

## Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	V	<b>4 Toxikokinetik.....</b>	<b>42</b>
Autorenverzeichnis.....	XXV	<b>4.1 Einführung.....</b>	<b>42</b>
Abkürzungsverzeichnis.....	XXIX	4.1.1 Was ist Toxikokinetik?.....	42
<b>1 Toxikologie.....</b>	<b>1</b>	4.1.2 Pharmako-(toxiko-)kinetische Parameter.....	42
1.1 Wissenschaftliche und gesellschaftliche Aspekte.....	1	4.1.3 „Lipophile“ Eigenschaften von Pharmaka.....	43
<b>2 Geschichte.....</b>	<b>7</b>	<b>4.2 Grundlegende kinetische Parameter.....</b>	<b>46</b>
2.1 Toxikologie – die Giftlehre.....	7	4.2.1 Verteilungsvolumen.....	46
2.2 Frühe, grundlegende Entwicklungen.....	8	4.2.2 Clearance.....	49
2.3 Von der Alchemie zur Entwicklung einer Grundlagenwissenschaft.....	9	4.2.3 Halbwertszeit und Kinetik 1. Ordnung.....	54
2.4 Akademische Qualifikation und praktische Anwendung toxikologischen Wissens zu Beginn der Industrialisierung.....	10	4.2.4 Bioverfügbarkeit.....	57
2.5 Chemie und chemische Industrie im 19. Jahrhundert.....	12	<b>4.3 Pharmakokinetische Modelle.....</b>	<b>61</b>
2.6 Nutzen und Grenzen stofflicher Wirkungen.....	14	4.3.1 Kompartiment-Modelle.....	61
2.7 Historische Aufgabenstellungen.....	20	4.3.2 „Modell-unabhängige“ Verfahren, „Statistische Momente“.....	61
<b>3 Biometrie.....</b>	<b>22</b>	4.3.3 „Physiologische“ Modelle.....	64
3.1 Grundlagen.....	22	<b>4.4 Pharmakokinetische Prinzipien der Dosierung von Pharmaka.....</b>	<b>64</b>
3.1.1 Fallzahlschätzung.....	23	4.4.1 Sättigungsdosis und Erhaltungsdosis.....	64
3.1.2 Versuchsanlagen.....	24	4.4.2 Kinetik bei einer Dauerinfusion.....	65
3.1.3 Testprozeduren.....	25	4.4.3 Dosierung von Pharmaka und Elimination 1. Ordnung.....	66
3.1.4 Robustheit der benutzten Prozeduren.....	26	4.4.4 Wiederholte Gabe von Einzeldosen.....	66
3.1.5 Signifikanzen.....	26	<b>4.5 Nicht-lineare Kinetik.....</b>	<b>68</b>
3.1.6 Deskriptive Statistik.....	27	4.5.1 Nicht-lineare Bioverfügbarkeit.....	68
3.2 Akute und chronische Toxizität.....	27	4.5.2 Nicht-lineare Verteilung.....	69
3.2.1 Analyse der Mortalität.....	28	4.5.3 Nicht-lineare Elimination.....	70
3.2.2 Analyse der Körpermasse.....	30	<b>4.6 Stereoselektive Kinetik.....</b>	<b>70</b>
3.2.3 Analyse stetiger Merkmale.....	31	4.6.1 Enantiomere und Diastereomere.....	71
3.2.4 Analyse von Organmassen.....	32	4.6.2 Stereoselektive Resorption, Verteilung und Exkretion.....	71
3.2.5 Analyse der Nachbeobachtungsphase.....	32	4.6.3 Stereoselektiver Metabolismus.....	72
3.2.6 Analyse von Befunden.....	32	<b>4.7 Variabilität kinetischer Parameter.....</b>	<b>73</b>
3.2.7 Anwendung von Referenzwerten.....	33	4.7.1 Kinetik bei Erkrankungen von Leber und Niere.....	74
3.3 Spezielle Toxikologie.....	34	4.7.2 Kinetik beim alten Menschen.....	74
3.3.1 Reproduktionstoxikologie.....	34	4.7.3 Kinetik bei Kindern.....	76
3.3.2 Mutagenitätsstudien.....	35	4.7.4 Kinetik beim Neugeborenen und Säugling.....	78
3.3.3 Kanzerogenitätsstudien.....	36	4.7.5 Änderungen der Plasmaproteinbindung.....	78
3.3.4 Versuchsbegleitende Toxikokinetik.....	40	<b>4.8 Speziesdifferenzen bei der Kinetik.....</b>	<b>81</b>
3.3.5 GLP-Richtlinien.....	41	4.8.1 Speziesdifferenzen bei Resorption und Bioverfügbarkeit.....	81
		4.8.2 Speziesdifferenzen beim Verteilungsvolumen.....	81
		4.8.3 Speziesdifferenzen bei der renalen Clearance.....	82

4.8.4 Speziesdifferenzen bei der metabolischen Clearance .....	83	<b>6.4 Biologische Wirkungen freier Radikale .....</b>	<b>120</b>
4.8.5 „Spezies-Extrapolation“ kinetischer Parameter (animal scale up) .....	84	6.4.1 Interaktion freier Radikale mit Proteinen .....	122
<b>5 Fremdstoffmetabolismus .....</b>	<b>88</b>	6.4.2 Interaktion freier Radikale mit Nukleinsäuren .....	122
<b>5.1 Einführung .....</b>	<b>88</b>	6.4.3 Interaktion freier Radikale mit Lipiden: die Lipidperoxidation .....	123
5.1.1 Warum Fremdstoffmetabolismus? .....	88	6.4.4 Biologische Konsequenzen radikalischer Schädigung .....	125
5.1.2 Anforderungen .....	88	<b>6.5 Zelluläre Schutzmechanismen gegen freie Radikale .....</b>	<b>126</b>
5.1.3 Toxikologische Bedeutung des Fremdstoffmetabolismus .....	89	6.5.1 Enzymatische Schutzsysteme .....	126
<b>5.2 Klassifizierung Fremdstoffmetabolisierender Enzyme .....</b>	<b>89</b>	6.5.2 Nichtenzymatische Schutzsysteme .....	127
5.2.1 Das Phasen-Konzept des Fremdstoffmetabolismus .....	89	<b>6.6 Schlussbetrachtung .....</b>	<b>128</b>
5.2.2 Allgemeine Eigenschaften Fremdstoffmetabolisierender Enzyme .....	89	<b>7 Genotoxikologie .....</b>	<b>130</b>
5.2.3 Enzyme mit wichtiger Bedeutung im Fremdstoffmetabolismus .....	90	<b>7.1 Einführung .....</b>	<b>130</b>
<b>5.3 Charakterisierung der einzelnen Fremdstoffmetabolisierenden Enzyme .....</b>	<b>91</b>	<b>7.2 Grundlegende genetische Mechanismen .....</b>	<b>130</b>
5.3.1 Phase-I-Enzyme (A): Oxidoreduktasen .....	91	<b>7.3 DNA-Schäden .....</b>	<b>133</b>
5.3.2 Phase-I-Enzyme (B): Hydrolasen .....	101	7.3.1 Zelluläre Angriffspunkte von Genotoxinen .....	134
5.3.3 Phase-II-Enzyme: Transferasen .....	104	7.3.2 Entstehung von Mutationen .....	135
<b>5.4 Faktoren mit Einfluss auf den Fremdstoffmetabolismus .....</b>	<b>110</b>	7.3.3 Auswirkungen genotoxischer Ereignisse .....	136
5.4.1 Modulierung der Expressionsrate und der enzymatischen Aktivität von Fremdstoffmetabolisierenden Enzymen .....	110	<b>7.4 Reparatur von DNA-Schäden .....</b>	<b>136</b>
5.4.2 Interindividuelle Unterschiede .....	112	7.4.1 Direkte Reversion .....	136
5.4.3 Speziesunterschiede .....	112	7.4.2 Basenexzisionsreparatur (BER) .....	136
5.4.4 Stereoselektivität .....	113	7.4.3 Fehlpaarungsreparatur (MMR) .....	138
<b>6 Freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies .....</b>	<b>115</b>	7.4.4 Nukleotidexzisionsreparatur .....	139
<b>6.1 Was sind freie Radikale? .....</b>	<b>115</b>	7.4.5 DNA-Doppelstrangbruch-Reparatur .....	139
<b>6.2 Freie Sauerstoffradikale und nichtradikale reaktive Sauerstoffspezies .....</b>	<b>116</b>	<b>7.5 Genotoxikologische Studien: Strategien und Datenauswertung .....</b>	<b>140</b>
6.2.1 Das Superoxidradikalanion .....	116	7.5.1 Regulatorische Standards .....	140
6.2.2 Wasserstoffperoxid und das Hydroxylradikal .....	116	7.5.2 Wichtige Methoden in Testbatterien .....	141
6.2.3 Singulett-Sauerstoff .....	117	7.5.3 Probleme der Datenauswertung .....	146
6.2.4 Reaktive Stickstoffverbindungen: das NO-Radikal .....	117	<b>7.6 Neue Technologien in der genotoxischen Testung .....</b>	<b>147</b>
6.2.5 Übergänge zwischen den verschiedenen reaktiven Sauerstoffspezies .....	117	<b>7.7 Neue Problematiken der genotoxikologischen Risikobewertung .....</b>	<b>150</b>
6.2.6 Biologische Quellen von Sauerstoffradikalen und anderen reaktiven Sauerstoffspezies .....	117	7.7.1 Epigenetik .....	150
<b>6.3 Organische freie Radikale .....</b>	<b>118</b>	7.7.2 Toxikologie der Mitochondrien .....	150
		<b>8 Chemische Kanzerogenese .....</b>	<b>154</b>
		<b>8.1 Einleitung .....</b>	<b>154</b>
		<b>8.2 Historischer Rückblick und Epidemiologie .....</b>	<b>154</b>
		8.2.1 Historischer Rückblick .....	154
		8.2.2 Epidemiologie .....	155
		8.2.3 Molekulare Epidemiologie .....	155
		<b>8.3 Das Mehrstufenmodell der Kanzerogenese .....</b>	<b>157</b>
		8.3.1 Definition von Kanzerogenen .....	157
		8.3.2 Initiation, Promotion und Progression .....	157

8.3.3	Evolution der Krebszelle .....	165	<b>8.9</b>	<b>Modulation der Kanzerogenese</b> .....	<b>207</b>
8.3.4	Mathematische Modellierung des Mehrstufen-Prozesses .....	166	8.9.1	Co-, Anti- und Syn-Kanzerogenese .....	207
8.3.5	Genotoxische und nicht-genotoxische Faktoren im Mehrstufen-Prozess der Krebsentstehung .....	166	8.9.2	Chemoprävention .....	207
<b>8.4</b>	<b>Genotoxische Mechanismen</b> .....	<b>166</b>	<b>8.10</b>	<b>Methoden zur Identifizierung des kanzerogenen Potenzials</b> .....	<b>208</b>
8.4.1	DNA-Interaktion .....	166	8.10.1	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen .....	208
8.4.2	DNA-Reparatur .....	167	8.10.2	In-vitro-Tests zur Genotoxizität .....	209
8.4.3	Induktion von Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen .....	168	8.10.3	In-vitro-Tests zur Identifizierung nicht-genotoxischer Kanzerogene .....	209
<b>8.5</b>	<b>Mutagene Stoffe</b> .....	<b>169</b>	8.10.4	Testung auf Kanzerogenität in vivo .....	209
8.5.1	Direkte Kanzerogene (aktiv ohne metabolische Aktivierung) .....	169	<b>9</b>	<b>Stammzellen</b> .....	<b>214</b>
8.5.2	Metabolische Aktivierung .....	170	<b>9.1</b>	<b>Stammzellen in der Medizin</b> .....	<b>214</b>
8.5.3	Indirekte Kanzerogene (aktiv nach metabolischer Aktivierung) .....	171	<b>9.2</b>	<b>Adulte Stammzellen</b> .....	<b>215</b>
8.5.4	Endogene Mutagenese .....	177	<b>9.3</b>	<b>Organspezifische Stammzellen</b> .....	<b>216</b>
<b>8.6</b>	<b>Nicht-genotoxische Kanzerogenese</b> .....	<b>177</b>	9.3.1	Hämatopoetische und mesenchymale Stammzellen .....	216
8.6.1	Selektive Wachstumsstimulation und Apoptosehemmung .....	179	9.3.2	Stammzellen des Fettgewebes .....	217
8.6.2	Zytotoxizität und Induktion von Regenerations-Prozessen .....	180	9.3.3	Endotheliale Stammzellen .....	217
8.6.3	Signaltransduktion und Rezeptorvermittelte Kanzerogenese .....	181	9.3.4	Gastrointestinale und hepatobiliäre Stammzellen .....	217
8.6.4	Interzelluläre Kommunikation .....	181	9.3.5	Neurale Stammzellen .....	217
8.6.5	Reaktive Sauerstoffspezies und oxidativer Stress .....	182	9.3.6	Stammzellen des Auges (Limbusstammzellen) .....	218
8.6.6	Immunsuppression .....	182	9.3.7	Stammzellen des Muskelgewebes .....	218
8.6.7	Veränderung der DNA-Methylierung .....	182	<b>9.4</b>	<b>Pluripotente Stammzellen</b> .....	<b>218</b>
<b>8.7</b>	<b>Tumorpromotion in verschiedenen Organen</b> .....	<b>182</b>	9.4.1	Embryonale Stammzellen .....	218
8.7.1	Haut .....	182	9.4.2	Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) .....	219
8.7.2	Leber .....	189	9.4.3	Organoid-Kulturen für Stammzellisolation, -expansion und klinische Anwendungen ..	220
8.7.3	Oberer Verdauungstrakt – Mundhöhle, Speiseröhre, Magen .....	194	9.4.4	Stammzellen in Toxizitätsassays .....	220
8.7.4	Dickdarm und Mastdarm .....	195	9.4.5	Gegenwärtige Probleme stammzellbasierter Therapien .....	221
8.7.5	Atmungsorgane .....	199	<b>9.5</b>	<b>Krebsstammzellen in der Kanzerogenese</b> .....	<b>222</b>
8.7.6	Schilddrüse .....	199	9.5.1	Das hierarchische Tumormodell .....	222
8.7.7	Brustdrüse .....	200	9.5.2	Isolierung von Krebsstammzellen .....	223
8.7.8	Prostata .....	203	9.5.3	Krebsstammzellen als toxikologisches Target .....	224
8.7.9	Endometrium .....	204	<b>9.6</b>	<b>Ausblick</b> .....	<b>225</b>
8.7.10	Vagina – Diethylstilbestrol .....	204	<b>10</b>	<b>Transkriptionsfaktoren als zelluläre Angriffspunkte</b> .....	<b>227</b>
8.7.11	Niere und Harnblase .....	205	<b>10.1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>227</b>
<b>8.8</b>	<b>Formen der Exposition</b> .....	<b>205</b>	<b>10.2</b>	<b>Spezifische Reaktionen auf die Schädigung der DNA und anderer zellulärer Makromoleküle</b> .....	<b>228</b>
8.8.1	Berufliche Exposition .....	205	<b>10.3</b>	<b>Liganden-abhängige Transkriptionsfaktoren</b> .....	<b>229</b>
8.8.2	Umwelt .....	206			
8.8.3	Ernährung .....	206			
8.8.4	Arzneimittel .....	207			

<b>10.4</b>	<b>Intrazelluläre Rezeptoren für toxische Verbindungen</b> .....	<b>231</b>	<b>11.9</b>	<b>Apoptose und Tumorentstehung</b> .....	<b>254</b>
10.4.1	Ah-(Dioxin-)Rezeptor .....	231	11.9.1	Tumorpromotion .....	254
10.4.2	Östrogenrezeptoren .....	233	11.9.2	Tumorspezifische Änderungen in der Apoptose-Regulation .....	255
10.4.3	Retinoidrezeptoren .....	233	11.9.3	Krebsprävention durch Naturstoffe .....	255
10.4.4	Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) .....	234	11.9.4	Tumorthherapie .....	256
<b>10.5</b>	<b>Intrazelluläre Signaltransduktionskaskaden</b> .....	<b>234</b>	<b>11.10</b>	<b>Schlussbetrachtung</b> .....	<b>256</b>
10.5.1	Kaskaden der Mitogen- oder Stress-aktivierten Proteinkinase (MAPK und SAPK) .....	235	<b>12</b>	<b>Leber</b> .....	<b>258</b>
10.5.2	Fehlerhafte Aktivierung von Signalwegen durch Hemmung der inaktivierenden Elemente .....	235	<b>12.1</b>	<b>Makroskopische Anatomie und Histologie</b> .....	<b>258</b>
<b>10.6</b>	<b>Konsequenzen von Xenobiotikawirkungen auf zelluläre Signalnetzwerke und genetische Programme</b> .....	<b>236</b>	<b>12.2</b>	<b>Methoden zur Prüfung des Leberschadens</b> .....	<b>260</b>
10.6.1	Biomarker für Exposition oder Toxizität .....	236	<b>12.3</b>	<b>Einteilung der hepatotoxischen Substanzen</b> .....	<b>262</b>
10.6.2	Überlegungen zu Dosis-Wirkungsbeziehungen .....	237	<b>12.4</b>	<b>Erscheinungsformen des Leberschadens</b> ..	<b>264</b>
<b>11</b>	<b>Apoptose</b> .....	<b>239</b>	12.4.1	Akute zytotoxische Leberschäden .....	264
<b>11.1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>239</b>	12.4.2	Chronische zytotoxische Leberschäden .....	274
<b>11.2</b>	<b>Apoptose und Nekrose</b> .....	<b>240</b>	12.4.3	Cholestatische Leberschäden .....	277
11.2.1	Morphologische Charakteristika .....	240	12.4.4	Vaskuläre Leberschäden .....	278
11.2.2	Nachweisverfahren für Apoptose .....	241	12.4.5	Lebertumoren .....	279
<b>11.3</b>	<b>Auslöser der Apoptose</b> .....	<b>242</b>	<b>13</b>	<b>Niere</b> .....	<b>283</b>
<b>11.4</b>	<b>Exekution der Apoptose</b> .....	<b>242</b>	<b>13.1</b>	<b>Nephron: anatomische und funktionelle Einheit der Niere</b> .....	<b>283</b>
11.4.1	Die Caspase-Familie .....	243	13.1.1	Nierenkörperchen (Glomerulus; Malpighi-Körperchen) .....	284
11.4.2	Intrinsischer Apoptoseweg .....	244	13.1.2	Nierenkanälchen (Tubuli) .....	285
11.4.3	Todesrezeptoren und der extrinsische Apoptoseweg .....	245	13.1.3	Funktion der Nierenkörperchen .....	285
11.4.4	Zelluläre Targets von Caspasen .....	246	13.1.4	Funktion der Nierentubuli .....	286
11.4.5	Phagozytose .....	246	<b>13.2</b>	<b>Pathophysiologie</b> .....	<b>287</b>
11.5	Regulation der Apoptose .....	<b>246</b>	13.2.1	Akutes Nierenversagen .....	287
11.5.1	Die Bcl-2-Familie .....	246	13.2.2	Chronische Niereninsuffizienz .....	288
11.5.2	IAP-Proteine .....	248	13.2.3	Nephrotisches Syndrom .....	288
11.5.3	Die Phosphatidylinositol-3-Kinase und Proteinkinase B .....	248	13.2.4	Tubulointerstitielle Nierenerkrankungen .....	288
11.5.4	Der Tumorsuppressor p53 .....	249	<b>13.3</b>	<b>Biotransformation und Nephrotoxizität</b> ..	<b>288</b>
11.5.5	Weitere Regulatoren .....	250	<b>13.4</b>	<b>Arzneimittelnephrotoxizität</b> .....	<b>289</b>
<b>11.6</b>	<b>Physiologische Funktionen der Apoptose</b> ..	<b>250</b>	13.4.1	Antiiinfektiva .....	289
<b>11.7</b>	<b>Apoptose und pathologische Prozesse</b> .....	<b>251</b>	13.4.2	Antimykotika .....	294
11.7.1	Erkrankungen mit erhöhter Apoptoserate ..	251	13.4.3	Virustatika .....	295
11.7.2	Erkrankungen mit erniedrigter Apoptoserate ..	251	13.4.4	Immunsuppressiva .....	296
<b>11.8</b>	<b>Apoptose und Nekrose bei toxischen Schädigungen</b> .....	<b>252</b>	13.4.5	Zytostatika .....	297
11.8.1	Zytotoxische Wirkungen .....	252	13.4.6	Analgetika .....	300
11.8.2	Teratogene Wirkungen .....	254	13.4.7	Röntgenkontrastmittel-Nephropathie .....	302
			<b>13.5</b>	<b>Immunologisch vermittelte Nephropathie</b> .....	<b>303</b>
			<b>13.6</b>	<b>Schwermetalle</b> .....	<b>303</b>
			13.6.1	Blei .....	304
			13.6.2	Cadmium .....	305

13.6.3	Quecksilber .....	306	15.2.4	Granulozytopenie.....	336
13.6.4	Uran .....	307	15.2.5	Lymphozytopenie .....	336
<b>13.7</b>	<b>Ölkohlenwasserstoffe .....</b>	<b>307</b>	15.2.6	Thrombozytopenie .....	337
<b>13.8</b>	<b>Halogenierte Kohlenwasserstoffe .....</b>	<b>308</b>	<b>15.3</b>	<b>Toxische Wirkungen auf das</b>	
13.8.1	Halogenalkane .....	308		<b>Knochenmark .....</b>	<b>337</b>
13.8.2	Halogenalkene .....	309	15.3.1	Stammzellenschädigung .....	337
13.8.3	Halogenaromatische Verbindungen .....	311	15.3.2	Reifungsstörungen .....	337
<b>14</b>	<b>Respirationstrakt .....</b>	<b>313</b>	15.3.3	Mechanismen der Knochenmarkschädigung .....	337
<b>14.1</b>	<b>Die Lunge als Zielorgan für inhalede</b>		15.3.4	Leukämien .....	338
	<b>toxische Substanzen .....</b>	<b>313</b>	<b>15.4</b>	<b>Toxische Wirkungen auf Granulozyten .....</b>	<b>339</b>
<b>14.2</b>	<b>Physikalische und chemische Charakteri-</b>		15.4.1	Auslösende Stoffe und Mechanismen für	
	<b>sierung von luftgetragene Stoffen .....</b>	<b>314</b>		Agranulozytosen .....	339
14.2.1	Gase und Dämpfe .....	314	<b>15.5</b>	<b>Toxische Wirkungen auf Erythrozyten .....</b>	<b>340</b>
14.2.2	Aerosole .....	315	15.5.1	Autoxidation von Hämoglobin .....	340
<b>14.3</b>	<b>Anatomie des Respirationstrakts .....</b>	<b>317</b>	15.5.2	Schutzsysteme gegen oxidativen Stress .....	341
14.3.1	Extrathorakaler Bereich .....	317	15.5.3	Genetische Enzymdefekte .....	343
14.3.2	Tracheobronchialer Bereich .....	317	15.5.4	Ferrihämoglobinbildung und	
14.3.3	Alveolärer Bereich .....	317		Methämoglobinämie .....	344
<b>14.4</b>	<b>Lungenfunktion und bronchoalveoläre</b>		15.5.5	Hämolyse .....	351
	<b>Lavage .....</b>	<b>319</b>	<b>15.6</b>	<b>Toxische Wirkungen auf Thrombozyten .....</b>	<b>352</b>
14.4.1	Lungenfunktion .....	319	15.6.1	Thrombozytopenie .....	353
14.4.2	Bronchoalveoläre Lavage .....	321	15.6.2	Hemmung der Thrombozytenfunktion .....	353
<b>14.5</b>	<b>Aufnahme und Elimination von Xenobiotika .....</b>	<b>321</b>	<b>15.7</b>	<b>Toxische Wirkungen auf die Blut-</b>	
14.5.1	Definition der Dosis .....	321		<b>gerinnung .....</b>	<b>354</b>
14.5.2	Deposition von Partikeln .....	322	15.7.1	Synthesestörungen .....	354
14.5.3	Elimination von Partikeln .....	323	15.7.2	Disseminierte intravasale Koagulopathie	
14.5.4	Toxikokinetisches Verhalten .....	325		(DIC) .....	355
<b>14.6</b>	<b>Pathobiologie des Respirationstrakts .....</b>	<b>326</b>	<b>16</b>	<b>Immunsystem .....</b>	<b>358</b>
14.6.1	Allgemeine Reaktionen auf inhalede		<b>16.1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>358</b>
	Schadstoffe .....	327	<b>16.2</b>	<b>Definition von Immuntoxikologie und</b>	
14.6.2	Toxische Effekte in unterschiedlichen			<b>Immunpharmakologie .....</b>	<b>358</b>
	Bereichen des Respirationstrakts .....	328	<b>16.3</b>	<b>Eigenheiten des Immunsystems und</b>	
14.6.3	Sensitive Populationen .....	329		<b>Möglichkeiten der Interferenz .....</b>	<b>359</b>
14.6.4	Feinstaub in der Außenluft .....	329	16.3.1	Abgrenzung immuntoxischer Effekte von	
<b>14.7</b>	<b>Tierexperimentelle Expositionsmethoden .....</b>	<b>331</b>		allergischen Reaktionen .....	359
14.7.1	Aufbau der Inhalationsanlage .....	331	16.3.2	Abgrenzung der immunologischen Reak-	
14.7.2	Aerosolerzeugung .....	332		tionen gegenüber Entzündungsreaktionen ..	359
14.7.3	Tierexposition .....	332	16.3.3	Wechselwirkung des Immunsystems mit	
<b>15</b>	<b>Blut und Blut bildende Organe .....</b>	<b>335</b>		anderen Systemen .....	360
<b>15.1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>335</b>	16.3.4	Mögliche Rolle von Cannabinoiden bei	
<b>15.2</b>	<b>Grundzüge der Hämatopoese .....</b>	<b>335</b>		Immunreaktionen .....	361
15.2.1	Ontogenese .....	335	<b>16.4</b>	<b>Komponenten und Funktionen des</b>	
15.2.2	Differenzierung der Stammzellen .....	335		<b>Immunsystems .....</b>	<b>362</b>
15.2.3	Erythropoese .....	336	16.4.1	Besondere Bedeutung des Immunsystems ..	362
			16.4.2	Antigene und ihre Eigenschaften .....	362

16.4.3	Angeborenes und erworbenes Immunsystem .....	363	17.4.4	Resorption durch Shunts .....	400
16.4.4	Zusammensetzung und Reaktionen des Immunsystems .....	363	17.4.5	Depotfunktion des Stratum corneum .....	400
<b>16.5</b>	<b>Veränderungen des Immunsystems durch Xenobiotika .....</b>	<b>365</b>	17.4.6	Einfluss des Lösemittels oder Trägers .....	400
<b>16.6</b>	<b>Beispiele immunsuppressiver Wirkungen beim Menschen .....</b>	<b>365</b>	17.4.7	Einfluss des Alters und der Lokalisation .....	400
16.6.1	Ciclosporin A und ähnliche Substanzen .....	367	17.4.8	Die Haut als Ausscheidungsorgan .....	401
16.6.2	Glucocorticoide .....	368	17.4.9	Tattoos .....	402
16.6.3	Antimetaboliten und alkylierende Substanzen .....	369	<b>17.5</b>	<b>Hauterkrankungen durch Umweltfaktoren</b> .....	<b>403</b>
16.6.4	Ultraviolette Strahlen .....	370	17.5.1	Allergische und irritative Kontaktdermatitis .....	403
16.6.5	Thalidomid .....	371	17.5.2	Phototoxische und photoallergische Reaktionen .....	408
16.6.6	Dioxine .....	374	17.5.3	Radiodermatitis .....	410
<b>16.7</b>	<b>Überschießende oder „falsche“ Reaktionen des Immunsystems .....</b>	<b>376</b>	17.5.4	Unerwünschte Arzneimittelreaktionen der Haut .....	410
16.7.1	Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien) .....	376	17.5.5	Sklerodermieartige Syndrome .....	411
16.7.2	Autoantikörper und Autoimmunerkrankungen .....	385	17.5.6	Porphyrie .....	411
<b>16.8</b>	<b>Ist es sinnvoll, das Immunsystem therapeutisch zu stimulieren? .....</b>	<b>386</b>	17.5.7	Hypo- und Hyperpigmentierungen durch Umweltsubstanzen .....	411
<b>16.9</b>	<b>Tierexperimentelle Befunde zur Immuntoxizität .....</b>	<b>387</b>	17.5.8	Chlorakne .....	411
16.9.1	Vorschläge für Testbatterien .....	388	<b>17.6</b>	<b>Kanzerogenese der Haut .....</b>	<b>412</b>
16.9.2	Aussagekraft von In-vitro-Versuchen .....	389	<b>18</b>	<b>Auge .....</b>	<b>415</b>
<b>16.10</b>	<b>Risikoabschätzung und Gefährdungsminimierung .....</b>	<b>390</b>	<b>18.1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>415</b>
<b>17</b>	<b>Haut .....</b>	<b>392</b>	<b>18.2</b>	<b>Anatomie des Augapfels .....</b>	<b>416</b>
<b>17.1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>392</b>	<b>18.3</b>	<b>Akute Toxizität .....</b>	<b>416</b>
<b>17.2</b>	<b>Allgemeine Aspekte der Organtoxikologie der Haut .....</b>	<b>392</b>	<b>18.4</b>	<b>Schleimhautverträglichkeit: Bewertung, Testung und Einstufung .....</b>	<b>416</b>
<b>17.3</b>	<b>Struktur der Haut .....</b>	<b>394</b>	18.4.1	Beurteilung von bereits vorliegenden Informationen zur Wirkung der Substanz auf das menschliche Auge .....	417
17.3.1	Allgemeine Anatomie und Histologie .....	394	18.4.2	Physikalisch-chemische Eigenschaften und chemische Reaktivität .....	417
17.3.2	Keratinocyten .....	394	18.4.3	Analyse der Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und Aktivität (SAR) .....	418
17.3.3	Keratin .....	395	18.4.4	Bewertung von In-vitro-Prüfungen .....	418
17.3.4	Lipide .....	396	18.4.5	Bewertung von In-vivo-Testungen am Tier .....	419
17.3.5	Langerhanszelle .....	396	18.4.6	Einstufung nach GHS .....	419
17.3.6	Melanozyten .....	396	<b>19</b>	<b>Nervensystem .....</b>	<b>423</b>
17.3.7	Basalmembran .....	397	<b>19.1</b>	<b>Einführung .....</b>	<b>423</b>
17.3.8	Korium .....	397	<b>19.2</b>	<b>Funktionen und Schädigungen des Nervensystems .....</b>	<b>423</b>
17.3.9	Hautanhangsgebilde .....	397	<b>19.3</b>	<b>Das Nervensystem als Angriffspunkt für toxische Substanzen .....</b>	<b>424</b>
<b>17.4</b>	<b>Barrierefunktion der Haut .....</b>	<b>398</b>	19.3.1	Vulnerabilität .....	424
17.4.1	Perkutane Resorption .....	398	19.3.2	Resistenz .....	425
17.4.2	Fremdstoffmetabolismus der Haut .....	398	19.3.3	Selektive Toxizität .....	425
17.4.3	Einfluss der Hydratation auf die Resorption .....	399	19.3.4	Blut-Hirn-Schranke .....	426

<b>19.4</b>	<b>Akute und chronische neurotoxische Effekte</b> .....	<b>426</b>	<b>20.5</b>	<b>Beeinflussung der Fertilität</b> .....	<b>455</b>
<b>19.5</b>	<b>Funktionelle Effekte</b> .....	<b>427</b>	20.5.1	Direkte toxische Beeinflussung der männlichen Fertilität .....	456
<b>19.6</b>	<b>Strukturelle Schäden</b> .....	<b>427</b>	20.5.2	Direkte toxische Beeinflussung der weiblichen Fertilität .....	456
19.6.1	Neuronopathie .....	427	<b>20.6</b>	<b>Pränatale Toxizität und Teratogenität</b> .....	<b>463</b>
19.6.2	Axonopathie .....	428	20.6.1	Pränatale Mortalität.....	463
<b>19.7</b>	<b>Mechanismen der Neurotoxizität</b> .....	<b>429</b>	20.6.2	Retardierte pränatale Entwicklung .....	463
19.7.1	Myelinschädigung .....	429	20.6.3	Die Induktion von Fehlbildungen .....	464
19.7.2	Störungen des axonalen Transports.....	430	20.6.4	Beispiele für teratogene Wirkungen .....	470
19.7.3	Störungen der synaptischen Transmission ..	430	<b>20.7</b>	<b>Peri-/postnatale Manifestationen</b> .....	<b>487</b>
19.7.4	Das unreife Nervensystem und Speziesdifferenzen .....	431	20.7.1	Postnatale Dysfunktionen nach pränataler Exposition.....	488
<b>19.8</b>	<b>Methoden zur Prüfung auf neurotoxische Schädigungen</b> .....	<b>431</b>	20.7.2	Toxizität nach postnataler direkter Exposition .....	492
19.8.1	Tests auf Verhaltensveränderungen .....	432	20.7.3	Exposition des Säuglings über die Milch .....	495
19.8.2	Elektrophysiologische Parameter .....	433	<b>20.8</b>	<b>Anwendbarkeit von In-vitro-Methoden</b> ...	<b>497</b>
19.8.3	Neuropathologische Methoden .....	434	<b>20.9</b>	<b>Gefährdungsabschätzung, quantitative Aspekte und Ausblick</b> .....	<b>500</b>
19.8.4	Biochemische Methoden .....	434	20.9.1	Sicherheit von Arzneimitteln .....	500
19.8.5	Pharmakologische Untersuchungsmethoden .....	435	20.9.2	Gefährdungsminimierung von „Umweltsubstanzen“ .....	501
19.8.6	In-vitro-Methoden in der Neurotoxikologie .....	435	<b>21</b>	<b>Herz-Kreislauf-System</b> .....	<b>509</b>
<b>19.9</b>	<b>Neurotoxische Substanzen</b> .....	<b>436</b>	<b>21.1</b>	<b>Kardiotoxine mit überwiegend arrhythmogenen Eigenschaften</b> .....	<b>509</b>
19.9.1	Substanzen mit Wirkung auf den Energiestoffwechsel .....	437	21.1.1	Herzglykoside .....	510
19.9.2	Substanzen mit schädigender Wirkung auf Myelin-bildende Zellen .....	437	21.1.2	Lokalanästhetika und Antiarrhythmika .....	511
19.9.3	Axonopathie erzeugende Substanzen .....	438	21.1.3	Inhalationsanästhetika .....	514
19.9.4	Neuronopathie auslösende Substanzen .....	440	21.1.4	Sympathomimetische Toxine (Amphetamine, Catecholamine, Nicotin) .....	514
19.9.5	Substanzen mit Wirkung auf die synaptische Transmission .....	442	21.1.5	QT-Intervall-verlängernde Substanzen .....	516
19.9.6	Substanzen mit Wirkung auf neuronale Ionenkanäle .....	445	21.1.6	Tier- und Pflanzentoxine mit kardialer Wirkung .....	517
<b>20</b>	<b>Reproduktion und Entwicklung</b> .....	<b>447</b>	<b>21.2</b>	<b>Kardiomyopathieninduzierende Toxine</b> ...	<b>520</b>
<b>20.1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>447</b>	21.2.1	Cocain .....	521
<b>20.2</b>	<b>Definitionen und Terminologie</b> .....	<b>447</b>	21.2.2	Alkohol (Ethanol) .....	521
<b>20.3</b>	<b>Physiologische Grundlagen</b> .....	<b>448</b>	21.2.3	Anthracycline und andere Zytostatika .....	523
20.3.1	Grundzüge der Reproduktion .....	448	21.2.4	Targeted Therapies .....	525
20.3.2	Grundzüge der Entwicklung .....	450	21.2.5	Anabole Steroide, Wachstumshormon .....	525
20.3.3	Beginn des menschlichen Lebens .....	450	21.2.6	Schwermetalle .....	527
<b>20.4</b>	<b>Informationsquellen und ihre Bewertung</b> .....	<b>450</b>	<b>21.3</b>	<b>Toxine mit Wirkung auf das Gefäßsystem</b> .....	<b>527</b>
20.4.1	Spontanraten bei Fehlbildungen und Aborten .....	450	21.3.1	Nichtsteroidale Antiphlogistika .....	527
20.4.2	Tierexperimentelle Testsysteme .....	454	21.3.2	Ergotalkaloide .....	527
20.4.3	Manifestationen einer gestörten Reproduktion oder Entwicklung .....	455	21.3.3	Homocystein .....	528
			21.3.4	Schwermetalle .....	529
			21.3.5	Andere vaskulotoxische Substanzen .....	529

<b>22</b>	<b>Transgene Nagermodelle</b> .....	<b>533</b>	<b>24.3</b>	<b>Nitrierte polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (Nitro-PAK, Nitroarene)</b> .....	<b>587</b>
<b>22.1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>533</b>	<b>24.4</b>	<b>Aliphatische Kohlenwasserstoffe</b> .....	<b>589</b>
<b>22.2</b>	<b>Generelle Methoden zur Entwicklung transgener Modellsysteme</b> .....	<b>534</b>	24.4.1	Alkane .....	589
22.2.1	Ungezielte Integration .....	535	24.4.2	<i>n</i> -Hexan .....	589
22.2.2	Gezielte Integration .....	536	<b>24.5</b>	<b>Alkohole</b> .....	<b>594</b>
<b>22.3</b>	<b>Transgene Modelle für Mutagenitätsstudien</b> .....	<b>537</b>	24.5.1	Methanol .....	594
<b>22.4</b>	<b>Transgene Tiermodelle bei der Identifizierung von Kanzerogenen</b> .....	<b>539</b>	24.5.2	Ethanol/Ethylalkohol .....	595
22.4.1	Proto-Onkogen-Modelle .....	541	24.5.3	Propanol .....	599
22.4.2	Tumor-Suppressorgen-Modelle .....	541	24.5.4	Butanol/Butylalkohol .....	600
22.4.3	Transgene Modelle als Standardmodell in der Kanzerogenitätstestung .....	542	24.5.5	Glykolether .....	601
<b>22.5</b>	<b>Transgene Modelle bei der Untersuchung anderer Fragestellungen in der Toxikologie</b> .....	<b>543</b>	<b>24.6</b>	<b>Formaldehyd</b> .....	<b>603</b>
<b>22.6</b>	<b>Ausblick</b> .....	<b>543</b>	<b>24.7</b>	<b>Acrolein</b> .....	<b>607</b>
<b>23</b>	<b>Mischungen chemischer Stoffe</b> .....	<b>546</b>	<b>24.8</b>	<b>Acrylamid</b> .....	<b>607</b>
<b>23.1</b>	<b>Einführung</b> .....	<b>546</b>	<b>24.9</b>	<b>Halogenierte Kohlenwasserstoffe</b> .....	<b>610</b>
<b>23.2</b>	<b>Formen der Mischungstoxizität</b> .....	<b>547</b>	24.9.1	Chlorierte Verbindungen .....	610
23.2.1	Ähnliche Wirkungsweise .....	547	24.9.2	Weitere halogenierte Lösemittel und verwandte Verbindungen .....	617
23.2.2	Unähnliche Wirkungsweise .....	548	<b>25</b>	<b>Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW)</b> .....	<b>628</b>
23.2.3	Wechselwirkung .....	549	<b>25.1</b>	<b>Prinzip der Ozondepletion und der Ozonbildung</b> .....	<b>629</b>
23.2.4	Mischexposition und Mischungstypen .....	550	<b>25.2</b>	<b>Kinetik der gasförmigen Verbindungen</b> .....	<b>629</b>
<b>23.3</b>	<b>Experimentelle Methoden</b> .....	<b>551</b>	25.2.1	Toxikologie .....	629
23.3.1	Studien mit ganzen Mischungen .....	551	<b>26</b>	<b>Polychlorierte Dioxine, Furane und Biphenyle</b> .....	<b>633</b>
23.3.2	Komponentenbasierte Versuchsansätze .....	552	<b>26.1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>633</b>
23.3.3	In-vivo- und In-vitro-Systeme .....	553	<b>26.2</b>	<b>Polychlorierte Dibenzo-<i>p</i>-dioxine und Dibenzofurane</b> .....	<b>633</b>
<b>23.4</b>	<b>Regulatorische Bewertung</b> .....	<b>554</b>	26.2.1	Umweltrelevanz .....	633
23.4.1	Komponentenbasierte regulatorische Ansätze .....	555	26.2.2	Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung .....	634
23.4.2	Generelle Bewertungsansätze .....	556	26.2.3	Wirkmechanismus von Dioxinen .....	636
23.4.3	Spezifische Bewertungskonzepte .....	557	26.2.4	TCDD-Exposition höher belasteter Gruppen .....	638
<b>23.5</b>	<b>Schlussbetrachtung</b> .....	<b>559</b>	26.2.5	Akute und chronische Toxizität .....	638
<b>24</b>	<b>Kohlenwasserstoffe</b> .....	<b>560</b>	26.2.6	Spezielle Toxikologie .....	640
<b>24.1</b>	<b>Aromatische Kohlenwasserstoffe</b> .....	<b>560</b>	<b>26.3</b>	<b>Polychlorierte Biphenyle (PCB)</b> .....	<b>643</b>
24.1.1	Benzol .....	560	26.3.1	Umweltrelevanz .....	643
24.1.2	Toluol .....	566	26.3.2	Chemie und chemische Eigenschaften .....	643
24.1.3	Ethylbenzol .....	569	26.3.3	Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung .....	644
24.1.4	Xylol .....	571	26.3.4	Akute Toxizität .....	647
24.1.5	Ethylbenzol/Styrol .....	572	26.3.5	Chronische Toxizität .....	648
<b>24.2</b>	<b>Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)</b> .....	<b>573</b>	26.3.6	Spezielle Toxikologie .....	652

<b>27</b>	<b>Pflanzenschutzmittel und Biozid- produkte</b> .....	<b>659</b>	<b>28.5</b>	<b>Gesamtbelastung des Organismus mit endokrinen Modulatoren</b> .....	<b>714</b>
<b>27.1</b>	<b>Einführung</b> .....	<b>659</b>	<b>28.6</b>	<b>Additive, synergistische oder interaktive Effekte von endokrinen Modulatoren</b> .....	<b>716</b>
27.1.1	Regulatorische Toxikologie der Biozide und Pflanzenschutzmittel .....	660	<b>28.7</b>	<b>Regulatorische Aktivitäten und Methodenentwicklung</b> .....	<b>717</b>
27.1.2	Klassifikation der Biozide und Pflanzen- schutzmittel .....	661	28.7.1	USA – Endocrine Disruptor Screening Program .....	717
<b>27.2</b>	<b>Fungizide</b> .....	<b>661</b>	28.7.2	EU – Community Strategy for Endocrine Disruptors .....	717
27.2.1	Dithiocarbamidsäure-Derivate .....	663	28.7.3	OECD – Conceptual Framework.....	717
27.2.2	Benzimidazole .....	666	28.7.4	Methodenentwicklungen .....	717
27.2.3	Azole .....	668	<b>28.8</b>	<b>Bewertung der endokrinen Modulatoren – offene Fragen und Risikoabschätzung</b> .....	<b>718</b>
27.2.4	Strobilurine .....	670	<b>29</b>	<b>Aromatische Amine, Nitroaromaten und heterozyklische aromatische Amine</b> .....	<b>723</b>
27.2.5	Dicarboximide .....	671	<b>29.1</b>	<b>Aromatische Amine</b> .....	<b>723</b>
27.2.6	Weitere fungizide Wirkstoffgruppen .....	672	29.1.1	Chemische Eigenschaften, Vorkommen.....	723
<b>27.3</b>	<b>Herbizide</b> .....	<b>673</b>	29.1.2	Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung .....	725
27.3.1	Chlorphenoxy-carbonsäure-Derivate .....	674	29.1.3	Akute und chronische Toxizität.....	729
27.3.2	Bipyridylium-Derivate .....	676	29.1.4	Spezielle Toxikologie .....	729
27.3.3	Chloracetanilid-Verbindungen .....	678	<b>29.2</b>	<b>Nitroaromaten</b> .....	<b>730</b>
27.3.4	Triazin-Derivate .....	679	29.2.1	Chemische Eigenschaften, Vorkommen .....	730
27.3.5	Harnstoff-Derivate .....	680	29.2.2	Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung .....	730
27.3.6	Weitere herbizide Wirkstoffgruppen .....	681	29.2.3	Akute und chronische Toxizität.....	730
<b>27.4</b>	<b>Insektizide</b> .....	<b>683</b>	29.2.4	Spezielle Toxikologie .....	732
27.4.1	Chlorkohlenwasserstoff-Insektizide .....	685	<b>29.3</b>	<b>Heterozyklische aromatische Amine</b> .....	<b>733</b>
27.4.2	Organophosphate .....	689	29.3.1	Vorkommen .....	733
27.4.3	Carbamat-Insektizide .....	691	29.3.2	Metabolismus, Aktivierung, Ausscheidung, Biomonitoring .....	734
27.4.4	Pyrethroide .....	692	29.3.3	Mutagenität, Kanzerogenität.....	735
27.4.5	Weitere Insektizidwirkstoffgruppen .....	695	<b>30</b>	<b>N-Nitrosoverbindungen</b> .....	<b>738</b>
<b>28</b>	<b>Endokrine Modulatoren</b> .....	<b>702</b>	<b>30.1</b>	<b>Chemische Eigenschaften, Vorkommen und Expositionssituation</b> .....	<b>738</b>
<b>28.1</b>	<b>Einleitung und Definition</b> .....	<b>702</b>	<b>30.2</b>	<b>Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung</b> .....	<b>744</b>
<b>28.2</b>	<b>Wirkungsmechanismen der endokrinen Modulatoren</b> .....	<b>703</b>	<b>30.3</b>	<b>Metabolismus und Mechanismen der Toxizität</b> .....	<b>744</b>
28.2.1	Direkte Rezeptorbindung.....	703	30.3.1	Nitrosamide .....	745
28.2.2	Indirekte Wirkung auf die Steroidrezeptoren	703	30.3.2	Nitrosamine .....	746
<b>28.3</b>	<b>Grundlagen der Toxizität von endokrinen Modulatoren</b> .....	<b>704</b>	30.3.3	Adduktbildung .....	747
28.3.1	Reproduktionstoxizität .....	704			
28.3.2	Kanzerogenität .....	705			
28.3.3	Immuntoxizität .....	707			
28.3.4	Verhaltensneurologische Toxizität .....	707			
28.3.5	Ökotoxizität .....	708			
<b>28.4</b>	<b>Substanzen</b> .....	<b>708</b>			
28.4.1	Phytohormone .....	709			
28.4.2	Mykoöstrogene .....	711			
28.4.3	Xenohormone .....	711			
28.4.4	Substanzen mit indirekter Wirkung .....	713			
28.4.5	Synthetische/steroidale Östrogene .....	714			

30.4	Akute und chronische Toxizität.....	749	<b>33 Fasern und Nanopartikel .....</b>	<b>841</b>
30.5	Reproduktionstoxizität .....	749	<b>33.1 Mineralische Fasern .....</b>	<b>842</b>
30.6	Immuntoxizität .....	749	33.1.1 Asbest: Vorkommen und Exposition .....	842
30.7	Mutagenität .....	750	33.1.2 Künstliche Mineralfasern: Vorkommen und Exposition .....	843
30.8	Kanzerogenität .....	750	33.1.3 Toxikokinetik von Fasern .....	845
<b>31 Metalle .....</b>	<b>754</b>		33.1.4 Mechanismen der Fasertoxizität – das Faserparadigma .....	846
<b>31.1 Einführung .....</b>	<b>754</b>		33.1.5 Erkrankungen nach Asbeststaubexposition .....	849
31.1.1 Kinetik von Metallen .....	754		33.1.6 Erkrankungen nach Exposition gegenüber künstlichen Mineralfasern .....	849
31.1.2 Therapeutisches Konzept bei Metallintoxikationen .....	755		33.1.7 Tierexperimentelle Ergebnisse nach einer Fasereexposition .....	851
<b>31.2 Aluminium .....</b>	<b>756</b>		33.1.8 Bewertung.....	853
31.2.1 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung .....	756		<b>33.2 Organische Fasern .....</b>	<b>854</b>
<b>31.3 Arsen .....</b>	<b>759</b>		33.2.1 Zusammensetzung und Struktur .....	854
<b>31.4 Blei .....</b>	<b>765</b>		33.2.2 Tierexperimentelle Studien mit p-Aramid ..	855
<b>31.5 Cadmium .....</b>	<b>770</b>		33.2.3 Tierexperimentelle Studien mit Poly- olefinen .....	856
<b>31.6 Chrom .....</b>	<b>776</b>		33.2.4 Tierexperimentelle Studien mit Kohlen- stofffasern .....	856
<b>31.7 Kupfer .....</b>	<b>778</b>		33.2.5 Tierexperimentelle Studien mit anderen organischen Fasern.....	856
<b>31.8 Nickel .....</b>	<b>782</b>		<b>33.3 Synthetische Nanopartikel .....</b>	<b>856</b>
<b>31.9 Quecksilber .....</b>	<b>784</b>		33.3.1 Zusammensetzung und Struktur von Nanopartikeln .....	857
<b>31.10 Platinmetalle .....</b>	<b>790</b>		33.3.2 Zusammensetzung und Struktur von Nanofasern – CNT.....	858
31.10.1 Palladium .....	791		33.3.3 Anwendungen und Exposition .....	859
31.10.2 Platin und weitere Platinmetalle .....	792		33.3.4 Toxikologische Prinzipien der Nanopartikel.	860
<b>31.11 Plutonium.....</b>	<b>794</b>		33.3.5 Tierexperimentelle Studien mit Kohlen- stoffnanoröhrchen .....	862
<b>31.12 Thallium.....</b>	<b>799</b>		33.3.6 Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien mit Nanofasern .....	864
<b>31.13 Uran .....</b>	<b>803</b>		33.3.7 Bewertung.....	865
<b>31.14 Zinn .....</b>	<b>806</b>		<b>34 Chemische und biologische Kampf- stoffe.....</b>	<b>870</b>
<b>32 Gasförmige Verbindungen .....</b>	<b>814</b>		<b>34.1 Chemische Kampfstoffe .....</b>	<b>870</b>
<b>32.1 Einführung.....</b>	<b>814</b>		34.1.1 Einleitung .....	870
<b>32.2 Kohlenmonoxid.....</b>	<b>814</b>		34.1.2 Phosphororganische Verbindungen .....	874
<b>32.3 Kohlendioxid .....</b>	<b>819</b>		34.1.3 Alkylanzien .....	883
<b>32.4 Cyanverbindungen .....</b>	<b>820</b>		34.1.4 Organische Arsenverbindungen.....	888
<b>32.5 Schwefelwasserstoff.....</b>	<b>828</b>		34.1.5 Augenreizstoffe .....	892
<b>32.6 Phosphorwasserstoff, Phosphide.....</b>	<b>830</b>		<b>34.2 Biologische Kampfstoffe .....</b>	<b>895</b>
<b>32.7 Stickstoffwasserstoffsäure, Azide .....</b>	<b>831</b>		34.2.1 Einleitung .....	895
<b>32.8 Stickstoffoxide .....</b>	<b>832</b>		34.2.2 Toxine als biologische Kampfstoffe.....	896
32.8.1 Distickstoffmonoxid .....	833			
32.8.2 Stickstoffmonoxid .....	833			
32.8.3 Stickstoffdioxid .....	834			
<b>32.9 Ozon .....</b>	<b>836</b>			

<b>35</b>	<b>Tabakkonsum: Aktives und passives Rauchen</b> .....	<b>911</b>	<b>37</b>	<b>Kosmetische Produkte und Inhaltsstoffe</b> .....	<b>976</b>
35.1	Einführung .....	911	37.1	Einführung .....	976
35.2	Chemie des Zigarettenrauchs .....	912	37.2	Gesetzliche Regelungen zur Sicherheit von Kosmetika .....	976
35.3	Nicotin .....	919	37.3	Toxikologische Sicherheitsbewertung von kosmetischen Produkten .....	977
35.4	Herz-Kreislauf-Erkrankungen .....	922	37.3.1	Anforderungen .....	977
35.5	Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen .....	923	37.3.2	Exposition .....	978
35.6	Schwangerschaftskomplikationen .....	923	37.3.3	Rohstoffqualität .....	980
35.7	Krebs .....	923	37.3.4	Alternative Ansätze zu Tierversuchen .....	981
35.8	Biomonitoring zur Tabakrauchexposition .....	927	<b>37.4</b>	<b>Kosmetische Produkte</b> .....	<b>981</b>
35.9	Passivrauchen .....	929	37.4.1	Kosmetische Reinigungsmittel .....	981
35.10	Raucherentwöhnung .....	932	37.4.2	Hautpflegemittel .....	983
35.11	Risikominderung und alternative Formen des Tabakkonsums .....	934	37.4.3	Sonnenschutzmittel .....	984
35.12	Zusammenfassung .....	936	37.4.4	Dekorative Kosmetika .....	985
<b>36</b>	<b>Rauschmittel</b> .....	<b>937</b>	37.4.5	Deodorants und Antitranspirante .....	986
36.1	Einführung .....	937	37.4.6	Haarfarben und Blondierungsmittel .....	987
36.2	Psychostimulanzien .....	938	37.4.7	Produkte zur Umformung der Haare: Haar-Well-/Glättungsmittel .....	991
36.2.1	Amphetamin und Derivate .....	938	37.4.8	Haarspray .....	992
36.2.2	Cocain und Crack .....	941	37.4.9	Mundpflege- und Mundhygieneprodukte (Zahnpasta, Mundwasser) .....	993
36.3	Entaktogene .....	943	37.4.10	Parfüm, Eau de Toilette, Rasierwasser/ Aftershave .....	995
36.3.1	3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDMA; Ecstasy) und Derivate .....	943	<b>37.5</b>	<b>Besondere Inhaltsstoffe</b> .....	<b>995</b>
36.4	Psychedelika .....	947	37.5.1	Konservierungsmittel .....	995
36.4.1	Mescaline .....	947	37.5.2	Anfärbefarbstoffe .....	995
36.4.2	Myristicin und Elemicin (Muskatnuss) .....	949	37.5.3	Riechstoffe .....	996
36.4.3	Lysergsäurediethylamid (LSD-25; LSD) .....	950	37.5.4	UV-Absorber .....	999
36.4.4	Dimethyltryptamin (DMT), Diethyltryptamin (DET), Dipropyltryptamin (DPT) und 5-Hydroxydimethyltryptamin (Bufotenin) .....	952	<b>38</b>	<b>Kunststoffe</b> .....	<b>1004</b>
36.4.5	Psilocybin und Psilocin („magic mushrooms“) .....	953	<b>38.1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1004</b>
36.4.6	Salvia divinorum (Atzeken-Salbei) .....	955	<b>38.2</b>	<b>Monomere</b> .....	<b>1004</b>
36.4.7	Ketamin .....	956	38.2.1	Monomere mit ungesättigten Bindungen .....	1004
36.4.8	Phencyclidin (PCP) .....	957	38.2.2	Monomere mit reaktionsfähigen Endgruppen .....	1011
36.4.9	Lachgas (N <sub>2</sub> O) .....	958	<b>38.3</b>	<b>Polymere</b> .....	<b>1014</b>
36.4.10	Gamma-Hydroxybutyrat (GHB) .....	960	<b>38.4</b>	<b>Hilfsstoffe und Zusatzstoffe</b> .....	<b>1016</b>
36.4.11	Schnüffelstoffe .....	961	38.4.1	Stabilisatoren .....	1016
36.4.12	Atropin, Scopolamin, Hyoscyamin (Nacht-schattengewächse) .....	962	38.4.2	Weichmacher .....	1017
36.4.13	Muscimol und Ibotensäure (Fliegenpilz) .....	963	38.4.3	Gleitmittel .....	1018
36.5	Zentral dämpfend wirkende Substanzen .....	964	38.4.4	Flammschutzmittel .....	1018
36.5.1	Opiate/Opioide .....	964	38.4.5	Sonstige Hilfs- und Zusatzstoffe .....	1020
36.5.2	Cannabinoide .....	970	<b>38.5</b>	<b>Besondere Aspekte</b> .....	<b>1020</b>
			38.5.1	Kunststoffe in Bedarfsgegenständen .....	1020
			38.5.2	Kunststoffe als medizinische Implantate .....	1020

38.5.3	Recycling.....	1021	<b>41.3</b>	<b>Extrazellulär wirkende Toxine .....</b>	<b>1106</b>
38.5.4	Abbau von Kunststoffen .....	1021	41.3.1	Poren bildende Toxine .....	1106
38.5.5	Grenzwerte .....	1022	41.3.2	Toxine mit Ligandenaktivität.....	1108
<b>39</b>	<b>Strahlungen.....</b>	<b>1023</b>	<b>41.4</b>	<b>Intrazellulär wirkende Toxine.....</b>	<b>1109</b>
<b>39.1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1023</b>	41.4.1	Struktur und zelluläre Aufnahme .....	1109
<b>39.2</b>	<b>Ionisierende Strahlung.....</b>	<b>1024</b>	41.4.2	Intrazelluläre Wirkmechanismen .....	1110
39.2.1	Physik der Strahlungen .....	1024	41.4.3	ADP-ribosylierende Toxine.....	1110
39.2.2	Molekulare Strahlenbiologie.....	1025	41.4.4	Glucosyltransferasen .....	1117
39.2.3	Zelluläre Strahlenbiologie .....	1034	41.4.5	Deamidasen.....	1118
39.2.4	Strahlenpathologie .....	1035	41.4.6	Transaminasen.....	1118
39.2.5	Inkorporierte Radionuklide.....	1037	41.4.7	Adenylcyclasen .....	1118
39.2.6	Ermittlung des strahlenbedingten Risikos.....	1041	41.4.8	Proteasen .....	1119
<b>39.3</b>	<b>Nicht-ionisierende Strahlung .....</b>	<b>1045</b>	41.4.9	RNAsen (Glykosidasen).....	1123
39.3.1	Ultraviolettes Licht.....	1045	41.4.10	DNAsen (DNA-degradierende Toxine).....	1123
39.3.2	Sonstige Strahlen.....	1049	41.4.11	Vakuolisierendes Zytotoxin (VacA) von <i>Helicobacter pylori</i> .....	1123
<b>40</b>	<b>Naturstoffe .....</b>	<b>1053</b>	<b>41.5</b>	<b>Bakterielle Toxine als zellbiologische Werkzeuge .....</b>	<b>1124</b>
<b>40.1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1053</b>	<b>41.6</b>	<b>Therapeutischer Einsatz von bakteriellen Toxinen .....</b>	<b>1125</b>
<b>40.2</b>	<b>Tierische Gifte .....</b>	<b>1053</b>	<b>42</b>	<b>Biomonitoring.....</b>	<b>1126</b>
40.2.1	Aquatische Gifttiere .....	1054	<b>42.1</b>	<b>Expositionskontrolle durch Human Biomonitoring (HBM) .....</b>	<b>1126</b>
40.2.2	Terrestrische Gifttiere.....	1057	42.1.1	Äußere Exposition.....	1126
<b>40.3</b>	<b>Protozoen- und Algentoxine .....</b>	<b>1066</b>	42.1.2	Innere Exposition .....	1126
<b>40.4</b>	<b>Pilzgifte.....</b>	<b>1068</b>	42.1.3	Effektmonitoring .....	1126
40.4.1	Ascomycetentoxine .....	1068	42.1.4	Anwendung des HBM .....	1128
40.4.2	Basidiomycetentoxine .....	1077	42.1.5	Analysen in biologischem Material .....	1130
<b>40.5</b>	<b>Pflanzliche Gifte .....</b>	<b>1080</b>	42.1.6	Hämoglobin-Bindung als Dosimeter .....	1132
40.5.1	Pflanzengifte mit Reizwirkung auf den Magen-Darm-Trakt .....	1081	42.1.7	DNA-Addukte als Biomarker für geno- toxische Stoffe .....	1134
40.5.2	Pflanzengifte mit Wirkung auf das Herz.....	1086	<b>42.2</b>	<b>Biologisches Effekt-Monitoring .....</b>	<b>1135</b>
40.5.3	Pflanzengifte mit toxischer Wirkung auf die Leber.....	1087	42.2.1	Chromosomenaberrationen (CA).....	1136
40.5.4	Pflanzengifte mit toxischer Wirkung auf die Nieren .....	1088	42.2.2	Mikrokerne (MN).....	1136
40.5.5	Hämatotoxische Pflanzengifte .....	1088	42.2.3	OMICS-Methoden .....	1137
40.5.6	Pflanzengifte mit neurotoxischer und myotoxischer Wirkung .....	1089	42.2.4	Risikobewertung am Beispiel der Phthalate unter Verwendung des HBM.....	1137
40.5.7	Pflanzengifte mit hypnotischen und psychotropen Wirkungen .....	1093	42.2.5	Konzept der Biomonitoring Equivalents (BE).....	1138
40.5.8	Zytotoxische Pflanzengifte .....	1095	<b>43</b>	<b>Wasser .....</b>	<b>1142</b>
40.5.9	Hautreizende und allergisierende Pflanzengifte.....	1096	<b>43.1</b>	<b>Bedeutung des Wassers für den Menschen .....</b>	<b>1142</b>
40.5.10	Kanzerogene und tumorfördernde Pflanzengifte.....	1098	<b>43.2</b>	<b>Gesetzliche Grundlagen für Trinkwasser .....</b>	<b>1142</b>
<b>41</b>	<b>Bakterielle Toxine.....</b>	<b>1104</b>	<b>43.3</b>	<b>Kontamination des Wassers .....</b>	<b>1142</b>
<b>41.1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1104</b>	43.3.1	Fremdstoffe im Trinkwasser und im Verteilungssystem.....	1143
<b>41.2</b>	<b>Einteilung bakterieller Toxine .....</b>	<b>1104</b>	43.3.2	Fremdstoffe im Oberflächenwasser.....	1145
			43.3.3	Fremdstoffe im Grundwasser.....	1146

<b>43.4</b>	<b>Einfluss der Boden- und Sediment- eigenschaften auf die Schadstoff- verteilung im Grundwasser</b>	<b>1146</b>	<b>45.5</b>	<b>Rückstände in Lebensmitteln</b>	<b>1171</b>
			45.5.1	Pflanzenschutzmittelrückstände	1171
			45.5.2	Schwermetalle (Quecksilber, Cadmium, Blei)	1171
			45.5.3	Dioxine und polychlorierte Biphenyle (PCB)	1172
<b>43.5</b>	<b>Bioverfügbarkeit und Bioakkumulation</b>	<b>1147</b>	<b>45.6</b>	<b>Lebensmittel aus gentechnisch veränderten Organismen</b>	<b>1172</b>
43.5.1	Bioverfügbarkeit	1147			
43.5.2	Bioakkumulation	1147	<b>45.7</b>	<b>Neuartige Lebensmittel und Lebens- mittelzutaten („Novel Foods“)</b>	<b>1173</b>
<b>43.6</b>	<b>Mikrobiologische Anforderungen</b>	<b>1147</b>	45.7.1	Nahrungsergänzungsmittel	1173
43.6.1	Gefährdung der menschlichen Gesundheit durch mikrobiologische Risikofaktoren	1147	<b>45.8</b>	<b>Lebensmittelinfektionen und -intoxikationen</b>	<b>1174</b>
<b>43.7</b>	<b>Weiterführende Parameter zur Beur- teilung der Wasserqualität</b>	<b>1148</b>	<b>45.9</b>	<b>Nanopartikel</b>	<b>1175</b>
<b>43.8</b>	<b>Trinkwasseraufbereitung</b>	<b>1149</b>	<b>46</b>	<b>Regulatorische Toxikologie: Grundzüge, Testverfahren und Einrichtungen</b>	<b>1176</b>
43.8.1	Herkunft des Rohwassers zur Trinkwassergewinnung	1149	<b>46.1</b>	<b>Historischer Rückblick</b>	<b>1176</b>
43.8.2	Ablauf und Methoden der Trinkwasseraufbereitung	1149	<b>46.2</b>	<b>Prinzipielle Konzepte</b>	<b>1177</b>
<b>43.9</b>	<b>Badegewässer</b>	<b>1150</b>	<b>46.3</b>	<b>Risikobewertung</b>	<b>1178</b>
43.9.1	EU-Badegewässerrichtlinie	1150	46.3.1	Identifizierung und Charakterisierung der schädlichen Wirkungen	1178
<b>43.10</b>	<b>Risikobewertung (risk assessment)</b>	<b>1150</b>	46.3.2	Abschätzung der Aufnahme durch den Menschen	1180
<b>44</b>	<b>Umwelttoxikologie</b>	<b>1153</b>	46.3.3	Charakterisierung und Quantifizierung des Risikos	1181
<b>44.1</b>	<b>Begriffsbestimmung</b>	<b>1153</b>	<b>46.4</b>	<b>Einstufung und Kennzeichnung</b>	<b>1182</b>
<b>44.2</b>	<b>Verhalten von Chemikalien in der Umwelt</b>	<b>1154</b>	<b>46.5</b>	<b>Regulatorische Instrumentarien</b>	<b>1182</b>
<b>44.3</b>	<b>Interaktionen zwischen Chemikalien und Organismen</b>	<b>1156</b>	46.5.1	Chemikaliengesetz (ChemG)	1183
<b>44.4</b>	<b>Regulierung von Chemikalien in Umwelt- kompartimenten</b>	<b>1157</b>	46.5.2	Bundesimmissionsschutzgesetz (BImSchG)	1183
<b>45</b>	<b>Lebensmittelinhaltsstoffe</b>	<b>1161</b>	46.5.3	Gesetz über die Beförderung gefährlicher Güter (siehe auch Einstufung und Kenn- zeichnung)	1184
<b>45.1</b>	<b>Einführung</b>	<b>1161</b>	46.5.4	Lebensmittelrecht	1184
<b>45.2</b>	<b>Lebensmittelzusatzstoffe, technische Hilfsstoffe und Aromen</b>	<b>1162</b>	46.5.5	Kontaminantenverordnung	1185
45.2.1	Farbstoffe	1163	46.5.6	Trinkwasserverordnung	1185
45.2.2	Süßungsmittel	1163	46.5.7	Bedarfsgegenständeverordnung	1185
45.2.3	Konservierungsmittel	1165	46.5.8	Arzneimittelrecht	1185
45.2.4	Antioxidanzien	1166	<b>46.6</b>	<b>Prüfmethoden für Anmeldungen und Zulassungen</b>	<b>1186</b>
<b>45.3</b>	<b>Natürlich vorkommende Lebensmittel- toxine</b>	<b>1166</b>	46.6.1	Allgemeine Betrachtungen	1186
45.3.1	Glykosidalkaloide	1166	46.6.2	Prüfmethoden	1190
45.3.2	Cyanogene Glykoside	1166	<b>46.7</b>	<b>Behörden und Ausschüsse, die mit der Regulation von chemischen Stoffen befasst sind</b>	<b>1203</b>
45.3.3	Hormonell wirksame Substanzen	1167	46.7.1	EU-Institutionen	1203
45.3.4	Marine Toxine (Phykotoxine)	1168	46.7.2	Nationale Einrichtungen	1204
45.3.5	Mykotoxine	1169	46.7.3	Wissenschaftliche Gremien	1205
45.3.6	Aristolochiasäuren	1169			
<b>45.4</b>	<b>Hitze-induzierte Reaktionsprodukte</b>	<b>1170</b>			

<b>47</b>	<b>In-vitro- und In-silico-Methoden ...</b>	<b>1207</b>	49.2.3	Präventive Gefährdungsminimierung .....	1234
<b>47.1</b>	Bedeutung in der Toxikologie .....	<b>1207</b>	49.2.4	Toxikologische Relevanz von verschiedenen Gruppen von Agenzien .....	1236
<b>47.2</b>	Das „3R-Konzept“ von Russel und Burch .....	<b>1210</b>	<b>49.3</b>	<b>Grundprinzipien pharmakologisch- toxikologischer Wirkungen .....</b>	<b>1236</b>
<b>47.3</b>	Testsysteme .....	<b>1212</b>	49.3.1	Exposition, Aufnahme in den Organismus, mögliche Wirkung .....	1237
47.3.1	Molekulare und biochemische Methoden .....	1212	49.3.2	Dosisabhängigkeit einer toxikologischen Wirkung .....	1238
47.3.2	Zell- und Gewebekulturen .....	1212	49.3.3	Was ist ein Gift? .....	1243
47.3.3	Nutzung vorhandener Daten .....	1213	49.3.4	Placebo-Effekte und Toxikophobie .....	1244
47.3.4	Teststrategien und Adverse Outcome Pathways .....	1213	<b>49.4</b>	<b>Aspekte und Probleme bei der Risiko- abschätzung .....</b>	<b>1246</b>
<b>47.4</b>	<b>Adressierung toxischer Effekte und Mechanismen .....</b>	<b>1214</b>	49.4.1	Schritte bei der toxikologischen Risiko- abschätzung .....	1246
47.4.1	Hautverträglichkeit: ätzende und reizende Wirkungen .....	1214	49.4.2	Probleme bei epidemiologischen Unter- suchungen zur Toxikologie .....	1247
47.4.2	Hautverträglichkeit: Phototoxizität .....	1214	49.4.3	Referenzdaten und historische Kontrollen .....	1253
47.4.3	Hautsensibilisierende Wirkung .....	1215	<b>49.5</b>	<b>Aspekte und Probleme bei der Gefähr- dungsminimierung .....</b>	<b>1256</b>
47.4.4	Schleimhautverträglichkeit: Prüfung am Auge .....	1215	49.5.1	Toxizität als „intrinsische“ Eigenschaft eines Agens .....	1256
47.4.5	Akute orale Toxizitätsprüfung .....	1215	49.5.2	Grundlagen und Strategie der toxikolo- gischen Gefährdungsminimierung .....	1258
47.4.6	Organtoxizität .....	1216	49.5.3	Arten der Extrapolation bei einer toxiko- logischen Gefährdungsminimierung .....	1258
47.4.7	Genotoxizität und Kanzerogenität .....	1216	49.5.4	Typen von Untersuchungen als Grundlage für eine Gefährdungsminimierung .....	1262
47.4.8	Reproduktionstoxizität .....	1217	49.5.5	Unterschiedliche Beurteilung von Arznei- mitteln und „Umweltagenzien“ .....	1262
47.4.9	Biokinetische Methoden .....	1217	49.5.6	Klassifizierung von „Umweltagenzien“ nach ihrem toxikologischen Potenzial .....	1262
<b>47.5</b>	<b>Schlussbewertung .....</b>	<b>1218</b>	49.5.7	Prädiktiver Wert von Testsystemen, Sensitivität und Spezifität, Validierung von Testsystemen .....	1264
<b>48</b>	<b>Toxizitätsäquivalente und ihre Anwendung im Rahmen der Risiko- abschätzung .....</b>	<b>1220</b>	49.5.8	Kontroverse Resultate bei verschiedenen Spezies und Geschlechtern .....	1266
<b>48.1</b>	<b>Toxikologie und Wirkungsmechanismus .....</b>	<b>1220</b>	49.5.9	Speziesvergleich pathophysiologischer Daten auf der Basis der Körperoberfläche .....	1267
<b>48.2</b>	<b>Struktur-Wirkungs-Beziehung und die Ableitung von Toxizitäts- äquivalenten (TEFs) .....</b>	<b>1221</b>	49.5.10	Speziesvergleich auf der Basis kinetischer Daten .....	1267
<b>48.3</b>	<b>Anwendung von TEFs .....</b>	<b>1221</b>	49.5.11	Spezielle Probleme bei einigen Typen toxikologischer Effekte .....	1268
<b>48.4</b>	<b>Grenzen des TEF-Konzepts für die Risikoabschätzung .....</b>	<b>1222</b>	<b>50</b>	<b>Toxikologie in der Arbeitsmedizin .....</b>	<b>1277</b>
48.4.1	Bandbreite der Äquivalenzwerte .....	1222	<b>50.1</b>	<b>Toxikologisch begründete Grenzwerte .....</b>	<b>1277</b>
48.4.2	Nichtadditive Wechselwirkung bei PCBs .....	1222	<b>50.2</b>	<b>Kanzerogenität .....</b>	<b>1280</b>
<b>48.5</b>	<b>Dioxine versus natürliche Ah-Rezeptor- agonisten .....</b>	<b>1224</b>	<b>50.3</b>	<b>Sensibilisierende Wirkungen .....</b>	<b>1280</b>
<b>49</b>	<b>Möglichkeiten der Risikoabschätzung und der präventiven Gefährdungs- minimierung .....</b>	<b>1228</b>	<b>50.4</b>	<b>Systemische Toxizität nach Hautresorption .....</b>	<b>1280</b>
<b>49.1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1228</b>			
<b>49.2</b>	<b>Risikoabschätzung oder präventive Gefährdungsminimierung .....</b>	<b>1229</b>			
49.2.1	Definition von Gefährdung und Risiko in der Toxikologie .....	1229			
49.2.2	Risikoabschätzung für den Menschen .....	1230			

50.5	Gefährdung in der Schwangerschaft .....	1281	51.4.3	Regelungen zur Luftreinhaltung in Deutschland .....	1316
50.6	Keimzellmutagene .....	1281	51.4.4	Störfallbeurteilungswerte .....	1316
50.7	Suszeptibilität – Empfindlichkeiten .....	1281	<b>51.5</b>	<b>Innenraumluft .....</b>	<b>1317</b>
50.8	Latenzzeit .....	1282	<b>51.6</b>	<b>Lebensmittel und Trinkwasser .....</b>	<b>1324</b>
50.9	Aktuelle Situation und Ausblick .....	1283	51.6.1	Übersicht, Zuständigkeiten in der EU und in den Mitgliedsstaaten .....	1324
<b>51</b>	<b>Grenzwerte, Richtwerte, Empfehlungen .....</b>	<b>1284</b>	51.6.2	Rückstände (Pflanzenschutzmittel, Tierarzneimittel) .....	1324
<b>51.1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1284</b>	51.6.3	Lebensmittelzusatzstoffe .....	1325
<b>51.2</b>	<b>Toxikologische Basisdaten zur Beschrei- bung des Stoffrisikos .....</b>	<b>1284</b>	51.6.4	Kontaminanten .....	1325
51.2.1	Referenzdosen, Referenzkonzentrationen ..	1284	51.6.5	Acrylamid .....	1326
51.2.2	Quantitative Risikoschätzungen zu krebs- erzeugenden Stoffen .....	1296	51.6.6	Radioaktive Stoffe .....	1333
<b>51.3</b>	<b>Arbeitsplatz .....</b>	<b>1297</b>	51.6.7	Trinkwasser .....	1333
51.3.1	Arbeitsplatzgrenzwerte und Gefahrenrein- stufungen von Arbeitsstoffen .....	1297	51.6.8	Mineral- und Tafelwasser .....	1336
51.3.2	Biomonitoring von Arbeitsstoffen .....	1310	<b>51.7</b>	<b>Bedarfsgegenstände und kosmetische Mittel .....</b>	<b>1336</b>
51.3.3	Wirkstärke krebserzeugender Stoffe und Exposition-Risiko-Beziehungen (ERB) – ein neues Konzept zur Risikominimierung am Arbeitsplatz .....	1312	51.7.1	Bedarfsgegenstände .....	1336
<b>51.4</b>	<b>Außenluft .....</b>	<b>1313</b>	51.7.2	Kosmetische Mittel .....	1341
51.4.1	Luftqualitätsleitlinien der WHO .....	1313	<b>51.8</b>	<b>Interne Belastung des Menschen .....</b>	<b>1342</b>
51.4.2	Luftqualitätsrichtlinien der EU .....	1314	<b>51.9</b>	<b>Grund- und Oberflächenwasser, Boden..</b>	<b>1351</b>
			51.9.1	Grundwasser .....	1351
			51.9.2	Oberflächenwasser .....	1351
			51.9.3	Boden .....	1351
			<b>Vergiftungszentralen und Informationsquellen ....</b>	<b>1358</b>	
			<b>Sachregister .....</b>	<b>1363</b>	