eau de Toilette, Rasierwasser/Aftershave	1045
37.4.9	Gamma-Hydroxybutyrat (GHB)	1007	38.5	Besondere Inhaltsstoffe	1045
37.4.10	Schnüffelstoffe	1008	38.5.1	Konservierungsmittel	1045
37.4.11	Atropin, Scopolamin, Hyoscyamin (Nachtschattengewächse)	1009	38.5.2	Anfärbefarbstoffe	1045
37.4.12	Muscimol und Ibotensäure (Fliegenpilz)	1011	38.5.3	Riechstoffe	1046
37.5	Zentral dämpfend wirkende Substanzen	1013	38.5.4	UV-Absorber	1049
37.5.1	Opiate/Opioide	1013	39	Kunststoffe	1055
37.5.2	Cannabinoide	1018		Detlef Wölfe und Eckhard Löser [†]	
38	Kosmetische Produkte und Inhaltsstoffe	1025	39.1	Einleitung	1055
	Walter Sterzel, Frederike Wiebel, Julia Scheel, Winfried Steiling, Detlef Keller und Elisabeth Gerber		39.2	Monomere	1055
38.1	Einführung	1025	39.2.1	Monomere mit ungesättigten Bindungen	1056
38.2	Gesetzliche Regelungen zur Sicherheit von Kosmetika	1025	39.2.2	Monomere mit reaktionsfähigen Endgruppen	1062
			39.3	Polymere	1065
			39.4	Hilfsstoffe und Zusatzstoffe	1067
			39.4.1	Stabilisatoren	1067
			39.4.2	Weichmacher	1068
			39.4.3	Gleitmittel	1069
			39.4.4	Flammschutzmittel	1069
			39.4.5	Sonstige Hilfs- und Zusatzstoffe	1071

39.5	Besondere Aspekte	1072	41.5.4	Pflanzengifte mit toxischer Wirkung auf die Nieren	1140
39.5.1	Kunststoffe in Bedarfsgegenständen	1072	41.5.5	Hämatotoxische Pflanzengifte	1140
39.5.2	Kunststoffe als medizinische Implantate	1072	41.5.6	Pflanzengifte mit neurotoxischer und myotoxischer Wirkung	1141
39.5.3	Recycling	1073	41.5.7	Pflanzengifte mit hypnotischen und psychotropen Wirkungen	1145
39.5.4	Abbau von Kunststoffen	1073	41.5.8	Zytotoxische Pflanzengifte	1148
39.5.5	Grenzwerte	1073	41.5.9	Hautreizende und allergisierende Pflanzengifte	1148
40	Strahlungen	1075	41.5.10	Kanzerogene und tumorfördernde Pflanzengifte	1150
	Markus Christmann, Wolfgang Dörr und Ulrich F.W. Hagen				
<hr/>					
40.1	Einleitung	1075	42	Bakterielle Toxine	1157
40.2	Ionisierende Strahlung	1075		Holger Barth, Hans Bigalke und Ralf Gerhard	
40.2.1	Physik der Strahlungen	1075	<hr/>		
40.2.2	Molekulare Strahlenbiologie	1077	42.1	Einleitung	1157
40.2.3	Zelluläre Strahlenbiologie	1085	42.2	Einteilung bakterieller Toxine	1157
40.2.4	Strahlenpathologie	1087	42.3	Extrazellulär wirkende Toxine	1159
40.2.5	Inkorporierte Radionuklide	1089	42.3.1	Poren bildende Toxine	1159
40.2.6	Ermittlung des strahlenbedingten Risikos	1092	42.3.2	Toxine mit Ligandenaktivität	1161
40.3	Nicht-ionisierende Strahlung	1096	42.4	Intrazellulär wirkende Toxine	1162
40.3.1	Ultraviolettes Licht	1096	42.4.1	Struktur und zelluläre Aufnahme	1162
40.3.2	Sonstige Strahlen	1100	42.4.2	Intrazelluläre Wirkmechanismen	1163
41	Naturstoffe	1105	42.4.3	ADP-ribosylierende Toxine	1165
	Johannes Westendorf		42.4.4	Glucosyltransferasen	1170
<hr/>					
41.1	Einleitung	1105	42.4.5	Deamidasen	1171
41.2	Tierische Gifte	1105	42.4.6	Transaminasen	1171
41.2.1	Aquatische Gifttiere	1105	42.4.7	Adenylylcyclasen	1171
41.2.2	Terrestrische Gifttiere	1109	42.4.8	Proteasen	1173
41.3	Protozoen- und Algentoxine	1118	42.4.9	RNAsen (Glykosidasen)	1177
41.4	Pilzgifte	1120	42.5	Bakterielle Toxine als zellbiologische Werkzeuge	1178
41.4.1	Ascomycetentoxine	1120	42.6	Therapeutischer Einsatz von bakteriellen Toxinen	1179
41.4.2	Basidiomycetentoxine	1129	43	Biomonitoring	1181
41.5	Pflanzliche Gifte	1132		Wolfgang Völkel	
41.5.1	Pflanzengifte mit Reizwirkung auf den Magen-Darm-Trakt	1134	<hr/>		
41.5.2	Pflanzengifte mit Wirkung auf das Herz	1137	43.1	Expositionskontrolle durch Human Biomonitoring (HBM)	1181
41.5.3	Pflanzengifte mit toxischer Wirkung auf die Leber	1138	43.1.1	Äußere Exposition	1181
			43.1.2	Innere Exposition	1181
			43.1.3	Effektmonitoring	1181
			43.1.4	Anwendung des Biomonitorings	1183
			43.1.5	Analysen in biologischem Material	1185

43.1.6	Hämoglobin-Bindung als Dosimeter	1187	44.8.2	Ablauf und Methoden der Trinkwasseraufbereitung	1205
43.1.7	DNA-Addukte als Biomarker für genotoxische Stoffe	1189	44.9	Badegewässer	1206
43.2	Biologisches Effekt-Monitoring	1191	44.9.1	EU-Badegewässerrichtlinie	1206
43.2.1	Chromosomenaberrationen (CA)	1191	44.10	Risikobewertung (Risk assessment)	1206
43.2.2	Mikrokerne (MN)	1192	45	Umwelttoxikologie	1209
43.2.3	OMICS-Methoden	1192		Heidi Foth	
43.2.4	Risikoberwertung am Beispiel der Phthalate unter Verwendung des HBM	1193	<hr/>		
43.2.5	Konzept der Biomonitoring Equivalents (BE)	1194	45.1	Themenfelder und Inhalte der Umwelttoxikologie	1209
44	Wasser	1197	45.2	Umwelttoxikologische Relevanz der Belastungen von Umweltmedien	1210
	Matthias Voigt, Walter Jäger, und Daniel R. Dietrich		45.2.1	Luft	1210
<hr/>			45.2.2	Boden	1213
44.1	Bedeutung des Wassers für den Menschen	1197	45.2.3	Wasser	1215
44.2	Gesetzliche Grundlagen für Trinkwasser	1197	45.3	Weiterentwicklung umwelttoxikologischer Verfahren und Instrumente	1217
44.3	Kontamination des Wassers	1197	45.4	Interdisziplinäre Verknüpfungen	1218
44.3.1	Fremdstoffe im Trinkwasser und im Verteilungssystem	1198	46	Lebensmitteltoxikologie	1221
44.3.2	Fremdstoffe im Oberflächenwasser	1200		Mathias Baum und Elke Richling	
44.3.3	Fremdstoffe im Grundwasser	1201	<hr/>		
44.4	Einfluss der Boden- und Sedimenteigenschaften auf die Schadstoffverteilung im Grundwasser	1202	46.1	Einführung	1221
44.5	Bioverfügbarkeit und Bioakkumulation	1202	46.2	Lebensmittelzusatzstoffe, technische Hilfsstoffe und Aromen	1222
44.5.1	Bioverfügbarkeit	1202	46.2.1	Farbstoffe	1222
44.5.2	Bioakkumulation	1202	46.2.2	Süßungsmittel	1223
44.6	Mikrobiologische Anforderungen	1203	46.2.3	Konservierungsmittel	1225
44.6.1	Gefährdung der menschlichen Gesundheit durch mikrobiologische Risikofaktoren	1203	46.2.4	Antioxidantien	1226
44.7	Weiterführende Parameter zur Beurteilung der Wasserqualität	1204	46.2.5	Nanopartikel	1226
44.8	Trinkwasseraufbereitung	1204	46.3	Natürlich vorkommende Lebensmitteltoxine	1227
44.8.1	Herkunft des Rohwassers zur Trinkwassergewinnung	1204	46.3.1	Glykosidalkaloide	1227
			46.3.2	Cyanogene Glycoside	1227
			46.3.3	Hormonell wirksame Substanzen	1227
			46.3.4	Marine Toxine (Phykotoxine)	1228
			46.3.5	Mykotoxine	1229
			46.3.6	Aristolochiasäuren	1229
			46.4	Hitzebedingte Reaktionsprodukte	1230
			46.5	Rückstände in Lebensmitteln	1231

46.5.1	Pflanzenschutzmittelrückstände	1231	47.6.1	Allgemeine Betrachtungen	1249
46.5.2	Schwermetalle (Quecksilber, Cadmium, Blei)	1231	47.6.2	Prüfmethoden	1252
46.5.3	Dioxine und polychlorierte Biphenyle (PCB)	1232	47.7	Behörden und Ausschüsse, die mit der Regulation von chemischen Stoffen befasst sind	1265
46.6	Lebensmittel aus gentechnisch veränderten Organismen	1232	47.7.1	EU-Institutionen	1266
46.7	Neuartige Lebensmittel und Lebensmittelzutaten („Novel Foods“)	1233	47.7.2	Nationale Einrichtungen	1267
46.7.1	Nahrungsergänzungsmittel	1234	47.7.3	Wissenschaftliche Gremien	1268
46.8	Lebensmittelinfektionen und -intoxikationen	1234	48	<i>In-vitro</i>-Methoden	1271
47	Regulatorische Toxikologie: Grundzüge, Testverfahren und Einrichtungen	1237		Horst Spielmann	
	Klaus E. Appel, Ursula Gundert-Remy und Peter-Jürgen Kramer		<hr/>		
47.1	Historischer Rückblick	1237	48.1	Bedeutung von <i>In-vitro</i> -Methoden in der Toxikologie	1271
47.2	Prinzipielle Konzepte	1238	48.2	Das „3-R-Konzept“ von Russel und Burch	1271
47.3	Risikobewertung	1239	48.3	Validierung neuer Prüfmethoden in der Toxikologie	1272
47.3.1	Identifizierung und Charakterisierung der schädlichen Wirkungen	1239	48.4	Zell- und Gewebekulturen	1273
47.3.2	Abschätzung der Aufnahme durch den Menschen	1241	48.5	Fremdstoffmetabolisierende Systeme	1274
47.3.3	Charakterisierung und Quantifizierung des Risikos	1242	48.6	Einsatz von <i>In-vitro</i> -Methoden in speziellen Gebieten der Toxikologie	1274
47.4	Einstufung und Kennzeichnung	1243	48.6.1	Akute orale Toxizitätsprüfung	1274
47.5	Regulatorische Instrumentarien	1244	48.6.2	Lokale Verträglichkeitsprüfungen	1275
47.5.1	Chemikaliengesetz (ChemG)	1245	48.6.3	Phototoxizität	1277
47.5.2	Bundesimmissionsschutzgesetz (BImSchG)	1245	48.6.4	Spezielle Toxikologie	1278
47.5.3	Gesetz über die Beförderung gefährlicher Güter (siehe auch Einstufung und Kennzeichnung)	1246	48.7	Molekulare Toxikologie	1279
47.5.4	Lebensmittelrecht	1246	48.8	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	1280
47.5.5	Kontaminantenverordnung	1246	48.9	Schlussbewertung	1280
47.5.6	Trinkwasserverordnung	1247	49	Toxizitätsäquivalente und ihre Anwendung im Rahmen der Risikoabschätzung	1283
47.5.7	Bedarfsgegenständerverordnung	1247		Stephen Safe und Siegfried G. Schäfer	
47.5.8	Arzneimittelrecht	1247	<hr/>		
47.6	Prüfmethoden für Anmeldungen und Zulassungen	1248	49.1	Toxikologie und Wirkungsmechanismus	1283
			49.2	Struktur-Wirkungs-Beziehung und die Ableitung von Toxizitätsäquivalenten (TEFs)	1284

49.3	Anwendung von TEFs	1284	50.5	Aspekte und Probleme bei der Gefährdungsminimierung	1320
49.4	Grenzen des TEF-Konzeptes für die Risikoabschätzung	1285	50.5.1	Grundlagen und Strategie der toxikologischen Gefährdungsminimierung	1320
49.4.1	Bandbreite der Äquivalenzwerte	1285	50.5.2	Arten der Extrapolation bei einer toxikologischen Gefährdungsminimierung	1320
49.4.2	Nichtadditive Wechselwirkung bei PCBs	1286	50.5.3	Typen von Untersuchungen als Grundlage für eine Gefährdungsminimierung	1324
49.5	Dioxine versus natürliche Ah-Rezeptoragonisten	1287	50.5.4	Unterschiedliche Beurteilung von Arzneimitteln und Umweltagenzien	1324
50	Möglichkeiten der Risikoabschätzung und der präventiven Gefährdungsminimierung	1291	50.5.5	Klassifizierung von Umweltagenzien nach ihrem toxikologischen Potenzial	1325
	Diether Neubert		50.5.6	Prädiktiver Wert von Testsystemen, Sensitivität und Spezifität, Validierung von Testsystemen	1327
50.1	Einleitung	1291	50.5.7	Kontroverse Resultate bei verschiedenen Spezies und Geschlechtern	1328
50.1.1	Arzneimitteltoxikologie, Gewerbetoxikologie und Umwelttoxikologie	1291	50.5.8	Speziesvergleich pathophysiologischer Daten auf der Basis der Körperoberfläche	1330
50.2	Risikoabschätzung oder präventive Gefährdungsminimierung	1292	50.5.9	Speziesvergleich auf der Basis kinetischer Daten	1331
50.2.1	Definition von Gefährdung und Risiko in der Toxikologie	1293	50.5.10	Spezielle Probleme bei einigen Typen toxikologischer Effekte	1332
50.2.2	Risikoabschätzung für den Menschen	1293	50.6	Verifizierung präklinischer Daten beim Menschen	1339
50.2.3	Präventive Gefährdungsminimierung	1296	51	Toxikologie in der Arbeitsmedizin	1345
50.2.4	Toxikologische Relevanz von verschiedenen Gruppen von Agenzien	1298		Klaus Golka und Jan G. Hengstler	
50.3	Grundprinzipien pharmakologisch-toxikologischer Wirkungen	1299	51.1	Toxikologisch begründete Grenzwerte	1345
50.3.1	Exposition, Aufnahme in den Organismus, mögliche Wirkung	1300	51.2	Kanzerogenität	1348
50.3.2	Typen von pharmakologischen oder toxikologischen Wirkungen	1301	51.3	Sensibilisierende Wirkungen	1348
50.3.3	Dosisabhängigkeit einer toxikologischen Wirkung	1302	51.4	Systemische Toxizität nach Hautresorption	1348
50.3.4	Was ist ein Gift?	1305	51.5	Gefährdung in der Schwangerschaft	1349
50.3.5	Placebo-Effekte und Toxikophobie	1307	51.6	Keimzellmutagene	1349
50.4	Aspekte und Probleme bei der Risikoabschätzung	1308	51.7	Suszeptibilität-Empfindlichkeiten	1349
50.4.1	Schritte bei der toxikologischen Risikoabschätzung	1308	51.8	Latenzzeit	1350
50.4.2	Probleme bei epidemiologischen Untersuchungen zur Toxikologie	1309	51.9	Aktuelle Situation und Ausblick	1351
50.4.3	Referenzdaten und historische Kontrollen	1317			

52	Grenzwerte, Richtwerte, Empfehlungen	1353		
	Werner Lilienblum und Klaus-Michael Wollin			
52.1	Einleitung	1353		
52.2	Toxikologische Basisdaten zur Beschreibung des Stoffrisikos	1353		
52.2.1	Referenzdosen, Referenzkonzentrationen	1353		
52.2.2	Quantitative Risikoschätzungen zu krebs- erzeugenden Stoffen	1362		
52.3	Arbeitsplatz	1364		
52.3.1	Arbeitsplatzgrenzwerte und Gefahreins- tufungen von Arbeitsstoffen	1364		
52.3.2	Biomonitoring von Arbeitsstoffen	1375		
52.3.3	Wirkstärke krebs-erzeugender Stoffe und Expositions-Risikobeziehungen – ein neues Konzept zur Risikominimierung am Arbeitsplatz	1377		
52.4	Außenluft	1378		
52.4.1	Luftqualitätsleitlinien der WHO	1378		
52.4.2	Luftqualitätsrichtlinien der EU	1378		
52.4.3	Regelungen zur Luftreinhaltung in Deutschland	1378		
52.4.4	Störfallbeurteilungswerte	1381		
52.5	Innenraumluft	1384		
52.6	Lebensmittel und Trinkwasser	1387		
52.6.1	Übersicht, Zuständigkeiten in der EU und in den Mitgliedsstaaten	1387		
52.6.2	Rückstände (Pflanzenschutzmittel, Tier- arzneimittel)	1387		
52.6.3	Lebensmittelzusatzstoffe	1388		
52.6.4	Kontaminanten	1388		
52.6.5	Acrylamid	1393		
52.6.6	Radioaktive Stoffe	1393		
52.6.7	Trinkwasser	1393		
52.6.8	Mineral- und Tafelwasser	1396		
52.7	Bedarfsgegenstände und kosmetische Mittel	1399		
52.7.1	Bedarfsgegenstände	1399		
52.7.2	Kosmetische Mittel	1401		
52.8	Interne Belastung des Menschen	1401		
52.9	Grund- und Oberflächenwasser, Boden	1410		
52.9.1	Grundwasser	1410		
52.9.2	Oberflächenwasser	1410		
52.9.3	Boden	1410		
	Vergiftungszentralen und Informationsquellen (Stand 2012)		1415	
	Stichwortverzeichnis		1419	