

Toxikologie

für Naturwissenschaftler und
Mediziner

Stoffe, Mechanismen, Prüfverfahren

*Gerhard Eisenbrand,
Manfred Metzler,
Frank J. Hennecke*

Dritte, aktualisierte Auflage



WILEY-
VCH

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Inhalt

Vorwort zur dritten Auflage V

Vorwort zur ersten Auflage VII

1	Einleitung	1
1.1	Aufgaben der Toxikologie	1
1.2	Rüstzeug	1
1.3	Bibliographie	2
2	Grundlagen	5
2.1	Aufbau von Zellen und Geweben	5
2.1.1	Struktur und Funktion der Zelle	5
2.1.2	Gewebearten	8
2.2	Toxikokinetik	9
2.2.1	Einführung und Übersicht	9
2.2.2	Resorption von Chemikalien	10
2.2.3	Verteilung im Organismus	16
2.2.4	Metabolismus	17
2.2.5	Ausscheidung	49
2.2.6	Quantitative Betrachtungen	51
2.3	Toxikodynamik	54
2.3.1	Arten und Charakteristika von Wirkungen	54
2.3.2	Dosis-Wirkungs-Kurven	55
2.4	Prinzipien der Vergiftungsbehandlung	57
2.4.1	Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen	58
2.4.2	Verhinderung der Resorption	58
2.4.3	Beschleunigung der Ausscheidung	60
3	Toxikologie wichtiger Organe und Organsysteme	63
3.1	Leber	63
3.1.1	Anatomie und Physiologie	63
3.1.2	Lebernekrose	64
3.1.3	Fettleber	66
3.1.4	Intrahepatische Cholestase	66
3.1.5	Leberzirrhose	66

- 3.1.6 Leberkrebs 67
- 3.2 Niere 67
 - 3.2.1 Anatomie und Physiologie 67
 - 3.2.2 Mechanismen der Nierenschädigung 69
 - 3.2.3 Nephrotoxische und nephrokanzerogene Substanzen 71
- 3.3 Lunge 73
 - 3.3.1 Anatomie und Physiologie 73
 - 3.3.2 Toxisches Lungenödem 75
 - 3.3.3 Lungenfibrose und Lungenemphysem 76
 - 3.3.4 Lungenkrebs 76
- 3.4 Blut und blutbildende Organe 79
 - 3.4.1 Störungen der Blutbildung 79
 - 3.4.2 Störung des Sauerstofftransports 82
 - 3.4.3 Störung der Sauerstoffverwertung 85
 - 3.4.4 Störung der Blutgerinnung 86
- 3.5 Auge 87
 - 3.5.1 Schäden der Hornhaut 87
 - 3.5.2 Schäden der Linse 89
 - 3.5.3 Schäden der Netzhaut und des Sehnervs 89
- 3.6 Nervensystem 90
 - 3.6.1 Anatomie und Physiologie 90
 - 3.6.2 Schädigung der Neuronen und Gliazellen 92
 - 3.6.3 Störung der Impulsübertragung 96
- 3.7 Haut 99
 - 3.7.1 Anatomie und Physiologie 99
 - 3.7.2 Toxische Effekte an der Haut 100
- 3.8 Immunsystem 102
 - 3.8.1 Aufbau und Funktion des Immunsystems 102
 - 3.8.2 Allergische Reaktion 103
 - 3.8.3 Immunsuppression 105
- 3.9 Teratogenese 106
 - 3.9.1 Ontogenese beim Säuger 106
 - 3.9.2 Chemische Teratogene 108
- 3.10 Kanzerogenese 110
 - 3.10.1 Eigenschaften von Tumoren 111
 - 3.10.2 Häufigkeit und Ursachen von Krebs 112
 - 3.10.3 Mechanismen der Krebsentstehung 114
 - 3.10.3.3 Transplazentare Kanzerogenese 123
- 4 Untersuchungsmethoden 128**
 - 4.1 Toxizitätsprüfung 128
 - 4.1.1 Prüfung auf akute Toxizität 128
 - 4.1.2 Prüfung auf subakute Toxizität (28-Tage-Test) 132
 - 4.1.3 Prüfung auf subchronische Toxizität (90-Tage-Test) 135
 - 4.1.4 Prüfung auf chronische Toxizität (Langzeitversuch) 137

4.2	Prüfung der akuten Toxizität (Reizwirkung) auf Haut und Schleimhäute	138
4.2.1	Hautreizung	138
4.2.2	Augenreizung	139
4.2.3	Ersatzmethoden	141
4.3	Prüfung auf Sensibilisierung der Haut	142
4.4	Prüfung auf Reproduktionstoxizität	143
4.4.1	Prüfung auf Reproduktionstoxizität während einer Generation	144
4.4.2	Prüfung auf Reproduktionstoxizität während zweier Generationen	145
4.5	Prüfung auf Mutagenität und Kanzerogenität	145
4.5.1	Grundlagen	145
4.5.2	<i>In vitro</i> Methoden	147
4.5.3	<i>In vivo</i> Methoden	157
4.6	Einstufung gefährlicher Stoffe	163
4.6.1	Potentielle Gefahren bei Handhabung und Verwendung	163
4.6.2	Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe	163
5	Prinzipien der Risikoermittlung	168
5.1	Begriffsbestimmungen	168
5.2	Bestimmung der Exposition durch krebserzeugende Stoffe	169
5.2.1	Exposition, Umweltanalytik	169
5.2.2	Biomonitoring, molekulare Dosimetrie	172
5.2.3	Organotropie krebserzeugender Stoffe und individuelle Variabilität der Organismen	184
5.3	Schwellenwertproblem, Dosis-Wirkungsbeziehungen und Extrapolation auf niedrige Dosen	189
6	Toxikologie ausgewählter Substanzgruppen	194
6.1	Kohlenwasserstoffe	194
6.1.1	Aliphatische Kohlenwasserstoffe	194
6.1.2	Aromatische Kohlenwasserstoffe	196
6.2	Stickstoffverbindungen	198
6.2.1	Aromatische Amine und Nitro-Verbindungen	198
6.2.2	Azoverbindungen	205
6.2.3	Hydrazin, substituierte Hydrazine und Azoxyverbindungen	207
6.3	Halogenierte Substanzen	209
6.3.1	Halogenierte Aliphaten	209
6.3.2	Halogenierte Aromaten	214
6.4	Alkohole, Ether, Ester	220
6.4.1	Aliphatische Alkohole	220
6.4.2	Ether	234
6.4.3	Ester	240
6.5	Alkylantien	250
6.5.1	Alkylhalogenide, Bis(chlormethyl)ether, Monochlordimethylether und Alkylsulfate	250
6.5.2	<i>N</i> -Nitrosoverbindungen	257

- 6.5.3 Epoxide, Laktone und Sultone 264
- 6.5.4 Bis(2-chlorethyl)sulfid, *N,N*-Bis(2-chlorethyl)methylamin und Aziridin-Derivate 268
- 6.6 Metalle 273
- 6.6.1 Therapie von Metallvergiftungen 273
- 6.6.2 Schwermetalle 276
- 6.6.3 Leichtmetalle und Metalloide 280

- 7 Umweltverhalten von Chemikalien 287**
- 7.1 Umweltkompartimente 288
- 7.2 Eintrag in die Umwelt 291
- 7.3 Stoffbewegungen in der Umwelt 295
- 7.3.1 Ausbreitung in Luft, Wasser und Boden 296
- 7.3.2 Akkumulation 297
- 7.3.3 Persistenz 298
- 7.3.4 Abbau 301
- 7.3.5 Biotische Umwandlungen von Metallen 307
- 7.4 Verfahren zur ökotoxikologischen Bewertung von Umweltchemikalien 309
- 7.4.1 Bestimmung ökologischer Kenndaten von definierten Einzelstoffen im standardisierten Laborexperiment 310
- 7.4.2 Erfassung von Exposition und Wirkung von „Alten Stoffen“ in der Umwelt 315

- 8 Einführung in das Recht der Umweltchemikalien und Gefahrstoffe 319**
- 8.1 Vorbemerkung 319
- 8.2 Risikobewertung durch das Recht 319
- 8.3 Das Recht als System der Zuordnung von Kompetenzen und Verantwortung 321
- 8.3.1 Grundrechte 321
- 8.3.2 Zivilrecht 323
- 8.3.3 Gesetzgebungskompetenzen 323
- 8.3.4 Kommunale Selbstverwaltung 324
- 8.3.5 Öffentliches Recht 324
- 8.4 Institutionen und Handlungsformen des Öffentlichen Rechtes 325
- 8.4.1 Recht der Umweltchemikalien und Gefahrstoffe 325
- 8.4.2 Die Gesetzmäßigkeit der Verwaltung 326
- 8.4.3 Rechtsquellen 327
- 8.4.4 Handlungsformen der öffentlichen Verwaltung 328
- 8.4.5 Rechtsschutz 329
- 8.5 Das Recht der Umweltchemikalien und Gefahrstoffe 329
- 8.5.1 Materien des Umweltrechtes 329
- 8.5.2 Instrumente des Umweltrechtes 330
- 8.5.3 Der Begriff der „Gefahr“ im Umweltrecht 331
- 8.5.4 Regelungsansatz Wasserqualität: Wasserrecht 332
- 8.5.5 Regelungsansatz Abfälle: Abfallrecht 333

8.5.6	Regelungsansatz Luftqualität: Immissionsschutzrecht	333
8.5.7	Regelungsansatz Transport: Gefahrgutrecht	333
8.5.8	Regelungsansatz Stoffe I: Chemikalienrecht	333
8.5.9	Regelungsansatz Stoffe II: Sonstiges Stoffrecht	337
8.5.10	Ausblick	340

Glossar	347
----------------	-----

Stichwortverzeichnis	363
-----------------------------	-----