

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort V

Vorwort XXIX

Liste der Autoren XXXI

Abkürzungen XXXVII

Teil I Grundlagen 1

- 1 Einführung 3
 - H. Greim
 - 1.1 Einleitung 3
 - 1.2 Die Komponenten der Risikoabschätzung 4
 - 1.2.1 Kenntnis der gefährlichen Stoffeigenschaften (*Hazard Identification*) 4
 - 1.2.2 Reversibilität-Irreversibilität 5
 - 1.2.3 Dosis-Wirkungs-Beziehungen 6
 - 1.2.4 Abschätzung der Exposition 7
 - 1.2.5 Ermittlung des Risikos (*Risk Assessment*) 9
 - 1.3 Ermittlung des Risikos versus Risikomanagement 11
 - 1.4 Ermittlung der gefährlichen Stoffeigenschaften 12
 - 1.4.1 Akute Toxizität, subchronische und chronische Toxizität 12
 - 1.4.2 Haut- und Schleimhautreizung und Fototoxizität 13
 - 1.4.3 Sensibilisierung und Fotosensibilisierung 13
 - 1.4.4 Genotoxizität (*in vitro* und *in vivo*) 13
 - 1.4.5 Kanzerogenität 14
 - 1.4.6 Reproduktionstoxizität 14
 - 1.4.7 Toxikokinetik 14
 - 1.5 Strategien für die Zusammenstellung von Daten 16
 - 1.5.1 Experimentelles Vorgehen bei neu entwickelten Substanzen 16

1.5.2	Zusammenstellung vorhandener Daten bei bereits verwendeten Substanzen	18
1.6	Festlegung von Grenzwerten	19
1.7	Praktische Bedeutung der Grenzwerte	21
1.8	Kritische Faktoren bei Kindern	21
1.9	Polymorphismen metabolisierender Enzyme	22
1.10	Die Bedeutung standardisierter Testverfahren (Test Guidelines)	23
1.11	Berücksichtigung von Unsicherheiten	23
1.12	Das Threshold-of-Toxicological-Concern(TTC)-Konzept	24
1.13	Das Problem der Risikokommunikation	25
1.14	Arbeitsgebiete der Toxikologie	26
1.14.1	Arzneimitteltoxikologie	26
1.14.2	Klinische Toxikologie	26
1.14.3	Gewerbetoxikologie	26
1.14.4	Nahrungsmitteltoxikologie	27
1.14.5	Kosmetiktoxikologie	27
1.14.6	Umwelttoxikologie	27
1.15	Einige Bewertungsbeispiele	28
1.15.1	Diethylenglykol im Wein	28
1.15.2	Chlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane in Hühnereiern	28
1.15.3	Permethrin und Pentachlorphenol in einem Teppichboden	29
1.15.4	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) im Hausstaub	29
1.16	Zusammenfassung	30
	Literatur	30
2	Toxikokinetik	31
	<i>J.G. Filser</i>	
2.1	Definition und Aufgabe	31
2.2	Grundlagen: Resorption, Verteilung, Elimination	32
2.2.1	Stofftransport	32
2.2.2	Resorption	35
2.2.3	Verteilung	39
2.2.4	Elimination	40
2.3	Toxikokinetische Modelle	45
2.3.1	Klassische Kompartiment-Modelle	46
2.3.2	Physiologisch-toxikokinetische Modelle	61
2.4	Zusammenfassung	64
	Literatur	64
3	Biotransformation von Fremdstoffen	65
	<i>W. Dekant</i>	
3.1	Einleitung	65
3.2	Phase-I-Reaktionen	68
3.2.1	Cytochrom-P450-Enzyme	68

- 3.2.2 Oxidationen: Flavinabhängige Monooxygenasen (FMOs) 73
- 3.2.3 Oxidationen: Prostaglandinsynthase und andere Peroxidasen 74
- 3.2.4 Esterasen und Amidasen 76
- 3.2.5 Systeme zur Oxidation und Reduktion von Alkoholen, Aldehyden und Ketonen 77
- 3.2.6 Reduktive Biotransformationsreaktionen 77
- 3.2.7 Epoxidhydrolase 79
- 3.3 Phase-II-Reaktionen 80
 - 3.3.1 Glucuronidierung 80
 - 3.3.2 Sulfatierung 82
 - 3.3.3 Aminosäurekonjugation 83
 - 3.3.4 Acetylierung 84
 - 3.3.5 Glutathion-S-Transferasen 85
 - 3.3.6 Methylierung 86
- 3.4 Faktoren, welche die Biotransformation von Fremdstoffen beeinflussen 87
 - 3.4.1 Induktion von Stoffwechsellzymen 89
- 3.5 Genetisch bedingte Unterschiede in der Aktivität von Fremdstoffwechsellzymen 94
- 3.6 Rolle der Bioaktivierung in der Toxizität 96
- 3.7 Interaktionen von bei der Biotransformation gebildeten reaktiven Zwischenstufen 101
 - 3.7.1 Entgiftungen 101
 - 3.7.2 Interaktionen mit zellulären Makromolekülen 102
- 3.8 Zusammenfassung 108
 - Literatur 110

- 4 Toxikogenetik 111**
 - L. Stanley und H. Greim*
 - 4.1 Einleitung 111
 - 4.2 Genotyp und Phänotyp 112
 - 4.3 Toxikologisch relevante Polymorphismen 115
 - 4.3.1 Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen 115
 - 4.3.2 Acetyltransferasen (AT) 116
 - 4.3.3 GSH-S-Transferasen 118
 - 4.4 Beispiele für Variationen in der Empfindlichkeit gegenüber Chemikalien 118
 - 4.4.1 Acrylnitril 118
 - 4.4.2 Aromatische Amine und Blasenkrebs 120
 - 4.4.3 Polymorphismen und Dickdarmkrebs 121
 - 4.5 Studien zur Bewertung der gesundheitlichen Relevanz von Polymorphismen 123
 - 4.6 Zusammenfassung 125
 - Literatur 126

5	Rezeptor-vermittelte Mechanismen	127
	<i>J. Schloßmann und F. Hofmann</i>	
5.1	Einleitung	127
5.2	Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen	128
5.3	Biologische Konsequenzen der Ligand-Rezeptor-Interaktionen	130
5.3.1	Agonistische Effekte	130
5.3.2	Antagonistische Effekte	131
5.4	Rezeptorsignaltransduktion	133
5.4.1	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR)	134
5.4.2	Ionenkanäle	134
5.4.3	Enzyme als Rezeptoren	134
5.4.4	Nukleäre Rezeptoren	135
5.5	Zusammenfassung	136
	Literatur	136
6	Kombinationswirkungen von Chemikalien	139
	<i>H.M. Bolt</i>	
6.1	Einleitung	139
6.2	Mechanismen von Kombinationswirkungen	139
6.2.1	Kombinationswirkungen von Fremdstoffen bei der chemischen Kanzerogenese	141
6.2.2	Schädigungen des zentralen und peripheren Nervensystems	142
6.2.3	Untersuchungen komplizierter Gemische	143
6.3	Epidemiologische Studien	143
6.4	Folgerungen	144
6.5	Grenzwertfestlegungen für Gemische am Arbeitsplatz	145
6.6	Grenzwertfestlegungen in anderen Bereichen	146
6.7	Zusammenfassung	147
	Literatur	147
7	Chemische Kanzerogenese	149
	<i>J. Fahrner und B. Kaina</i>	
7.1	Einleitung	149
7.2	Mehrstufenmodell der Kanzerogenese	150
7.3	Chemische Kanzerogene	151
7.3.1	Direkte Kanzerogene	151
7.3.2	Indirekte Kanzerogene	152
7.3.3	Nicht genotoxische (epigenetische) Kanzerogene	154
7.4	Molekulare genotoxische Mechanismen	157
7.4.1	Schädigung der DNA	157
7.4.2	DNA-Reparatur	159
7.4.3	Apoptose	163
7.4.4	Telomerase	165
7.5	Tumorsuppressorgene	166
7.5.1	Onkogene	167

7.6	Zusammenfassung	170
	Literatur	171
8	Zur Frage einer unwirksamen Dosis genotoxischer Agenzien	173
	<i>H. Greim und R.A. Albertini</i>	
8.1	Einleitung	173
8.2	Krebsentstehung durch genotoxische Kanzerogene	174
8.3	DNA-Reparatur	175
8.4	ATM und ATR bei der Reparatur von DNA-Schäden	178
8.5	Unterschiedliche Persistenz von DNA-Addukten	180
8.6	Apoptose und Nekrose	180
8.7	Epigenetische Mechanismen	181
8.8	Interzelluläre Kommunikation über Gap Junctions	181
8.9	Beispiele für dosisabhängige Reaktionen bei Genotoxizität	182
8.10	Schlussfolgerung	183
8.11	Zusammenfassung	184
	Literatur	184
9	Reproduktionstoxikologie	187
	<i>H. Spielmann</i>	
9.1	Einleitung	187
9.2	Besonderheiten der Reproduktionstoxikologie	188
9.3	Weibliche und männliche Fruchtbarkeit (Fertilität)	189
9.3.1	Eizellreifung	189
9.3.2	Spermatogenese	189
9.3.3	Befruchtung	190
9.3.4	Furchungsteilungen und Implantation	190
9.3.5	Beeinträchtigungen der weiblichen und männlichen Fruchtbarkeit	191
9.4	Internationale Prüfmethode auf dem Gebiet der Reproduktionstoxikologie	192
9.4.1	Reproduktionstoxikologische Prüfmethode für Arzneimittel und Medizinprodukte (ICH)	192
9.4.2	Reproduktionstoxikologische Prüfmethode der OECD	192
9.4.3	Die Bedeutung reproduktionstoxikologischer Prüfmethode für die Risikoabschätzung	194
9.5	Prä- und Postnataltoxikologie	194
9.5.1	Grundlagen der Fremdstoffwirkungen in der Schwangerschaft	194
9.5.2	Fremdstoffmetabolismus in der Schwangerschaft	197
9.5.3	Embryonal- und Fetaltoxikologie	198
9.6	Toxikologie von Fremdstoffen in der Stillzeit	202
9.7	Hormonaktive Umweltsubstanzen (<i>engl. endocrine disrupters, ED</i>)	203
9.8	Zusammenfassung	203
	Literatur	204

10	Ökotoxikologie	205
	<i>J. Römbke</i>	
10.1	Definition und geschichtlicher Überblick	205
10.2	Konzeptionelle Grundlagen der Ökotoxikologie	207
10.2.1	Ökologische Grundlagen	207
10.2.2	Teilbereiche der Ökotoxikologie	209
10.2.3	Rechtliche Vorgaben	210
10.2.4	Schutzziele in der Ökotoxikologie	212
10.2.5	Ökotoxikologische Teststrategien	212
10.3	Ökotoxikologische Testmethoden für Chemikalien	214
10.3.1	Exposition: Verfahren zum Vorkommen und Verhalten von Chemikalien	214
10.3.2	Wirkung: aquatische Standardtests	217
10.3.3	Wirkung: terrestrische Standardtests mit Bodenorganismen	220
10.3.4	Wirkung: terrestrische Standardtests mit oberirdisch lebenden Organismen	223
10.3.5	Bioakkumulationstests in Aquatik und Terrestrik	224
10.3.6	Auswertung und Beurteilung prospektiver Testdaten	224
10.4	Retrospektive Testmethoden für Umweltproben	227
10.4.1	Testung belasteter Böden und Abfälle	227
10.4.2	Auswertung und Beurteilung retrospektiver Testdaten	228
10.5	Neue Entwicklungen in der Ökotoxikologie	230
10.5.1	Neue Testspezies und Testmethoden	230
10.5.2	Nutzung von Biomarkern und Bioindikatoren	231
10.6	Zusammenfassung	232
	Literatur	233

Teil II Organe und Organsysteme 235

11	Gastrointestinaltrakt	237
	<i>M. Schwenk</i>	
11.1	Einleitung	237
11.2	Struktur und Funktion	238
11.2.1	Struktur	238
11.2.2	Funktion	238
11.2.3	Mikrobiota	239
11.2.4	Heilung von Oberflächenschäden	239
11.3	Schicksal von Xenobiotika im Gastrointestinaltrakt	240
11.3.1	Resorption von Xenobiotika	240
11.3.2	Biotransformation von Xenobiotika	241
11.3.3	Enterohepatischer Kreislauf von Xenobiotika	243
11.4	Toxikologie	243
11.4.1	Funktionsstörungen	243

- 11.4.2 Zytotoxische Wirkungen 244
- 11.4.3 Immunreaktionen 245
- 11.4.4 Krebs 246
- 11.5 Untersuchungsmethoden 248
- 11.6 Zusammenfassung 249
- Literatur 250

- 12 Leber 251**
J.G. Hengstler
- 12.1 Einleitung 251
- 12.2 Struktur und Funktion 252
 - 12.2.1 Mikroanatomie und Zelltypen 252
 - 12.2.2 Gallebildung 254
 - 12.2.3 Stoffwechsel von Fremdstoffen und endogenen Substanzen 255
 - 12.2.4 Regeneration 257
- 12.3 Toxikologie 259
 - 12.3.1 Zelltod 259
 - 12.3.2 Fibrose und Zirrhose 260
 - 12.3.3 Cholestase 262
 - 12.3.4 Fettleber 263
 - 12.3.5 Porphyrie 264
 - 12.3.6 Entzündung 264
 - 12.3.7 Beispiele hepatotoxischer Substanzen 265
 - 12.3.8 Konzentrationsabhängige vs. idiosynkratische Hepatotoxizität 269
 - 12.3.9 Lebertumore 270
 - 12.3.10 Lebergewichtserhöhung 270
 - 12.3.11 *In-vitro*-Systeme und Interspeziesunterschiede 271
- 12.4 Mythen zur Leber 272
- 12.5 Zusammenfassung 273
- Literatur 273

- 13 Respirationstrakt 275**
F. Schulz
- 13.1 Einleitung 275
- 13.2 Struktur 276
- 13.3 Funktion 280
- 13.4 Protektive Systeme 282
- 13.5 Der Respirationstrakt als Zielorgan für Toxizität 285
 - 13.5.1 Partikel 287
 - 13.5.2 Gase 290
 - 13.5.3 Substanzspezifische pulmonale Toxizitätsmechanismen 290
- 13.6 Respiratorische Allergien und Asthma 292
- 13.7 Lungenkrebs 293

- 13.8 Testsysteme zur Detektion toxischer Effekte
inhalierter Substanzen 294
- 13.9 Zusammenfassung 294
Literatur 295

- 14 Zentralnervensystem (ZNS) und peripheres Nervensystem (PNS) 297**
G.P. Eckert und W.E. Müller
- 14.1 Einleitung 297
- 14.2 Bau und Funktion 298
 - 14.2.1 Die Nervenzelle (Neuron) 298
 - 14.2.2 Die Synapse – Kommunikationsprinzip der Nervenzellen 300
- 14.3 Toxikologie 305
- 14.4 Zusammenfassung 310
Literatur 310

- 15 Verhaltenstoxikologie 311**
C. van Thriel
- 15.1 Einleitung 311
- 15.2 Physiologie und Pathophysiologie des ZNS
und peripheren Nervensystems 311
- 15.3 Verhalten als Leistungs- und Toxizitätsindikator 313
 - 15.3.1 Grundlagen der Verhaltensmessung in Mensch und Tier 314
 - 15.3.2 Historische Entwicklungen der Methoden
der Verhaltenstoxikologie 315
- 15.4 Tierexperimentelle Methoden 316
 - 15.4.1 Labyrinthtests zur Messung von Lern- und Gedächtnisleistungen 317
- 15.5 Methoden für Humanstudien 317
 - 15.5.1 Computergestützte Testbatterien der Verhaltenstoxikologie 318
 - 15.5.2 Computergestützte Testbatterien der Neurowissenschaften 319
- 15.6 Berücksichtigung von Confoundern und Kovariablen 319
- 15.7 Ausgewählte Neurotoxine mit verhaltenstoxischer
Humanevidenz 320
 - 15.7.1 Organische Lösemittel (chronische Effekte) 321
 - 15.7.2 Organische Lösemittel (akute Effekte) 322
 - 15.7.3 Metalle 322
 - 15.7.4 Pestizide (Pflanzenschutzmittel/Mittel
zur Schädlingsbekämpfung) 325
- 15.8 Zusammenfassung 326
Literatur 327

- 16 Haut 329**
B. Blömeke
- 16.1 Einleitung 329
- 16.2 Aufbau 329
- 16.3 Funktion 331

- 16.3.1 Resorption 333
- 16.3.2 Metabolismus 334
- 16.4 Toxikologie der Haut 334
 - 16.4.1 Reizung und Verätzung 334
 - 16.4.2 Kontaktdermatitis und unerwünschte Arzneimittelreaktion der Haut 335
 - 16.4.3 Fototoxizität 337
 - 16.4.4 Haarverlust 338
 - 16.4.5 Talgdrüsenstörungen 339
 - 16.4.6 Pigmentstörungen 340
 - 16.4.7 Hauttumoren 343
- 16.5 Zusammenfassung 343
 - Literatur 344

17 Niere und ableitende Harnwege 345

H. Greim

- 17.1 Einleitung 345
- 17.2 Bau und Funktion 346
 - 17.2.1 Aufbau 346
 - 17.2.2 Filtration des Blutes 346
 - 17.2.3 Sammlung und Entleerung des Harns 348
- 17.3 Toxikologie 349
 - 17.3.1 Allgemeine Prinzipien der Nierentoxizität 349
 - 17.3.2 Beispiele für nephrotoxische Substanzen 351
- 17.4 Tumoren der Niere 353
- 17.5 Ableitende Harnwege 354
- 17.6 Tumoren der Blase 354
- 17.7 Zusammenfassung 355
 - Literatur 356

18 Blut und Knochenmark 357

H. Greim und R. Snyder

- 18.1 Einleitung 357
- 18.2 Bau und Funktion des Knochenmarks 358
- 18.3 Die Bildung von Blutzellen (Hämatopoese) 359
- 18.4 Funktion der einzelnen Bestandteile im Blut 361
 - 18.4.1 Erythrozyten 361
 - 18.4.2 Leukozyten 363
 - 18.4.3 Thrombozyten 364
- 18.5 Toxikologie des Knochenmarks 365
 - 18.5.1 Aplastische Anämien 366
 - 18.5.2 Leukämien 368
- 18.6 Toxikologie des Hämoglobins 369
 - 18.6.1 Hämolytische Anämien 370
 - 18.6.2 Störungen der Sauerstoffbindung des Hämoglobins 370

18.7	Zusammenfassung	375
	Literatur	376
19	Toxikologie des Immunsystems	377
	<i>P. Griem</i>	
19.1	Einleitung	377
19.2	Anatomie und Zellen des Immunsystems	378
19.3	Antigene und ihre Erkennung	380
19.4	Entzündungsreaktion (unspezifische Immunabwehr)	381
19.5	Antigenprozessierung und MHC-Restriktion	382
19.6	T-Lymphozyten und ihre Aktivierung	383
19.7	B-Lymphozyten und Antikörperproduktion	385
19.8	Immunologische Toleranz	386
19.9	Sensibilisierung und Allergie	387
19.10	Methoden zur Ermittlung eines sensibilisierenden Potenzials	388
19.10.1	Local Lymph Node Assay (LLNA)	390
19.10.2	Meerschweinchentests	391
19.10.3	Humanstudien	393
19.10.4	<i>In-silico-</i> und <i>In-vitro</i> -Tests	394
19.11	Allergieauslöseschwellen	395
19.12	Risikobewertung Hautsensibilisierung	397
19.13	Atemwegssensibilisierung	398
19.14	Orale und parenterale Sensibilisierung	402
19.15	Chemikalieninduzierte Autoimmunität	404
19.16	Generelle Immunstimulation	405
19.17	Immunsuppression	408
19.18	Zusammenfassung	411
	Literatur	412
20	Das Herz- und Kreislaufsystem	415
	<i>H. Greim</i>	
20.1	Anatomie und Funktion	415
20.1.1	Das Myokard	415
20.1.2	Erregungsbildung und -leitung	416
20.1.3	Koronargefäße	416
20.1.4	Das periphere Gefäßsystem	417
20.2	Toxikologie	418
20.2.1	Schädigungen des Myokards	418
20.2.2	Schädigungen der Erregungsbildung und -leitung	420
20.2.3	Schädigungen der Koronararterien und der Gefäße des Kreislaufs	422
20.3	Zusammenfassung	427
	Literatur	427

- 21 Endokrines System 429**
V. Strauss und B. van Ravenzwaay
- 21.1 Einleitung 429
- 21.2 Bau und Funktion 429
- 21.2.1 Schilddrüse 432
- 21.2.2 Sexualhormone 437
- 21.3 Fetale Entwicklung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (HPG) 441
- 21.4 Überprüfungen der Sexualfunktionen in der Toxikologie 444
- 21.4.1 Endpunkte der Sexualfunktionen in regulatorischen *In-vivo*-Studien 444
- 21.4.2 *In-vivo*-Screening-Assays für endokrin aktive Substanzen 445
- 21.4.3 *In-vitro*-Screening-Tests für endokrin aktive Substanzen 446
- 21.5 Zusammenfassung 447
- Literatur 447
- Teil III Toxikologische Prüfverfahren 449**
- 22 Methoden in der Toxikologie – OECD-Prüfrichtlinien für Toxizitätstests *in vivo* 451**
R. Bartsch
- 22.1 Einleitung 451
- 22.2 Voraussetzungen für *In-vivo*-Tests 453
- 22.3 Akute Toxizität 455
- 22.3.1 Bedeutung von akuten Toxizitätstests 455
- 22.3.2 Orale Toxizität 456
- 22.3.3 Dermale Toxizität 457
- 22.3.4 Inhalative Toxizität 457
- 22.3.5 Limit Test (alle Expositionsrouen) 458
- 22.3.6 Notwendige Untersuchungen für alle akuten Tests 458
- 22.4 Haut- und Augenreizwirkung 458
- 22.4.1 Akute Hautreizung/-ätzwirkung 459
- 22.4.2 Akute Augenreizung/Ätzwirkung 459
- 22.5 Hautsensibilisierung 461
- 22.6 Toxizität nach wiederholter Gabe 462
- 22.6.1 Datenerhebung während und nach der wiederholten Gabe von Chemikalien 463
- 22.6.2 Subchronische Studien 464
- 22.6.3 Chronische Studien 464
- 22.6.4 Kombinierte Studie auf chronische Toxizität/Kanzerogenität 465
- 22.6.5 Kanzerogenitätsstudien 467
- 22.7 Reproduktionstoxizität 468
- 22.7.1 Entwicklungstoxizität 468
- 22.7.2 Fertilität 469

22.8	Andere Prüfrichtlinien	475
22.9	Andere Gremien	476
22.10	Zusammenfassung	476
	Literatur	477
23	Genotoxizitätstests <i>in vitro</i>	479
	<i>U. Andrae und H.-J. Martus</i>	
23.1	Einleitung	479
23.1.1	Fremdstoffmetabolismus in <i>In-vitro</i> -Testsystemen	479
23.1.2	Genetische Endpunkte in <i>In-vitro</i> -Testsystemen	480
23.2	Fremdstoffmetabolismus <i>in vitro</i>	481
23.2.1	Primäre Säugetierzellen	481
23.2.2	Zelllinien	481
23.2.3	Bakterien	482
23.2.4	Subzelluläre Organfraktionen	482
23.2.5	Kokultivierungsverfahren	483
23.3	Testsysteme mit Bakterien	484
23.3.1	Genmutationstests	484
23.4	Testsysteme mit Säugerzellen	486
23.4.1	Indikatortests	486
23.4.2	Chromosomenaberrationstests	492
23.4.3	Mikrokerntest	493
23.4.4	Genmutationstests	495
23.5	Zelltransformationstests	498
23.5.1	Transformationstest mit Mäusefibroblasten-Zelllinien	498
23.5.2	Transformationstest mit embryonalen Zellen des syrischen Hamsters	499
23.6	Zusammenfassung	499
	Literatur	500
24	Mutagenitätstests <i>in vivo</i>	501
	<i>I.-D. Adler</i>	
24.1	Einleitung	501
24.2	Chromosomenmutationen in somatischen Zellen	503
24.3	Genmutationen in somatischen Zellen	507
24.4	Chromosomenmutationen in Keimzellen	510
24.5	Nicht mehr eingesetzte Tests	513
24.6	Genmutationen in Keimzellen	516
24.7	Zusammenfassung	520
	Literatur	521
25	Teststrategien für die Bewertung von Genotoxizität	523
	<i>H.-J. Martus</i>	
25.1	Einführung	523
25.2	Grundlagen der Genotoxizitätstestung	524

- 25.2.1 Genmutationen 524
- 25.2.2 Strukturelle Chromosomenaberrationen 524
- 25.2.3 Numerische Chromosomenaberrationen 525
- 25.3 Teststrategien 528
- 25.4 Quantifizierung genotoxischer Effekte 533
- 25.5 Kritische Aspekte bei der Durchführung von Genotoxizitätstests und der Beurteilung von Daten 533
- 25.6 Zusammenfassung 534
 - Literatur 534

- 26 Erfassung der individuellen Fremdstoffbelastung (Biomonitoring) 537**
 - T. Göen*
 - 26.1 Einleitung 537
 - 26.2 Voraussetzungen zur Durchführung eines Biomonitorings 540
 - 26.2.1 Biologisches Untersuchungsmaterial 540
 - 26.2.2 Biomonitoringparameter 542
 - 26.2.3 Analysenverfahren 543
 - 26.2.4 Beurteilungswerte 543
 - 26.3 Beispiele für das Biomonitoring spezieller Stoffgruppen bzw. besondere Biomonitoringparameter 556
 - 26.3.1 Substanzen mit hohem Dampfdruck 556
 - 26.3.2 Phase-I- und Phase-II-Produkte 557
 - 26.3.3 Biomonitoringparameter mit hoher biologischer Persistenz 558
 - 26.4 Zusammenfassung 558
 - Literatur 559

- 27 Epidemiologie 561**
 - K. Ullm*
 - 27.1 Einleitung 561
 - 27.2 Maßzahlen zur Beschreibung des Krankheitsrisikos 561
 - 27.3 Standardisierte Maßzahlen 564
 - 27.3.1 Direkte Standardisierung 564
 - 27.3.2 Indirekte Standardisierung 565
 - 27.4 Typen epidemiologischer Studien 566
 - 27.4.1 Kohortenstudie 566
 - 27.4.2 Fall-Kontroll-Studie 567
 - 27.4.3 Querschnittsstudie 568
 - 27.4.4 Interventionsstudien 568
 - 27.5 Statistische Tests zur Beurteilung eines erhöhten Risikos und Konfidenzbereiche 569
 - 27.5.1 Relatives Risiko (RR) 569
 - 27.5.2 Odds Ratio (OR) 570
 - 27.5.3 Standardmortalitätsrate (SMR) 570
 - 27.6 Metaanalyse 571
 - 27.7 Kriterien zur Annahme eines kausalen Zusammenhangs 572

27.7.1	Bias	573
27.7.2	Confounding	573
27.7.3	Zufall	573
27.8	Zusammenfassung	575
	Literatur	575
28	Alternativen zu Tierversuchen	577
	<i>T. Hartung</i>	
28.1	Einleitung	577
28.2	Die Geburt des Zweifels an Tierversuchen	578
28.3	Erfolgreiche erste Alternativmethoden	579
28.4	Es geht auch anders – der Ersatz von Tierversuchen	580
28.5	Validierung von Ersatzmethoden – Tierschutz darf nicht auf Kosten der Sicherheit erfolgen	583
28.6	Wie verlässlich sind Tierversuche?	584
28.7	Das Verbot von Tierversuchen für Kosmetika in Europa als Motor von Ersatzmethoden	585
28.8	„Toxikologische Ignoranz“ – Das REACH-Projekt als Motor von Ersatzmethoden	585
28.9	Die nächste Generation von Ersatzmethoden – Toxikologie für das 21. Jahrhundert	586
28.10	Zusammenfassung	589
	Literatur	589
29	Omics in der Toxikologie	591
	<i>L. Suter-Dick</i>	
29.1	Einleitung	591
29.2	Das Grundkonzept von Toxikogenomik	591
29.3	Technologien	594
29.3.1	Genomik	595
29.3.2	Proteomik	597
29.3.3	Metabolomik	599
29.4	Bioinformatik und Biostatistik	600
29.5	Anwendungen von Toxikogenomik	602
29.5.1	Prädiktive Toxikogenomik	602
29.5.2	Mechanistische Ansätze	604
29.6	Zusammenfassung	606
	Literatur	607
30	Einführung in die statistische Analyse experimenteller Daten	609
	<i>G. Csanády und I. Zöllner</i>	
30.1	Einleitung	609
30.2	Deskriptive Statistik	611
30.3	Fehlerfortpflanzung	615
30.4	Wahrscheinlichkeitsverteilung	616

- 30.5 Inferenzstatistik/Schließende Statistik/Konfirmative Statistik 622
- 30.5.1 Schätzung 622
- 30.5.2 Hypothesentestung (Signifikanztest) 625
- 30.6 Regressionsanalyse 632
- 30.7 Probitanalyse 635
- 30.8 Versuchspläne 637
- 30.9 Statistische Software 638
- 30.10 Zusammenfassung 639
- Literatur 639

- 31 Mathematische Modelle zur Extrapolation von Risikowerten 641**
- J. Timm*
- 31.1 Einleitung 641
- 31.1.1 Grenzen der Empirie 641
- 31.1.2 Nachweisgrenzen 642
- 31.1.3 Grenzen der Perspektive 643
- 31.1.4 Zusammenfassung 643
- 31.2 Grundlagen der linearen Extrapolation 644
- 31.2.1 Extrapolierende Geraden 644
- 31.2.2 Geraden als obere Risikogrenze 645
- 31.2.3 Konsistenz mit den empirischen Fakten 645
- 31.3 Spezielle Methoden der linearen Extrapolation 646
- 31.3.1 Nutzung einzelner Datenpunkte 646
- 31.3.2 Bewertung der Methoden 647
- 31.4 Berücksichtigung des Zeitaspekts 647
- 31.4.1 Mathematische Beschreibung von Risiko und Überleben 648
- 31.4.2 Vereinfachungen für Umweltkanzerogene 648
- 31.5 Nicht lineare Extrapolation 651
- 31.6 Modelle der Kanzerogenese 653
- 31.6.1 Multihit-Multistage-Modelle 653
- 31.6.2 Erweiterungen und alternative Modelle 654
- 31.6.3 Empirische Evidenz für das Multihit-Multistage-Modell 654
- 31.6.4 Extrapolation im Multihit-Multistage-Modell 655
- 31.7 Voraussetzungen und Grenzen der Extrapolation 656
- 31.7.1 Linearität 656
- 31.7.2 Additivität 657
- 31.7.3 Proportionalität 657
- 31.7.4 Akkumulation der Dosis 658
- 31.8 Zusammenfassung 659
- Literatur 659

Teil IV Regulatorische Toxikologie 661

- 32 Rechtliche Regelungen für gefährliche chemische Stoffe 663**
K.-M. Wollin und W. Lilienblum
- 32.1 Einleitung 663
 - 32.2 Definitionen 664
 - 32.2.1 Definitionen der Begriffe Stoff und Gemisch im europäischen und deutschen Stoffrecht 664
 - 32.2.2 Zum Begriff der Gesundheitsgefahr 665
 - 32.2.3 Gefahr, Risiko und Restrisiko 666
 - 32.3 Regelungen zu toxikologischen Prüfungen 667
 - 32.3.1 Prüfrichtlinien der OECD (siehe auch Kapitel 22) 668
 - 32.3.2 Gute Laborpraxis 668
 - 32.4 Wie funktioniert das Stoffrecht in Europa? 669
 - 32.4.1 Regulation von Stoffen auf EU-Ebene 671
 - 32.4.2 EU-Regulation im Umweltbereich 680
 - 32.5 Entwicklung des Stoffrechts in Deutschland 682
 - 32.5.1 Wichtige Stoffgesetze und Verordnungen auf nationaler Ebene 683
 - 32.6 Internationale Übereinkommen und Regelwerke zu gefährlichen Stoffen 693
 - 32.7 Zusammenfassung 695
 - Literatur 696
- 33 Das Konzept von REACH 697**
J. Lebsanft
- 33.1 Einleitung 697
 - 33.2 Historische Entwicklung 698
 - 33.3 Stoffe, Gemische und Erzeugnisse 699
 - 33.4 Die Hauptelemente von REACH 701
 - 33.4.1 Registrierung 701
 - 33.4.2 Evaluierung 704
 - 33.4.3 Zulassung 705
 - 33.4.4 Beschränkung 706
 - 33.5 Verantwortlichkeiten und Verwaltungsstrukturen 707
 - 33.5.1 Stellung und Funktion der ECHA 707
 - 33.5.2 Die Rolle der Kommission 708
 - 33.5.3 Die Rolle der Mitgliedstaaten 709
 - 33.6 Nachgeschaltete Anwender 710
 - 33.7 Zusammenfassung 711
 - Literatur 712

Teil V Spezielle Toxikologie 713

- 34 Persistente halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe 715**
H. Greim und K.K. Rozman
- 34.1 Einleitung 715
 - 34.2 Polychlorierte Dibenzodioxine und -furane (PCDD und PCDF) 716
 - 34.3 Polychlorierte Biphenyle (PCB) 719
 - 34.4 Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT) 720
 - 34.5 Hexachlorbenzol (HCB) 722
 - 34.6 Physikalisch-chemische Eigenschaften 723
 - 34.7 Toxizität 724
 - 34.7.1 Chlorierte Dibenzodioxine, Dibenzofurane und Biphenyle 724
 - 34.7.2 DDT 733
 - 34.7.3 HCB 733
 - 34.8 Wirkungsmechanismen 734
 - 34.8.1 Der Aryl-Hydrocarbon (Aryl-Kohlenwasserstoff)-Rezeptor (AhR) 734
 - 34.8.2 Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase (PEPCK) 736
 - 34.8.3 ZNS-Stimulation 738
 - 34.8.4 Uroporphyrinogen-Decarboxylase (UROD) 738
 - 34.9 Metabolismus 738
 - 34.10 Enzyminduktion 739
 - 34.11 Kinetik 740
 - 34.12 Zusammenfassung 742
 - Literatur 743
- 35 Metalle 745**
A. Hartwig und G. Jahnke
- 35.1 Allgemeine Aspekte 745
 - 35.2 Die Bedeutung der Bioverfügbarkeit 748
 - 35.3 Akute und chronische Toxizität sowie Kanzerogenität 749
 - 35.3.1 Akute Toxizität 749
 - 35.3.2 Chronische Toxizität 749
 - 35.3.3 Kanzerogenität 750
 - 35.4 Toxikologie ausgewählter Metallverbindungen 752
 - 35.4.1 Arsen 752
 - 35.4.2 Blei 754
 - 35.4.3 Cadmium 757
 - 35.4.4 Chrom 759
 - 35.4.5 Eisen 761
 - 35.4.6 Kupfer 763
 - 35.4.7 Mangan 765
 - 35.4.8 Nickel 766
 - 35.4.9 Quecksilber 768

- 35.5 Zusammenfassung 771
Literatur 771

- 36 Partikel- und Fasertoxikologie 773**
R. Halter und I. Mangelsdorf
- 36.1 Partikel 773
- 36.1.1 Einführung 773
- 36.1.2 Toxikologie von Partikeln 774
- 36.1.3 Eigenschaften von Partikeln 783
- 36.1.4 Nanopartikel: ein Sonderfall? 786
- 36.1.5 Partikelspezifische Effekte 787
- 36.2 Mineralfasern 790
- 36.2.1 Einleitung 790
- 36.2.2 Erkrankungen durch Mineralfasern 792
- 36.2.3 Faser als kanzerogenes Prinzip 794
- 36.2.4 Aufnahme und Verteilung von Fasern in der Lunge 798
- 36.2.5 Mechanismen der Faserkanzerogenese 800
- 36.3 Zusammenfassung 802
Literatur 803

- 37 Toxikologie von Nanomaterialien 805**
T. Gebel
- 37.1 Einleitung 805
- 37.2 Toxikologie 807
- 37.3 Toxikokinetik 808
- 37.4 Toxikodynamik 810
- 37.5 Faserförmige Materialien 810
- 37.6 Nanopartikel 812
- 37.7 Stoffspezifische Toxizität 813
- 37.8 Zusammenfassung 814
Literatur 815

- 38 Stoffe mit hormonähnlicher Wirkung 817**
V. Strauss und B. van Ravenzwaay
- 38.1 Einleitung 817
- 38.2 Endokrin aktive Substanzen 819
- 38.2.1 Schilddrüse 819
- 38.2.2 Sexualhormone 823
- 38.2.3 Androgenrezeptor-Antagonisten 827
- 38.2.4 Aromatasehemmer 827
- 38.2.5 Mehrere Wirkmechanismen 828
- 38.3 Niedrigdosis, nicht-monotone Dosis-Wirkungs-Beziehung und additive Effekte 829
- 38.4 Zusammenfassung 830
Literatur 831

- 39 Organische Lösemittel 833**
W. Dekant
- 39.1 Einleitung 833
 - 39.2 Toxikologie ausgewählter Lösemittel 835
 - 39.2.1 Halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe 835
 - 39.2.2 Chlorierte Methane 836
 - 39.2.3 Kohlenwasserstoffe 840
 - 39.2.4 Aliphatische Alkohole 844
 - 39.3 Zusammenfassung 851
 - Literatur 852
- 40 Treibstoffe, Erdölprodukte wie Bitumen 853**
E. Pospischil
- 40.1 Einleitung 853
 - 40.2 Herstellung oder Gewinnung von Kraftstoffen und Erdölprodukten, Erdöldestillation 853
 - 40.3 Flüssige Kraftstoffe 854
 - 40.3.1 Kerosin, Petroleum 854
 - 40.3.2 Benzin 857
 - 40.3.3 Dieselmotorkraftstoff 859
 - 40.4 Weitere Erdölprodukte 861
 - 40.4.1 Rohbenzine/Naphtha (ca. 35–180 °C) 861
 - 40.4.2 Naphtha (Erdöl), mit Wasserstoff behandelte schwere 861
 - 40.4.3 Gasöle (ca. 250–400 °C) 862
 - 40.4.4 Bitumen und Asphalt 862
 - 40.5 Zusammenfassung 864
 - Literatur 865
- 41 Toxische Gase 867**
K. Kehe und H. Thiermann
- 41.1 Einleitung 867
 - 41.2 Systemisch wirkende Atemgifte 867
 - 41.2.1 Kohlenmonoxid 867
 - 41.2.2 Blausäure 871
 - 41.2.3 Schwefelwasserstoff 873
 - 41.3 Lokal schädigende Gase in der Atemluft (Reizgase) 875
 - 41.3.1 Eigenschaften 875
 - 41.3.2 Wirkung 875
 - 41.3.3 Prinzipien der Therapie 876
 - 41.3.4 Spätschäden 877
 - 41.4 Einzelne Reizgase 877
 - 41.4.1 Chlorwasserstoff 877
 - 41.4.2 Fluorwasserstoff 877
 - 41.4.3 Formaldehyd 878
 - 41.4.4 Schwefeldioxid 878

- 41.4.5 Chlorgas 879
- 41.4.6 Isocyanate 879
- 41.4.7 Stickstoffoxide 879
- 41.4.8 Phosgen 880
- 41.4.9 Ozon 881
- 41.4.10 Rauchvergiftung 881
- 41.5 Zusammenfassung 882
- Literatur 883

- 42 **Duftstoffe** 885**
- A. Schnuch und P. Griem*
- 42.1 Einleitung 885
- 42.2 Einsatz/Vorkommen von hautsensibilisierenden Riechstoffen 886
- 42.3 Toxikologie 888
- 42.3.1 Zielorgan Haut 888
- 42.3.2 Zielorgan Atemwege 889
- 42.4 Diagnostik eine Duftstoff-Kontaktsensibilisierung 890
- 42.5 Epidemiologie 895
- 42.6 Risiko einer Duftstoffallergie 898
- 42.7 Zusammenfassung 901
- Literatur 902

- 43 **Pestizide** 903**
- R.A. Solecki*
- 43.1 Einleitung 903
- 43.2 Toxizität ausgewählter Pestizidwirkstoffe 906
- 43.2.1 Herbizide 907
- 43.2.2 Fungizide 909
- 43.2.3 Insektizide 910
- 43.2.4 Weitere Pestizidwirkstoffe 913
- 43.3 Regulatorische Toxikologie der Pestizidwirkstoffe 916
- 43.3.1 Erforderliche toxikologische Untersuchungen 917
- 43.3.2 Klassifizierung und Ausschlusskriterien 919
- 43.3.3 Gesundheitliche Risikobewertung 919
- 43.3.4 Verbraucherschutz 921
- 43.3.5 Anwendungsschutz 922
- 43.4 Zusammenfassung 922
- Literatur 923

- 44 **Dieselmotoremissionen** 925**
- H. Greim*
- 44.1 Einleitung 925
- 44.2 Inhaltsstoffe von Dieselmotoremissionen 926
- 44.3 Toxikokinetik 927
- 44.3.1 Partikelförmige Bestandteile 927

- 44.3.2 Gasförmige Bestandteile 928
- 44.4 Toxizität 928
 - 44.4.1 Akute Toxizität 928
 - 44.4.2 Chronische Toxizität 928
 - 44.4.3 Reizwirkung, Sensibilisierung und Immuntoxizität 929
 - 44.4.4 Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität 929
 - 44.4.5 Genotoxizität 930
 - 44.4.6 Kanzerogenität 930
- 44.5 Mechanismen der kanzerogenen Wirkung von Dieselmotoremissionen 932
 - 44.5.1 Genotoxizität 932
 - 44.5.2 Kanzerogenität 932
 - 44.5.3 Akute und chronische Toxizität – irritativ-entzündliche Wirkung an den Atemwegen 933
 - 44.5.4 Kardiovaskuläre Effekte 933
 - 44.5.5 Immuntoxizität 934
- 44.6 Die Belastung des Menschen mit Dieselmotoremissionen 934
- 44.7 Bewertung durch nationale und internationale Organisationen 935
- 44.8 Zusammenfassung 936
 - Literatur 936

45 Gifftiere und giftige Pflanzen 939

T. Zilker

- 45.1 Einleitung 939
- 45.2 Gifftiere 939
 - 45.2.1 Schlangen 940
 - 45.2.2 Skorpione 946
 - 45.2.3 Spinnen 948
- 45.3 Giftpflanzen 952
 - 45.3.1 Klassifikation der Pflanzengifte 953
 - 45.3.2 Toxizität der Pflanzengifte 954
 - 45.3.3 Glykoside 960
 - 45.3.4 Phenole und Phenylpropanoide 962
 - 45.3.5 Lektine 963
 - 45.3.6 Terpene und Terpenoide 964
- 45.4 Zusammenfassung 965
 - 45.4.1 Gifftiere 965
 - 45.4.2 Pflanzengifte 966
 - Literatur 966

Glossar wichtiger toxikologischer Begriffe 969

Die Autoren 979

Sachverzeichnis 991

