

INHALTSVERZEICHNIS

Geleitwort V

Vorwort VII

Die Autoren VIII

Allgemeine Toxikologie

Grundzüge der Toxikologie 1–4

Geschichte der Toxikologie 5–14

- Toxikologie – die Giftlehre 5
- Frühe, grundlegende Entwicklungen 5
- Von der Alchemie zur Entwicklung einer Grundlagenwissenschaft 6
- Anfänge der Industriegesellschaft 8
- Chemie und chemische Industrie im 19. Jahrhundert 9
- Nutzen und Grenzen stofflicher Wirkungen 11
- Historische Aufgabenstellungen 14
- Weiterführende Literatur 14

Biometrie 15–31

- Fallzahlschätzung 15
- Versuchsanlagen 17
- Vergleichsprozeduren 17
- Robustheit der benutzten Prozeduren 18
- Signifikanz 19
- Deskriptive Statistik 19
- Akute und chronische Toxizität 19
- Analyse der Mortalität 21
- Analyse der Körpermasse 22
- Spezielle Toxikologie 25
- Reproduktionstoxikologie 25
- Mutagenitätsstudien 25
- Kanzerogenitätsstudien 26
- Versuchsbegleitende Toxikokinetik 29
- Anhang (Tabellen) 30
- Weiterführende Literatur 31

Toxikokinetik 32–66

- Resorption und Bioverfügbarkeit 33
- Verteilung und Verteilungsvolumen 39
- Ausscheidung und Clearance 48
- Renale Exkretion 48
- Biläre und intestinale Ausscheidung 48
- Kompartimente und Kompartimentanalyse 51
- Nichtlineare Kinetik 56
- Stereoselektive Kinetik 58
- Interaktionen 59
- Einfluß des Lebensalters 61

Kinetik von Metaboliten 62

Extrapolation auf den Menschen 62

Interpretation der experimentellen Ergebnisse:

Speziesvariation 62

Weiterführende Literatur 66

Fremdstoffmetabolismus 68–93

- Klassifizierung der fremdstoffmetabolisierenden Enzyme 68
- Phase-I-Enzyme 69
- Phase-II-Enzyme 80
- Die Metabolisierung beeinflussende Faktoren 86
- Weiterführende Literatur 93

Freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies 94–105

- Freie Sauerstoffradikale und nichtradikalische reaktive Sauerstoffspezies 94
- Organische freie Radikale 97
- Biologische Wirkungen freier Radikale 99
- Zelluläre Schutzmechanismen gegen freie Radikale 103
- Weiterführende Literatur 105

Genotoxizität 106–123

- Auswirkungen genetischer Änderungen 109
- Testsysteme und deren Bewertung 111
- Prüfung auf kovalente DNA-Bindung 112
- Außerplanmäßige DNA-Synthese (UDS) 112
- Genmutationen im Salmonella-Mutagenitätstest 113
- Genotoxizitätsprüfung in Hefen 114
- Genmutationstests in Säugerzellen in Kultur 116
- Schwesterchromatidaustausch 117
- Somazelltests an *Drosophila melanogaster* 118
- Fellfleckentest 118
- Mikrokerntest 119
- Dominanter Letaltest mit Mäusen 120
- Spezifischer Locustest mit Mäusen 120
- Cytogenetische Untersuchungen an Keimzellen und Keimbahnzellen 121
- Maligne Transformation in Zellkultur 121
- Weiterführende Literatur 123

Chemische Kanzerogenese 124–147

- Historischer Rückblick 125
- Chemische Kanzerogenese: Struktur und Wirkung 126
- Genotoxische Kanzerogene 126
- Epigenetische (nicht-genotoxische) Kanzerogene 133
- Vorkommen von Kanzerogenen in der menschlichen Umwelt 136
- Antikanzerogenese: Chemoprävention 137

Metabolische Aktivierung 138
 Wirkungsmechanismen 138
 Genotoxizität 140
 Epigenetische Mechanismen: Beeinflussung der Wachstumsregulation 140
 Methoden zur Identifizierung des kanzerogenen Potentials 143
 Risikobewertung 144
 Weiterführende Literatur 146

Tumorpromotion 148–177

Entwicklung und Bedeutung des Initiations-Promotions-Konzepts 148
 Tumorpromotion in verschiedenen Organen 153
 Haut 153
 Leber 160
 Oberer Verdauungstrakt – Mundhöhle, Speiseröhre, Magen 164
 Dickdarm 165
 Mamma 168
 Andere Geschlechtsorgane 171
 Schilddrüse 172
 Wirkungsmechanismen 173
 Wachstum: eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für Tumorpromotion 173
 Wirkungsmechanismen nicht-genotoxischer Kanzerogene 173
 Interzelluläre Kommunikation und ihre Hemmung durch Tumorpromotoren 174
 Prüfung auf tumorpromovierende Wirkung 175
 Risikoabschätzung für Tumorpromotoren 176
 Weiterführende Literatur 176

Organtoxizität

Leber 178–197

Morphologie und Funktion der Leber 178
 Methoden zur Prüfung des Leberschadens 180
 Einteilung der hepatotoxischen Substanzen 180
 Erscheinungsformen des Leberschadens 182
 Akute cytotoxische Leberschäden 183
 Chronische cytotoxische Leberschäden 190
 Cholestatische Leberschäden 191
 Vaskuläre Leberschäden 193
 Lebertumoren 194
 Weiterführende Literatur 197

Niere 198–217

Das Nephron: anatomische und funktionelle Einheit der Niere 198
 Das Nierenkanälchensystem 200
 Funktion der Nierenkörperchen 201
 Funktion der Nierentubuli 202
 Pathophysiologie 203
 Akutes Nierenversagen 203
 Chronische Niereninsuffizienz 203
 Nephrotisches Syndrom 204

Tubulointerstitielle Nierenerkrankungen 204
 Biotransformation und Nephrotoxizität 204
 Arzneimittelneurotoxizität 205
 Aminoglykoside 205
 Cephalosporine 208
 Amphotericin B 210
 Cyclosporin A 211
 Cisplatin 212
 Adriamycin 213
 Analgetika 214
 Schwermetalle 216
 Organische Lösungsmittel 216
 Weiterführende Literatur 217

Respirationstrakt 218–233

Lunge als Zielorgan 218
 Physikalische und chemische Charakterisierung von Gasen und Aerosolen 219
 Anatomie des Respirationstraktes 220
 Lungenphysiologie und -funktion 223
 Aufnahme und Elimination von Fremdstoffen 223
 Entzündliche Reaktionen 226
 Fibrose 226
 Tumoren 226
 Toxische Wirkungen in den Abschnitten des Respirationstraktes 227
 Mineralische Fasern 228
 Asbest 229
 Künstliche Mineralfasern 230
 Tierexperimentelle Expositionsmethoden 232
 Aufbau der Inhalationsanlage 232
 Aerosolerzeugung 232
 Tierexposition 232
 Weiterführende Literatur 233

Asbest 234–237

Vorkommen und chemische Eigenschaften 234
 Aufnahme, Metabolismus und Ausscheidung 234
 Spezielle Toxikologie 235
 Lungenasbestose 235
 Pleuraasbestose 235
 Pleuramesotheliom 236
 Bronchialkarzinom 236
 Weiterführende Literatur 237

Blut und blutbildende Organe 238

Grundzüge der Hämatopoese 238
 Toxische Einwirkungen auf das Knochenmark 239
 Mechanismen der Knochenmarkstoxizität 240
 Auslösung von Leukämien durch Fremdstoffe 241
 Toxische Einwirkungen auf Granulozyten 241
 Toxische Einwirkungen auf Erythrozyten 243
 Genetische Enzymdefekte 245
 Methämoglobinämie 247
 Toxische Hämolyse 253
 Fremdstoffinduzierte, immunologisch ausgelöste hämolytische Anämien 254
 Toxische Einwirkungen auf Thrombozyten 254
 Toxische Einwirkungen auf die Hämostase 255
 Weiterführende Literatur 256

Immunsystem 257–270

- Aufgaben und Bedeutung des Immunsystems 258
- Das zelluläre Immunsystem 259
- Interleukine und Cytokine 262
- Das humorale Immunsystem 263
- Allergie 265
- Immunreaktion bei der Transplantation 267
- Immunotoxisch relevante Fremdstoffe 268
- Immunologische Prüfmethode 270
- Weiterführende Literatur 270

Haut 271–286

- Allgemeine Aspekte der Organtoxikologie der Haut 271
- Struktur der Haut 272
- Barrierefunktion der Haut 274
- Hauterkrankungen durch Umweltfaktoren 278
- Allergische und irritative Kontaktdermatitis 278
- Phototoxische und photoallergische Reaktionen 282
- Radiodermatitis 282
- Unerwünschte Arzneimittelreaktionen der Haut 283
- Hypo- und Hyperpigmentierungen 284
- Chlorakne 285
- Kanzerogenese der Haut 285
- Weiterführende Literatur 286

Auge 287–290

- Anatomie des Augapfels 287
- Akute Toxizität 287
- Draize-Test 289
- Periorbitales Ekzem 290
- Weiterführende Literatur 290

Nervensystem 291–312

- Funktionen des Nervensystems 291
- Blutnervenschranke 291
- Akute chronische neurotoxische Effekte 292
- Strukturelle Schäden 292
- Mechanismen der Neurotoxizität 295
- Das unreife Nervensystem und Speziesdifferenzen 298
- Prüfung auf Neurotoxizität 298
- Verhaltenstoxizität 298
- Elektrophysiologische Parameter 300
- Neuropathologische Methoden 300
- Biochemische Methoden 300
- Pharmakologische Beeinflussung 301
- In-vitro-Methoden 302
- Niedere Vertebraten 303
- Invertebraten 304
- Neurotoxische Substanzen 305
- Anoxieauslösende Substanzen 305
- Myelinschädigende Substanzen 305
- Axonopathien verursachende Substanzen 307
- Neuronopathie verursachende Substanzen 308
- Substanzen mit Wirkung auf die synaptische Impulsübertragung 309
- Weiterführende Literatur 311

Reproduktion und Entwicklung 313–349

- Definitionen 313
- Einige embryologische Vorbemerkungen 314
- Informationsquellen und ihre Bewertung 315
- Vorteile und Limitierungen der Epidemiologie 315
- Spontanraten bei Fehlbildungen und Aborten 316
- Mögliche reproduktionstoxische Manifestationen 319
- Beeinflussung der Fertilität 321
- Pränatale Toxizität und Teratogenität 322
- Wirkungsmechanismen 323
- Kinetische Aspekte 325
- Dosis-Wirkungsbeziehungen 326
- Beispiele für teratogene Wirkungen 328
- Peri-/postnatale Manifestationen 336
- Postnatale Dysfunktionen nach pränataler Exposition 336
- Toxizität nach postnataler Exposition 341
- Anwendbarkeit von In-vitro-Methoden 345
- Risikoabschätzung, quantitative Aspekte und Ausblick 348
- Weiterführende Literatur 349

Spezielle Toxikologie**Arzneimittel 350–368**

- Nebenwirkungsbilder von Antihypertensiva 352
- Nebenwirkungsbilder von H₁-Antihistaminika, Neuroleptika, Antiemetika und Antiparkinsonmitteln 353
- Unerwünschte Wirkungen von speziellen Arzneimitteln 356
- Analgetika – Antipyretika – Antiphlogistika 357
- Antiarrhythmika 358
- Antibiotika 359
- Antihypertensiva 362
- Inotrope Substanzen 364
- Psychopharmaka 364
- Cytostatika 366
- Weiterführende Literatur 368

Kohlenwasserstoffe 369–404

- Aromatische Kohlenwasserstoffe 369
- Benzol 369
- Toluol 374
- Ethylbenzol 377
- Xylol 378
- Ethylbenzol/Styrol 379
- Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) 380
- Nitrierte polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (Nitro-PAK, Nitroarene) 388
- Aliphatische Kohlenwasserstoffe 390
- Alkane 390
- Alkohole 392
- Methanol 392
- Ethanol/Ethylalkohol 392

- Propanol 396
 Butanol/Butylalkohol 397
 Glykolether 398
 Formaldehyd 400
 Weiterführende Literatur 403
- Halogenierte Kohlenwasserstoffe 405–416**
 Chlorierte Verbindungen 405
 Dichlormethan (Methylenchlorid) 405
 Trichlorethen (Trichlorethylen) 407
 Tetrachlorethen (Tetrachlorethylen/
 Perchlorethylen) 409
 1,1,1-Trichlorethan (Methylchloroform)
 und 1,1,2-Trichlorethan 410
 Weitere halogenierte Lösungsmittel 411
 Chloroform (Trichlormethan) 411
 Tetrachlorkohlenstoff (Tetrachlormethan) 412
 Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) 413
 Verwandte Verbindungen 414
 Halogenierte Ethane/Propane 414
 Vinylchlorid (Chlorethen) 414
 Vinylidenchlorid (1,1-Dichlorethen) 415
 Weiterführende Literatur 416
- Polychlorierte Biphenyle (PCB) 417–434**
 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus,
 Ausscheidung 419
 Akute und chronische Toxizität 425
 Kongenere 428
 Spezielle Toxikologie 430
 Mutagenität 431
 Kanzerogenität 431
 Immuntoxizität 432
 Weiterführende Literatur 433
- Fluorchlorkohlenwasserstoffe 435–438**
 Ozondepletion und Chlor 435
 Akute und chronische Toxizität 438
 Spezielle Toxikologie 438
 Weiterführende Literatur 438
- Biozide 439–480**
 Ökotoxikologische Aspekte 439
 Chlorierte Kohlenwasserstoffe 440
 DDT 440
 Chlorierte Cyclodiene 442
 Hexachlorbenzol (HCB) 443
 Hexachlorcyclohexan (HCH) 447
 Pentachlorphenol (PCP) 449
 Chlorierte Phenoxyalkansäuren 451
 1,2-Dibromethan 453
 1,2-Dichlorethan 455
 Polychlorierte Dibenzodioxine und
 Dibenzofurane 455
 Organophosphate 460
 Carbamate 466
 Dithiocarbamate 469
 Bipyridylum-Salze 473
 Paraquat 473
 Diquat 474
- Pyrethrum und Pyrethroide 475
 Weiterführende Literatur 479
- N-Nitrosoverbindungen 481–491**
 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und
 Ausscheidung 483
 Metabolismus und Mechanismen der Toxizität 483
 Akute/chronische Toxizität 488
 Reproduktionstoxikologie 490
 Mutagenität 490
 Kanzerogenität 490
 Weiterführende Literatur 491
- Aromatische Amine 492–503**
 Aromatische Amine 492
 Nitroaromaten 500
 Heterocyclische Amine 501
 Weiterführende Literatur 503
- Metalle 504–549**
 Kinetik von Metallen 504
 Therapeutisches Konzept bei Metall-
 intoxicationen 505
 Aluminium 505
 Arsen 508
 Blei 513
 Cadmium 518
 Chrom 523
 Kupfer 525
 Nickel 528
 Quecksilber 530
 Platinmetalle 535
 Plutonium 537
 Thallium 540
 Zinn 545
 Weiterführende Literatur 548
- Gasförmige Verbindungen 550–570**
 Kohlenmonoxid 550
 Kohlendioxid 553
 Cyanverbindungen 555
 Schwefelwasserstoff 563
 Stickstoffwasserstoffsäure, Azide 565
 Stickstoffoxide 566
 Ozon 568
 Weiterführende Literatur 569
- Chemische Kampfstoffe 571–588**
 Phosphororganische Verbindungen 573
 Alkylanzien 578
 Arsenverbindungen 582
 Augenreizstoffe 586
 Weiterführende Literatur 588
- Aktives und passives Rauchen 589–605**
 Chemie des Tabakrauches 590
 Die veränderte Zigarette 592
 Toxische Verbindungen im Tabakrauch 594
 Kanzerogene im Tabakrauch 595

Biochemie der Tabakkarzinogenese 600
 Polycyclische Kohlenwasserstoffe 600
 Tabak-spezifische N-Nitrosamine 601
 Aromatische Amine 602
 Passivrauchen 603
 Zusammenfassung 604
 Weiterführende Literatur 605

Kosmetika 606–614

Häufigkeit unerwünschter Reaktionen auf Kosmetika 607
 Haarkosmetika 607
 Shampoos 608
 Kosmetische Haarfärbung 609
 Dauerwellverfahren 611
 Haarfestiger und Haarsprays 613
 Haarstärkungsmittel 613
 Enthaarungsmittel 613
 Sonnenschutzpräparate 614
 Weiterführende Literatur 614

Kunststoffe 615–629

Monomere 615
 Monomere mit ungesättigten Bindungen 616
 Monomere mit reaktionsfähigen Endgruppen 619
 Polymere 622
 Hilfsstoffe und Zusatzstoffe 623
 Stabilisatoren 623
 Weichmacher 624
 Gleitmittel 625
 Flammschutzmittel 625
 Sonstige Hilfs- und Zusatzstoffe 627
 Besondere Aspekte 627
 Kunststoffe in Bedarfsgegenständen 627
 Kunststoffe als medizinische Transplantate 627
 Recycling 628
 Abbau von Kunststoffen 628
 Grenzwerte 628
 Weiterführende Literatur 629

Strahlungen 630–649

Ionisierende Strahlung 630
 Strahlenarten, primäre Wechselwirkungen und Dosisbegriffe 630
 Strahlenexposition des Menschen 631
 Wirkungsmechanismen ionisierender Strahlen in der Zelle 632
 Zellinaktivierung und Modifikation des Strahlenschadens 635
 Strahlenpathologie und Strahlensyndrom 637
 Genetische Wirkung ionisierender Strahlung 640
 Kanzerogene Wirkung ionisierender Strahlung 641
 Strahlenbedingte Teratogenese, pränatale Strahlenschäden 643
 Strahlenexposition durch inkorporierte Radionuklide 644
 Therapeutische Maßnahmen bei Strahlenunfällen 645

Strahlenschutz 645
 Nicht ionisierende Strahlung 646
 Biologische Wirkung der Ultraviolettstrahlung 646
 Medizinische Wirkung der Ultraviolettstrahlung 647
 Laserstrahlen 648
 Radarstrahlen, Radio- und Mikrowellen 648
 Elektrische und magnetische Felder 649
 Weiterführende Literatur 649

Naturstoffe 650–691

Tierische Gifte 650
 Aquatische Gifttiere 650
 Hohltiere (Coelenterata) 650
 Weichtiere (Mollusca) 651
 Stachelhäuter (Echinodermata) 651
 Fische (Pisces) 652
 Terrestrische Gifttiere 653
 Gliederfüßer (Arthropoden) 653
 Insekten (Hexapoden) 655
 Amphibien 657
 Reptilien 659
 Protozoen und Algentoxine 660
 Pilzgifte 662
 Ascomycetentoxine 662
 Toxine aus Aspergillusarten 663
 Toxine aus Penicilliumarten 665
 Toxine aus Fusariumarten 667
 Toxine verschiedener Pilze 669
 Mutterkornalkaloide 669
 Basidiomycetentoxine 671
 Pflanzliche Gifte 672
 Stoffe mit Reizwirkung auf den Magen-Darm-Trakt 674
 Stoffe mit Wirkung auf das Herz 676
 Stoffe mit toxischer Wirkung auf die Leber 677
 Stoffe mit toxischer Wirkung auf die Nieren 678
 Hämatotoxische Pflanzengifte 679
 Pflanzengifte mit neurotoxischer und myotoxischer Wirkung 679
 Stoffe mit hypnotischen und psychotropen Wirkungen 679
 Cytotoxische Substanzen 685
 Hautreizende und allergisierende Pflanzengifte 686
 Kanzerogene und tumorfördernde Substanzen 689
 Weiterführende Literatur 691

Bakterielle Gifte 692–704

Einteilung bakterieller Toxine 692
 Wirkungen an der Plasmamembran 693
 Porenbildende Toxine 693
 Indirekt wirkende Toxine 695
 Intrazellulär wirkende Toxine 695
 Aufnahme und intrazelluläre Kinetik 695
 Intrazelluläre Wirkmechanismen 696
 ADP-ribosylierende Toxine 696
 Glycosidasen 700
 Neurotoxische Proteasen 701
 Weiterführende Literatur 704

Schwerpunkte der Toxikologie

Analytik 705–713

- Aufgaben und Nutzen der Analytik in der Toxikologie 705
- Nachweis für den Wirkungsmechanismus 705
- Toxikokinetik 705
- Diagnostik 706
- Forensische Fragestellungen 706
- Normale und berufliche Belastung 706
- Ökologische Fragestellungen 707
- Anforderungen an die Analytik 707
- Good Laboratory Practice (GLP) 707
- Probennahme und Lagerung 707
- Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle 708
- Spezifität der Methoden 708
- Fallbezogene Analytik 708
- Analytische Verfahren 709
- Anorganische Analytik in der Toxikologie 709
- Organisch-chemische Analytik in der Toxikologie 709
- Arzneistoffe 709
- Pestizide 710
- Pflanzliche und tierische Gifte 712
- Neuere Entwicklungen in der Analytik 712
- Weiterführende Literatur 713

Toxikologie in der Arbeitsmedizin 714–717

- Die arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung 714
- Duales Grenzwertkonzept 715
- Langzeitwirkung niedriger Dosen 716
- Kombinations- und Wechselwirkungen 716
- Gesetze und Verordnungen 717
- Weiterführende Literatur 717

Umwelttoxikologie 718–736

- Allgemeine Gesichtspunkte zur Umwelttoxikologie 718
- Bedeutung der Arbeitsmedizin für die Umwelttoxikologie 718
- Bedeutung des Strahlenschutzes für die Umwelttoxikologie 719
- Das Experiment in der Umwelttoxikologie 720
- Epidemiologie in der Umwelttoxikologie 720
- Rolle der Analytik in der Umwelttoxikologie 722
- Grenzwerte in der Umwelttoxikologie 722
- Biomonitoring 723
- Umweltprobenbank 723
- Spezielle Themen der Umwelttoxikologie 724
- Umweltmedium Wasser 724
- Umweltmedium Boden 727
- Umweltmedium Luft 729
- Umweltmedium Haushalt 734
- Weiterführende Literatur 736

Biomonitoring 737–749

- Target-Dose-Konzept 737
- Belastungs-Beanspruchungs-Konzept 737

- Stochastische und deterministische Effekte 738
- Methoden des Biomonitoring 739
- Analysen in biologischem Material 739
- Hämoglobinbindung als Dosimeter 740
- Serumalbumin als Dosimeter 741
- Immunologische Methoden zur Bestimmung von DNA-Addukten 742
- ³²P-Postlabelling-Analyse von DNA-Addukten 743
- Bewertung der Expositionskontrolle durch Addukt-messungen 744
- Expositionskontrolle und Risikoermittlung 745
- Chromosomenaberrationen 745
- Mikrokerne 746
- Schwesterchromatidaustausch 746
- Mutationen in somatischen Zellen 746
- Weiterführende Literatur 746

Ökotoxikologie 748–759

- Aufgaben der Ökotoxikologie 748
- Ökologische Systematik 749
- Konzept 749
- Verbleib der Umweltchemikalie und Wirkungen des Ökosystems auf den Fremdstoff 750
- Wirkung einer Umweltchemikalie auf Ökosystem-Strukturen 750
- Wirkung der Umweltchemikalie auf Ökosystem-Funktionen 750
- Wirkung der Umweltchemikalie auf die Ökosystem-Stabilität 750
- Gemischökotoxizität 750
- Methoden 751
- Suborganismische Testverfahren 751
- Biomarker 752
- Einzelsubstanztests 752
- Modellökosysteme 753
- Ökosystemausschnitte, Ökosysteme 755
- Biomonitoring (Ökoepidemiologie) 755
- Bewertungsverfahren 756
- Weiterführende Literatur 757

Lebensmitteltoxikologie 758–779

- Stoffe mit akuter und chronischer toxischer Wirkung 759
- Stoffe mit potentiell kanzerogener Wirkung 765
- Stoffe mit Kumulationsneigung 773
- Halogene 775
- Zusatzstoffe 776
- Allgemeine Beurteilungskriterien 776
- Klassen von Lebensmittelzusatzstoffen 777
- Weiterführende Literatur 779

Klinische Toxikologie akuter Vergiftungen 780–799

- Häufigkeit akuter Vergiftungen 780
- Prophylaxe 780
- Vergiftungen im Kindesalter 780
- Vergiftungen bei Erwachsenen 781
- Rechtsnormen 781
- Prästationäre Betreuung 782
- Stationäre Betreuung 782

Prästationäre Versorgung erwachsener Einzelpatienten 782
 Ärztliche Prophylaxe und prästationäre Therapie bei akuten Massenvergiftungen 787
 Wege 787
 Prophylaxe 787
 Vorsorgende Gefahrenabwehr 788
 Gasvergiftung 788
 Vergiftung durch bakterielle Toxine 790
 Pilzvergiftungen 790
 Stationäre Versorgung Erwachsener 791
 Übernahme und erste Betreuung des Patienten in der Notaufnahme-Einheit 791
 Besonderheiten bei der Behandlung von Kindern 793
 Antidottherapie 794
 Begleitende toxikologische Analytik 798
 Weiterführende Literatur 799

Prüfmethoden für Zulassungen 800–813

Allgemeine Betrachtungen 800
 Gute Laborpraxis (GLP) 800
 Versuchsbegleitende chemische Analytik 801
 Tierschutzgesetz und Tierversuche 801
 Gruppierung toxikologischer Prüfungen 803
 Prüfmethoden 804
 Akute Toxizität 804
 Hautreizung 805
 Augenreizung 805
 Hautsensibilisierung 805
 Toxizität nach wiederholter Applikation 805
 Reproduktionstoxizität 808
 Generationsstudien 808
 Embryotoxizitätsstudien 808
 Genotoxizität 812
 Weiterführende Literatur 813

In-vitro-Methoden 814–820

Zell- und Gewebekulturen 815
 Einsatzmöglichkeiten in der Toxikologie 816
 Struktur-Wirkungs-Beziehungen 819
 Schlußbewertung 819
 Weiterführende Literatur 820

Regulatorische Toxikologie 821–839

Warum regulatorische Toxikologie? 823
 Testmethoden und Prüfstrategien und ihre Bedeutung für die Regulation 824
 Risikoabschätzung 826
 Identifizierung und Charakterisierung der schädlichen Wirkungen 827
 Dosis-Wirkungs-Beziehungen 828
 Expositionsmessung und Abschätzung der Aufnahme durch den Menschen 828
 Charakterisierung und Quantifizierung des Risikos 828
 Regulatorische Instrumentarien 829
 Gefahrstoffrecht 830
 Lebensmittelrecht 831
 Arzneimittelrecht 832

Stoffe und Stoffklassen, die durch Rechtsvorschriften, Empfehlungen und Normen geregelt werden 832
 Lebensmittelfarbstoffe 832
 Aflatoxine 833
 Rückstände an Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln, Düngemitteln und sonstigen Mitteln in oder auf Lebensmitteln 833
 Leichtflüchtige Halogenkohlenwasserstoffe in Lebensmitteln 834
 Blei 835
 Halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe 836
 Behörden, die mit der Regulation von chemischen Stoffen befaßt sind 837
 Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin 837
 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 838
 Umweltbundesamt 838
 Bundesanstalt für Arbeitsschutz 838
 Wissenschaftliche Gremien 839
 Weiterführende Literatur 839

Risikoabschätzung

Möglichkeiten und Methoden der quantitativen Risikoabschätzung 840–913

Pharmakologisch-toxikologische Grundprinzipien 843
 Exposition, Aufnahme in den Organismus und mögliche Wirkung 843
 Dosisabhängigkeit einer definierten toxischen Wirkung 845
 Wirkungsumkehr bei niedrigen Dosierungen 845
 Pharmakologie oder toxische Wirkungen sehr kleiner Dosen 846
 Dosisabhängigkeit verschiedener toxischer Manifestationen der gleichen Substanz 846
 Was ist ein Gift? 846
 Nomenklatur im täglichen Leben 847
 Placeboeffekte und Toxikophobie 847
 Was ist ein toxikologisches „Risiko“? 848
 Definitionen 848
 Basis für eine Risikoabschätzung, Validierung 848
 Vorgehen bei der Risikoabschätzung 851
 Arzneimitteltoxikologie, Gewerbetoxikologie und Umwelttoxikologie 854
 Klassifizierung von Substanzen nach ihrem toxischen Potential 859
 Toxizitätsklassen (toxische Potenz) 859
 Risikoabschätzung nach Beobachtungen beim Menschen 862
 Aussagekraft verschiedener Studien 862
 Problem der Multi-Exposition 865
 Geringgradige Effekte und seltene Nebenwirkungen 867
 Statistische A-priori-Limitierungen 867

Bedeutung von „Spontanraten“ 867
 Problem niedriger Zusatzexpositionen bei erheblicher Grundexposition 868
 „Güte“ der vorgelegten Daten und der Dokumentation 869
 Risikoabschätzung aufgrund experimenteller Daten 869
 Problem überhöhter Dosen und kleiner Zahlen untersuchter Individuen 870
 „Qualitative“ Aussagen zur Toxizität 870
 Problem mit Referenzdaten und historischen Kontrollen 871
 „Substanzbedingte Effekte“ im Bereich von Referenzdaten 874
 Dosis-Wirkungs-Beziehungen 878
 Beispiele für kontroverse Resultate bei ähnlichen Endpunkten im selben Versuch 882
 Kontroverse Resultate bei verschiedenen Spezies und Geschlechtern 883
 Verlässlichkeit experimenteller Daten 887
 Verifizierung experimenteller Befunde nach einer Exposition des Menschen 887
 Extrapolation mit gewisser wissenschaftlicher Legitimation 888
 A-priori-Limitierungen von Extrapolationen 888
 Zwei Grundtypen von Extrapolationen in der Toxikologie 889
 Extrapolationen innerhalb der gleichen experimentellen Spezies 889
 Probleme bei der Beurteilung von Kongeneren 893
 Extrapolation zu niedrigen Dosen bei der gleichen Spezies 894
 NOAL/Sicherheitsfaktor-Konzept 895
 NOAEC/Sicherheitsfaktor-Konzept 896
 Extrapolation durch Benutzung mathematischer Modelle 897
 Extrapolationen von der experimentellen Spezies zum Menschen 898
 Mögliche Korrelationen physiologischer Variabler zwischen Spezies 898
 Berücksichtigung kinetischer Daten 900
 Berücksichtigung „spontaner“ Inzidenzen beim Menschen 902
 Risikoabschätzungen für generelle Belastungen der normalen Bevölkerung 902
 Vergleichende Beurteilung experimenteller Daten von TCDD durch Beobachtungen beim Menschen 903
 Extrapolationen von In-vitro-Daten zum Menschen 907

Heutiger Stand von In-vitro-Methoden zur toxikologischen Risikoabschätzung 907
 Chancen für In-vitro-Methoden in der näheren Zukunft 909
 Wissenschaftlich fundierte Entscheidungen zur Gefahrenbeschränkung 909
 Abschätzung wissenschaftlich fundierter „Grenzwerte“ 909
 Politische oder ethische Entscheidungen zur Gefahrenbeschränkung 910
 Definition eines „akzeptablen“ Risikos 910
 Vorsorgliche Entscheidungen 911
 Toxikologie und Tierschutz 912
 Resümee und Ausblick 912
 Weiterführende Literatur 913

Anhang

Grenzwerte, Richtwerte, Empfehlungen 914–936

Arbeitsplatz 914
 Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK) 914
 Technische Richtkonzentrationen (TRK) 914
 Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) 917
 Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) 918
 Lebensmittel, Bedarfsgegenstände und Kosmetika 918
 Luft 931
 Grenzwerte der Außenluft 931
 Richtwerte für die Innenraumluft 934
 Boden 934
 Interne Belastung 935
 Weiterführende Literatur 935

Vergiftungszentralen und Informationsquellen 937–939

Informationszentren für Vergiftungsfälle in Deutschland 937
 Informationszentren für Vergiftungsfälle in anderen europäischen Ländern 938
 Wichtige Anschriften in den Vereinigten Staaten (USA) 938

Register 941