Inhaltsverzeichnis

Vorwort ... V
Inhaltsverzeichnis ... IX
Autorenverzeichnis ... XXXV
Abkürzungsverzeichnis ... XXXIX

Teil A Grundlagen

1 Toxikologie ... 3
1.1 Wissenschaftliche und gesellschaftliche Aspekte ... 3

2 Geschichte ... 9
2.1 Toxikologie – die Giftlehre ... 9
2.2 Frühe, grundlegende Entwicklungen ... 10
2.3 Von der Alchemie zur Entwicklung einer Grundlagenwissenschaft ... 11
2.4 Akademische Qualifikation und praktische Anwendung toxikologischen Wissens zu Beginn der Industrialisierung ... 12
2.5 Pharmakologie und Forensik zu Beginn des 19. Jahrhunderts ... 14
2.6 Toxikologisches Wissen und Gefährdungen in gewerblicher Praxis ... 16
2.7 Nutzen und Schaden stofflicher Wirkungen ... 19
2.8 Bemühen um wirksame Erkenntnisse und Regelungen ... 21
2.9 Ausbau toxikologischer Forschung unter schwierigen Bedingungen ... 24
2.10 Historische Aufgabenstellungen ... 26

3 Biometrie ... 29
3.1 Grundlagen ... 29
3.1.1 Fallzahlschätzung ... 30
3.1.2 Versuchsanlagen ... 31
3.1.3 Testprozeduren ... 32
3.1.4 Robustheit der benutzten Prozeduren ... 33
3.1.5 Signifikanzen ... 33
3.1.6 Deskriptive Statistik ... 34
3.2 Akute und chronische Toxizität ... 34
3.2.1 Analyse der Mortalität ... 35
3.2.2 Analyse der Körpermasse ... 37
3.2.3 Analyse stetiger Merkmale ... 38
3.2.4 Analyse von Organmassen ... 39
3.2.5 Analyse der Nachbeobachtungsphase ... 39
3.2.6 Analyse von Befunden ... 39
3.2.7 Anwendung von Referenzwerten ... 40
3.3 Spezielle Toxikologie ... 41
3.3.1 Reproduktionstoxikologie ... 41
3.3.2 Mutagenitätsstudien ... 42
3.3.3 Kanzerogenitätsstudien ... 43
3.3.4 Versuchsbegleitende Toxikokinetik ... 47
3.3.5 GLP-Richtlinien ... 48

4 Toxikokinetik ... 49
4.1 Einführung ... 49
4.1.1 Was ist Toxikokinetik? ... 49
4.1.2 Toxiko-(pharmako-)kinetische Parameter ... 49
4.1.3 „Lipophile“ Eigenschaften von Stoffen ... 50

4.2 Grundlegende kinetische Parameter ... 53
4.2.1 Verteilungsvolumen ... 53
4.2.2 Clearance ... 57
4.2.3 Halbwertszeit und Kinetik 1. Ordnung ... 63
4.2.4 Bioverfügbarkeit ... 66
4.3 (Bio)kinetische Modelle ... 70
4.3.1 Kompartiment-Modelle ... 70
4.3.2 „Modell-unabhängige" Verfahren, „Statistische Momente" ... 72
4.3.3 Physiologische Modelle ... 73
4.3.4 In-vitro-in-vivo-Extrapolation (IVIVE) ... 76
4.4 Pharmakokinetische Prinzipien der Dosierung von Pharmaka ... 78
4.4.1 Sättigungsdosis und Erhaltungsdosis ... 78
4.4.2 Kinetik bei einer Dauerinfusion ... 78
4.4.3 Dosierung von Pharmaka und Elimination 1. Ordnung ... 79
4.4.4 Wiederholte Gabe von Einzeldosen ... 79
4.5 Nicht-lineare Kinetik ... 81
4.5.1 Nicht-lineare Bioverfügbarkeit ... 81
4.5.2 Nicht-lineare Verteilung ... 81
4.5.3 Nicht-lineare Elimination ... 82
4.6 Stereoselektive Kinetik ... 83
4.6.1 Stereoselektive Resorption, Verteilung und Exkretion ... 83
4.6.2 Stereoselektiver Metabolismus ... 83
4.7 Variabilität kinetischer Parameter ... 84
4.7.1 Kinetik bei Erkrankungen von Leber und Niere ... 85
4.7.2 Toxikokinetik in unterschiedlichen Lebensaltern ... 86
4.7.3 Variabilität der Plasmaproteinbindung ... 89
4.8 Speziesdifferenzen der Toxikokinetik ... 92
4.8.1 Speziesdifferenzen bei Resorption und Bioverfügbarkeit ... 92
4.8.2 Speziesdifferenzen beim Verteilungsvolumen ... 92
4.8.3 Speziesdifferenzen bei der renalen Clearance ... 93
4.8.4 Speziesdifferenzen bei der metabolischen Clearance ... 93
4.8.5 „Spezies-Extrapolation" kinetischer Parameter (animal scale up) ... 94

5 Fremdstoffmetabolismus ... 99
5.1 Einführung ... 99
5.1.1 Warum Fremdstoffmetabolismus? ... 99
5.1.2 Anforderungen ... 99
5.1.3 Toxikologische Bedeutung des Fremdstoffmetabolismus ... 99
5.2 Klassifizierung Fremdstoff-metabolisierender Enzyme ... 100
5.2.1 Das Phasen-Konzept des Fremdstoffmetabolismus ... 100
5.2.2 Allgemeine Eigenschaften Fremdstoff-metabolisierender Enzyme ... 100
5.2.3 Enzyme mit wichtiger Bedeutung im Fremdstoffmetabolismus ... 101
5.3 Charakterisierung der einzelnen Fremdstoff-metabolisierenden Enzyme ... 102
5.3.1 Phase-I-Enzyme (A): Oxidoreduktasen ... 102
5.3.2 Phase-I-Enzyme (B): Hydrolasen ... 112
5.3.3 Phase-II-Enzyme: Transferasen ... 115
5.4 Faktoren mit Einfluss auf den Fremdstoffmetabolismus ... 121
5.4.1 Modulierung der Expressionsrate und der enzymatischen Aktivität von Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen ... 121
5.4.2 Interindividuelle Unterschiede ... 123
5.4.3 Speziesunterschiede ... 123
5.4.4 Stereoselektivität ... 124

6 Freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies ... 126
6.1 Was sind freie Radikale? ... 126
6.2 Freie Sauerstoffradikale und nichtradikalische reaktive Sauerstoffspezies ... 126
6.2.1 Das Superoxidradikalanion ... 127
6.2.2 Wasserstoffperoxid und das Hydroxylradikal ... 127
6.2.3 Singulett-Sauerstoff ... 128
6.2.4 Reaktive Stickstoffverbindungen: das NO-Radikal ... 128
6.2.5 Übergänge zwischen den verschiedenen reaktiven Sauerstoffspezies ... 128
6.2.6 Biologische Quellen von Sauerstoffradikalen und anderen reaktiven Sauerstoffspezies ... 128
6.3 Organische freie Radikale ... 129
6.4 Biologische Wirkungen freier Radikale ... 131
6.4.1 Interaktion freier Radikale mit Proteinen ... 132
6.4.2 Interaktion freier Radikale mit Nukleinsäuren ... 134
6.4.3 Interaktion freier Radikale mit Lipiden: die Lipidperoxidation ... 135
6.4.4 Biologische Konsequenzen radikalischer Schädigung ... 136
6.5 Zelluläre Schutzmechanismen gegen freie Radikale ... 137
6.5.1 Enzymatische Schutzsysteme ... 137
6.5.2 Nichtenzymatische Schutzsysteme ... 139
6.6 Schlussbetrachtung ... 140

7 Gentoxikologie und chemische Kanzerogenese ... 142
7.1 Einführung ... 142
7.2 Historischer Rückblick ... 143
7.3 Epidemiologie ... 144
7.4 Das Mehrstufenmodell der Kanzerogenese ... 146
7.4.1 Definition von Kanzerogenen ... 146
7.4.2 Initiation, Promotion und Progression ... 147
7.4.3 Evolution der Krebszelle ... 154
7.4.4 Mathematische Modellierung des Mehrstufen-Prozesses ... 154
7.4.5 Gentoxische und nicht-gentoxische Faktoren im Mehrstufen-Prozess der Krebsentstehung ... 155
7.5 Grundlegende gentoxische Mechanismen ... 155
7.5.1 Gentoxische Verbindungen und die Entstehung von DNA-Schäden ... 157
7.5.2 Entstehung von Mutationen ... 160
7.6 Zelluläre Auswirkungen gentoxischer Ereignisse ... 161
7.6.1 Reparatur von DNA-Schäden ... 161
7.6.2 Induktion von Mutationen in Proto-Onkogenen und Tumorsuppressor-genen ... 166
7.7 Mutagene Stoffe ... 167
7.7.1 Direkte gentoxische Kanzerogene (aktiv ohne metabolische Aktivierung) ... 168
7.7.2 Indirekte gentoxische Kanzerogene (aktiv nach metabolischer Aktivierung) ... 168
7.7.3 Mutagenese durch endogene Faktoren ... 176
7.8 Nicht-gentoxische Kanzerogenese ... 176
7.8.1 Selektive Wachstumsstimulation und Apoptosehemmung ... 178
7.8.2 Zytotoxizität und Induktion von Regenerations-Prozessen ... 179
7.8.3 Signaltransduktion und Rezeptor-vermittelte Kanzerogenese ... 180
7.8.4 Interzelluläre Kommunikation ... 180
7.8.5 Reaktive Sauerstoffspezies und oxidativer Stress ... 180
7.8.6 Immunsuppression ... 181
7.8.7 Veränderung der DNA-Methylierung ... 181

7.9 Tumorpromotion in verschiedenen Organen ... 181
7.9.1 Haut ... 181
7.9.2 Leber ... 187
7.9.3 Oberer Verdauungstrakt – Mundhöhle, Speiseröhre, Magen ... 192
7.9.4 Dickdarm und Mastdarm ... 193
7.9.5 Atmungsorgane ... 197
7.9.6 Schilddrüse ... 197
7.9.7 Brustdrüse ... 198
7.9.8 Prostata ... 201
7.9.9 Endometrium ... 202
7.9.10 Vagina – Diethylstilbestrol ... 202
7.9.11 Niere und Harnblase ... 203
7.10 Formen der Exposition ... 203
7.10.1 Berufliche Exposition ... 203
7.10.2 Umwelt ... 203
7.10.3 Ernährung ... 204
7.10.4 Arzneimittel ... 205
7.11 Modulation der Kanzerogenese ... 205
7.11.1 Co-, Anti- und Syn-Kanzerogenese ... 205
7.11.2 Chemoprävention ... 205
7.12 Methoden und Strategien zur Identifizierung des gentoxischen Potenzials ... 206
7.12.1 Regulatorische Standards ... 206
7.12.2 Test Methoden mit OECD-Richtlinien ... 208
7.12.3 Testmethoden ohne OECD-Richtlinien ... 214
7.12.4 Herausforderungen bei der Datenauswertung und -Bewertung ... 217
7.12.5 Neue Aspekte der gentoxikologischen Risikobewertung ... 218
7.13 Methoden zur Identifizierung des kanzerogenen Potenzials ... 220
7.13.1 In-vitro-Tests zur Identifizierung nicht-gentoxischer Kanzerogene ... 220
7.13.2 Testung auf Kanzerogenität in vivo ... 220

8 Apoptose ... 226
8.1 Einleitung ... 226
8.2 Apoptose und Nekrose ... 227
8.2.1 Morphologische Charakteristika ... 227
8.2.2 Nachweisverfahren für Apoptose ... 228
8.3 Auslöser der Apoptose ... 228
8.4 Exekution der Apoptose ... 229
8.4.1 Die Caspase-Familie ... 229
8.4.2 Intrinsischer Apoptoseweg ... 230
8.4.3 Todesrezeptoren und der extrinsische Apoptoseweg ... 231
8.4.4 Zelluläre Targets von Caspasen ... 231
8.4.5 Phagozytose ... 232
8.5 Regulation der Apoptose ... 232
8.5.1 Die Bcl-2-Familie ... 233
8.5.2 IAP-Proteine ... 234
8.5.3 Die Phosphatidylinositol-3-Kinase und Proteinkinase B ... 235
8.5.4 Der Tumorsuppressor p53 ... 235
8.5.5 Weitere Regulatoren ... 235
8.6 Physiologische Funktionen der Apoptose ... 236
8.7 Apoptose und pathologische Prozesse ... 237
8.7.1 Erkrankungen mit erhöhter Apoptoserate ... 237
8.7.2 Erkrankungen mit erniedrigter Apoptoserate ... 237

8.8 Apoptose und Nekrose bei toxischen Schädigungen ... 238
8.8.1 Zytotoxische Wirkungen ... 238
8.8.2 Teratogene Wirkungen ... 240
8.9 Apoptose und Tumorentstehung ... 240
8.9.1 Tumorpromotion ... 240
8.9.2 Tumorspezifische Änderungen in der Apoptose-Regulation ... 240
8.9.3 Krebsprävention durch Naturstoffe ... 241
8.9.4 Tumortherapie ... 241
8.9.5 BH3-Mimetika in der onkologischen Therapie ... 242
8.10 Schlussbetrachtung ... 242

9 Transkriptionsfaktoren als zelluläre Angriffspunkte ... **244**
9.1 Einleitung ... 244
9.2 Spezifische Reaktionen auf die Schädigung der DNA und anderer zellulärer Makromoleküle ... 244
9.3 Liganden-abhängige Transkriptionsfaktoren ... 246
9.4 Intrazelluläre Rezeptoren für toxische Verbindungen ... 248
9.4.1 Ah-(Dioxin-)Rezeptor ... 249
9.4.2 Östrogenrezeptoren ... 249
9.4.3 Retinoidrezeptoren ... 250
9.4.4 Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) ... 250
9.5 Intrazelluläre Signaltransduktionskaskaden ... 251
9.5.1 Kaskaden der Mitogen- oder Stress-aktivierten Proteinkinasen (MAPK und SAPK) ... 251
9.5.2 Fehlerhafte Aktivierung von Signalwegen durch Hemmung der inaktivierenden Elemente ... 253
9.6 Konsequenzen von Xenobiotikawirkungen auf zelluläre Signalnetzwerke und genetische Programme ... 253
9.6.1 Biomarker für Exposition oder Toxizität ... 253
9.6.2 Überlegungen zu Dosis-Wirkungsbeziehungen ... 254

Teil B Organe und Organsysteme

10 Haut und Auge ... **259**
10.1 Haut ... 259
10.1.1 Allgemeine Aspekte der Organtoxikologie der Haut ... 260
10.1.2 Struktur der Haut ... 261
10.1.3 Barrierefunktion der Haut ... 264
10.1.4 Allergische und irritative Kontaktdermatitis ... 269
10.1.5 Phototoxische und photoallergische Reaktionen ... 273
10.1.6 Radiodermatitis ... 274
10.1.7 Unerwünschte Arzneimittelreaktionen der Haut ... 274
10.1.8 Sklerodermieartige Syndrome ... 276
10.1.9 Porphyrie ... 276
10.1.10 Hypo- und Hyperpigmentierungen durch Umweltsubstanzen ... 276
10.1.11 Chlorakne ... 277
10.1.12 Kanzerogenese der Haut ... 277
10.2 Auge ... 278
10.2.1 Anatomie des Augapfels ... 278
10.2.2 Akute Toxizität ... 278
10.2.3 Schleimhautverträglichkeit: Bewertung, Testung und Einstufung ... 279

11 Leber ... **286**
11.1 Makroskopische Anatomie und Histologie ... 286
11.2 Methoden zur Prüfung des Leberschadens ... 288
11.3 Einteilung der hepatotoxischen Substanzen ... 290
11.4 Erscheinungsformen des Leberschadens ... 292
11.4.1 Akute zytotoxische Leberschäden ... 293
11.4.2 Chronische zytotoxische Leberschäden ... 301
11.4.3 Cholestatische Leberschäden ... 304
11.4.4 Vaskuläre Leberschäden ... 305
11.4.5 Lebertumoren ... 306

12 Niere ... **310**
12.1 Nephron: anatomische und funktionelle Einheit der Niere ... 310
12.1.1 Nierenkörperchen (Glomerulus; Malpighi-Körperchen) ... 310
12.1.2 Nierenkanälchen (Tubuli) ... 311
12.1.3 Funktion der Nierenkörperchen ... 312
12.1.4 Funktion der Nierentubuli ... 313
12.2 Pathophysiologie ... 314
12.2.1 Akutes Nierenversagen ... 314
12.2.2 Chronische Niereninsuffizienz ... 315
12.2.3 Nephrotisches Syndrom ... 315
12.2.4 Tubulointerstitielle Nierenerkrankungen ... 315
12.3 Biotransformation und Nephrotoxizität ... 315
12.4 Arzneimittelnephrotoxizität ... 316
12.4.1 Antiinfektiva ... 316
12.4.2 Antimykotika ... 321
12.4.3 Virustatika ... 322
12.4.4 Immunosuppressiva ... 322
12.4.5 Tumortherapeutika ... 324
12.4.6 Analgetika ... 327
12.4.7 Röntgenkontrastmittel-Nephropathie ... 329
12.5 Immunologisch vermittelte Nephropathie ... 330
12.6 Schwermetalle ... 330
12.6.1 Blei ... 330
12.6.2 Cadmium ... 331
12.6.3 Quecksilber ... 332
12.6.4 Uran ... 333
12.7 Ölkohlenwasserstoffe ... 333
12.7.1 Kohlenwasserstoff-induzierte Glomerulonephritis ... 334
12.8 Halogenierte Kohlenwasserstoffe ... 334
12.8.1 Halogenalkane ... 334
12.8.2 Halogenalkene ... 335
12.8.3 Halogenaromatische Verbindungen ... 337

13 Respirationstrakt ... **339**
13.1 Die Lunge als Zielorgan für inhalierte toxische Substanzen ... 339
13.2 Physikalische und chemische Charakterisierung von luftgetragenen Stoffen ... 340
13.2.1 Gase und Dämpfe ... 340
13.2.2 Aerosole ... 341
13.3 Anatomie des Respirationstrakts ... 343
13.3.1 Extrathorakaler Bereich ... 343
13.3.2 Tracheobronchialer Bereich ... 344
13.3.3 Alveolärer Bereich ... 346

13.4 Lungenfunktion und bronchoalveoläre Lavage ... 346
13.4.1 Lungenfunktion ... 346
13.4.2 Bronchoalveoläre Lavage ... 347
13.5 Aufnahme und Elimination von Xenobiotika ... 348
13.5.1 Definition der Dosis ... 348
13.5.2 Deposition von Partikeln ... 348
13.5.3 Elimination von Partikeln ... 349
13.5.4 Toxikokinetisches Verhalten ... 351
13.6 Pathobiologie des Respirationstrakts ... 353
13.6.1 Allgemeine Reaktionen auf inhalierte Schadstoffe ... 354
13.6.2 Toxische Effekte in unterschiedlichen Bereichen des Respirationstrakts ... 355
13.6.3 Sensitive Populationen ... 357
13.6.4 Feinstaub in der Außenluft ... 357
13.7 Tierexperimentelle Expositionsmethoden ... 359
13.7.1 Aufbau der Inhalationsanlage ... 359
13.7.2 Aerosolerzeugung ... 360
13.7.3 Tierexposition ... 360

14 Nervensystem ... 363
14.1 Einführung ... 363
14.2 Funktionen und Schädigungen des Nervensystems ... 363
14.3 Das Nervensystem als Angriffspunkt für toxische Substanzen ... 364
14.3.1 Vulnerabilität ... 364
14.3.2 Resistenz ... 365
14.3.3 Selektive Toxizität ... 365
14.3.4 Blut-Hirn-Schranke ... 365
14.4 Akute und chronische neurotoxische Effekte ... 366
14.5 Funktionelle Effekte ... 367
14.6 Strukturelle Schäden ... 367
14.6.1 Neuronopathie ... 367
14.6.2 Axonopathie ... 368
14.7 Mechanismen der Neurotoxizität ... 369
14.7.1 Myelinschädigung ... 369
14.7.2 Störungen des axonalen Transports ... 370
14.7.3 Störungen der synaptischen Transmission ... 370
14.7.4 Das unreife Nervensystem und Speziesdifferenzen ... 371
14.8 Methoden zur Prüfung auf neurotoxische Schädigungen ... 371
14.8.1 Tests auf Verhaltensveränderungen ... 371
14.8.2 Elektrophysiologische Parameter ... 373
14.8.3 Neuropathologische Methoden ... 374
14.8.4 Biochemische Methoden ... 374
14.8.5 Pharmakologische Untersuchungsmethoden ... 374
14.8.6 In-vitro-Methoden in der Neurotoxikologie ... 375
14.9 Neurotoxische Substanzen ... 376
14.9.1 Substanzen mit Wirkung auf den Energiestoffwechsel ... 376
14.9.2 Substanzen mit schädigender Wirkung auf Myelin-bildende Zellen ... 377
14.9.3 Axonopathie erzeugende Substanzen ... 378
14.9.4 Neuronopathie auslösende Substanzen ... 380
14.9.5 Substanzen mit Wirkung auf die synaptische Transmission ... 382
14.9.6 Substanzen mit Wirkung auf neuronale Ionenkanäle ... 384

15 Herz-Kreislauf-System ... 387
15.1 Kardiotoxine mit überwiegend arrhythmogenen Eigenschaften ... 387
15.1.1 Herzglykoside ... 388

15.1.2 Lokalanästhetika und Antiarrhythmika ... 389
15.1.3 Inhalationsanästhetika ... 392
15.1.4 Sympathomimetische Toxine (Amphetamine, Catecholamine, Nicotin) ... 392
15.1.5 QT-Intervall-verlängernde Substanzen ... 394
15.1.6 Tier- und Pflanzentoxine mit kardialer Wirkung ... 396
15.2 Kardiomyopathieninduzierende Toxine ... 398
15.2.1 Cocain ... 398
15.2.2 Alkohol (Ethanol) ... 399
15.2.3 Anthracycline und andere Zytostatika ... 401
15.2.4 Targeted Therapies ... 403
15.2.5 Anabole Steroide, Wachstumshormon ... 403
15.2.6 Schwermetalle ... 405
15.3 Toxine mit Wirkung auf das Gefäßsystem ... 405
15.3.1 Nichtsteroidale Antiphlogistika ... 405
15.3.2 Ergotalkaloide ... 406
15.3.3 Homocystein ... 407
15.3.4 Schwermetalle ... 407
15.3.5 Andere vaskulotoxische Substanzen ... 408

16 Blut und Blut bildende Organe ... **411**
16.1 Einleitung ... 411
16.2 Grundzüge der Hämatopoese ... 411
16.2.1 Ontogenese ... 411
16.2.2 Differenzierung der Stammzellen ... 411
16.2.3 Erythropoese ... 412
16.2.4 Granulozytopoese ... 412
16.2.5 Lymphozytopoese ... 412
16.2.6 Thrombozytopoese ... 412
16.3 Toxische Wirkungen auf das Knochenmark ... 412
16.3.1 Stammzellenschädigung ... 412
16.3.2 Reifungsstörungen ... 413
16.3.3 Mechanismen der Knochenmarkschädigung ... 413
16.3.4 Leukämien ... 414
16.4 Toxische Wirkungen auf Granulozyten ... 415
16.4.1 Auslösende Stoffe und Mechanismen für Agranulozytosen ... 415
16.5 Toxische Wirkungen auf Erythrozyten ... 416
16.5.1 Autoxidation von Hämoglobin ... 416
16.5.2 Schutzsysteme gegen oxidativen Stress ... 416
16.5.3 Genetische Enzymdefekte ... 418
16.5.4 Ferrihämoglobinbildung und Methämoglobinämie ... 420
16.5.5 Hämolyse ... 427
16.6 Toxische Wirkungen auf Thrombozyten ... 428
16.6.1 Thrombozytopenie ... 428
16.6.2 Hemmung der Thrombozytenfunktion ... 429
16.7 Toxische Wirkungen auf die Blutgerinnung ... 430
16.7.1 Synthesestörungen ... 430
16.7.2 Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) ... 430

17 Reproduktion und Entwicklung ... **433**
17.1 Einleitung ... 433
17.2 Definitionen und Terminologie ... 433
17.3 Physiologische Grundlagen ... 433
17.3.1 Grundzüge der Reproduktion ... 433
17.3.2 Grundzüge der Entwicklung ... 436

17.3.3 Beginn des menschlichen Lebens ... 436
17.4 Informationsquellen und ihre Bewertung ... 436
17.4.1 Spontanraten bei Fehlbildungen und Aborten ... 437
17.4.2 Tierexperimentelle Testsysteme ... 439
17.4.3 Manifestationen einer gestörten Reproduktion oder Entwicklung ... 443
17.5 Beeinflussung der Fertilität ... 443
17.5.1 Direkte toxische Beeinflussung der männlichen Fertilität ... 444
17.5.2 Direkte toxische Beeinflussung der weiblichen Fertilität ... 445
17.6 Pränatale Toxizität und Teratogenität ... 453
17.6.1 Pränatale Mortalität ... 453
17.6.2 Retardierte pränatale Entwicklung ... 453
17.6.3 Die Induktion von Fehlbildungen ... 453
17.6.4 Beispiele für teratogene Wirkungen ... 461
17.7 Peri-/postnatale Manifestationen ... 478
17.7.1 Postnatale Dysfunktionen nach pränataler Exposition ... 478
17.7.2 Toxizität nach postnataler direkter Exposition ... 483
17.7.3 Exposition des Säuglings über die Milch ... 485
17.8 Anwendbarkeit von In-vitro-Methoden ... 488
17.9 Gefährdungsabschätzung, quantitative Aspekte und Ausblick ... 490
17.9.1 Sicherheit von Arzneimitteln und chemischen Substanzen ... 491
17.9.2 Gefährdungsminimierung von „Umweltsubstanzen“ ... 494

18 Immunsystem ... **503**
18.1 Einleitung ... 503
18.2 Definition von Immuntoxikologie und Immunpharmakologie ... 503
18.3 Eigenheiten des Immunsystems und Möglichkeiten der Interferenz ... 504
18.3.1 Abgrenzung immuntoxischer Effekte von allergischen Reaktionen ... 504
18.3.2 Abgrenzung der immunologischen Reaktionen gegenüber Entzündungsreaktionen ... 505
18.3.3 Wechselwirkung des Immunsystems mit anderen Systemen ... 505
18.3.4 Mögliche Rolle von Cannabinoiden bei Immunreaktionen ... 506
18.4 Komponenten und Funktionen des Immunsystems ... 506
18.4.1 Besondere Bedeutung des Immunsystems ... 506
18.4.2 Antigene und ihre Eigenschaften ... 507
18.4.3 Angeborenes und erworbenes Immunsystem ... 507
18.4.4 Zusammensetzung und Reaktionen des Immunsystems ... 508
18.5 Veränderungen des Immunsystems durch Xenobiotika ... 510
18.6 Beispiele immunsuppressiver Wirkungen beim Menschen ... 510
18.6.1 Ciclosporin A und ähnliche Substanzen ... 512
18.6.2 Glucocorticoide ... 513
18.6.3 Antimetaboliten und alkylierende Substanzen ... 515
18.6.4 Ultraviolette Strahlen ... 516
18.6.5 Thalidomid ... 516
18.6.6 Dioxine ... 518
18.7 Überschießende oder „falsche“ Reaktionen des Immunsystems ... 521
18.7.1 Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien) ... 521
18.7.2 Autoantikörper und Autoimmunerkrankungen ... 529
18.8 Ist es sinnvoll, das Immunsystem therapeutisch zu stimulieren? ... 531
18.9 Tierexperimentelle Befunde zur Immuntoxizität ... 531
18.9.1 Vorschläge für Testbatterien ... 532
18.9.2 Aussagekraft von In-vitro-Versuchen ... 533
18.10 Risikoabschätzung und Gefährdungsminimierung ... 534

19 Endokrine Systeme – Nebennierenrinde, Schilddrüse und Pankreas 537
19.1 Einleitung 537
19.2 Endokrine Modulation – Adenohypophyse 537
19.3 Nebennierenrinde 539
19.3.1 Pharmakologische und toxische Einflüsse 540
19.4 Schilddrüse 541
19.4.1 Pharmakologische und toxikologische Einflüsse 541
19.5 Pankreas 542
19.5.1 Pharmakologische und toxische Einflüsse 542

Teil C Chemische Verbindungen

20 Endokrine Modulatoren 549
20.1 Einleitung und Definition 549
20.1.1 Definition der endokrinen Modulatoren 550
20.2 Wirkungsmechanismen der endokrinen Modulatoren 550
20.2.1 Direkte Rezeptorbindung 550
20.2.2 Indirekte Wirkung auf die Steroidrezeptoren 550
20.3 Grundlagen der Toxizität von endokrinen Modulatoren 551
20.3.1 Reproduktionstoxizität 552
20.3.2 Kanzerogenität 553
20.3.3 Immuntoxizität 555
20.3.4 Verhaltensneurologische Toxizität 555
20.3.5 Ökotoxizität 556
20.4 Substanzen – Interaktion mit der Wirkung von Sexualhormonen 556
20.4.1 Phytohormone 556
20.4.2 Mykoöstrogene 559
20.4.3 Xenohormone 559
20.4.4 Substanzen mit indirekter Wirkung 561
20.4.5 Synthetische/steroidale Östrogene 562
20.5 Substanzen – Interaktion mit der Schilddrüsenhormonwirkung 562
20.5.1 Hemmstoffe der Schilddrüsenhormonsynthese 563
20.5.2 Hemmstoffe der Hormonfreisetzung aus der Schilddrüse 566
20.5.3 Hemmstoffe der Deiodierung von Schilddrüsenhormonen 567
20.5.4 Substanzen mit Affinität zu Schilddrüsenhormon-Bindungsstellen von Transportproteinen 568
20.5.5 Hemmstoffe der Aufnahme der Schilddrüsenhormone in Zielzellen 569
20.5.6 Schilddrüsenhormonrezeptor-Agonisten und -Antagonisten 570
20.5.7 Induktoren der biliären Ausscheidung und Verstoffwechslung der Schilddrüsenhormone in der Leber 570
20.5.8 Hemmstoffe des Iodrecyclings in der Schilddrüse 571
20.6 Gesamtbelastung des Organismus mit endokrinen Modulatoren 572
20.7 Additive, synergistische oder interaktive Effekte von endokrinen Modulatoren 572
20.8 Regulatorische Aktivitäten und Methodenentwicklung 573
20.8.1 USA – Endocrine Disruptor Screening Program 573
20.8.2 EU – Community Strategy for Endocrine Disruptors 574
20.8.3 OECD – Conceptual Framework 574
20.8.4 Methodenentwicklungen 574
20.9 Bewertung der endokrinen Modulatoren – offene Fragen und Risikoabschätzung 574

21 Gasförmige Verbindungen, Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) 580
21.1 Einführung 580
21.2 Kohlenmonoxid 580
21.2.1 Eigenschaften, Vorkommen, Vergiftungsmöglichkeiten 580
21.2.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung sowie Mechanismen der Toxizität 581
21.2.3 Toxizität 583
21.2.4 Therapie 583
21.2.5 Prognose 584
21.2.6 MAK-Wert 584
21.2.7 Analytik 584
21.3 Kohlendioxid 584
21.3.1 Eigenschaften, Vorkommen, Vergiftungsmöglichkeiten 585
21.3.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung sowie Mechanismen der Toxizität 585
21.3.3 Toxizität 586
21.3.4 Therapie 586
21.3.5 MAK-Wert 586
21.3.6 Analytik 586
21.4 Cyanverbindungen 586
21.4.1 Eigenschaften, Vorkommen, Vergiftungsmöglichkeiten 586
21.4.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung sowie Mechanismen der Toxizität 588
21.4.3 Toxizität 590
21.4.4 Therapie 591
21.4.5 Prophylaxe 594
21.4.6 Analytik 594
21.5 Schwefelwasserstoff 594
21.5.1 Eigenschaften, Vorkommen, Vergiftungsmöglichkeiten 594
21.5.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung sowie Mechanismen der Toxizität 595
21.5.3 Toxizität 595
21.5.4 Therapie 595
21.5.5 MAK-Wert 596
21.5.6 Analytik 596
21.6 Phosphorwasserstoff, Phosphide 596
21.6.1 Eigenschaften, Vorkommen, Vergiftungsmöglichkeiten 596
21.6.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung sowie Mechanismen der Toxizität 596
21.6.3 Toxizität 597
21.6.4 Mutagenität 597
21.6.5 Therapie 597
21.6.6 MAK-Wert 597
21.6.7 Analytik 597
21.7 Stickstoffwasserstoffsäure, Azide 597
21.7.1 Eigenschaften, Vorkommen, Vergiftungsmöglichkeiten 597
21.7.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung sowie Mechanismen der Toxizität 597
21.7.3 Toxizität 598
21.7.4 Therapie 598
21.7.5 Analytik 598
21.8 Stickstoffoxide 598
21.8.1 Distickstoffmonoxid 599
21.8.2 Stickstoffmonoxid 599
21.8.3 Stickstoffdioxid 600

21.9 Ozon ... 602
21.9.1 Vorkommen, chemische Eigenschaften, Vergiftungsmöglichkeiten ... 602
21.9.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung sowie Mechanismen der Toxizität ... 603
21.9.3 Toxizität ... 603
21.9.4 Mutagenität und Kanzerogenität ... 604
21.9.5 Therapie ... 604
21.9.6 MAK-Wert ... 604
21.9.7 Analytik ... 604
21.10 Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) ... 604
21.10.1 Prinzip der Ozondepletion und der Ozonbildung ... 605
21.10.2 Kinetik der gasförmigen Verbindungen ... 606

22 Kohlenwasserstoffe ... **611**
22.1 Aromatische Kohlenwasserstoffe ... 611
22.1.1 Benzol ... 611
22.1.2 Toluol ... 617
22.1.3 Ethylbenzol ... 620
22.1.4 Xylol ... 620
22.1.5 Ethenylbenzol/Styrol ... 622
22.2 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) ... 623
22.2.1 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 628
22.2.2 Akute und chronische Toxizität ... 633
22.2.3 Spezielle Toxikologie ... 634
22.3 Nitrierte polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (Nitro-PAK, Nitroarene) ... 637
22.3.1 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 637
22.3.2 Spezielle Toxikologie ... 638
22.4 Aliphatische Kohlenwasserstoffe ... 638
22.4.1 Alkane ... 638
22.4.2 ***n***-Hexan ... 638
22.5 Alkohole ... 643
22.5.1 Methanol ... 643
22.5.2 Ethanol/Ethylalkohol ... 644
22.5.3 Propanol ... 647
22.5.4 Butanol/Butylalkohol ... 648
22.5.5 Glykolether ... 650
22.6 Formaldehyd ... 652
22.6.1 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 652
22.6.2 Akute und chronische Toxizität ... 653
22.6.3 Spezielle Toxikologie ... 654
22.7 Acrolein ... 655
22.7.1 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 655
22.7.2 Akute und chronische Toxizität ... 655
22.8 Acrylamid ... 656
22.8.1 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 656
22.8.2 Toxizität ... 657
22.9 Halogenierte Kohlenwasserstoffe ... 658
22.9.1 Chlorierte Verbindungen ... 658
22.9.2 Weitere halogenierte Lösemittel und verwandte Verbindungen ... 665

23 Polychlorierte Dibenzodioxine, Dibenzofurane und Biphenyle ... 676
23.1 Einleitung und Kontext ... 676
23.1.1 Identität ... 676
23.1.2 Internationaler Kontext, rechtsverbindliche Instrumente und Definitionen 676
23.1.3 Weitere halogenierte Analoga ... 678
23.2 Polychlorierte Dibenzodioxine (PCDD) und polychlorierte Dibenzofurane (PCDF) ... 678
23.2.1 Identität ... 678
23.2.2 Quellen ... 679
23.2.3 Akute und chronische Toxizität dioxinähnlicher Verbindungen ... 680
23.2.4 Stoffwechsel und Pharmakokinetik ... 682
23.2.5 Wirkmechanismus ... 682
23.2.6 Kontamination von Umwelt, Lebensmitteln und Mensch sowie Veränderungen im Laufe der Zeit ... 684
23.3 Polychlorierte Biphenyle (PCB), polybromierte Biphenyle (PBB) und verwandte Verbindungen ... 688
23.3.1 Identität ... 688
23.3.2 Ansätze für das PCB-Management ... 690
23.3.3 Akute und chronische Toxizität beim Menschen ... 691
23.3.4 Stoffwechsel und Pharmakokinetik ... 691
23.3.5 Wirkmechanismus ... 692
23.3.6 Kontamination von Umwelt, Lebensmitteln und Mensch sowie Veränderungen im Laufe der Zeit ... 692
23.4 Risikobewertung dioxinähnlicher Verbindungen ... 693
23.4.1 Einführung ... 693
23.4.2 Mechanistische Basis – AhR ... 694
23.4.3 TEFs/TEQs – erste Entwicklung und spätere Änderungen einzelner TEFs ... 695
23.4.4 Störfaktoren ... 699
23.4.5 Zusammenfassung und Bewertung ... 700

24 Aromatische Amine, Nitroaromaten und heterozyklische aromatische Amine ... 704
24.1 Aromatische Amine ... 704
24.1.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen ... 704
24.1.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 705
24.1.3 Akute und chronische Toxizität ... 710
24.1.4 Spezielle Toxikologie ... 711
24.2 Nitroaromaten ... 711
24.2.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen ... 711
24.2.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 711
24.2.3 Akute und chronische Toxizität ... 712
24.2.4 Spezielle Toxikologie ... 712
24.3 Heterozyklische aromatische Amine ... 712
24.3.1 Vorkommen ... 712
24.3.2 Metabolismus, Aktivierung, Ausscheidung, Biomonitoring ... 713
24.3.3 Mutagenität, Kanzerogenität ... 714

25 N-Nitrosoverbindungen ... 718
25.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen und Expositionssituation ... 718
25.2 Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung ... 724
25.3 Metabolismus und Mechanismen der Toxizität ... 725
25.3.1 Nitrosamide ... 725
25.3.2 Nitrosamine ... 725
25.3.3 Adduktbildung ... 727

25.4 Akute und chronische Toxizität ... 728
25.5 Reproduktionstoxizität ... 729
25.6 Immuntoxizität ... 730
25.7 Mutagenität ... 730
25.8 Kanzerogenität ... 730
25.8.1 Dosen im Langzeitversuch ... 731

26 Metalle ... **735**
26.1 Einführung ... 735
26.1.1 Kinetik von Metallen ... 735
26.1.2 Therapeutisches Konzept bei Metallintoxikationen ... 736
26.2 Aluminium ... 737
26.2.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung ... 737
26.2.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 737
26.2.3 Akute und chronische Toxizität ... 738
26.3 Arsen ... 740
26.3.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung ... 740
26.3.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 740
26.3.3 Akute und chronische Toxizität ... 743
26.3.4 Spezielle Toxikologie ... 745
26.3.5 Mechanismen der Toxizität ... 746
26.3.6 Therapie der Vergiftung ... 746
26.4 Blei ... 746
26.4.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung ... 746
26.4.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 747
26.4.3 Akute Toxizität durch anorganische Bleiverbindungen ... 748
26.4.4 Chronische Toxizität durch anorganische Bleiverbindungen ... 748
26.4.5 Spezielle Toxikologie ... 750
26.4.6 Diagnose und Therapie der Vergiftung ... 750
26.4.7 Bleiorganische Verbindungen ... 751
26.5 Cadmium ... 751
26.5.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung ... 751
26.5.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 751
26.5.3 Akute und chronische Toxizität ... 753
26.5.4 Mechanismen der Toxizität ... 756
26.5.5 Spezielle Toxikologie ... 756
26.5.6 Therapie der Vergiftung ... 757
26.6 Chrom ... 757
26.6.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung ... 757
26.6.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 757
26.6.3 Akute und chronische Toxizität ... 758
26.6.4 Spezielle Toxikologie ... 758
26.7 Kupfer ... 758
26.7.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung ... 759
26.7.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 759
26.7.3 Akute und chronische Toxizität ... 761
26.7.4 Mechanismen der Toxizität ... 762
26.7.5 Spezielle Toxikologie ... 762
26.7.6 Therapeutische Möglichkeiten ... 762
26.8 Nickel ... 762
26.8.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung ... 762
26.8.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 763
26.8.3 Akute und chronische Toxizität ... 763
26.8.4 Allergische Manifestationen ... 764

26.8.5 Spezielle Toxikologie ... 764
26.8.6 Therapie der Nickelvergiftungen ... 765
26.9 Quecksilber ... 765
26.9.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung ... 765
26.9.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 766
26.9.3 Akute und chronische Toxizität ... 768
26.9.4 Spezielle Toxikologie ... 770
26.9.5 Mechanismen der Toxizität ... 770
26.9.6 Therapie der Vergiftung ... 770
26.10 Platinmetalle ... 771
26.10.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung ... 771
26.10.2 Palladium ... 772
26.10.3 Platin und weitere Platinmetalle ... 773
26.11 Plutonium ... 775
26.11.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung ... 775
26.11.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 776
26.11.3 Toxikologie ... 778
26.11.4 Spezielle Toxikologie ... 779
26.11.5 Therapeutische Maßnahmen nach Plutoniuminkorporation ... 779
26.12 Thallium ... 780
26.12.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung ... 780
26.12.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 780
26.12.3 Akute und chronische Toxizität ... 781
26.12.4 Spezielle Toxikologie ... 783
26.12.5 Therapie der Vergiftung ... 783
26.13 Titan ... 784
26.13.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung ... 784
26.13.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung ... 785
26.13.3 Kanzerogenität ... 785
26.14 Uran ... 785
26.14.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung ... 785
26.14.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 786
26.14.3 Akute und chronische Toxizität ... 786
26.14.4 Spezielle Toxizität ... 787
26.14.5 Therapie der Kontamination ... 787
26.15 Zinn ... 788
26.15.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung ... 788
26.15.2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung ... 788
26.15.3 Akute und chronische Toxizität ... 790
26.15.4 Mechanismen der Toxizität ... 790
26.15.5 Spezielle Toxikologie ... 790

27 Chemische und biologische Kampfstoffe ... 795
27.1 Chemische Kampfstoffe ... 795
27.1.1 Einleitung ... 795
27.1.2 Phosphororganische Verbindungen ... 799
27.1.3 Alkylanzien ... 808
27.1.4 Organische Arsenverbindungen ... 812
27.1.5 Augenreizstoffe ... 816
27.2 Biologische Kampfstoffe ... 819
27.2.1 Einleitung ... 819
27.2.2 Toxine als biologische Kampfstoffe ... 821

28 Pflanzenschutzmittel und Biozide ... 837
28.1 Einführung ... 837
28.2 Spezielle Toxikologie der Pestizide ... 840
28.2.1 Akute Toxizität ... 844
28.2.2 Organtoxizität bei wiederholter Verabreichung ... 849
28.2.3 Kanzerogenität ... 852
28.2.4 Gentoxizität ... 854
28.2.5 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität ... 856
28.2.6 Neurotoxizität ... 858

29 Fasern und Nanomaterialien ... 860
29.1 Mineralische Fasern ... 862
29.1.1 Asbest: Vorkommen und Exposition ... 862
29.1.2 Künstliche Mineralfasern: Vorkommen und Exposition ... 863
29.1.3 Toxikokinetik von Fasern ... 864
29.1.4 Mechanismen der Fasertoxizität – das Faserparadigma ... 866
29.1.5 Erkrankungen nach Asbeststaubexposition ... 869
29.1.6 Erkrankungen nach Exposition gegenüber künstlichen Mineralfasern ... 869
29.1.7 Tierexperimentelle Ergebnisse nach einer Faserexposition ... 870
29.1.8 Bewertung ... 873
29.2 Organische Fasern ... 873
29.2.1 Zusammensetzung und Struktur ... 873
29.2.2 Tierexperimentelle Studien mit p-Aramid ... 874
29.2.3 Tierexperimentelle Studien mit Polyolefinen ... 875
29.2.4 Tierexperimentelle Studien mit Kohlenstofffasern ... 875
29.2.5 Tierexperimentelle Studien mit anderen organischen Fasern ... 875
29.3 Synthetische Nanomaterialien ... 875
29.3.1 Zusammensetzung und Struktur von Nanomaterialien ... 876
29.3.2 Zusammensetzung und Struktur von Nanofasern – CNT ... 877
29.3.3 Anwendungen und Exposition ... 878
29.3.4 Mikro- und Nanoplastikpartikel ... 879
29.3.5 Toxikologische Prinzipien der Nanomaterialien ... 880
29.3.6 Tierexperimentelle Studien mit Kohlenstoffnanoröhrchen ... 883
29.3.7 Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien mit Nanofasern ... 885
29.3.8 Bewertung ... 886

30 Kunststoffe – Polymere ... 892
30.1 Einleitung ... 892
30.1.1 Bewertungsansätze für Polymere ... 893
30.1.2 Bewertungsansätze für in Polymeren enthaltene nicht-polymere Substanzen ... 893
30.2 Polymere ... 894
30.2.1 Modifizierte Zellulosen ... 894
30.2.2 Quervernetzte Polyacrylsäure ... 894
30.2.3 Polydimethylsiloxan ... 894
30.2.4 Polyurethan-Präpolymere ... 894
30.2.5 Polyhexamethylen Biguanide ... 895
30.2.6 Polymere als Haarfixative ... 895
30.3 Monomere und Additive ... 895
30.3.1 Melamin ... 896
30.3.2 Formaldehyd ... 896
30.3.3 Bisphenol A ... 896
30.3.4 4,4'-Methylendianilin ... 897
30.3.5 Di-2-Ethylhexylphthalat ... 897

30.4 Regulatorische Aspekte ... 898
30.4.1 Polymere im Lebensmittelkontakt ... 898
30.4.2 Polymere in Körperpflegemitteln ... 898
30.4.3 Polymere in Medizinprodukten ... 898
30.4.4 Polymere im Chemikalienrecht ... 899
30.5 Recycling und Abbau von Polymeren ... 899

31 Kosmetische Produkte und Inhaltsstoffe ... **901**
31.1 Einführung ... 901
31.2 Gesetzliche Regelungen zur Sicherheit von Kosmetika in Europa ... 901
31.3 Anforderungen an die toxikologische Sicherheitsbewertung von kosmetischen Produkten ... 901
31.3.1 Spezifisches Gefährdungspotenzial ... 902
31.3.2 Lokale Verträglichkeit an Haut und Auge ... 903
31.3.3 Sensibilisierungspotenzial bei Hautkontakt ... 903
31.3.4 Akute Toxizität ... 904
31.3.5 Systemische Toxizität nach wiederholter Exposition ... 904
31.3.6 CMR-Eigenschaften ... 904
31.3.7 Bioverfügbarkeit bei Hautkontakt (Absorption/Penetration) ... 904
31.3.8 Phototoxizität ... 905
31.3.9 Exposition ... 905
31.3.10 Rohstoffqualität ... 907
31.4 Kosmetische Produkte ... 908
31.4.1 Kosmetische Reinigungsmittel ... 908
31.4.2 Hautpflegemittel ... 909
31.4.3 Spezielle Aspekte der Sicherheitsbewertung von Sonnenschutzprodukten ... 910
31.4.4 Dekorative Kosmetika ... 913
31.4.5 Deodorants und Antitranspirante ... 913
31.4.6 Haarfarben und Blondierungsmittel ... 914
31.4.7 Produkte zur Umformung der Haare: Haar-Well-/Glättungsmittel ... 917
31.4.8 Haarspray ... 917
31.4.9 Mundpflege- und Mundhygieneprodukte (Zahnpasta, Mundwasser) ... 918
31.4.10 Parfüm, Eau de Toilette, Rasierwasser/Aftershave ... 920
31.5 Besondere Inhaltsstoffe ... 920
31.5.1 Konservierungsmittel ... 920
31.5.2 Anfärbefarbstoffe ... 921
31.5.3 Riechstoffe ... 921
31.6 Anforderungen an die Verpackung von kosmetischen Produkten – Bewertung der Unbedenklichkeit ... 924

32 Lebensmittelinhaltsstoffe ... **927**
32.1 Einführung ... 927
32.2 Lebensmittelzusatzstoffe, technische Hilfsstoffe und Aromen ... 928
32.2.1 Farbstoffe ... 928
32.2.2 Süßungsmittel ... 929
32.2.3 Konservierungsmittel ... 931
32.2.4 Antioxidanzien ... 931
32.3 Natürlich vorkommende Lebensmitteltoxine ... 932
32.3.1 Glykosidalkaloide ... 932
32.3.2 Cyanogene Glykoside ... 933
32.3.3 Hormonell wirksame Substanzen ... 933
32.3.4 Marine Toxine (Phykotoxine) ... 933

32.3.5 Mykotoxine ... 934
32.3.6 Aristolochiasäuren ... 935
32.4 Hitzebedingte Reaktionsprodukte ... 935
32.5 Rückstände in Lebensmitteln ... 936
32.5.1 Pflanzenschutzmittelrückstände ... 936
32.5.2 Schwermetalle (Quecksilber, Cadmium, Blei) ... 937
32.5.3 Dioxine und polychlorierte Biphenyle (PCB) ... 937
32.6 Lebensmittel aus gentechnisch veränderten Organismen ... 938
32.7 Neuartige Lebensmittel und Lebensmittelzutaten („Novel Foods“) ... 938
32.8 Nahrungsergänzungsmittel ... 939
32.9 Lebensmittelinfektionen und -intoxikationen ... 939
32.10 Nanopartikel ... 940
32.11 Lebensmittelverpackungen ... 940

33 Mischungen chemischer Stoffe ... **942**
33.1 Einführung ... 942
33.2 Mischexposition und Mischungstypen ... 943
33.3 Formen der Mischungstoxizität ... 944
33.3.1 Ähnliche Wirkungsweise ... 944
33.3.2 Unähnliche Wirkungsweise ... 945
33.3.3 Wechselwirkung ... 946
33.4 Experimentelle Methoden ... 947
33.4.1 Studien mit ganzen Mischungen ... 947
33.4.2 Komponentenbasierte Versuchsansätze ... 947
33.4.3 In-vivo-vivo und In-vitro-Systeme ... 949
33.5 Regulatorische Bewertung ... 950
33.5.1 Komponentenbasierte regulatorische Ansätze ... 951
33.5.2 Generelle Bewertungsansätze ... 951
33.5.3 Spezifische Bewertungskonzepte ... 953
33.6 Schlussbetrachtung ... 955

34 Strahlungen ... **956**
34.1 Einleitung ... 956
34.2 Ionisierende Strahlung ... 957
34.2.1 Physik der Strahlungen ... 957
34.2.2 Molekulare Strahlenbiologie ... 958
34.2.3 Zelluläre Strahlenbiologie ... 967
34.2.4 Strahlenpathologie ... 968
34.2.5 Inkorporierte Radionuklide ... 970
34.2.6 Ermittlung des strahlenbedingten Risikos ... 975
34.3 Nicht-ionisierende Strahlung ... 979
34.3.1 Ultraviolettes Licht ... 979
34.3.2 Sonstige Strahlen ... 982

35 Pilzgifte ... **986**
35.1 Ascomycetentoxine ... 986
35.1.1 Toxine aus Aspergillusarten ... 986
35.1.2 Toxine aus Penicilliumarten ... 989
35.1.3 Toxine aus Fusariumarten ... 991
35.1.4 Toxine verschiedener Pilze ... 993
35.1.5 Mutterkornalkaloide ... 993
35.2 Basidiomycetentoxine ... 994
35.2.1 Knollenblätterpilze ... 995
35.2.2 Fliegenpilz (Amanita muscaria) und Pantherpilz (Amanita pantherina) ... 996

35.2.3 Inocybearten (Risspilze) ... 996
35.2.4 Clitocybe nebularis (Nebelkappe) ... 997
35.2.5 Paxillus involutus (kahler Krempling) ... 998
35.2.6 Coprinopsis atramentaria (Falten-Tintling) ... 998

36 Gifte von Tieren und Pflanzen ... 999
36.1 Einleitung ... 999
36.2 Tierische Gifte ... 999
36.2.1 Aquatische Gifttiere ... 999
36.2.2 Terrestrische Gifttiere ... 1003
36.3 Protozoen- und Algentoxine ... 1012
36.3.1 Saxitoxin ... 1012
36.3.2 Brevetoxine ... 1012
36.3.3 Ciguateratoxin ... 1012
36.4 Pflanzliche Gifte ... 1014
36.4.1 Pflanzengifte mit Reizwirkung auf den Magen-Darm-Trakt ... 1014
36.4.2 Pflanzengifte mit Wirkung auf das Herz ... 1019
36.4.3 Pflanzengifte mit toxischer Wirkung auf die Leber ... 1020
36.4.4 Pflanzengifte mit toxischer Wirkung auf die Nieren ... 1021
36.4.5 Hämatotoxische Pflanzengifte ... 1022
36.4.6 Pflanzengifte mit neurotoxischer und myotoxischer Wirkung ... 1022
36.4.7 Pflanzengifte mit hypnotischen und psychotropen Wirkungen ... 1027
36.4.8 Zytotoxische Pflanzengifte ... 1029
36.4.9 Hautreizende und allergisierende Pflanzengifte ... 1030
36.4.10 Kanzerogene und tumorfördernde Pflanzengifte ... 1032

37 Bakterielle Toxine ... 1038
37.1 Einleitung ... 1038
37.2 Einteilung bakterieller Toxine ... 1038
37.3 Extrazellulär wirkende Toxine ... 1040
37.3.1 Poren bildende Toxine ... 1040
37.3.2 Toxine mit Ligandenaktivität ... 1042
37.4 Intrazellulär wirkende Toxine ... 1043
37.4.1 Struktur und zelluläre Aufnahme ... 1043
37.4.2 Intrazelluläre Wirkmechanismen ... 1044
37.4.3 ADP-ribosylierende Toxine ... 1044
37.4.4 Glucosyltransferasen ... 1051
37.4.5 Deamidasen ... 1051
37.4.6 Transaminasen ... 1052
37.4.7 Adenylylcyclasen ... 1052
37.4.8 Proteasen ... 1053
37.4.9 RNAsen (Glykosidasen) ... 1057
37.4.10 DNAsen (DNA-degradierende Toxine) ... 1057
37.4.11 Vakuolisierendes Zytotoxin (VacA) von Helicobacter pylori ... 1057
37.5 Bakterielle Toxine als zellbiologische Werkzeuge ... 1058
37.6 Therapeutischer Einsatz von bakteriellen Toxinen ... 1058

38 Rauschmittel ... 1060
38.1 Einführung ... 1060
38.2 Psychostimulanzien ... 1061
38.2.1 Amphetamin und Derivate ... 1061
38.2.2 Cocain und Crack ... 1064
38.2.3 3,4-Methylendioxyprovaleron (MDPV) ... 1067

38.3 Entaktogene ... 1068
38.3.1 3,4-Methylendioxymethamphe-tamin (MDMA; Ecstasy) und Derivate ... 1068
38.4 Psychedelika ... 1071
38.4.1 Mescalin ... 1071
38.4.2 Myristicin und Elemicin (Muskatnuss) ... 1073
38.4.3 Lysergsäurediethylamid (LSD-25; LSD) ... 1074
38.4.4 Dimethyltryptamin (DMT), Diethyltryptamin (DET), Dipropyltryptamin (DPT) und 5-Hydroxydimethyltryptamin (Bufotenin) ... 1076
38.4.5 Psilocybin und Psilocin („magic mushrooms“) ... 1078
38.4.6 Salvia divinorum (Azteken-Salbei) ... 1079
38.4.7 Ketamin ... 1080
38.4.8 Phencyclidin (PCP) ... 1081
38.4.9 Lachgas (N_2O) ... 1083
38.4.10 Gamma-Hydroxybutyrat (GHB) ... 1084
38.4.11 Schnüffelstoffe ... 1085
38.4.12 Atropin, Scopolamin, Hyoscyamin (Nachtschattengewächse) ... 1086
38.4.13 Muscimol und Ibotensäure (Fliegenpilz) ... 1088
38.5 Zentral dämpfend wirkende Substanzen ... 1089
38.5.1 Opiate/Opioide ... 1089
38.5.2 Cannabinoide ... 1095
38.5.3 Xylazin ... 1098

39 Tabakkonsum: aktives und passives Rauchen ... 1102
39.1 Einführung ... 1102
39.2 Chemie des Zigarettenrauchs ... 1104
39.3 Nicotin und Zigarettenabhängigkeit ... 1109
39.4 Herz-Kreislauf-Erkrankungen ... 1112
39.5 Atemwegserkrankungen ... 1113
39.6 Schwangerschaftskomplikationen ... 1113
39.7 Krebs ... 1114
39.8 Biomonitoring zur Tabakrauchexposition ... 1117
39.9 Passivrauchen ... 1119
39.10 Raucherentwöhnung ... 1121
39.11 Schadensminimierung ... 1122
39.12 E-Zigarette ... 1123
39.13 Tabakerhitzer ... 1125
39.14 Rauchlose Tabakprodukte und Nicotinbeutel ... 1125
39.15 Zusammenfassung ... 1125

40 Wasser ... 1127
40.1 Bedeutung des Wassers für den Menschen ... 1127
40.2 Gesetzliche Grundlagen für Trinkwasser ... 1127
40.3 Kontamination des Wassers ... 1127
40.3.1 Fremdstoffe im Trinkwasser und im Verteilungssystem ... 1128
40.3.2 Fremdstoffe im Oberflächenwasser ... 1130
40.3.3 Fremdstoffe im Grundwasser ... 1131
40.4 Einfluss der Boden- und Sedimenteigenschaften auf die Schadstoffverteilung im Grundwasser ... 1131
40.5 Bioverfügbarkeit und Bioakkumulation ... 1132
40.5.1 Bioverfügbarkeit ... 1132
40.5.2 Bioakkumulation ... 1132
40.6 Mikrobiologische Anforderungen ... 1133
40.6.1 Gefährdung der menschlichen Gesundheit durch mikrobiologische Risikofaktoren ... 1133

40.7 **Weiterführende Parameter zur Beurteilung der Wasserqualität** ... 1134
40.8 **Trinkwasseraufbereitung** ... 1134
40.8.1 Herkunft des Rohwassers zur Trinkwassergewinnung ... 1134
40.8.2 Ablauf und Methoden der Trinkwasseraufbereitung ... 1134
40.9 **Badegewässer** ... 1135
40.9.1 EU-Badegewässerrichtlinie ... 1135
40.10 **Risikobewertung (risk assessment)** ... 1136

Teil D Schwerpunkte und Methoden

41 Biomonitoring ... **1141**
41.1 **Expositionskontrolle durch HumanBiomonitoring (HBM)** ... 1141
41.1.1 Äußere Exposition ... 1141
41.1.2 Innere Exposition ... 1141
41.1.3 Effektmonitoring ... 1141
41.1.4 Anwendung des HBM ... 1143
41.1.5 Analysen in biologischem Material ... 1144
41.1.6 Hämoglobin-Bindung als Dosimeter ... 1146
41.1.7 DNA-Addukte als Biomarker für genotoxische Stoffe ... 1149
41.2 **Biologisches Effekt-Monitoring** ... 1150
41.2.1 Chromosomenaberrationen (CA) ... 1150
41.2.2 Mikrokerne (MN) ... 1151
41.2.3 OMICS-Methoden ... 1151
41.2.4 Risikobewertung am Beispiel der Phthalate unter Verwendung des HBM ... 1152
41.2.5 Konzept der Biomonitoring Equivalents (BE) ... 1152

42 Umwelttoxikologie ... **1156**
42.1 **Begriffsbestimmung** ... 1156
42.2 **Eintrag von Chemikalien in die Umwelt: Wege und Mechanismen** ... 1157
42.3 **Verhalten von Chemikalien in der Umwelt** ... 1158
42.4 **Interaktionen zwischen Chemikalien und Organismen** ... 1160
42.5 **Bestimmung umwelttoxikologischer Effekte von Chemikalien** ... 1160
42.6 **Regulierung von Chemikalien in Umweltkompartimenten** ... 1161

43 Toxikologie in der Arbeitsmedizin ... **1165**
43.1 **Toxikologisch begründete Grenzwerte** ... 1165
43.2 **Kanzerogenität** ... 1169
43.3 **Sensibilisierende Wirkungen** ... 1169
43.4 **Systemische Toxizität nach Hautresorption** ... 1169
43.5 **Gefährdung in der Schwangerschaft** ... 1169
43.6 **Keimzellmutagene** ... 1170
43.7 **Suszeptibilität – Empfindlichkeiten** ... 1170
43.8 **Latenzzeit** ... 1171
43.9 **Aktuelle Situation und Ausblick** ... 1171

44 Regulatorische Toxikologie: Grundzüge, Testverfahren und Einrichtungen ... **1173**
44.1 **Historischer Rückblick** ... 1173
44.2 **Prinzipielle Konzepte** ... 1174
44.3 **Risikobewertung** ... 1175
44.3.1 Identifizierung und Charakterisierung der schädlichen Wirkungen ... 1175
44.3.2 Abschätzung der Aufnahme durch den Menschen ... 1177
44.3.3 Charakterisierung und Quantifizierung des Risikos ... 1178

44.4 Einstufung und Kennzeichnung ... 1179
44.5 Regulatorische Instrumentarien ... 1179
44.5.1 Chemikaliengesetz (ChemG) ... 1180
44.5.2 Bundesimmissionsschutzgesetz (BImSchG) ... 1180
44.5.3 Gesetz über die Beförderung gefährlicher Güter ... 1181
44.5.4 Lebensmittelrecht ... 1181
44.5.5 Kontaminantenverordnung ... 1182
44.5.6 Trinkwasserverordnung ... 1182
44.5.7 Arzneimittelrecht ... 1182
44.6 Prüfmethoden für Anmeldungen und Zulassungen ... 1182
44.6.1 Allgemeine Betrachtungen ... 1183
44.6.2 Prüfmethoden ... 1186
44.7 Behörden und Ausschüsse, die mit der Regulation von chemischen Stoffen befasst sind ... 1199
44.7.1 EU-Institutionen ... 1199
44.7.2 Nationale Einrichtungen ... 1200
44.7.3 Wissenschaftliche Gremien ... 1201

45 Neue Methoden in der Toxikologie: New Approach Methodology und In-vitro-Methoden ... **1203**
45.1 Was ist die New Approach Methodology in der Toxikologie? ... 1203
45.2 Von der klassischen Toxikologie zu neuen Wegen, um Gefährdungen zu erkennen und Risiken zu beschreiben ... 1204
45.2.1 Ansätze entlang klassisch-toxikologischer Fragen und Prinzipien ... 1204
45.2.2 Humandaten als Ankerpunkt für Modellsysteme ... 1206
45.2.3 Experimentelle In-vitro-Systeme zur Datengenerierung ... 1207
45.3 Entwicklung und Anwendung neuer Methoden ... 1207
45.3.1 Testmethodenelemente ... 1207
45.3.2 Testleistungsparameter ... 1208
45.3.3 Validierung und regulatorische Anerkennung ... 1209
45.3.4 Gute Anwendungspraxis ... 1211
45.3.5 Typische Anwendergruppen ... 1211
45.4 Weiterentwicklung einfacher Testmethoden ... 1213
45.4.1 Von einfachen Zellkulturen zu komplexen Gewebeverbänden ... 1213
45.4.2 Einfache Modellorganismen ... 1213
45.4.3 Messung der Reaktion von Zellen und Geweben auf Substanzexposition ... 1214
45.5 Methodeninterpretation und -integration ... 1215
45.5.1 Ab welcher Konzentration spricht man von Toxizität? ... 1216
45.5.2 Adverse Outcome Pathways (AOP) ... 1217
45.5.3 Von In-vitro-Konzentrationen zu In-vivo-Dosierungen ... 1218
45.5.4 Integration unterschiedlicher Datenkategorien ... 1219
45.5.5 Herausforderungen und neue Prinzipien der NAM-Datenintegration ... 1219
45.6 Derzeitige und künftige Anwendungen ... 1221
45.6.1 Mechanistische Toxikologie ... 1221
45.6.2 Anwendungsbeispiel lokale Toxizität ... 1221
45.6.3 Komplexere toxikologische Endpunkte ... 1222
45.7 Zukünftige Herausforderungen für In-vitro-Methoden ... 1224

46 Stammzellen ... **1226**
46.1 Stammzellen in der Medizin ... 1226
46.2 Adulte Stammzellen ... 1227
46.3 Isolierung und Einsatz von Gewebestammzellen ... 1228
46.3.1 Hämatopoetische und mesenchymale Stammzellen ... 1228
46.3.2 Stammzellen des Fettgewebes ... 1229

46.3.3 Endotheliale Stammzellen ... 1229
46.3.4 Gastrointestinale und hepatobiliäre Stammzellen ... 1229
46.3.5 Neurale Stammzellen ... 1229
46.3.6 Stammzellen des Auges (Limbusstammzellen) ... 1230
46.3.7 Stammzellen des Muskelgewebes ... 1230
46.4 Pluripotente Stammzellen ... 1230
46.4.1 Embryonale Stammzellen ... 1230
46.4.2 Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) ... 1231
46.4.3 Organoid-Kulturen für Stammzellisolation, -expansion und klinische Anwendungen ... 1232
46.4.4 Stammzellen in Toxizitätsassays ... 1232
46.4.5 Gegenwärtige Probleme stammzell-basierter Therapien ... 1233
46.5 Krebsstammzellen in der Kanzerogenese ... 1234
46.5.1 Das hierarchische Tumormodell ... 1234
46.5.2 Isolierung von Krebsstammzellen ... 1235
46.5.3 Krebsstammzellen als toxikologisches Target ... 1236
46.6 Ausblick ... 1237

47 In-vivo-Methoden, einschließlich transgener Modelle ... **1239**
47.1 Standardmethoden ... 1239
47.1.1 Prüfung auf akute Toxizität ... 1239
47.1.2 Studien mit wiederholter Verabreichung ... 1239
47.1.3 Prüfung auf Neurotoxizität ... 1241
47.1.4 Prüfung auf Kanzerogenität ... 1241
47.1.5 Modelle in der Entwicklungs- und Reproduktionstoxikologie ... 1241
47.2 Genetisch-modifizierte Nagermodelle ... 1244
47.2.1 Methoden zur Entwicklung transgener Modellsysteme ... 1245
47.2.2 Genetisch modifizierte Modelle für Mutagenitätsstudien ... 1246
47.2.3 Genetisch modifizierte Tiermodelle bei der Identifizierung von Kanzerogenen ... 1247
47.2.4 Genetisch modifizierte Modelle bei der Untersuchung weiterer Fragestellungen in der Toxikologie ... 1250

48 Computergestützte Toxikologie, In-silico-Modelle ... **1253**
48.1 Chemische Ähnlichkeit ... 1253
48.2 Read-Across ... 1254
48.3 Strukturelle Alarme ... 1255
48.4 Expertensysteme ... 1256
48.5 Quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (QSAR) ... 1256
48.6 Anwendungsdomäne ... 1257
48.7 ICH-M7-Leitlinie ... 1258
48.8 OECD-QSAR-Prinzipien ... 1258
48.9 Kinetische Modelle ... 1259
48.10 Ausblick ... 1259

49 Praxis der Risikobewertung ... **1261**
49.1 Grundlagen ... 1261
49.1.1 Einleitung ... 1261
49.1.2 Definitionen von Risiko, Gefahr und Exposition, Adversität ... 1261
49.1.3 Grundprinzipien toxischer Wirkungen ... 1261
49.2 Toxikologische Untersuchungsmethoden ... 1263
49.2.1 Studien am Menschen, epidemiologische Untersuchungen ... 1263
49.2.2 In-vivo-Versuche an Tieren, In-vitro- und In-silico-Methoden ... 1264
49.2.3 Prädiktivität von Testsystemen, Sensitivität und Spezifität ... 1265

49.2.4 Validierung von Testsystemen ... 1267
49.2.5 Humanrelevanz ... 1267
49.3 Praktisches Vorgehen bei der Risikobewertung von Chemikalien ... 1267
49.3.1 Schematischer Ablauf einer Risikobewertung in der Praxis ... 1267
49.3.2 Unsicherheitsbewertung ... 1269
49.3.3 Kommunikation und Akzeptanz von Unsicherheiten in der Risikobewertung ... 1270
49.4 Integration von Risikobeurteilung und Unsicherheitsbewertung ... 1271
49.4.1 Gefahrenermittlung – Einstufung und Kennzeichnung von Gefahrstoffen ... 1271
49.4.2 Gefahrenbeschreibung – Ableitung gesundheitsbezogener Richtwerte ... 1273
49.4.3 Expositionsschätzung ... 1277
49.4.4 Risikobeurteilung ... 1279
49.5 Mischungen ... 1281
49.6 Next-Generation Risk Assessment (NGRA) ... 1281
49.7 Schlussbemerkung ... 1282

50 Grenzwerte, Richtwerte, Empfehlungen ... **1284**
50.1 Einleitung ... 1284
50.2 Toxikologische Basisdaten zur Beschreibung des Stoffrisikos ... 1284
50.2.1 Referenzdosen, Referenzkonzentrationen ... 1284
50.2.2 Quantitative Risikoschätzungen zu krebserzeugenden Stoffen ... 1287
50.3 Arbeitsplatz ... 1289
50.3.1 Arbeitsplatzgrenzwerte und Gefahreneinstufungen von Arbeitsstoffen ... 1289
50.3.2 Biomonitoring von Arbeitsstoffen ... 1300
50.3.3 Wirkstärke krebserzeugender Stoffe und Exposition-Risiko-Beziehungen (ERB) – ein neues Konzept zur Risikominimierung am Arbeitsplatz ... 1303
50.4 Außenluft ... 1303
50.4.1 Luftqualitätsleitlinien der WHO ... 1303
50.4.2 Luftqualitätsrichtlinien der EU ... 1303
50.4.3 Regelungen zur Luftreinhaltung in Deutschland ... 1303
50.4.4 Störfallbeurteilungswerte ... 1304
50.5 Innenraumluft ... 1310
50.6 Lebensmittel und Trinkwasser ... 1311
50.6.1 Übersicht, Zuständigkeiten in der EU und in den Mitgliedsstaaten ... 1311
50.6.2 Rückstände (Pflanzenschutzmittel, Tierarzneimittel) ... 1315
50.6.3 Lebensmittelzusatzstoffe ... 1316
50.6.4 Kontaminanten ... 1316
50.6.5 Acrylamid ... 1316
50.6.6 Radioaktive Stoffe ... 1322
50.6.7 Trinkwasser ... 1322
50.6.8 Mineral- und Tafelwasser ... 1329
50.7 Bedarfsgegenstände und kosmetische Mittel ... 1329
50.7.1 Bedarfsgegenstände ... 1329
50.7.2 Kosmetische Mittel ... 1330
50.8 Interne Belastung des Menschen ... 1332
50.9 Grund- und Oberflächenwasser, Boden ... 1335
50.9.1 Grundwasser ... 1335
50.9.2 Oberflächenwasser ... 1335
50.9.3 Boden ... 1335

Vergiftungszentralen und Informationsquellen (Stand 2026) **1341**
Informationszentren für Vergiftungsfälle im deutschen Sprachraum (www.bfr.bund.de) 1341
Wichtige Gift-Notrufnummern in der Europäischen Gemeinschaft (EU) 1342

Antidote zur Therapie von Vergiftungen mit Chemikalien **1345**

Sachregister 1347