



Toxikologie

Band 1: Grundlagen der Toxikologie

*Herausgegeben von
Hans-Werner Vohr*



WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Diese Seite wurde absichtlich leer gelassen

Toxikologie

*Herausgegeben von
Hans-Werner Vohr*

***Beachten Sie bitte auch
weitere interessante Titel
zu diesem Thema***

Eisenbrand, G., Metzler, M., Hennecke, F. J.

**Toxikologie für Naturwissenschaftler und Mediziner
Stoffe, Mechanismen, Prüfverfahren**

2005

Softcover

ISBN: 978-3-527-30989-4

Bender, H. F.

**Das Gefahrstoffbuch
Sicherer Umgang mit Gefahrstoffen nach REACH und GHS
Dritte, völlig neu bearbeitete Auflage**

2008

ISBN: 978-3-527-32067-7

Greim, H., Snyder, R. (Eds.)

**Toxicology and Risk Assessment:
A Comprehensive Introduction**

2008

ISBN: 978-0-470-86893-5

O'Brien, P. J., Bruce, W. R. (Eds.)

**Endogenous Toxins
Targets for Disease Treatment and Prevention
2 Volumes**

2009

ISBN: 978-3-527-32363-0

Smart, R. C., Hodgson, E. (Eds.)

Molecular and Biochemical Toxicology

2008

ISBN: 978-0-470-10211-4

Toxikologie

Band 1: Grundlagen der Toxikologie

*Herausgegeben von
Hans-Werner Vohr*



WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Werner Vohr

Bayer HealthCare AG

Immunotoxicology

Aprather Weg

42096 Wuppertal

■ Alle Bücher von Wiley-VCH werden sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag in keinem Fall, einschließlich des vorliegenden Werkes, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler irgendeine Haftung

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2010 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

Satz K+V Fotosatz GmbH, Beerfelden

Druck und Bindung Strauss GmbH, Mörlenbach

Umschlaggestaltung Adam Design, Weinheim

Printed in the Federal Republic of Germany

Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 978-3-527-32319-7

Für Heide

Diese Seite wurde absichtlich leer gelassen

Inhaltsverzeichnis

Vorwort XXI

Autorenverzeichnis XXIII

1 Einführung in die Toxikologie 1

Hans-Werner Vohr

1.1 Historie 1

1.2 Definitionen 3

1.3 Toxikologie heute 5

1.4 Stoffklassen 8

1.5 Entwicklung der molekularen Toxikologie 9

1.6 *In-vitro*-Toxikologie 10

1.7 Literatur 11

2 Toxikokinetik 13

Gerd Bode

2.1 Einleitung 13

2.1.1 Pharmako- und toxikokinetische Parameter 15

2.1.2 Pharmako- und toxikokinetische Methoden 16

2.1.2.1 Absorption 17

2.1.2.2 Distribution 19

2.1.2.3 Metabolismus 20

2.2 Toxikokinetik im regulatorischen Umfeld 21

2.2.1 GLP 23

2.2.1.1 Quantifizierung 23

2.2.1.2 Dosiswahl 23

2.2.1.3 Speziesunterschiede 24

2.2.1.4 Zeitpunkte für Blutentnahmen 24

2.2.1.5 Kinetikdaten von Kontrolltieren 25

2.2.1.6	Faktoren, wichtig bei der Interpretation von Expositionsdaten	26
2.2.1.7	Alternativen für die Verabreichung einer Substanz	28
2.2.1.8	Determination von Metaboliten	28
2.2.1.9	Statistische Bewertungen der Kinetik-Daten	29
2.2.2	Analytische Methoden	29
2.2.3	Berichterstattung	29
2.3	Präklinische Studien und Toxikokinetik	30
2.3.1	Studien mit Einmalgaben	30
2.3.2	Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe	30
2.3.3	Genotoxizitätsstudien	31
2.3.4	Karzinogenitätsstudien	32
2.3.4.1	Dosisfindungsstudien	32
2.3.4.2	Karzinogenitätshauptstudien	32
2.3.5	Toxizitätsstudien der Reproduktion	33
2.3.6	Immuntoxikologische Studien	33
2.3.7	Sicherheitspharmakologie	34
2.4	Neue Herausforderungen in der Toxikokinetik	35
2.4.1	Biotechnology-derived products (biologics)	35
2.4.2	Experimente mit juvenilen Tieren	36
2.4.3	Antikrebstherapie	36
2.4.4	Pharmakokinetik	37
2.4.5	Wann sollten Kinetikdaten verfügbar sein?	37
2.5	Schlussbetrachtungen	38
2.6	Zusammenfassung	41
2.7	Fragen zur Selbstkontrolle	41
2.8	Literatur	42

3 Fremdstoffmetabolismus 43

Wim Wätjen und Ellen Fritsche

3.1	Einleitung	43
3.2	Chemische Reaktionen der Phase I	45
3.2.1	Cytochrom-P450	46
3.2.1.1	Die CYP1-Familie	48
3.2.1.2	Die CYP2-Familie	50
3.2.1.3	Die CYP3-Familie	52
3.2.2	Flavin haltige Monooxygenasen (FMO)	53
3.2.3	Monoaminoxidasen (MAO)	55
3.2.4	Cyclooxygenasen (COX)	56
3.2.5	Dehydrogenasen und Reduktasen	57
3.2.6	Hydrolasen	58

3.3	Chemische Reaktionen der Phase II	59
3.3.1	Glutathion-S-Transferasen (GSTs)	59
3.3.2	UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT)	64
3.3.3	Sulfotransferasen (SULT)	68
3.3.4	Acyl-CoA-Aminosäure-Acyltransferasen	69
3.3.5	N-Acetyltransferasen (NAT)	70
3.3.6	Methyltransferasen	71
3.4	Zusammenfassung	72
3.5	Fragen zur Selbstkontrolle (Exercises)	73
3.6	Literatur	74
4	Toxikodynamik	75
	<i>Hans-Werner Vohr</i>	
4.1	Dosis-Wirkungsbeziehungen	75
4.2	Wirkmechanismen	79
4.2.1	Spezifische Wirkmechanismen	79
4.2.1.1	Rezeptoren	79
4.2.1.2	Enzyme	84
4.2.1.3	Weitere spezifische Wirkungen	85
4.2.2	Unspezifische Wirkungen	88
4.3	Zusammenfassung	91
4.4	Fragen zur Selbstkontrolle	92
4.5	Liste der Substanzen	92
4.6	Literatur	93
4.7	Weiterführende Literatur	93
5	Toxikologie der Organe und Organsysteme	95
	<i>Regine Kahl, Gabriele Schmuck und Hans-Werner Vohr</i>	
5.1	Leber	95
5.1.1	Aufbau und Funktion	95
5.1.2	Akute Leberschädigung	97
5.1.2.1	Akuter zytotoxischer Leberschaden	97
5.1.2.2	Intrahepatische Cholestase	100
5.1.3	Chronische Hepatotoxizität	100
5.1.3.1	Fettleber und Leberzirrhose	100
5.1.3.2	Lebertumoren	101
5.1.3.3	Vaskuläre Leberschäden	102
5.2	Niere	102
5.2.1	Aufbau und Funktion	102
5.2.2	Fremdstoffmetabolismus in der Niere	104

5.2.3	Nephrotoxische Arzneimittel	105
5.2.4	Nephrotoxische Schwermetalle	106
5.3	Respirationstrakt	106
5.3.1	Aufbau und Funktion	106
5.3.2	Irritativ-toxische Schädigung durch Reizgase	109
5.3.3	Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und exogen allergische Alveolitis	110
5.3.4	Pneumokoniosen	110
5.3.5	Tumoren des Respirationstraktes	111
5.3.6	Systemisch ausgelöste Lungentoxizität	112
5.4	Blut und blutbildende Organe	112
5.4.1	Zusammensetzung des Blutes und Hämatopoese	112
5.4.2	Störungen der Hämatopoese	114
5.4.3	Toxische Schädigung von Zellen im zirkulierenden Blut	116
5.4.4	Störungen der Hämostase	117
5.5	Nervensystem	118
5.5.1	Aufbau des Nervensystems	118
5.5.2	Mechanismen der Neurotoxizität	121
	Akute funktionelle Störungen	121
	Störungen der synaptischen Übertragung	121
	Neuronopathien	122
	Axonopathien	123
	Myelinopathien	124
5.6	Immunsystem	125
5.6.1	Komponenten des Immunsystems	125
5.6.1.1	Zellen des Immunsystems	125
5.6.1.2	Organe des Immunsystems	126
5.6.2	Erkrankungen des Immunsystems	127
5.6.2.1	Angeborene Störungen	127
5.6.2.2	Erworbene Immundefekte	128
5.6.2.3	Induzierte Immundefekte, Immuntoxikologie	128
5.7	Zusammenfassung	130
5.8	Fragen zur Selbstkontrolle	131
5.9	Literatur	131
5.10	Weiterführende Literatur	131
6	Gentoxizität und chemische Kanzerogenese	133
	<i>Helga Stopper</i>	
6.1	Einleitung	133
6.2	Kanzerogenese	133

6.3	Chemische Kanzerogene	137
6.3.1	Polycyclische Aromatische Kohlenwasserstoffe	139
6.3.2	Aromatische Amine (Arylamine)	139
6.3.3	Nitrosamine	140
6.3.4	Acrylamid	140
6.3.5	Anorganische kanzerogene Stoffe	141
6.3.6	Kanzerogene Naturstoffe	142
6.3.7	Reaktive Sauerstoffspezies (ROS)	142
6.4	Substanzinduzierte DNA-Veränderungen und DNA-Reparatur	143
6.4.1	Reparatur von DNA-Veränderungen	145
6.4.2	Indirekte Mechanismen von Gentoxizität	146
6.5	Testsysteme <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i>	147
6.5.1	Langzeit-Kanzerogenese-Studie	147
6.5.2	Gentoxizitätstests	148
6.5.3	Mutationstests	148
6.5.4	Ames-Test	149
6.5.5	<i>In-vitro</i> -Säugerzell-Mutationstest	150
6.5.6	<i>In-vitro</i> -Chromosomenaberrationstest	150
6.5.7	Mikrokerntest	151
6.5.8	Indikatortests: Comet-Assay	152
6.5.9	<i>In-vitro</i> -Transformationstests	153
6.6	Aktuelle Aspekte der Mutationsprüfung	154
6.6.1	Aussagekraft der <i>In-vitro</i> -Daten	154
6.6.2	Beziehung zur Kanzerogenese	155
6.6.3	Schwellenwerte	155
6.6.4	Hochdurchsatz und komplexe Systeme	155
6.6.5	<i>In-vivo</i> -Tiermodelle	156
6.6.6	„-Omics“-Technologien	156
6.7	Zusammenfassung	156
6.8	Fragen zur Selbstkontrolle	157
6.9	Literatur	157
7	Reproduktionstoxizität	159
	<i>Ralf Stahlmann und Aniko Horvath</i>	
7.1	Einleitung	159
7.2	Normale prä- und postnatale Entwicklung des Säugetierorganismus	161
7.2.1	Gametogenese und Befruchtung	162
7.2.2	Furchung, Implantation, Gastrulation	163
7.2.3	Organogenese, Fetalperiode	163

7.3	Störungen der Fertilität	164
7.3.1	Männliche Fertilität	164
7.3.2	Weibliche Fertilität	167
7.4	Störungen der Entwicklung	168
7.5	Tierexperimentelle Studien	171
7.5.1	Arzneimittel	172
7.5.2	Chemikalien	173
7.6	Mögliche Nachteile der Routineprotokolle	174
7.7	Funktionelle Defekte	176
7.8	<i>In-vitro</i> -Methoden	176
7.8.1	Embryonaler Stammzelltest	177
7.8.2	<i>Whole-embryo-culture</i>	177
7.9	Toxikokinetische Aspekte	180
7.10	Zusammenfassung	181
7.11	Fragen zur Selbstkontrolle	182
7.12	Literatur	183
8	Epidemiologie und molekulare Epidemiologie	185
	<i>Maria Blettner, Iris Pigeot und Hajo Zeeb</i>	
8.1	Einleitung	185
8.2	Beschreibende und vergleichende Maßzahlen	186
8.2.1	Beschreibende Maßzahlen	186
8.2.2	Vergleichende Maßzahlen	189
8.2.2.1	Standardisierte Mortalitäts- und Inzidenzratio (SMR, SIR)	189
8.2.2.2	Relatives Risiko	190
8.3	Studientypen	192
8.3.1	Querschnittsstudien	192
8.3.2	Fall-Kontroll-Studien	194
8.3.3	Kohortenstudien	195
8.3.4	Vergleich der analytischen Studientypen	196
8.3.5	Ökologische Studien	197
8.3.6	Mischtypen	197
8.4	Kausalität in der Epidemiologie	198
8.4.1	Kriterien zur Kausalitätsbeurteilung	198
	1. Zeitliche Beziehung	198
	2. Stärke der Assoziation	198
	3. Biologische Plausibilität	199
	4. Wiederholbarkeit und Konsistenz der Ergebnisse	199

5. Alternative Erklärungen (Confounding)	199
6. Dosis-Wirkungs-Beziehung	199
7. Experimentelle Hinweise	199
8. Kohärenz mit sonstigen Erkenntnissen	200
9. Spezifität der Assoziation	200
8.5 Quellen für Unsicherheit und Verzerrungen in epidemiologischen Studien	200
8.5.1 Systematische Verzerrungen	201
8.5.1.1 Selektionsbias (Auswahlfehler)	201
8.5.1.2 Informationsbias	202
8.5.1.3 Confounding (Verzerrung)	202
8.6 Ausblick: Molekulare Epidemiologie	204
8.7 Zusammenfassung	205
8.8 Fragen zur Selbstkontrolle	206
8.9 Literatur	207
8.10 Weiterführende Literatur	207
9 Dosis und Wirkung, „risk assessment“	209
<i>Gabriele Schmuck</i>	
9.1 Einleitung	209
9.2 Entwicklung eines Zulassungsverfahrens	210
9.2.1 Europäische Gemeinschaft	212
9.2.1.1 Chemikalien	212
9.2.1.2 Biozide	215
9.2.1.3 Pflanzenschutzmittel	216
9.2.1.4 Tierarzneimittel	217
9.2.1.5 Arzneimittel	221
9.3 Einstufung und Kennzeichnung	221
9.3.1 Einstufung	222
Gefährlichkeitsmerkmale nach § 3a des Chemikaliengesetzes	222
9.3.2 Kennzeichnung	222
9.3.2.1 Gefahrensymbole	222
9.3.2.2 R- und S-Sätze	223
9.3.2.3 Das Sicherheitsdatenblatt	225
9.4 „Risk Assessment“	225
9.4.1 Bestandteile des „risk assessments“	227
9.4.1.1 Physikalisch chemische Daten	227
9.4.1.2 Pharmako-Toxikokinetik	228
9.4.1.3 Akute Toxizität	229
9.4.1.4 Toxizität nach wiederholter Gabe	229

9.4.1.5	Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie	230
9.4.1.6	Genotoxizität	232
9.4.1.7	Kanzerogenität	233
9.4.1.8	Reizwirkungen und Sensibilisierung	234
9.4.1.9	Fototoxische Wirkungen	235
9.4.1.10	Neurotoxizität, Immuntoxizität, Hepatotoxizität, endokrine Toxizität	236
9.5	Risikomanagement	237
9.6	Zusammenfassung	240
9.7	Fragen zur Selbstkontrolle	240
9.8	Literatur	241

10

Exemplarische Testverfahren in der Toxikologie 243

Gabriele Schmuck

10.1	Einleitung	243
10.2	Exposition	243
10.3	Akute Toxizitätsstudien, Irritation und Sensibilisierung	245
10.3.1	Akute Toxizitätsstudien	245
10.3.1.1	Orale Applikation	246
10.3.1.2	Dermale Toxizität	249
10.3.1.3	Akute Toxizitätsprüfung nach Inhalation	249
10.3.2	Prüfung auf Irritation	251
10.3.2.1	<i>In-vitro</i> -Haut-Korrosionstest	252
10.3.2.2	<i>In-vitro</i> -Haut-Irritationstest	252
10.3.2.3	Haut-Irritationstest <i>in vivo</i>	252
10.3.2.4	Ersatzmethoden zum Augenirritationstest	253
10.3.2.5	Augen-Irritationstest	253
10.3.3	Prüfung auf Sensibilisierung	254
10.4	Studien mit wiederholter Applikation	255
10.4.1	Subakute, subchronische und chronische Studien	255
10.4.1.1	Exposition	256
10.4.1.2	Tierspezies	256
10.4.1.3	Alter	257
10.4.1.4	Dosis	257
10.4.1.5	Dauer der Studie	258
10.4.1.6	Tierzahlen	258
10.4.1.7	Studiendesign	258
10.4.1.8	Klinische Symptomatik	259
10.4.1.9	Ophthalmologie	259
10.4.1.10	Hämatologie	259

10.4.1.11	Klinische Chemie	259
10.4.1.12	Urinanalysen	259
10.4.1.13	Nekropsie, Organgewichte und Histopathologie	259
10.4.1.14	Auswertung	260
10.5	Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, inklusive Teratogenität	260
10.5.1	Segment-1-Studie	260
10.5.2	Segment-2-Studie	261
10.5.3	Segment-3-Studie	262
10.5.4	2-Generationsstudie	262
10.5.5	Auswertung	263
10.6	Mutagenität	263
10.6.1	Genmutationstests	264
10.6.1.1	Platten-Inkorporations-Test	265
10.6.1.2	Präinkubationstest	266
10.6.1.3	Chromosomenaberrationen	267
10.6.1.4	DNA-Schäden	268
10.6.1.5	Auswertung	268
10.7	Kanzerogenese	269
10.7.1	Auswertung	270
10.8	Spezielle Untersuchungen	271
10.8.1	Immuntoxizität	271
10.8.2	Neurotoxizität	272
10.9	Zusammenfassung	273
10.10	Fragen zur Selbstkontrolle	273
10.11	Weiterführende Literatur	274
11	Ökotoxikologie	275
	<i>Richard Schmuck</i>	
11.1	Einleitung	275
11.1.1	Begriffsbestimmungen	275
11.1.2	Prinzipien und besondere Herausforderungen der Ökotoxikologie	276
11.1.3	Aufgabenfelder der Ökotoxikologie	277
11.2	Grundlagen der Ökologie	278
11.3	Verteilung und Verbleib chemischer Verbindungen in der Umwelt	279
11.3.1	Verteilungsverhalten chemischer Verbindungen in der Umwelt	281
11.3.2	Abbauverhalten chemischer Verbindungen in der Umwelt	281

11.3.3	Anreicherungsverhalten und biologische Verfügbarkeit chemischer Verbindungen	282
11.4	Grundlagen der aquatischen und terrestrischen Ökotoxikologie	283
11.4.1	Spezielle Aspekte der aquatischen Ökotoxikologie	285
11.4.2	Spezielle Aspekte der terrestrischen Ökotoxikologie	287
11.5	Ökotoxikologische Risikobewertung	288
11.5.1	Deterministische Risikobewertung	290
11.5.2	Probabilistische Risikobewertung	291
11.6	Ökologisches Risikomanagement	291
11.7	Schlussbemerkung	291
11.8	Zusammenfassung	292
11.9	Fragen zur Selbstkontrolle	293
11.10	Begriffserläuterungen	294
11.11	Literatur	294
12	Biozide und Pflanzenschutzmittel	297
	<i>Gabriele Schmuck und Hans-Werner Vohr</i>	
12.1	Einleitung	297
12.2	Insektizide	298
12.2.1	Organochlorverbindung	299
12.2.1.1	Symptome einer Vergiftung	299
12.2.1.2	Therapie	301
12.2.1.3	Wirkungsmechanismus	301
12.2.1.4	Biotransformation, Verteilung und Speicherung	301
12.2.2	Anticholinerge Verbindungen	302
12.2.2.1	Symptome einer Vergiftung	302
12.2.2.2	Therapie	304
12.2.2.3	Wirkungsmechanismus	305
12.2.2.4	Biotransformation, Verteilung und Speicherung	307
12.2.3	Pyrethroide	307
12.2.3.1	Symptome einer Vergiftung	307
12.2.3.2	Therapie	309
12.2.3.3	Wirkungsmechanismus	309
12.2.3.3	Biotransformation, Verteilung und Speicherung	309
12.2.4	Avermectine	309
12.2.5	Moderne Insektizide	311
12.3	Herbizide	311
12.3.1	Chlorophenoxyverbindungen	312
12.3.2	Bipyridyliumderivate	312

12.3.2.1	Therapie	314
12.3.3	Chloracetanilid-Verbindungen	314
12.3.4	Triazinderivate	314
12.3.5	Harnstoffderivate	315
12.4	Fungizide	315
12.4.1	Alkylen-bis-dithiocarbamate	316
12.4.2	Thiuramdisulfide	317
12.4.3	Benzimidazole	317
12.4.4	Azole	318
12.4.4.1	Flusilazol	318
12.4.5	Strobilurine	319
12.4.6	Dicarboximide	319
12.5	Rodentizide	320
12.5.1	Zinkphosphid	321
12.5.1.1	Therapie	321
12.5.2	Fluoressigsäure und ihre Derivate	321
12.5.2.1	Therapie	321
12.5.3	α -Naphthylthioharnstoff	321
12.5.4	Antikoagulantien	322
12.5.4.1	Therapie	322
12.6	Zusammenfassung	322
12.7	Fragen zur Selbstkontrolle	323
12.8	Literatur	323
13	Innenraum	325
	<i>Elke Roßkamp</i>	
13.1	Allgemeines	325
13.1.1	Einführung	325
13.1.2	Allgemeine raumklimatische Anforderungen	326
13.2	Innenräume und ihre Schadstoffquellen	327
13.3	Relevante Schadstoffe und Schadstoffgruppen im Innenraum	328
13.3.1	Anorganische Schadstoffe	328
13.3.2	Flüchtige organische Verbindungen (VOC)	329
13.3.2.1	Alkane und Alkene	330
13.3.2.2	Aromaten	331
13.3.2.3	Terpene	332
13.3.2.4	Aldehyde	332
13.3.2.5	Alkohole, Ketone	333
13.3.2.6	Ester	333
13.3.2.7	Glykolether	333
13.3.2.8	Halogenierte organischen Verbindungen	333

13.3.2.9	Siloxane	333
13.3.2.10	Biozide	334
13.3.3	Schwerflüchtige organische Verbindungen (SVOC) und staubgebundene organische Verbindungen (POM)	336
13.3.3.1	Flammschutzmittel	336
13.3.3.2	Weichmacher	337
13.3.3.3	Holzschutzmittel	337
13.4	Vorgehen bei der Gesundheitlichen Bewertung von Schadstoffen im Innenraum	338
13.4.1	Anorganische Schadstoffe	338
13.4.1.1	Kohlendioxid	338
13.4.1.2	Kohlenmonoxid	340
13.4.1.3	Stickstoffdioxid	340
13.4.2	Flüchtige organische Verbindungen (VOC) – Einzelstoffbewer- tung	340
13.4.3	Beurteilung der Innenraumluftqualität mit Hilfe der Summe der flüchtigen organischen Verbindungen (TVOC-Wert)	348
13.4.4	Schwerflüchtige organische Verbindungen (SVOC) und staubgebundene organische Verbindungen (POM)	349
13.4.4.1	Allgemeines	349
13.4.4.2	Bewertung einzelner SVOC	351
	Weichmacher	351
	Holzschutzmittel	353
13.5	Nachweis von Innenraumschadstoffen	355
13.6	Zusammenfassung	355
13.7	Fragen zur Selbstkontrolle	356
13.8	Literatur	356
14	Arbeitsplatz	359
	<i>Hermann M. Bolt und Klaus Golka</i>	
14.1	Einleitung	359
14.2	Aufgaben und Ziele der arbeitsmedizinischen Toxikologie	359
14.2.1	Festlegung von Grenzwerten für Arbeitsstoffe	360
14.2.2	Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte)	360
14.2.3	Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte (BAT-Werte)	361
14.3	Allgemeine Prinzipien der Arbeitsplatz-Toxikologie	361
14.3.1	Resorption von Arbeitsstoffen; Toxikokinetik	361
14.3.2	Interferierende Variablen: Körperliche Arbeit, wechselnde Expositionsprofile, Exposition gegenüber Gemischen	364
14.3.3	Lokal reizende und ätzende Wirkung	365
14.3.4	Narkotische und pränarkotische Wirkungen	366

14.3.5	Neurotoxische Wirkungen	366
14.3.6	Schädigung parenchymatöser Organe	367
14.3.7	Sensibilisierung	367
14.4	Karzinogene und mutagene Wirkungen	368
14.5	Reproduktionstoxikologische Wirkungen	369
14.6	Erkrankungen am Arbeitsplatz	370
14.7	Individuelle Empfindlichkeit	372
14.8	Expositionsmonitoring und Biomonitoring	374
14.9	Zusammenfassung	375
14.10	Fragen zur Selbstkontrolle	376
14.11	Literatur	376
	Weiterführende Adressen im Internet	376
15	Lebensmittel	377
	<i>Alfonso Lampen</i>	
15.1	Grundlagen, Definitionen	377
15.2	Grundlagen der Risikobewertung und Risikoanalyse	379
15.2.1	Toxikologische Grenzwerte, Definitionen	381
15.2.2	ADI-Wert	382
15.2.3	UL-Wert	383
15.2.4	ARfD (acute reference dose)	384
15.2.5	MRL (maximum residue limits)	384
15.2.6	ALARA-Prinzip	384
15.2.7	Margin of exposure (MOE)	385
15.3	Umweltkontaminanten	385
15.3.1	Cadmium	386
15.3.2	Blei	388
15.3.3	Arsen	389
15.4	Erhitzungsbedingte Kontaminanten in Lebensmitteln	390
15.4.1	Heterocyclische aromatische Amine	391
15.4.2	Aromatische Amine	392
15.4.3	Furan	392
15.4.4	3-Monochlor-1,2-propandiol (3-MCPD)	393
15.4.5	Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)	394
15.4.6	Trans-Fettsäuren	394
15.4.7	Perfluorierte Tenside	395
15.5	Lebensmittelzusatzstoffe	397
15.5.1	Toxikologisch relevante Nebenwirkungen von Zusatzstoffen	399

15.6	Lebensmittelallergene	400
15.7	Novel Foods	402
15.7.1	Sicherheitsbewertung neuartiger Lebensmittel und neuartiger Lebensmittelzutaten	404
15.8	Zusammenfassung	404
15.9	Fragen zur Selbstkontrolle	406
15.10	Literatur	406
15.11	Weiterführende Literatur	406
16	Arzneimittel	407
	<i>Eckhard von Keutz</i>	
16.1	Aufgaben und Ziele der Arzneimitteltoxikologie	407
16.2	Gesetzliche Regelungen	408
16.3	Grundprinzipien nicht klinischer Sicherheitsstudien	409
16.3.1	<i>In-vitro</i> -Prüfungen	409
16.3.2	Tierexperimentelle Prüfungen	411
16.3.2.1	Auswahl der Spezies	412
16.3.2.2	Anzahl der Tiere	412
16.3.2.3	Verabreichungsart	413
16.3.2.4	Verabreichungsdauer	413
16.3.2.5	Wahl der Dosis	414
16.4	Studientypen	414
16.4.1	Sicherheitspharmakologie	415
16.4.2	Prüfung auf allgemeine Verträglichkeit	417
16.4.2.1	Toxizität nach einmaliger Verabreichung	417
16.4.2.2	Toxizität nach wiederholter Verabreichung	418
16.4.3	Prüfung auf Störungen der Fortpflanzung	419
16.4.4	Prüfung an juvenilen Tieren	420
16.4.5	Prüfung auf erbgutverändernde Eigenschaften	421
16.4.6	Prüfung auf krebserzeugende Eigenschaften	422
16.4.7	Prüfung auf lokale Verträglichkeit	423
16.5	Extrapolation auf den Menschen und Abschätzung des Risikos	424
16.6	Zusammenfassung	426
16.7	Fragen zur Selbstkontrolle	427
16.8	Literatur	427
16.9	Weiterführende Literatur	427
	Sachregister	429

Vorwort

„Warum noch ein Toxikologiebuch?“ wird mancher fragen. Tatsächlich gibt es sehr gute Bücher, die die Grundlagen der Toxikologie und auch Pharmakologie in die Tiefe gehend beschreiben. Da die Toxikologie ein sehr weites und komplexes Feld ist, führt dies zu recht umfangreichen Werken oder zu Büchern, die sich nur mit einem Teilaspekt der Toxikologie befassen. Will man ein Lehrbuch herausgeben, das Dozenten den Studierenden empfehlen können und in dem sie vielleicht auch selbst noch Kapitel finden, die für sie von Interesse sind, weil sie auch das eigene Arbeitsfeld tangieren, so steht man vor der Herausforderung, auf der einen Seite alle Fachrichtungen der Toxikologie anzusprechen, sich auf der anderen Seite aber kurz fassen zu müssen, ohne oberflächlich zu erscheinen. Ein gutes Lehrbuch sollte außerdem der Kollegin/dem Kollegen nicht nur in den ersten Berufsjahren als Nachschlagewerk dienen, sondern ihr/ihm bei speziellen Problemen auch Hilfestellungen bieten. Dabei bestand der Anspruch an das vorliegende Lehrbuch von Anfang an darin, dass diese Hilfe unabhängig vom Arbeitsumfeld, wie Universität, Behörde oder Industrie, ausgewogen sein soll. Dank der Kollegen, die dieses Konzept mit Begeisterung aufgenommen und unterstützt haben, ist dieser Anspruch in hervorragender Weise umgesetzt worden. Es mag schon sein, dass es an einigen Stellen Lücken gibt, die man hätte schließen können, oder dass tatsächlich nicht sämtliche Felder der Toxikologie abgedeckt wurden, aber um das oben angegebene Ziel zu erreichen, müssen solche Kompromisse eingegangen werden. Die einzelnen Kapitel enthalten eine Vielzahl von Hinweisen auf weiterführende Literatur, so dass genügend Informationen für vertiefende Studien zur Verfügung stehen.

Zudem wurden Arbeitsgebiete der Toxikologie aufgenommen, die üblicher Weise eher in Büchern der speziellen Toxikologie zu finden sind, wie Ökotoxikologie, Immuntoxikologie, Toxikologie der Kampfstoffe, um nur einige zu nennen. Sämtliche Kapitel in den beiden Bänden sind von erfahrenen und angesehenen Kollegen geschrieben worden, wodurch das vermittelte Wissen in jedem Teilgebiet fundiert und auf dem neuesten Stand ist. Ich kann mich an dieser Stelle nur bei allen Kollegen herzlich für die tolle Zusammenarbeit bedanken, die es ermöglicht hat, dieses attraktive Werk in einer angemessenen Bearbeitungszeit fertig zu stellen. Dabei hoffe ich, dass sie es mir nicht verübeln, dass ich manchmal etwas hartnäckig nachhaken musste, wohl wissend, dass die Bei-

träge für die beiden Bände ganz und gar neben der täglichen Arbeit erstellt werden mussten. Somit an dieser Stelle nochmals meinen herzlichsten Dank!

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei dem Kollegen D. Schrenk, der nicht nur ein Kapitel in Band II übernommen hat, sondern überhaupt den Anstoß für das Werk gegeben hat. In der weiteren Entwicklung genannt sei der Wiley-VCH Verlag, der die Idee für die Bücher von Anfang an mit großem Interesse aufgenommen und verfolgt hat. Hier danke ich insbesondere Herrn Dr. Weinreich und Frau Dr. Nöthe, die mit großem Engagement das Konzept und die Aufteilung der Bände mitentwickelt, die Umsetzung begleitet und mich nach Kräften unterstützt haben. Der Dank gilt natürlich auch allen anderen helfenden und unterstützenden Händen bzw. Köpfen beim Verlag, die zum Gelingen beigetragen haben.

„Last but not least“ danke ich meiner Frau, die manche krumme Formulierung glattgezogen hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand, wobei sie manchmal auch fast seelsorgerische Fähigkeiten entwickelt hat.

Wuppertal im Oktober 2009

Hans-Werner Vohr

Autorenverzeichnis

Maria Blettner

Johannes Gutenberg-
Universität Mainz
Universitätsmedizin
IMBEI
55101 Mainz

Gerd Bode

Herzberger Landstraße 93
37085 Göttingen

Hermann M. Bolt

Leibniz-Institut für Arbeitsforschung
an der TU Dortmund
Ardeystraße 67
44139 Dortmund

Ellen Fritsche

Institut für umweltmedizinische
Forschung
AG Toxikologie
Auf'm Hennekamp 50
40225 Düsseldorf

RWTH Aachen
Universitätsklinik
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Klaus Golka

Leibniz-Institut für Arbeitsforschung
an der TU Dortmund
Ardeystraße 67
44139 Dortmund

Aniko Horvath

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinische Pharmakologie
und Toxikologie
Garystraße 5
14195 Berlin

Regine Kahl

Universität Düsseldorf
Klinikum
Institut für Toxikologie
Postfach 101007
40001 Düsseldorf

Eckhard von Keutz

Bayer HealthCare AG
PH PD P Toxicology
Aprather Weg
42096 Wuppertal

Alfonso Lampen

Bundesinstitut
für Risikobewertung (BfR)
Abteilung Lebensmittelsicherheit
Thielallee 88–92
14195 Berlin

Iris Pigeot

Universität Bremen
Bremer Institut für Präventions-
forschung und Sozialmedizin
Linzer Str. 10
28359 Bremen

Elke Roßkamp

Querstraße 10
14163 Berlin

Gabriele Schmuck

Bayer HealthCare AG
PH PD P Toxicology
Aprather Weg
42096 Wuppertal

Richard Schmuck

Bayer CropScience AG
Alfred-Nobel-Straße 50
40789 Monheim

Ralf Stahlmann

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinische Pharmakologie
und Toxikologie
Garystraße 5
14195 Berlin

Helga Stopper

Universität Würzburg
Institut für Toxikologie
Versbacherstraße 9
97078 Würzburg

Hans-Werner Vohr

Bayer HealthCare AG
Immunotoxicology
Aprather Weg
42096 Wuppertal

Wim Wätjen

Universität Düsseldorf
Institut für Toxikologie
Universitätsstraße
40225 Düsseldorf

Hajo Zeeb

Johannes Gutenberg-
Universität Mainz
Universitätsmedizin
IMBEI
55101 Mainz

1

Einführung in die Toxikologie

Hans-Werner Vohr

1.1

Historie

Sobald man jemandem erzählt, dass man Toxikologe ist bzw. in der Toxikologie arbeitet, kommt fast unvermeidlich der Hinweis auf Paracelsus (1493–1541). Paracelsus wurde als (Aureolus) Theophrastus Bombastus von Hohenheim 1493 in Egg bei Einsiedeln geboren und starb 1541 in Salzburg (siehe Abb. 1.1). Er war Arzt („...Großen Wundartzney als von Einsiedlen, des lants ein Schweizer.“) und wurde berühmt, weil er für eine ganzheitliche Betrachtung von Krankheiten bzw. deren Ursachen eintrat. So hat er versucht, verschiedene Fächer wie Alchemie, Astrologie, Theologie und Philosophie bei seinen Heilverfahren mit einzubeziehen. Von Kollegen wurde er angefeindet für seine Einstellung „Die Wahrheit müsse nur deutsch gelehrt werden“. Im Gegensatz zu



Abb. 1.1 Bild von Paracelsus.

seinen Kollegen hat er aufgrund dieser Einstellung auch zahlreiche Bücher in deutscher Sprache geschrieben, zu einer Zeit, als Latein als wissenschaftliche Sprache vorrangig herrschte. Im Zusammenhang mit der Toxikologie kennen viele natürlich seinen Ausspruch: „Alle Ding’ sind Gift und nichts ohn’ Gift; allein die Dosis macht, das ein Ding’ kein Gift ist.“

Allerdings ist die Geschichte der Toxikologie wesentlich älter. Sie ist eng verknüpft mit dem Wissen über Heilkräuter, Drogen und Antidote, wie sie bereits in den ägyptischen Hochkulturen einige Tausend Jahre vor Christi Geburt beschrieben wurden. Und oft wurde das Wissen um die Giftigkeit eines Stoffes benutzt, um freiwillig und unfreiwillig Leben zu beenden. Neben Ägypten muss man sicherlich auch China erwähnen, wo knapp 3000 Jahre vor Christus bereits Werke über medizinisch bedeutsame Pflanzen, Zubereitungen und Drogen erschienen sind. Der Bogen lässt sich dann weiterspannen über Indien und Griechenland (Hippocrates, Theophrastos) bis zum römischen Reich, in dem um die Zeitwende herum das Werk „De Medicina“ von Aurelius Cornelius Celsus auch eine Liste mit Giften und Antidoten enthielt. Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass Celsus in diesen Büchern der Hygiene und den Desinfektionsmitteln viel Platz eingeräumt hat, einem Wissen, das leider in den folgenden Jahrhunderten wieder verloren gegangen ist. Erst Ende des 15. Jahrhunderts wurde das Werk von Papst Nikolaus V. „wiederentdeckt“. Der Originaltext kann in Latein, aber auch in englischer Übersetzung im Internet nachgelesen werden [1].

So bildet dieses Werk sozusagen die Basis nicht nur für die moderne Medizin, sondern eben auch der Toxikologie. Ob das Pseudonym „Paracelsus“ darauf hindeuten sollte, dass er bei seinen Studien durch Celsus beeinflusst wurde und so den wissenschaftlichen Grundstein für die Toxikologie als selbstständige Disziplin legen konnte, ist sehr umstritten. Es könnte auch ganz einfach die Übertragung des Namens ins Griechisch-Lateinische sein (lat. *para*: bei; *celsus*: hoch), was man dann etwa mit „auf der Höhe wohnend“ übersetzen könnte.

Auf dem weiteren Weg zu dem wissenschaftlichen Aufgabenfeld der Toxikologie, wie wir sie heute als eigenständiges Fachgebiet verstehen, müssen aber auch noch Namen wie Ramazzini, Pott, Plen(c)k, Bernard und Orfila genannt werden. So begründete Bernardino Ramazzini (1633–1714) das Fachgebiet der Arbeitsmedizin (*De morbis artificum diatriba*: Über die Krankheiten der Handwerker) in Abb. 1.2 gezeigt, wie Joseph Jakob Plen(c)k (1739–1807) das der forensischen Toxikologie (*Elementa medicinae et chirurgiae forensis*: Anfangsgründe der gerichtlichen Arztneywissenschaft).

Dem Londoner Chirurg Sir Percival Pott (1713–1788) gelang zum ersten Mal der Nachweis eines beruflich bedingten Krebsleidens. Er beschrieb 1775 die auffallende Häufung von Skrotalkrebs (Hodensackkrebs) bei Schornsteinfegern und erkannte, dass diese Krankheit durch Ansammlung großer Mengen von Ruß im Scrotum verursacht wurde. Der „Umweltfaktor“ Ruß in Kombination mit mangelnder Hygiene führte zu dem gehäuften Auftreten von Tumoren an der (Hoden)haut. Durch diese Arbeiten war zum ersten Mal eine chemisch induzierte Kanzerogenese beschrieben worden.



Abb. 1.2 De morbis von Ramazzini.

Das 1885 von dem französischen Physiologen Claude Bernard (1813–1878) veröffentlichte Buch zur Experimentalmedizin (*Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*: Einführung in das Studium der experimentellen Medizin) stellte zum ersten Mal Tierversuche als Möglichkeit vor, Zielorgane für toxische Substanzen zu ermitteln (*target organ toxicity*). Durch seine berühmten Untersuchungen an Fröschen konnte er die Blockade der neuro-muskulären Synapsen durch das Pfeilgift Curare nachweisen.

Mit dem Spanier Mateo-José Bonaventure Orfila (1787–1853) ist dann durch die Veröffentlichung seines Werkes *Traité des poisons or Toxicologie générale* (1813) der Weg der Toxikologie als eigenständige Wissenschaft endgültig geebnet worden.

1.2 Definitionen

Auch wenn sich die Toxikologie in den letzten Jahrzehnten außerordentlich gewandelt hat, stimmt die klassische Definition der Toxikologie als Lehre von den Giften und den Gegengiften unter Berücksichtigung der Dosis, d. h. der Menge eines Stoffes, die innerhalb einer bestimmten Zeit aufgenommen wird (Exposition), bis heute unverändert.

Die Bestimmung der Dosis und der exakten Exposition ist bei genauer Betrachtung nicht ganz einfach. Neben der Aufklärung des Zielorgans spielen für toxikologische Beurteilungen auch die Fachgebiete der Toxikokinetik, Toxikodynamik und des Metabolismus eine entscheidende Rolle.

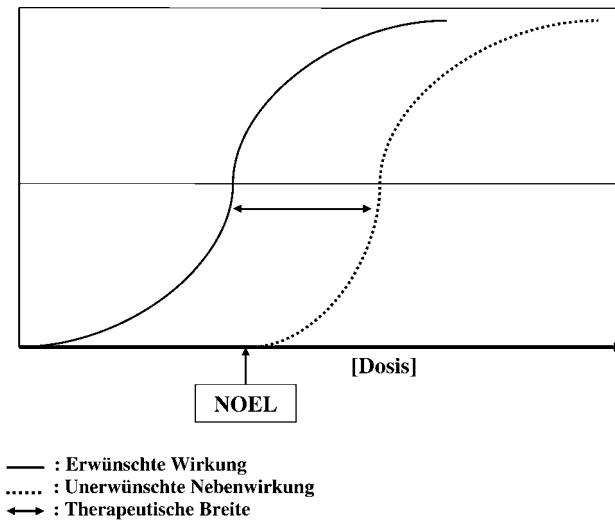


Abb. 1.3 Bestimmung des NOEL in der Toxikologie.

Heute untersucht die Toxikologie gesundheitsschädliche Auswirkungen von chemischen Substanzen oder Substanzgemischen auf Lebewesen, insbesondere auf den Menschen. Die Toxikologie befasst sich mit quantitativen Aussagen über Art und Ausmaß von Schadwirkungen. Dazu gehören das Wissen um die zugrunde liegenden schädlichen Wechselwirkungen zwischen den chemischen Stoffen und dem Organismus bzw. Zielorgan (Wirkmechanismen), den Expositionsweg, die Kinetik, die Expositionshöhe und -dauer sowie die Empfindlichkeit der exponierten Spezies.

Aus diesen Daten (Hazard) kann dann das Risiko (Gefährdung der Gesundheit) beim Kontakt mit einem chemischen Stoff abgeschätzt werden. Die Toxikologie geht dabei davon aus, dass es für jeden Stoff einen Grenzwert gibt, bei dem das Risiko einer Gefährdung gleich Null ist. Einzige Ausnahme dieser Annahme sind heute krebserzeugende (kanzerogene) und erbgutverändernde (mutagene) Substanzen, für die im Allgemeinen kein so genannter *No-Effekt-Level* (NOEL; siehe Abb. 1.3), sondern nur ein Richt- oder Grenzwert bestimmt wird. Damit soll das Risiko auf ein gesellschaftlich akzeptiertes Maß reduziert werden.

Aus dieser Rolle heraus leistet die Toxikologie wichtige Beiträge bei der Entwicklung von Schutz- und Vorsorgemaßnahmen an Arbeitsplätzen sowie im privaten Bereich. Toxikologen beraten Ärzte bei der Erkennung und Behandlung von Vergiftungen und sie erheben Daten zur Langzeitexposition schädlicher Stoffe in der Umwelt (Epidemiologie). Die Toxikologie ist somit ein Gebiet, auf dem Wissenschaftler aus sehr unterschiedlichen Fachrichtungen, wie Biologie, Chemie, Medizin, Biochemie, Physik u.a., zusammen arbeiten. Aus dem Gesamtgebiet haben sich im Laufe der Zeit diverse Fachrichtungen herausgebildet. Die wichtigsten sind in Abb. 1.4 dargestellt.