

# Inhaltsverzeichnis

<b>Geleitwort</b>	V	3.1.5	Signifikanzen	25
		3.1.6	Deskriptive Statistik	26
<b>Vorwort</b>	IX	3.2	Akute und chronische Toxizität	26
<b>Autorenverzeichnis</b>	XXXI	3.2.1	Analyse der Mortalität	27
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	XXXVII	3.2.2	Analyse der Körpermasse	29
		3.2.3	Analyse stetiger Merkmale	30
<b>1 Grundzüge der Toxikologie</b>	1	3.2.4	Analyse von Organmassen	31
Hans Marquardt, Siegfried G. Schäfer und Holger Barth		3.2.5	Analyse der Nachbeobachtungs- phase	31
		3.2.6	Analyse von Befunden	31
		3.2.7	Anwendung von Referenzwerten	32
<b>2 Geschichte der Toxikologie</b>	7	3.3	Spezielle Toxikologie	33
Dietrich Milles		3.3.1	Reproduktionstoxikologie	33
2.1 Toxikologie – die Giftlehre	7	3.3.2	Mutagenitätsstudien	34
2.2 Frühe, grundlegende Entwicklungen	8	3.3.3	Kanzerogenitätsstudien	35
2.3 Von der Alchemie zur Entwicklung einer Grundlagenwissenschaft	9	3.3.4	Versuchsbegleitende Toxikokinetik	39
2.4 Akademische Qualifikation und prakti- sche Anwendung toxikologischen Wissens zu Beginn der Industria- lisierung	10	3.3.5	GLP-Richtlinien	40
2.5 Chemie und chemische Industrie im 19. Jahrhundert	12	<b>4 Toxikokinetik</b>		41
2.6 Nutzen und Grenzen stofflicher Wirkungen	15	Harald Mückter, Harald Derendorf und Burckhard Fichtl		
2.7 Historische Aufgabenstellungen	20	4.1 Einführung	41	
<b>3 Biometrie</b>	21	4.1.1 Was ist Toxikokinetik?	41	
Ludwig A. Hothorn		4.1.2 Pharmako-(toxiko-)kinetische Parameter	41	
3.1 Grundlagen	21	4.1.3 „Lipophile“ Eigenschaften von Pharmaka	42	
3.1.1 Fallzahlschätzung	22	4.2 Grundlegende kinetische Parameter	45	
3.1.2 Versuchsanlagen	23	4.2.1 Verteilungsvolumen	45	
3.1.3 Testprozeduren	24	4.2.2 Clearance	49	
3.1.4 Robustheit der benutzten Prozeduren	25	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	<b>6</b>	<b>Freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies</b>	<b>117</b>
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			
<b>5</b>	<b>Fremdstoffmetabolismus</b>	<b>89</b>			
	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	<b>8</b>	<b>Chemische Kanzerogenese</b> 159
6.4.3	Interaktion freier Radikale mit Lipiden. Die Lipidperoxidation 126		Michael Schwarz, Albert Braeuning, Hans Marquardt und Rolf Schulte-Hermann
6.4.4	Biologische Konsequenzen radikalischer Schädigung 127	8.1	Einleitung 159
6.5	Zelluläre Schutzmechanismen gegen freie Radikale 128	8.2	Historischer Rückblick und Epidemiologie 159
6.5.1	Enzymatische Schutzsysteme 128	8.2.1	Historischer Rückblick 159
6.5.2	Nichtenzymatische Schutzsysteme 130	8.2.2	Epidemiologie 160
6.6	Schlussbetrachtung 131	8.2.3	Molekulare Epidemiologie 161
<b>7</b>	<b>Genotoxikologie</b> 133	8.3	Das Mehrstufenmodell der Kanzerogenese 163
	Alexander Bürkle und Malgorzata Debiak	8.3.1	Definition von Kanzerogenen 163
7.1	Einführung 133	8.3.2	Initiation, Promotion und Progression 163
7.2	Grundlegende genetische Mechanismen 134	8.3.3	Evolution der Krebszelle 170
7.3	DNA-Schäden 136	8.3.4	Mathematische Modellierung des Mehrstufen-Prozesses 171
7.3.1	Zelluläre Angriffspunkte von Genotoxinen 137	8.3.5	Genotoxische und nicht-genotoxische Faktoren im Mehrstufen-Prozess der Krebsentstehung 171
7.3.2	Entstehung von Mutationen 138	8.4	Genotoxische Mechanismen 171
7.3.3	Auswirkungen genotoxischer Ereignisse 139	8.4.1	DNA-Interaktion 171
7.4	Reparatur von DNA-Schäden 139	8.4.2	DNA-Reparatur 172
7.4.1	Direkte Reversion 139	8.4.3	Induktion von Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen 173
7.4.2	Basenexzisionsreparatur (BER) 141	8.5	Mutagene Stoffe 174
7.4.3	Fehlpaarungsreparatur (MMR) 141	8.5.1	Direkte Kanzerogene (aktiv ohne metabolische Aktivierung) 175
7.4.4	Nukleotidexzisionsreparatur 142	8.5.2	Metabolische Aktivierung 175
7.4.5	DNA-Doppelstrangbruch-Reparatur 143	8.5.3	Indirekte Kanzerogene (aktiv nach metabolischer Aktivierung) 176
7.5	Genotoxikologische Studien: Strategien und Datenauswertung 144	8.5.4	Endogene Mutagenese 183
7.5.1	Regulatorische Standards 144	8.6	Nicht-genotoxische Kanzerogenese 183
7.5.2	Wichtige Methoden in Testbatterien 145	8.6.1	Selektive Wachstumsstimulation und Apoptosehemmung 185
7.5.3	Probleme der Datenauswertung 149	8.6.2	Zytotoxizität und Induktion von Regenerations-Prozessen 186
7.6	Neue Technologien in der genotoxischen Testung 151	8.6.3	Signaltransduktion und Rezeptor-vermittelte Kanzerogenese 187
7.7	Neue Problematiken der genotoxikologischen Risikobewertung 154	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	<b>10</b>	<b>Transkriptionsfaktoren als zelluläre Angriffspunkte von Giftstoffen</b>	<b>235</b>
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			
<b>9</b>	<b>Transgene Nagermodelle</b>	<b>221</b>			
	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			

<b>11</b>	<b>Stammzellen</b>	<b>249</b>	12.4.3	Todesrezeptoren und der extrinsische Apoptoseweg 269
	Jens U. Marquardt und Andreas Teufel		12.4.4	Zelluläre Targets von Caspasen 270
11.1	Stammzellen in der Medizin	249	12.4.5	Phagozytose 270
11.2	Adulte Stammzellen	250	12.5	Regulation der Apoptose 270
11.3	Organ-spezifische Stammzellen	251	12.5.1	Die Bcl-2-Familie 270
11.3.1	Hämatopoetische und mesenchymale Stammzellen	251	12.5.2	IAP-Proteine 272
11.3.2	Stammzellen des Fettgewebes	252	12.5.3	Die Phosphatidylinositol-3-Kinase und Proteinkinase B 273
11.3.3	Endotheliale Stammzellen	252	12.5.4	Der Tumorsuppressor p53 273
11.3.4	Gastrointestinale und hepatobiliäre Stammzellen	252	12.5.5	Weitere Regulatoren 274
11.3.5	Neurale Stammzellen	252	12.6	Physiologische Funktionen der Apoptose 274
11.3.6	Stammzellen des Auges (Limbusstammzellen)	253	12.7	Apoptose und pathologische Prozesse 275
11.3.7	Stammzellen des Muskelgewebes	253	12.7.1	Erkrankungen mit erhöhter Apoptoserate 275
11.4	Pluripotente Stammzellen	253	12.7.2	Erkrankungen mit erniedrigter Apoptoserate 276
11.4.1	Embryonale Stammzellen	253	12.8	Apoptose und Nekrose bei toxischen Schädigungen 277
11.4.2	Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)	254	12.8.1	Zytotoxische Wirkungen 277
11.4.3	Stammzellen in Toxizitätsassays	255	12.8.2	Teratogene Wirkungen 279
11.4.4	Gegenwärtige Probleme stammzellbasierter Therapien	256	12.9	Apoptose und Tumorentstehung 279
11.5	Krebsstammzellen in der Kanzerogenese	256	12.9.1	Tumorpromotion 279
11.5.1	Das hierarchische Tumormodell	256	12.9.2	Tumorspezifische Änderungen in der Apoptose-Regulation 280
11.5.2	Isolierung von Krebsstammzellen	258	12.9.3	Krebsprävention durch Naturstoffe 280
11.5.3	Krebsstammzellen als toxikologisches Target	259	12.9.4	Tumorthherapie 281
11.6	Ausblick	260	12.10	Schlussbetrachtung 281
<b>12</b>	<b>Apoptose</b>	<b>263</b>	<b>13</b>	<b>Mischungen chemischer Stoffe 283</b>
	Albrecht Buchmann			John P. Groten, Flemming R. Cassee, Peter J. van Bladeren, Chris T. de Rosa, Victor J. Feron und Jürgen Sühnel
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			
<b>14</b>	<b>Morphologie und Funktion der Leber</b>		<b>299</b>		
	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			
<b>15</b>	<b>Niere</b>				<b>325</b>
	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	Antinfektiva	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			
<b>16</b>	<b>Respirationstrakt</b>				<b>361</b>
	Hartwig Muhle, Jürgen Pauluhn und Roger O. McClellan				
16.1	Die Lunge als Zielorgan für inhalierte toxische Substanzen	361			

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

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
<b>19</b>	<b>Haut</b> 441	19.5.3	Radiodermatitis 457
	Hans F. Merk und Christiane Pfeiffer	19.5.4	Unerwünschte Arzneimittelreaktionen der Haut 458
		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
		<b>20</b>	<b>Auge</b> 463
			Hans F. Merk und Dieter Beyer
19.1	Einleitung 441	20.1	Einleitung 463
		20.2	Anatomie des Augapfels 463

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

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
<b>23</b>	<b>Endokrine Systeme – Nebennierenrinde, Schilddrüse und Pankreas</b>	<b>557</b>	24.3.2	Ergotalkaloide	588
	Hubert H. Thole, Michael J. Thomas und John A. Thomas		24.3.3	Homocystein	588
			24.3.4	Schwermetalle	589
			24.3.5	Andere vaskulotoxische Substanzen	590
			<b>25</b>	<b>Kohlenwasserstoffe</b>	<b>593</b>
				Albrecht Seidel, Pablo Steinberg, Klaus Appel, Alfonso Lampen, Hermann M. Bolt und Günter Koss <sup>†</sup>	
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
<b>24</b>	<b>Herz-Kreislaufsystem</b>	<b>569</b>	25.1.5	Ethenylbenzol/Styrol	605
	Thomas Eschenhagen und Oliver Zolk		25.2	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)	607
24.1	Kardiotoxine mit überwiegend arrhythmogenen Eigenschaften	569	25.3	Nitrierte polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (Nitro-PAK, Nitroarene)	619
24.1.1	Herzglykoside	570	25.4	Aliphatische Kohlenwasserstoffe	620
24.1.2	Lokalanästhetika und Antiarrhythmika	572	25.4.1	Alkane	620
24.1.3	Inhalationsanästhetika	574	25.4.2	n-Hexan	622
24.1.4	Sympathomimetische Toxine (Amphetamine, Catecholamine, Nicotin)	575	25.5	Alkohole	624
24.1.5	QT-Intervall-verlängernde Substanzen	576	25.5.1	Methanol	624
24.1.6	Tier- und Pflanzentoxine mit kardialer Wirkung	578	25.5.2	Ethanol/Ethylalkohol	625
24.2	Kardiomyopathieninduzierende Toxine	581	25.5.3	Propanol	629
24.2.1	Cocain	581	25.5.4	Butanol/Butylalkohol	630
24.2.2	Alkohol (Ethanol)	582	25.5.5	Glykoether	632
24.2.3	Anthracycline und andere Zytostatika	583	25.6	Formaldehyd	634
			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
- 26 Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) 661**  
Siegfried G. Schäfer
- 
- 26.1 Prinzip der Ozondepletion und der Ozonbildung 662
- 26.2 Kinetik der gasförmigen Verbindungen 662
- 26.2.1 Toxikologie 662
- 27 Polychlorierte Dioxine, Furane und Biphenyle 667**  
Klaus Abraham, Dieter Schrenk und Detlef Wölfle
- 
- 27.1 Einleitung 667
- 27.2 Polychlorierte Dibenzo-*p*-dioxine und Dibenzofurane 667
- 27.2.1 Umweltrelevanz 667
- 27.2.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung 669
- 27.2.3 Wirkmechanismus von Dioxinen 670
- 27.2.4 TCDD-Exposition höher belasteter Gruppen 671
- 27.2.5 Akute und chronische Toxizität 672
- 27.2.6 Spezielle Toxikologie 674
- 27.3 Polychlorierte Biphenyle (PCB) 677
- 27.3.1 Umweltrelevanz 677
- 27.3.2 Chemie und chemische Eigenschaften 678
- 27.3.3 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung 679
- 27.3.4 Akute Toxizität 682
- 27.3.5 Chronische Toxizität 683
- 27.3.6 Spezielle Toxikologie 687
- 28 Pflanzenschutzmittel und Biozidprodukte 695**  
Roland Solecki und Rudolf Pfeil
- 
- 28.1 Einführung 695
- 28.1.1 Regulatorische Toxikologie der Biozide und Pflanzenschutzmittel 695
- 28.1.2 Klassifikation der Biozide und Pflanzenschutzmittel 697
- 28.2 Fungizide 697
- 28.2.1 Dithiocarbamidsäure-Derivate 698
- 28.2.2 Benzimidazole 703
- 28.2.3 Azole 704
- 28.2.4 Strobilurine 706
- 28.2.5 Dicarboximide 707
- 28.2.6 Weitere fungizide Wirkstoffgruppen 709
- 28.3 Herbizide 710
- 28.3.1 Chlorphenoxy-carbonsäure-Derivate 711
- 28.3.2 Bipyridylium-Derivate 713
- 28.3.3 Chloracetanilid-Verbindungen 715
- 28.3.4 Triazin-Derivate 716
- 28.3.5 Harnstoff-Derivate 717
- 28.3.6 Weitere herbizide Wirkstoffgruppen 718
- 28.4 Insektizide 720
- 28.4.1 Chlorkohlenwasserstoff-Insektizide 722
- 28.4.2 Organophosphate 726
- 28.4.3 Carbamat-Insektizide 729
- 28.4.4 Pyrethroide 730
- 28.4.5 Weitere Insektizidwirkstoffgruppen 733
- 29 Endokrine Modulatoren 741**  
Hubert H. Thole
- 
- 29.1 Einleitung und Definition 741
- 29.2 Wirkungsmechanismen der endokrinen Modulatoren 742
- 29.2.1 Direkte Rezeptorbindung 742
- 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
<b>30</b>	<b>Aromatische Amine, Nitroaromaten und heterozyklische aromatische Amine</b> 759	31.8	Kanzerogenität 787
	Elmar Richter und Wolfgang Pfau	<b>32</b>	<b>Metalle</b> 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
<b>31</b>	<b>N-Nitrosoverbindungen</b> 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	<b>33</b>	<b>Gasförmige Verbindungen</b> 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		
<b>34</b>	<b>Fasern und Nanopartikel</b>	<b>885</b>		
	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 Faserexposition	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		
<b>35</b>	<b>Chemische und biologische Kampfstoffe</b>	<b>915</b>		
	Horst Thiermann, Lothar Zöller und Ladislaus 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		
<b>36</b>	<b>Aktives und passives Rauchen</b>	<b>955</b>		
	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		

<b>37</b>	<b>Rauschmittel</b>	<b>983</b>	<b>38.3</b>	<b>Toxikologische Sicherheitsbewertung von kosmetischen Produkten</b>	<b>1026</b>
	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 <sub>2</sub> 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	<b>39</b>	<b>Kunststoffe</b>	<b>1055</b>
37.5.2	Cannabinoide	1018		Detlef Wölflé und Eckhard Löser <sup>†</sup>	
<b>38</b>	<b>Kosmetische Produkte und Inhaltsstoffe</b>	<b>1025</b>	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
- 39.5.1 Kunststoffe in Bedarfsgegenständen 1072
- 39.5.2 Kunststoffe als medizinische Implantate 1072
- 39.5.3 Recycling 1073
- 39.5.4 Abbau von Kunststoffen 1073
- 39.5.5 Grenzwerte 1073
- 40 Strahlungen** 1075  
Markus Christmann, Wolfgang Dörr und Ulrich F.W. Hagen
- 
- 40.1 Einleitung 1075
- 40.2 Ionisierende Strahlung 1075
- 40.2.1 Physik der Strahlungen 1075
- 40.2.2 Molekulare Strahlenbiologie 1077
- 40.2.3 Zelluläre Strahlenbiologie 1085
- 40.2.4 Strahlenpathologie 1087
- 40.2.5 Inkorporierte Radionuklide 1089
- 40.2.6 Ermittlung des strahlenbedingten Risikos 1092
- 40.3 Nicht-ionisierende Strahlung 1096
- 40.3.1 Ultraviolettes Licht 1096
- 40.3.2 Sonstige Strahlen 1100
- 41 Naturstoffe** 1105  
Johannes Westendorf
- 
- 41.1 Einleitung 1105
- 41.2 Tierische Gifte 1105
- 41.2.1 Aquatische Gifttiere 1105
- 41.2.2 Terrestrische Gifttiere 1109
- 41.3 Protozoen- und Algentoxine 1118
- 41.4 Pilzgifte 1120
- 41.4.1 Ascomycetentoxine 1120
- 41.4.2 Basidiomycetentoxine 1129
- 41.5 Pflanzliche Gifte 1132
- 41.5.1 Pflanzengifte mit Reizwirkung auf den Magen-Darm-Trakt 1134
- 41.5.2 Pflanzengifte mit Wirkung auf das Herz 1137
- 41.5.3 Pflanzengifte mit toxischer Wirkung auf die Leber 1138
- 41.5.4 Pflanzengifte mit toxischer Wirkung auf die Nieren 1140
- 41.5.5 Hämatotoxische Pflanzengifte 1140
- 41.5.6 Pflanzengifte mit neurotoxischer und myotoxischer Wirkung 1141
- 41.5.7 Pflanzengifte mit hypnotischen und psychotropen Wirkungen 1145
- 41.5.8 Zytotoxische Pflanzengifte 1148
- 41.5.9 Hautreizende und allergisierende Pflanzengifte 1148
- 41.5.10 Kanzerogene und tumorfördernde Pflanzengifte 1150
- 42 Bakterielle Toxine** 1157  
Holger Barth, Hans Bigalke und Ralf Gerhard
- 
- 42.1 Einleitung 1157
- 42.2 Einteilung bakterieller Toxine 1157
- 42.3 Extrazellulär wirkende Toxine 1159
- 42.3.1 Poren bildende Toxine 1159
- 42.3.2 Toxine mit Ligandenaktivität 1161
- 42.4 Intrazellulär wirkende Toxine 1162
- 42.4.1 Struktur und zelluläre Aufnahme 1162
- 42.4.2 Intrazelluläre Wirkmechanismen 1163
- 42.4.3 ADP-ribosylierende Toxine 1165
- 42.4.4 Glucosyltransferasen 1170
- 42.4.5 Deamidasen 1171
- 42.4.6 Transaminasen 1171
- 42.4.7 Adenylylcyclasen 1171
- 42.4.8 Proteasen 1173
- 42.4.9 RNAsen (Glykosidasen) 1177
- 42.5 Bakterielle Toxine als zellbiologische Werkzeuge 1178
- 42.6 Therapeutischer Einsatz von bakteriellen Toxinen 1179
- 43 Biomonitoring** 1181  
Wolfgang Völkel
- 
- 43.1 Expositionskontrolle durch Human Biomonitoring (HBM) 1181
- 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	<b>45</b>	<b>Umwelttoxikologie</b>	<b>1209</b>
43.2.3	OMICS-Methoden	1192		Heidi Foth	
43.2.4	Risikobewertung 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
<b>44</b>	<b>Wasser</b>	<b>1197</b>	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	<b>46</b>	<b>Lebensmitteltoxikologie</b>	<b>1221</b>
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	<b>48</b>	<b><i>In-vitro</i>-Methoden</b>	1271
<b>47</b>	<b>Regulatorische Toxikologie: Grundzüge, Testverfahren und Einrichtungen</b>	1237		Horst Spielmann	
	Klaus E. Appel, Ursula Gundert-Remy und Peter-Jürgen Kramer		48.1	Bedeutung von <i>In-vitro</i> -Methoden in der Toxikologie	1271
47.1	Historischer Rückblick	1237	48.2	Das „3-R-Konzept“ von Russel und Burch	1271
47.2	Prinzipielle Konzepte	1238	48.3	Validierung neuer Prüfmethoden in der Toxikologie	1272
47.3	Risikobewertung	1239	48.4	Zell- und Gewebekulturen	1273
47.3.1	Identifizierung und Charakterisierung der schädlichen Wirkungen	1239	48.5	Fremdstoffmetabolisierende Systeme	1274
47.3.2	Abschätzung der Aufnahme durch den Menschen	1241	48.6	Einsatz von <i>In-vitro</i> -Methoden in speziellen Gebieten der Toxikologie	1274
47.3.3	Charakterisierung und Quantifizierung des Risikos	1242	48.6.1	Akute orale Toxizitätsprüfung	1274
47.4	Einstufung und Kennzeichnung	1243	48.6.2	Lokale Verträglichkeitsprüfungen	1275
47.5	Regulatorische Instrumentarien	1244	48.6.3	Phototoxizität	1277
47.5.1	Chemikaliengesetz (ChemG)	1245	48.6.4	Spezielle Toxikologie	1278
47.5.2	Bundesimmissionsschutzgesetz (BImSchG)	1245	48.7	Molekulare Toxikologie	1279
47.5.3	Gesetz über die Beförderung gefährlicher Güter (siehe auch Einstufung und Kennzeichnung)	1246	48.8	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	1280
47.5.4	Lebensmittelrecht	1246	48.9	Schlussbewertung	1280
47.5.5	Kontaminantenverordnung	1246	<b>49</b>	<b>Toxizitätsäquivalente und ihre Anwendung im Rahmen der Risikoabschätzung</b>	1283
47.5.6	Trinkwasserverordnung	1247		Stephen Safe und Siegfried G. Schäfer	
47.5.7	Bedarfsgegenständeverordnung	1247	49.1	Toxikologie und Wirkungsmechanismus	1283
47.5.8	Arzneimittelrecht	1247	49.2	Struktur-Wirkungs-Beziehung und die Ableitung von Toxizitätsäquivalenten (TEFs)	1284
47.6	Prüfmethoden für Anmeldungen und Zulassungen	1248			

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
<b>50</b>	<b>Möglichkeiten der Risikoabschätzung und der präventiven Gefährdungsminimierung</b>	<b>1291</b>	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	<b>51</b>	<b>Toxikologie in der Arbeitsmedizin</b>	<b>1345</b>
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			

<b>52</b>	<b>Grenzwerte, Richtwerte, Empfehlungen</b>	<b>1353</b>			
	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 Gefahren- einstufungen von Arbeitsstoffen	1364			
52.3.2	Biomonitoring von Arbeitsstoffen	1375			
52.3.3	Wirkstärke krebserzeugender 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			
	<b>Vergiftungszentralen und Informationsquellen (Stand 2012)</b>		<b>1415</b>		
	<b>Sachregister</b>			<b>1419</b>	