

Inhalt

Vorwort zur zweiten Auflage	XIV
Vorwort zur ersten Auflage	XV
1 Grundbegriffe und Aufgabengebiete der Toxikologie	1
1.1 Definition der Toxikologie	1
1.2 Das Berufsbild des Toxikologen und spezielle Arbeitsfelder in der Toxikologie	1
<i>Exkurs 1.1: Ein Blick in die Geschichte der Toxikologie</i>	2
<i>Exkurs 1.2: Informationsquellen in der Toxikologie</i>	4
1.3 Grundlagen der toxischen Wirkungen von Chemikalien	6
1.3.1 Stoffe können über verschiedene Wege in den Organismus gelangen	7
1.3.2 Toxische Effekte auf ein Versuchstier oder einen Menschen können nach dem Ort ihres Auftretens unterschieden werden	8
1.3.3 Dauer und Häufigkeit des Stoffkontakts haben großen Einfluss auf toxische Wirkungen	8
1.3.4 Auch die Wahl der Tierspezies und die Art der Aufnahme beeinflussen das Ausmaß der toxischen Wirkungen	9
1.3.5 Im Gemisch können sich die toxischen Wirkungen von Stoffen verändern	10
1.3.6 Sowohl Toxikokinetik als auch Toxikodynamik beeinflussen die toxischen Wirkungen	10
1.4 Akute Intoxikation	11
1.5 Dosis-Wirkungs-Beziehungen	12
<i>Exkurs 1.3: Rezeptortheorie und Dosis-Wirkungs-Beziehungen</i>	13
1.6 Chronische Intoxikation	21
1.7 Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei Summationsgiften	21
<i>Exkurs 1.4: Wichtige Begriffe in der Toxikologie</i>	22
Weiterführende Literatur	24
2 Quellen toxischer Stoffe und Formen der Exposition	25
2.1 Akute Vergiftungen	26
2.1.1 Immer wieder kommt es zu Unfällen beim bewussten Umgang mit toxischen Chemikalien	26

2.1.2	Oft ist sich der Verbraucher möglicher Gefahren durch toxische Chemikalien nicht bewusst	27
2.2	Chronische Vergiftungen	28
2.3	Unfreiwillige Exposition mit potenziell chronischen Wirkungen	28
2.3.1	Luftverunreinigungen können als Gase, Dämpfe oder Schwebstoffe vorliegen und werden vor allem inhaliert	28
2.3.2	Viele – auch natürliche – Inhaltsstoffe der Nahrung können toxisch wirken	30
2.3.3	Auch über das Trinkwasser gelangen Schadstoffe in den Organismus	33
	Weiterführende Literatur	34
3	Mechanismen toxischer Wirkungen	35
3.1	Akute und chronische Toxizität	35
3.1.1	Toxische Fremdstoffe greifen in zentrale physiologische Prozesse der Zelle ein	35
	<i>Exkurs 3.1 Toxische Wirkungen und die Vernetzung molekularer Prozesse in der Zelle</i>	38
3.1.2	Zelluläre Strukturen sind Angriffspunkte für toxische Fremdstoffe	38
	<i>Exkurs 3.2: Hemmung des Citratzyklus durch Fluoracetat</i>	42
3.2	Chemische Kanzerogenese	44
3.2.1	Krebskrankungen sind in den industrialisierten Ländern die zweithäufigste Todesursache	44
3.2.2	Tumorzellen wachsen unkontrolliert	45
3.2.3	Tumoren entstehen in einem mehrstufigen Prozess	46
3.2.4	Verschiedene Reaktionswege führen zu DNA-Schäden	49
3.2.5	Mutationen: Verschiedene Typen und ihr Stellenwert in der Kanzerogenese	51
3.2.6	Onkogene und Tumorsuppressorgene	53
3.2.7	Kanzerogene Stoffe können auch über nicht gentoxische Mechanismen Krebs erzeugen	55
	Weiterführende Literatur	57
4	Aufnahme, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung von Fremdstoffen	59
4.1	Einführung	59
4.2	Resorption	61
4.2.1	Im Magen-Darm-Trakt werden fast nur lipophile Verbindungen resorbiert	61
4.2.2	Die große Oberfläche der Lunge ermöglicht eine schnelle Aufnahme von Gasen	63

4.2.3	Die intravenöse Injektion spielt in der Toxikologie nur eine geringe Rolle	65
4.2.4	Auch die Aufnahme lipophiler Stoffe über die Haut kann zu Vergiftungen führen	66
4.2.5	Die Gabe in die Bauchhöhle (intraperitoneal) spielt wegen der schnellen Resorption eine wichtige Rolle in der experimentellen Toxikologie	67
4.3	Verteilung von Fremdstoffen	68
	<i>Exkurs 4.1: Pharmakokinetik und Toxikokinetik</i>	69
4.4	Speicherung von Fremdstoffen	72
4.4.1	Die reversible Bindung an Plasmaproteine kann einen wichtigen Speicher für Fremdstoffe darstellen	73
4.4.2	Sehr lipophile Verbindungen reichern sich im Fettgewebe an	73
4.5	Biotransformation von Fremdstoffen	73
4.5.1	Stoffwechselreaktionen werden in Phase-I- und Phase-II-Reaktionen eingeteilt	74
4.5.2	Biotransformierende Enzyme finden sich in besonders hohen Konzentrationen in der Leber	75
4.5.3	Funktionalisierungsreaktionen umfassen Oxidationen, Reduktionen und Hydrolysen	76
	<i>Exkurs 4.2: Nomenklatur von Cytochrom-P-450-Enzymen</i>	77
4.5.4	Konjugationsreaktionen koppeln Fremdstoffe mit gut wasserlöslichen, körpereigenen Stoffen	83
4.6	Bioaktivierung	89
4.6.1	Biotransformationen können aus manchen Substanzen stabile, aber toxische Metabolite bilden	90
4.6.2	Bei Bioaktivierungsreaktionen entstehen überwiegend reaktive Elektrophile	91
4.6.3	Manche Bioaktivierungsreaktionen produzieren Radikale	93
4.6.4	Reaktive Sauerstoffspezies können toxische Wirkungen hervorrufen	94
4.6.5	Die Zelle entgiftet metabolisch gebildete reaktive Zwischenstufen auf verschiedene Weise	95
4.6.6	Reaktive Zwischenstufen reagieren auch mit zellulären Makromolekülen	98
4.7	Faktoren, die den Fremdstoffwechsel beeinflussen	103
4.7.1	Die Verfügbarkeit des Stoffes in der metabolisierenden Zelle beeinflusst maßgeblich die Biotransformation	103
4.7.2	Die Aktivität einzelner Fremdstoffwechselenzyme unterliegt zahlreichen Einflüssen	103
4.7.3	Metabolisierende Enzyme können sogar interindividuell unterschiedlich aktiv sein	107
4.7.4	Alter, Ernährung, Geschlecht und Krankheiten beeinflussen die Biotransformation	108

4.8 Ausscheidung von Fremdstoffen	109
4.8.1 Die renale Elimination ist für viele Fremdstoffe der bedeutendste Weg der Ausscheidung	109
4.8.2 Die Leber spielt auch bei der Ausscheidung von Fremdstoffen eine bedeutende Rolle	111
Weiterführende Literatur	113
5 Erfassung toxischer Wirkungen	115
 5.1 Analytische Bestimmung toxischer Verbindungen	115
5.1.1 Die Probennahme darf die Proben nicht verfälschen	115
5.1.2 Toxikologische Analytik erfordert empfindliche und substanzspezifische Verfahren	116
<i>Exkurs 5.1: Einsatz von massenspektrometrischen Verfahren</i>	117
<i>Exkurs 5.2: Good Laboratory Practice (GLP)</i>	118
 5.2 Toxikologische Untersuchungsverfahren	119
5.2.1 Prüfungen auf akute Toxizität dienen einer ersten Abschätzung der toxischen Wirkungen	119
5.2.2 Prüfungsrichtlinien regeln die Prüfung bei einmaliger und wiederholter Applikation	121
5.2.3 Spezielle Untersuchungen prüfen die Hautverträglichkeit	124
5.2.4 Krebszeugende Wirkungen einer Substanz im Tier weisen auf ein mögliches Krebsrisiko für den Menschen bei Exposition hin	126
5.2.5 Eine fruchtschädigende Wirkung kann nur ein spezieller Test aufdecken	129
5.2.6 Kurzzeittests zur Erfassung gentoxischer Wirkungen werden in Bakterien, in Säugerzellen <i>in vitro</i> und im Ganztier <i>in vivo</i> durchgeführt	133
Weiterführende Literatur	140
6 Epidemiologie der Vergiftungen und Prinzipien der Vergiftungsbehandlung	143
6.1 Vergiftungen: Ursachen und Häufigkeit	143
6.2 Allgemeine Aspekte der Diagnose und Behandlung von Vergiftungen	145
6.2.1 Aus den klinischen Symptomen einer Vergiftung kann man oft nicht auf den Giftstoff schließen	145
6.2.2 Der Giftstoffnachweis erfordert die Sicherstellung (Asservierung) von Untersuchungsmaterial	146

6.2.3	Die Giftidentifizierung erfolgt im Labor mit instrumentell-analytischen Methoden	146
6.2.4	In der Therapie der Vergiftungen spielten früher Gegenmittel (Antidote) eine große Rolle	146
6.3	Intensivmedizinische Maßnahmen	148
6.3.1	Intensivmedizinische Maßnahmen halten die Vitalfunktionen des Organismus aufrecht	148
6.3.2	Magenspülung und forcierte Diarröh verhindern eine weitere Giftresorption	149
6.3.3	Verschiedene Maßnahmen beschleunigen die Elimination von Giftstoffen aus dem Blutkreislauf	152
Weiterführende Literatur		155
7	Toxikologie von Industrie- und Umweltchemikalien	157
7.1	Lösungsmittel	157
	<i>Exkurs 7.1: Wirkung von Inhalationsnarkotika</i>	158
7.1.1	Halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe	158
7.1.2	Chlorierte Methane	159
7.1.3	Kohlenwasserstoffe	162
7.1.4	Methanol	165
7.1.5	Benzin und Kerosin	166
7.2	Industrielle Zwischenprodukte	166
7.2.1	Vinylchlorid	166
7.2.2	Ethen und Butadien	167
7.2.3	Aromatische Amine und aromatische Nitroverbindungen	167
	<i>Exkurs 7.2: Bildung von Met-Hämoglobin durch Fremdstoffe</i>	168
7.2.4	Reizgase sowie reizende und ätzende Stoffe	169
	<i>Exkurs 7.3: Chemische Kampfstoffe</i>	171
7.3	Umweltschadstoffe	172
7.3.1	Polychlorierte Dibenz-p-Dioxine	172
	<i>Exkurs 7.4: Äquivalentfaktoren für Dioxine</i>	173
7.3.2	Polychlorierte und polybromierte Biphenyle	174
7.3.3	Kohlenmonoxid	176
7.3.4	Blausäure und Cyanide	176
7.3.5	Luftverschmutzung/Smog	178
7.4	Schwermetalle und Metalloide	180
7.4.1	Toxizität ausgewählter Metalle und ihrer Verbindungen	181
	<i>Exkurs 7.5: Toxische Wirkungen metallorganischer Verbindungen</i>	186
	<i>Exkurs 7.6: Behandlung akuter und chronischer Metallvergiftungen</i>	190
	<i>Exkurs 7.7: Kanzerogenität von Metallen</i>	192

7.5 Pestizide	193
7.5.1 Einleitung	193
7.5.2 Organochlorverbindungen	194
7.5.3 Organische Phosphorsäureester (Alkylphosphate)	199
7.5.4 Carbaminsäureester (Carbamate)	205
7.5.5 Pyrethroide	206
7.5.6 Herbizide	208
7.5.7 Fungizide	210
7.5.8 Rodentizide	213
Weiterführende Literatur	215
8 Genussgifte	219
8.1 Zigaretten und Tabak	219
8.1.1 Chemie des Rauchvorgangs	220
8.1.2 Pharmakokinetik und Metabolismus von Nicotin	220
8.1.3 Weitere Komponenten im Tabakrauch	221
8.1.4 Toxische Wirkungen des Tabakrauchens	223
8.2 Alkohol, Alkoholabhängigkeit, Alkoholismus	227
8.2.1 Toxikokinetik von Ethanol	227
8.2.2 Akute und chronische Wirkungen des Konsums alkoholischer Getränke	229
8.2.3 Toxische Wirkungen übermäßiger und lang andauernder Alkoholaufnahme (Abusus)	231
8.3 Rauschmittel oder psychotrope Substanzen	235
8.3.1 Amphetamin und Derivate	235
8.3.2 3,4-Methylendioxy-methamphetamine (MDMA)	236
8.3.3 Cocain	238
8.3.4 Cannabis	239
<i>Exkurs 8.1: Tetrahydrocannabinol als Arzneimittel</i>	240
8.3.5 Lysergsäurediethylamid (LSD)	240
8.3.6 Phencyclidin	241
8.3.7 Heroin	242
<i>Exkurs 8.2: Abhängigkeit von psychotropen Substanzen</i>	243
Weiterführende Literatur	243

9 Natürliche Gifte in Pflanzen und Tieren	247
9.1 Pflanzengifte	247
9.1.1 Alkaloide	247
9.1.2 Toxische Proteine	249
9.1.3 Pilzgifte	250
9.2 Bakterielle Toxine in Nahrungsmitteln	252
<i>Exkurs 9.1: Botulinustoxin als Arzneimittel</i>	254
9.3 Tierische Gifte	254
9.3.1 Schlangengifte	255
<i>Exkurs 9.2: Therapeutische Anwendung von Schlangengiften</i>	256
<i>Exkurs 9.3: Allergische Reaktionen</i>	257
9.3.2 Hymenopterengifte: Bienen, Wespen und Hornissen	260
9.3.3 Gifte von Meerestieren: Tetrodotoxin in Kugelfischen und Saxitoxine in Muscheln	261
9.3.4 Aktiv giftige Fischarten	262
9.4 Kanzerogene Naturstoffe	262
9.4.1 Aflatoxine	262
9.4.2 Cycasin	263
9.4.3 Pyrrolizidinalkaloide	264
9.4.4 Safrol	264
9.4.5 Aristolochiasäure	264
9.4.6 Kanzerogene Inhaltsstoffe im Adlerfarn	265
9.4.7 Hydrazine	265
<i>Exkurs 9.4: Krebshemmende Wirkung von pflanzlichen Inhaltsstoffen</i>	266
9.4.8 Heterozyklische aromatische Amine in hitzebehandeltem Fleisch und Fisch	267
9.4.9 Acrylamid	269
Weiterführende Literatur	270
10 Arzneimitteltoxikologie	273
10.1 Prähilnische Prüfung	274
<i>Exkurs 10.1: Geschichte der Arzneimitteltoxikologie</i>	275
10.2 Klinische Prüfung	276
10.3 Nutzen-Risiko-Abwägung in der Arzneimitteltoxikologie	277
Weiterführende Literatur	279

11 Grundlagen der toxikologischen Risikocharakterisierung	281
11.1 Einführung	281
11.2 Allgemeines Vorgehen bei der Risikocharakterisierung	284
11.2.1 Experimentell-toxikologische Untersuchungen sind ein wichtiger Bestandteil der Risikoabschätzung	284
<i>Exkurs 11.1: Biomonitoring als Methode zur genaueren Bestimmung von Exposition, Schadwirkungen und individueller Empfindlichkeit</i>	288
11.3 Risikocharakterisierung	289
11.3.1 Die Risikoabschätzung kann qualitativ und quantitativ durchgeführt werden	290
11.3.2 Stoffe mit toxikologischer Wirkungsschwelle (Konzentrationsgifte) haben eine wirkungsfreie Dosis	290
11.3.3 Für Stoffe ohne Wirkungsschwelle (Summationsgifte) existiert theoretisch keine wirkungsfreie Dosis	292
11.3.4 Quantitative Krebsrisikoabschätzungen ergeben Zahlenwerte für zu erwartende Tumorinzidenzen	295
11.3.5 Kanzerogenitätsstudien mit hohen Dosen können das Krebsrisiko überschätzen	296
11.4 Die Rolle mechanistischer Untersuchungen bei der Ableitung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen	297
11.5 Vorgehen bei der Risikoabschätzung am Beispiel von TCDD	298
Weiterführende Literatur	300
12 Gesetze	303
12.1 Vorbemerkungen	303
12.2 Anmeldung und Zulassung als Regelungsinstrumente im Chemikalienrecht	303
12.3 Entwicklung gesetzgeberischer Maßnahmen im Chemikalienrecht	304
12.4 Das Chemikaliengesetz	305
12.4.1 Das Chemikaliengesetz unterscheidet zwischen „neuen Stoffen“ und „alten Stoffen“	306
12.4.2 Für Arzneimittel, Kosmetika und Tabakerzeugnisse gilt das Chemikaliengesetz nicht	306
<i>Exkurs 12.1: Neue Entwicklungen in der Europäischen Chemikaliенpolitik</i>	307
<i>Exkurs 12.2: Definitionen im Chemikaliengesetz</i>	307
12.4.3 Neue Stoffe sind vor der Vermarktung einer toxikologischen Prüfung zu unterziehen	308

12.4.4 Zur Anmeldung von Chemikalien müssen umfangreiche Daten vorliegen	311
12.4.5 Außerhalb Deutschlands gelten bei der Regulierung von Industriechemikalien andere Maßstäbe	311
12.5 Gefahrstoffverordnung und Chemikalienverbotsverordnung	312
12.5.1 Gefährliche Stoffe müssen mit Gefahrensymbolen sowie R- und S-Sätzen gekennzeichnet werden	312
<i>Exkurs 12.3: Wichtige Begriffe der Gefahrstoffverordnung und Chemikalienverbotsverordnung</i>	313
12.5.2 Gefährliche Stoffe müssen nach der Schwere der potenziellen Schadwirkungen eingestuft werden	318
<i>Exkurs 12.4: Aufbau des Sicherheitsdatenblattes</i>	320
12.5.3 Die Gefahrstoffverordnung bestimmt Schutzzvorschriften beim Umgang mit Gefahrstoffen	321
12.5.4 Die Chemikalienverbotsverordnung verbietet die Produktion besonders gefährlicher Stoffe und regelt die Abgabe von gefährlichen Stoffen	322
12.6 Gesetzliche Regelungen für Pflanzenschutzmittel	322
12.7 Rechtliche Regelungen zum Einsatz von Lebensmittelzusatzstoffen und Kosmetika	325
Weiterführende Literatur	326
Glossar	327
Index	337