

Hormoneffekte von Chemikalien in Nahrung, Umwelt und Arbeitswelt

Zur Diskussion von Wirkungen östrogenen Stoffe als „endokrine Disruptoren“

Gisela H. Degen und Hermann M. Bolt

Zusammenfassung

Im Laufe der industriellen Entwicklung hat der Mensch viele Stoffe in die Umwelt gebracht, die nicht natürlichen Ursprungs sind. Solche „Fremdstoffe“ werden heute mit dem Begriff „Xenobiotika“ belegt. Manche von ihnen haben ein hormonähnliches Wirkpotenzial. In der derzeitigen geführten Diskussion, ob von derartigen Xenobiotika Gefahren für Mensch und Tier ausgehen, spielen Substanzen mit östrogenartiger Wirkung eine besondere Rolle. Östrogene sind Steroidhormone, die die Vorgänge der weiblichen Reproduktion wesentlich mitsteuern.

Von einer Reihe natürlicher und anthropogener Substanzen ist bekannt, dass sie an den gleichen Rezeptoren binden, an denen auch die Östrogene binden und deshalb entsprechende Wirkungen aufweisen können. Zu diesen Substanzen, die daher auch als „Xenoöstrogene“ bezeichnet werden, zählen Insektizide und Pflanzenschutzmittel wie z. B. Atrazin, Chlordecone, DDT, Dieldrin, Endosulfan, Lindan und Toxaphen und einige umweltrelevante Industriechemikalien wie Alkylphenole, Bisphenol A und polychlorierte Biphenyle (PCB). Des Weiteren sind aber auch natürlich vorkommende Stoffe - zumeist pflanzlichen Ursprungs - zu nennen: so genannte „Phytoöstrogene“ wie Coumestrol, Daidzein und andere Isoflavone; ferner das Mykotoxin Zearalenon.

In experimentellen Studien wurden für solche Stoffe in vergleichsweise hohen Dosen hormonelle Wirkungen nachgewie-

sen, die qualitativ mit denen körpereigener Östrogene verglichen werden können.

Am *IfADo* werden Untersuchungen durchgeführt, die Exposition und Wirkstärke von Industriechemikalien, die als „Xenoöstrogene“ wirken, mit der natürlichen Östrogenfracht der Nahrung durch Pflanzeninhaltsstoffe in Beziehung setzen und so für die behördliche Regulation einen neuen Ansatz bieten können.

Einleitung

Wirkungen östrogenartiger Xenobiotika bei Tier und Mensch

In Zusammenhang mit dem östrogenen Potenzial von Xenobiotika wurden in der Literatur mögliche adverse Wirkungen auf die Tierwelt und auf den Menschen diskutiert. In sehr stark mit Dicofol belasteten Oberflächengewässern traten z. B. bei Alligatoren deutlich erniedrigte Testosteronspiegel und Fortpflanzungsstörungen auf. Weiterhin fanden sich in einigen Regionen Indizien für eine Abnahme der Fertilität bzw. der Schlüpftrate bei Vögeln, Fischen, Schalentieren und Schildkröten sowie Demaskulinisierungen und Feminisierungen bei Säugetieren, Vögel und Fischen (Übersicht bei Tyler et al. 1998).

Negative Effekte, die in Beziehung zu umweltbedingten Expositionen gegenüber östrogenartigen Substanzen diskutiert wurden, wurden auch auf den Menschen bezogen. So kam eine Metaanalyse andrologischer Studien zu dem Ergebnis, dass bei Männern die durchschnittliche Spermienzahl im Ejakulat innerhalb der letzten 50 Jahre um etwa die Hälfte abgenommen

habe (Carlsen et al. 1992). Dies wurde dadurch erklärt, dass durch Exposition des männlichen Fötus in der Gebärmutter gegenüber östrogenwirksamen Fremdstoffen die Zahl der Sertoli-Zellen des Hodens abnahme (Sharpe 1993; Sharpe & Skakkebaek 1993). Die Zahl der Sertoli-Zellen wird pränatal unter Kontrolle des follikelstimulierenden Hormons (FSH) bestimmt, welches nach der Pubertät auch die Spermienproduktion regelt. Ob allerdings der Fötus tatsächlich über die Nahrung gegenüber ausreichend großen Mengen an Xenooestrogenen exponiert werden kann, ist bislang spekulativ und erscheint eher unwahrscheinlich, da im foetalen Kreislauf ohnehin ein hoher physiologischer Spiegel an unkonjugierten Östrogenen aus der mütterlichen Hormonproduktion besteht; diese Spiegel sind zeitweise vier- bis siebenmal höher als im mütterlichen Blutkreislauf (Tulchinsky 1973).

Außerdem kamen, im Gegensatz zu den Aussagen der oben erwähnten Studie, erneute Analysen mit diesen zugrunde liegenden Daten zu dem Ergebnis, dass die Abnahme der Spermienkonzentration kein kontinuierliches Geschehen darstellt, insbesondere nicht während der letzten beiden Jahrzehnte. Vielmehr wurden seit 1970 wieder leichte Zunahmen der Spermienzahlen beobachtet, wodurch die angezogene Theorie letztlich zusätzlich widerlegt wird (Brake & Krause 1992; Bahadur et al. 1996).

Diese Sachverhalte und Vorgänge haben seit Beginn der 90er Jahre, zunächst in den USA, ein erhebliches politisches und öffentliches Echo gefunden (siehe grauen Kasten). Für exogene Stoffe mit Wirkung auf das Hormonsystem wurde der neue Begriff „Endokrine Disruptoren“ bzw. „endocrine disruptors“ geprägt, der unter Wissenschaftlern umstritten ist. Häufig werden, zumal in Europa, die Bezeichnungen „endocrine modifiers“ oder „Endokrine Modulatoren“ vorgezogen. Wesentlich bleibt die Frage, ob mit der Wirkung exogener Stoffe auf das Hormon-

system von Mensch und Tier unter derzeitigen Umwelt- und Expositionsbedingungen nennenswerte Risiken verbunden sind.

„Endokrine Disruptoren“

Diskussionen im politischen und wissenschaftlichen Bereich

- 1991** „Wingspread-Erklärung“
- 1993** Prägung des neuen Begriffes „Endocrine Disrupting Chemicals“ (Colburn et al. (1993))
- 1995** Forschungsbedarf auch in Deutschland reklamiert (BGBl 9/95, S. 338 ff)
- 1996** Debatte in Europa (EUROTOX-Kongress, Alicante)
- 1996** „Die bedrohte Zukunft“ (Colburn et al. (1996))
[Vorwort: U.S. Vizepräsident Al Gore, 22.01.1996]
- 8/1996** Gesetzgebungen des U.S. Congress im August 1996:
-“Food Quality Protection Act“ und -
-“Safe Drinking Water Amendments“:
Die EPA (Environmental Protection Agency) wurde verpflichtet, bis
- 8/1998** ein Screening-Programm zu entwickeln, und dieses bis
- 8/1999** zu implementieren, um Chemikalien zu identifizieren, die östrogene oder anderweitige endokrine Wirkung besitzen.

⇒ Gründung von EDSTAC („Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee“) bei der EPA

Wirkungsmechanismen von Xenooestrogenen

Die Wirkung östrogenartiger Substanzen im menschlichen Organismus kann sich entweder durch direkte oder auch durch indirekte Mechanismen entfalten. Ein direkter Effekt wird durch die agonistische Bindung von Xenooestrogenen an den Östrogen-Rezeptor ausgelöst, wofür ge-

wisse strukturelle Voraussetzungen nötig sind. So ist eine phenolische Hydroxylgruppe ein häufiges Strukturmerkmal von Stoffen oder Stoffmetaboliten mit direkt östrogenen Wirkung. In **Abb. 1** sind die Strukturformeln einiger typischer Stoffe dargestellt, die trotz teilweise geringer Strukturähnlichkeit mit 17 β -Estradiol an den Östrogen-Rezeptor binden können.

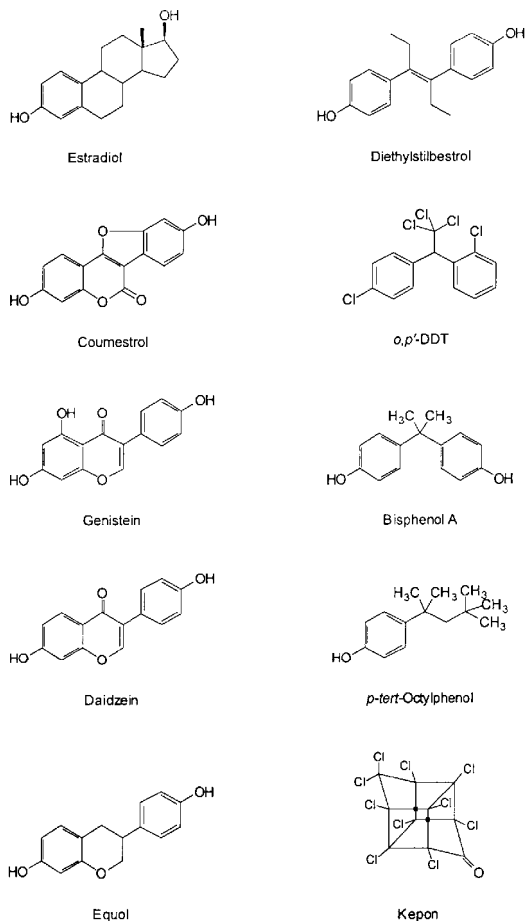


Abb. 1: Strukturen von Umweltöstrogenen natürlicher (linke Spalte) und synthetischer (rechte Spalte) Herkunft

Im Vergleich zum physiologischen Hormon Estradiol sind die Rezeptoraffinitäten von Xenobiotika mit östrogenartiger Wirkung in der Regel um mehrere Zehnerpotenzen geringer. Zu den Fremdstoffen mit höherer Affinität gehören verschiedene Phytoöstrogene wie z. B. die Isoflavon-Derivate Genistein und Daidzein sowie Zearalenon und dessen Metabolite. Es gibt gewisse Unterschiede in der Affinität für

die beiden bisher bekannten Rezeptorsubtypen (ER- α und ER- β); dies ist besonders deutlich für Genistein, ein bevorzugter Ligand des ER- β (Kuiper et al. 1998). Industriechemikalien mit direkt östrogenen Wirksamkeit wie DDT, Toxaphen oder Nonylphenol weisen dagegen um 5 bis 6 Größenordnungen geringere Rezeptoraffinitäten als Estradiol auf. Weitere Ergebnisse sind in **Tab. 1** aufgeführt.

Tab. 1: Affinitäten von nicht-steroidalen Östrogenen für den humanen Östrogenrezeptor (ER α) (nach Miksicek 1994)

Stoff	RBA*
Diethylstilbestrol	0.4
Hexestrol	0.9
17 β -Estradiol	1.0
Coumestrol	7.5
Zearalenone	80
β -Zearalenol	150
Genistein	250
Phloretin	250
Daidzein	1000
Biochanin A	20000

* Reziproke relative Bindungsaffinitäten: Diethylstilbestrol und Hexestrol binden etwas stärker an den Rezeptor als 17 β -Estradiol; alle übrigen aufgeführten Stoffe zeigen eine deutlich schwächere Rezeptoraffinität.

Inwieweit dies in vivo im Hinblick auf gewebespezifische Effekte oder agonistische/antagonistische Wirkungen der Stoffe Bedeutung hat, ist noch unklar. Isoflavone stimulieren in relativ geringen Konzentrationen die Proliferation östrogen-sensitiver Zellen in Kultur und bewirken dort eine vermehrte Expression Östrogen-Rezeptor-regulierter Gene. Diese Phänomene werden beispielsweise für den so genannten „E-Screen“ (mit MCF-7-Brustkrebszellen), ein Test zur Prüfung östrogenartig wirkender Stoffe, in vitro genutzt. Beispiele für Ergebnisse in vitro, in denen ein östrogen-spezifisches Protein exprimiert wird, sind in **Tab. 2** und **3** dargestellt. Wesentlich für die toxikologische Beurteilung der hormonellen Aktivität und eine Abschätzung des damit verbundenen Risikos sind aber Stu-

dien in vivo. So wird beispielsweise im Uterusgewichtstest an Nagern („uterotrophic assay“) die östrogene Wirkungsstärke der meisten Phytoöstrogene vergleichsweise gering gefunden (**Abb. 2**).

Tab. 2: Nicht-steroidale Östrogene: Potenz nach dem HeLa-Zell Cotransfections-Assay (nach Miksicek 1994)

Agonist	EC₅₀(M x 10⁹)
17β-Estradiol	0.01 (zum Vergleich)
Hexestrol	0.2
Zearalenone	2
β-Zearalenol	15
Coumestrol	15
Genistein	90
Daidzein	90
Phloretin	300
Formononetin	300
Biochanin A	2000

EC₅₀: Konzentration, die eine halbmaximale Aktivierung der Transkription eines spezifischen Indikatorproteins bewirkt

Tab. 3: Nicht-steroidale Östrogene: Potenz nach dem Effekt auf die Induktion der alkalischen Phosphatase in Ishikawa-Zellen (nach Markiewicz et al. 1993)

Stoff	EC₅₀ (nM)	Relative Potenz
Estradiol (Referenzsubstanz)	0,0673	100
Coumestrol	33,3	0,202
Genistein	97,8	0,084
Equol	111	0,061
Daidzein	515	0,013
Biochanin A	> 1000	0,006
Formononetin	>10000	0,0006

Relat. Pot.: [EC₅₀ (Estradiol)/EC₅₀ (Isoflavonoid)]

Für einzelne Isoflavone und Lignane sind in Kombination mit Estradiol auch antagonistische Effekte entdeckt worden. Ein partiell agonistisches/antagonistisches Verhalten ist auch für andere schwache Östrogene bekannt. Es werden dabei verschiedene Mechanismen diskutiert, u. a. Konkurrenz am Rezeptor, Änderungen der Rezeptorexpression, Einflüsse auf die physiologischen Hormon-Regelkreise und die Steroidbiosynthese (Cassidy 1996; Tham

et al. 1998). Inwieweit östrogene oder anti-östrogene Effekte in vivo zum Tragen kommen, kann von der Dosis der untersuchten Chemikalie, dem betrachteten Zielorgan und vom endokrinen Status des gesamten Organismus abhängen.

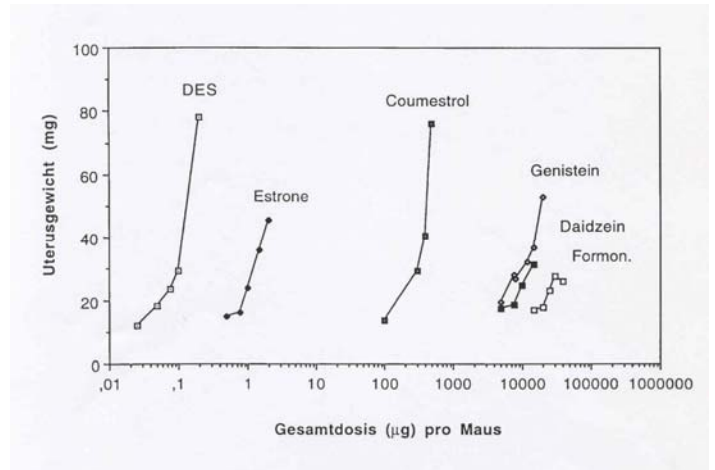


Abb. 2: Wirkstärken verschiedener Östrogene im Bioassay nach oraler Gabe an juvenilen Mäusen; Grafik nach Literaturdaten [...]

Die Komplexität der möglichen Rezeptorbindungen wird am Beispiel des Insektizids DDT (Gemisch überwiegend aus p,p'-DDT und o,p'-DDT) klar, dessen (interessante) Metabolite in **Abb. 3** dargestellt sind. Für o,p'-DDT und seinen Metaboliten o,p'-DDE sind östrogenartige Wirkungen nachgewiesen worden. Möglicherweise sind auch die entsprechenden hydroxylierten Folgemetabolite (s. **Abb. 3**) entsprechend wirksam. Für das p,p'-Isomer von DDE sind es dagegen nicht östrogene, sondern primär (ausgeprägte) anti-androgene Effekte, die bei den eingangs erwähnten Feminisierungen in der Tierwelt wohl ursächlich beteiligt waren (Kelce et al. 1995). Das p,p'-DDE ist der in der Umwelt persistierende Hauptmetabolit des Insektizids, während o,p'-DDE in deutlich geringeren Mengen nachweisbar ist.

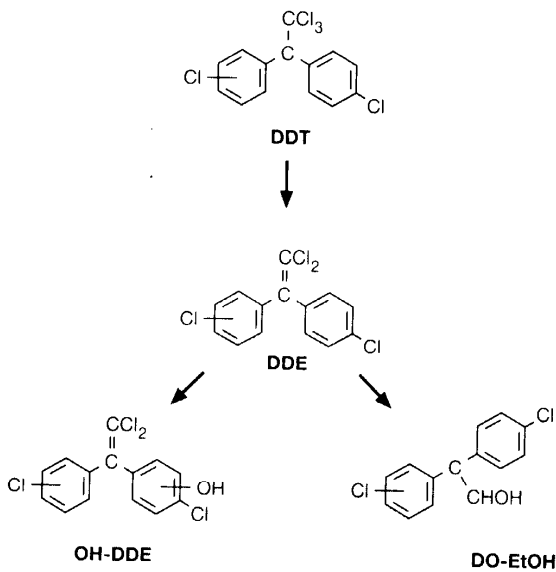


Abb. 3: Das Insektizid DDT (Bis-chlorphenyl-2,2,2-trichlorethan) wird zu DDE (Bis-chlorphenyl-2,2-dichlorethan) biotransformiert. Weitere hormonartig wirkende Metaboliten sind das ringhydroxylierte OH-DDE und möglicherweise das über ein intermediär entstehendes Epoxid gebildete Ethanolderivat (DO-EtOH).

Verschiedene Dibenzodioxin-Kongenerere und polychlorierte Biphenyle zeigen anti-östrogene Wirkungen und hemmen Östrogen-abhängiges Wachstum von Tumorzellen (Safe et al. 1998; Ramamoorthy et al. 1999). Die Wirkungsmechanismen sind bislang nicht bis ins Detail geklärt, doch wird durch Bindung der Dioxine an den zellulären Arylhydrocarbon-(Ah-)Rezeptor offenbar die Expression von Östrogen-Rezeptoren vermindert und der Metabolismus körpereigener Östrogene gesteigert (Safe 2001; Nilsson et al. 2001).

Auch ohne direkte Bindung an Steroidhormon- oder andere Rezeptoren sind hormonartige Effekte von Fremdstoffen erklärbar. Eine indirekte Wirkung kann durch Beeinflussung der Biosynthese und des Metabolismus von Steroidhormonen zustande kommen (vgl. Roemer et al., in diesem Band). Östrogene werden hauptsächlich an zwei verschiedenen Stellen des Ringsystems hydroxyliert und dann als Konjugate ausgeschieden. Östrogene Effekte einiger hydroxylierter PCB-Meta-

bolite werden damit erklärt, dass sie die Sulfatierung von Östradiol hemmen und so die Bioverfügbarkeit im Organismus erhöhen (Kester et al. 2000). Eine weitere Möglichkeit der sekundären Beeinflussung des hormonellen Systems besteht über die Nahrung. So wurde durch fettreiche, faserarme Ernährung eine verstärkte Rückresorption von Östrogenen aus dem Darm beobachtet (Adlercreutz et al. 1987).

Exposition des Menschen gegenüber östrogenartigen Substanzen

Die Hauptexpositionsquelle des Menschen gegenüber exogenen östrogenartigen Substanzen ist die Nahrung, ferner das Trinkwasser, sofern man vom therapeutischen Einsatz von Östrogenen in der Medizin absieht. Sehr lipophile Xenobiotika, wie z. B. PCB, DDE und Dioxine, reichern sich bevorzugt in der Nahrungskette an.

Über das Trinkwasser können hydrophile Substanzen, z. B. die als Detergenzien eingesetzten Alkylphenole, aufgenommen werden. Vor mehr als zehn Jahren konnten in bestimmten Oberflächengewässern noch Konzentrationen von bis zu 2 µg/l an Alkylphenolen nachgewiesen werden (Ahel & Giger 1985). Heute ist diese Kontamination des Wassers mit Alkylphenolen u. a. durch eine Selbstbeschränkung der europäischen Industrie stark zurückgegangen (Tyler et al. 1998; Kalbfus 1998).

Ein zentraler Aspekt bei der toxikologischen Bewertung von Östrogen-mimetischen Chemikalien ist deren Toxikokinetik beim Menschen.

Wie aus **Abb. 1** ersichtlich, haben viele der Verbindungen phenolische Gruppen, die im Körper glukuronidiert bzw. sulfatiert werden. Die entstehenden Konjugate werden dann eliminiert. Bei den zu erwartenden Expositionen ist nicht mit einer Sättigung des Phase-II-Metabolismus (siehe **Glossar**) zu rechnen. Daher ist bei solchen Stoffen die Gefahr einer Anreicherung im Organismus gering. Dies bestätigen auch

tierexperimentelle Daten nach mehrfacher Verabreichung von Bisphenol A, Daidzein, Genistein und *p-tert*-Octylphenol (Degen et al. 2002).

Lipophile Stoffe wie DDT und Kepon können sich dagegen im Fettgewebe anreichern und unter ungünstigen Bedingungen aus diesen Depots wieder freigesetzt werden. Für derartige Stoffe sind daher in Risikoabschätzungen die Blutspiegel (Daten zur inneren Belastung) viel relevanter als Angaben zur externen Exposition (Bolt & Degen 2002).

Keinesfalls sollte aber der analytische Nachweis solcher Stoffe bereits zu der Annahme führen, dass damit auch biologisch wirksame Konzentrationen vorliegen.

Phytoöstrogene aus der Nahrung

In Pflanzen natürlich vorkommende Östrogene werden verschiedenen Stoffklassen zugeordnet: Bekannte Beispiele sind Coumestrol (Coumestan), Daidzein und Genistein (Isoflavone), Apigenin und Naringenin (Flavone), Enterodiol und Enterolacton (Lignane), β -Sitosterol (Steroid) und einige Stilbenderivate. Zu den Phytoöstrogenen zählt im weiteren Sinne auch das Schimmelpilzprodukt Zearalenon (Resorcylsäurelaktone). Als wichtigste Phytoöstrogene für den Menschen gelten die Isoflavone Daidzein und Genistein. Die Hauptnahrungsquelle dafür sind Sojabohnen und daraus hergestellte Lebensmittel; übliche Isoflavongehalte liegen bei 2-4 mg pro g Trockengewicht (Reinli & Block 1996). Lignane finden sich in recht hoher Konzentration in Leinsamen (Mazur & Adlercreutz 1998). In der Nahrung liegen die Substanzen meist als Vorstufen, z .B. in glykosidischer Bindung vor.

Die Ernährung unterliegt einem zeitlichen Wandel, der einerseits durch die Wahl der Verbraucher (z. B. vegetarische Kost), andererseits durch Änderungen der Lebensmitteltechnologie beeinflusst wird. Soja-

produkte sind heute in wesentlichen Industrienationen weiter verbreitet als früher und spielen auch in der Kinder- und Säuglingsernährung (dort bei Kuhmilchallergien) eine Rolle. Bei Säuglingen, die Nahrung auf Sojabasis erhielten, sind mittlere Plasmaspiegel an Genistein plus Daidzein gemessen worden, die teilweise deutlich höher liegen als zirkulierende Isoflavonkonzentrationen bei Erwachsenen (**Tab. 4**) (Setchell et al. 1997, 1998).

Säuglinge, die Babynahrung auf Sojabasis erhalten, verzehren auf Körpergewichtsbasis mit 4,5 bis 8 mg/kg das 6-11fache der täglichen Isoflavon-Dosis (0,7 mg/kg), die bei erwachsenen Frauen eine Zyklusverlängerung bewirkte (Cassidy 1996; Setchell et al. 1997, 1998). Die bei Säuglingen ermittelten Plasmaspiegel (**Tab. 4**) sind erheblich höher als die endogenen Östrogenspiegel; daher kann trotz der geringeren Wirkstärke der Isoflavone nicht ausgeschlossen werden, dass sie dort biologisch wirksam werden. Andererseits werden Sojadiäten seit ca. 30 Jahren bei Säuglingen und Kleinkindern mit Kuhmilchallergien eingesetzt; die damit bestehende Erfahrung hat bislang keine nachteiligen Effekte auf die Entwicklung dieser Kinder gegeben. Genauere Untersuchungen hierzu stehen noch aus.

Die amerikanische Akademie für Kinderheilkunde (American Academy of Pediatrics 1998) hat kürzlich erneut auf die Begrenzung der Indikation für Säuglingsnahrung auf Sojabasis hingewiesen.

Die Exposition gegenüber Phytoöstrogenen hängt somit von den Ernährungsgewohnheiten ab und variiert daher deutlich in verschiedenen Ländern. Japaner verzehren beispielsweise 30-50mal mehr Sojaprodukte als die amerikanische oder westeuropäische Bevölkerung (Adlercreutz 1998); entsprechend variiert die geschätzte mittlere Aufnahme an Isoflavonen (**Tab. 4**). Bei einer entsprechenden Ernährungsweise können Phytoöstrogene im

Plasma in bis zu 100fach höherer Konzentration als endogene Östrogene vorliegen.

Tab. 4: Phytoöstrogene (Isoflavone):

Angaben zur Exposition und zu Plasmaspiegeln beim Menschen

- **geschätzte mittl. Aufnahme an Isoflavonen** (zitiert nach Cassidy 1996; Tham et al. 1998)

Großbritannien:	< 1 mg/Tag
USA:	1–3 mg/Tag
Asien:	50–100 mg/Tag

- **Ausscheidung von Equol im Harn** (zitiert nach Adlercreutz 1998)

in Japan bis zu 20-fach höher als in westl. Ländern

- **Plasmaspiegel** (Daidzein + Genistein) [ng/ml] (zititert nach Setchell et al. 1997, 1998)

erwachsene Japaner	40-240
Vegetarier	28-100
„omnivore“ Bewohner westl. Länder	3-4
Säuglinge bei Ernährung	
auf Sojabasis	980
mit Kuhmilch	5

Das Interesse an möglichen gesundheitsfördernden Effekten von Phytoöstrogenen findet Ausdruck in einer Vielzahl von Publikationen und Übersichtsartikeln (Adlercreutz 1998; Davis et al. 1999; Przyrembel 1998; Bingham et al. 1998). Aus diesen Untersuchungen ergeben sich deutliche Anhaltspunkte für das endokrine Wirkpotenzial von Nahrungs-Phytoöstrogenen. Der Verzehr von Soja-Isoflavonen scheint bei Frauen vor der Menopause vor allem zu anti-östrogenen, bei Frauen nach der Menopause eher zu östrogenen Effekten zu führen (Przyrembel 1998; Bingham et al. 1998).

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für klinische und experimentelle Pharmakologie und Toxikologie

Die Beratungskommission der Sektion Toxikologie der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) hat eine Stellungnahme zum Thema hormonaktiver Substanzen in der Umwelt publiziert (Deegen et al. 1999). Dort wird der aktuelle Kenntnisstand referiert und dargelegt, dass eine toxikologische Risikoabschätzung für Xenooestrogene folgende Aspekte berücksichtigen muss:

- Der Mensch ist neben östrogenwirksamen Stoffen anthropogenen Ursprungs vor allem gegen solche natürlicher Herkunft exponiert, nämlich gegen Phytoöstrogene.
- Schwache Agonisten können auch antagonistische Wirkungen entfalten.
- Endokrine Wirksamkeit ist nicht automatisch mit einem „adversen Effekt“ gleichzusetzen.
- Exogene Belastungen mit Umwelt-östrogenen sind vor allem vor dem Hintergrund endogener Hormonspiegel zu betrachten.

Ferner kam die DFG-Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln zu dem Schluss, dass pflanzliche Östrogene unter den in der Nahrung vorkommenden Stoffen mit hormonellem Potenzial die vorrangig wesentliche Rolle spielen, während synthetische Stoffe, die östrogene Eigenschaften besitzen, in viel geringeren Mengen aufgenommen werden (DFG 1998).

Risikoabschätzung

Das Altstoffprogramm der EU („Human and Environmental Risk Assessment of Existing Chemicals“) sieht für umweltrelevante Gefahrstoffe die Abschätzung eines toxikologischen Sicherheitsabstandes („Margin of Safety“, MOS) vor, welcher

angibt, wie weit die jeweils niedrigste tierexperimentell abgesicherte Dosis ohne nachteilige Wirkung („No-Observed-Adverse-Effect-Level“, NOAEL) von den Stoffmengen oder Konzentrationen entfernt ist, denen der Mensch tatsächlich ausgesetzt ist. Elemente, die in eine solche Bewertung eingehen, sind demgemäß experimentell-toxikologische Daten mit NOAEL-Ableitung sowie abgeleitete Expositionsszenarien. Letztere sind meist recht lückenhaft, so dass vereinfachende Annahmen („worst case“) gemacht werden müssen.

Im Falle endokrin wirksamer Stoffe ist dieses generelle Vorgehen mit großen Problemen behaftet, da die Wirkung der körpereigenen Hormone mit in Betracht zu ziehen ist und da ferner diese Wirkungen, gerade im Falle der weiblichen Sexualhormone, sehr von den Phasen des weiblichen Zyklus, der Reproduktion (Schwangerschaftsphasen) und dem Alter abhängen. Ein toxikologisch abgeleiteter MOS ist daher für solche Stoffe wenig aussagekräftig. Hier könnte sich ein Vorgehen als sinnvoller erweisen, das primär auf die natürliche Hintergrundbelastung durch potenziell endokrin wirksame Stoffe in der Nahrung abstellt (Bolt et al. 1998).

Es wurde in diesem Aufsatz die Vielfalt natürlicher Nahrungsmittelinhaltsstoffe dargelegt, die östrogene Wirkung besitzen. Für diese Stoffe recherchierte Daten lassen sich prinzipiell zu Expositionsszenarien zusammenfügen. Für umweltrelevante Chemikalien werden im Rahmen des Altstoffprogramms der EU (s. o.) Szenarien für Humanexpositionen erstellt. Die Exposition des Menschen gegenüber potenziell hormonwirksamen Industriechemikalien aus der Umwelt ließe sich mit derjenigen gegenüber hormonwirksamen natürlichen Inhaltsstoffen der Nahrung dann in eine sinnvolle Beziehung setzen, wenn die jeweilige Wirkpotenz mit berücksichtigt wird. Auf diese Weise lässt sich für endokrin wirksame Stoffe ein hygienischer Sicherheitsabstand definieren. Diese Denk-

richtung hat ein Forschungs-Verbundprojekt unter Beteiligung von Arbeitsgruppen in Dortmund, Köln, Kaiserslautern und Dresden verfolgt, welches vom Verband der chemischen Industrie (VCI) und vom Umweltbundesamt (UBA) gefördert wurde.

In einem ersten Projektteil (VCI) wurden vergleichende experimentelle Daten erhoben zur östrogenen Wirksamkeit der Industriechemikalie Nonylphenol (bzw. *p*-*tert*-Octylphenol) und des Phytoöstrogens Daidzein, und zwar sowohl in in-vitro-Modellen als auch in vivo (siehe **Tab. 5**). Zusätzlich wurde die Toxikokinetik der Stoffe vergleichend untersucht (Janning et al. 2000; Upmeier et al. 1999). Da Nonylphenol ein technisches Isomeregemisch darstellt, mit dem sich toxikokinetische Untersuchungen schwerlich durchführen lassen, wurde in einem ersten Ansatz als chemisch definierte Modellsubstanz *p*-*tert*-Octylphenol untersucht. Beide Substanzen werden im Nager rasch metabolisiert und ausgeschieden.

Im Rahmen des EU-Altstoffprogrammes wurde auf der Basis eines ersten Expositionsszenarios für Nonylphenol, regional differenziert, eine mittlere tägliche Aufnahme von 1,26 µg/kg Körpergewicht angegeben, wobei 70-98 % durch Verzehr von Fisch und 1-29 % durch Verzehr von Wurzelgemüse zustande kommen.

Die Senatskommission der DFG zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM) hat im Jahre 1998 festgestellt, dass Sojaprodukte die Hauptquelle hormonell aktiver Isoflavone (besonders Genistein und Daidzein) darstellen; für Erwachsene wurden Expositionsszenarien einer täglichen Aufnahme dieser Stoffe von 1 mg/kg Körpergewicht aufgezeigt (DFG 1998). Bei mit Sojamilch ernährten Kindern errechneten sich demgegenüber noch um ein Mehrfaches höhere Aufnahmemengen (Setchell et al. 1997, 1998).

Vergleicht man die östrogene Potenz von *p-tert-Octylphenol* und Daidzein (**Tab. 5**), so fallen deutliche Unterschiede zwischen *in vitro* erhaltenen Resultaten und der Situation *in vivo* auf, welche die europäische Ansicht bestätigen, dass quantitative Risikoabschätzungen nur auf der Basis von *in vivo* gewonnenen Daten erfolgen sollten.

Tab. 5: Verhältnisse relativer östrogenen Wirksamkeit zwischen *p-tert-Octylphenol* und Daidzein auf der Basis von Untersuchungen *in vitro* und *in vivo*

In vitro:

- Reporter-gen-Induktion an transfizierten Säugetier-Zelllinien: 1:1,03 (nach Eisenbrand et al. 2000)
- Induktion von Complement C3 an der RUCA-Zelllinie: 1:1,1 (nach Hopert et al. 1998; Strunck et al. 2000)
- Relative Bindung an den Östrogen-Rezeptor (ER α): 1:1,15 (nach Hopert et al. 1998; Strunck et al. 2000)

In vivo:

- Wirkung auf das Uterusgewicht bei ovariectomierten DA/Han-Ratten: 4(2):1 (nach Diel et al. 2000)
-

Setzt man in einem ersten Ansatz die östrogene Potenz von *p-tert-Octylphenol* mit der des Nonylphenol-Isomerengemisches gleich und legt die o. a. Expositionsszenarien und relativen Wirkungsstärken zugrunde, so ergäbe sich ein hygienebasierter Sicherheitsabstand für Nonylphenol, im Vergleich zur Nahrungsaufnahme des Phytoöstrogens Daidzein, von ca. 1:100 bzw. 1:250 (Bolt et al. 1998, 2001).

Tatsächlich sind die hierin enthaltenen Annahmen aber noch deutlich zu konservativ, da technisches Nonylphenol nur einen Teil der östrogenen Wirkung von *p-tert-Octylphenol* besitzt und da die tatsächliche umweltbedingte Exposition gegenüber No-

nylphenol heute deutlich niedriger liegt, als sie im Szenario der EU zugrunde gelegt wurde.

Für chlororganische Verbindungen, die im Organismus kumulieren können, z. B. DDT, ist das Bewertungskonzept weiterentwickelt worden, um der langen Verweilzeit solcher Stoffe im Organismus Rechnung zu tragen. Paradigmatisch wurden experimentell ermittelte östrogene Wirksamkeiten von *o,p'*-DDT und einem Phytoöstrogen nach längerer Behandlung in Bezug zu den Blutspiegeln der Versuchstiere gesetzt und dann real ermittelten Blutspiegeln beim Menschen gegenübergestellt. Ein so abgeleiteter HBMOS-Wert von 1:137 für heute in westlichen Ländern noch vorliegende DDT-Belastungen signalisiert einen hinreichenden Sicherheitsabstand (Bolt & Degen 2002). Unter ungünstigen Bedingungen (sehr hohe DDT-Expositionen) sind hormonelle Effekte aber nicht mehr auszuschließen.

Diese oben angeführten Beispiele zeigen, dass beim Auftreten endokriner Effekte eine Vielzahl von ursächlichen Möglichkeiten in Betracht zu ziehen ist. Hormonmimetische Substanzen, aber auch weitere diätetische Faktoren sind zu berücksichtigen. Vor diesem Hintergrund gilt es, Hypothesen über eine mögliche Rolle von Xenoöstrogenen im Zustandekommen gesundheitlicher Störungen kritisch zu prüfen.

Literatur

- Adlercreutz H (1998). Epidemiology of phytoestrogens. *Baillière's Clin Endocrinol Metabol* 12: 604-623.
- Adlercreutz H, Hockerstedt K, Bannwart C, Bloigu S, Hamalainen E, Fotsis T, Ollus A (1987). Effect of dietary components, including lignans and phytoestrogens, on enterohepatic circulation and liver metabolism of estrogens and on sex hormone binding globulin (SHBG). *J Steroid Biochem* 27: 1135-1144.
- Ahel M, Giger W (1985). Determination of alkylphenols and alkylphenol mono- and diethoxylates in environmental samples by high-performance liquid chromatography. *Anal Chem* 57: 1577-1583.
- American Academy of Pediatrics. (1998) Committee on Nutrition: Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics* 101: 148-153.
- Bahadur G, Ling KLE, Katz M (1996). Statistical modelling reveals demography and time are the main contributing factors in global sperm count changes between 1938 and 1996. *Hum Reprod* 11: 2635-2639.
- Bingham SA, Atkinson C, Liggins J, Bluck L, Coward A (1998). Phyto-oestrogens: where are we now? *Brit J Nutr* 79: 393-406.
- Bolt HM, Degen GH (2002). Comparative assessment of endocrine modulators with oestrogenic activity. II. Persistent organochlorine pollutants. *Arch Toxicol* (im Druck).
- Bolt HM, Schuhmacher US, Degen GH (1998). Special aspects of endocrine modulators in human and environmental risk assessment of existing chemicals. *EUROTOX Newsletter* 21 (3): 72-75.
- Bolt HM, Janning P, Michna H, Degen GH (2001). Comparative assessment of endocrine modulators with oestrogenic activity. I. Definition of a hygiene-based margin of safety (HBMOS) for xenoestrogens against the background of European developments. *Arch Toxicol* 74: 649-662.
- Brake A, Krause W (1992). Decreasing quality of semen. *Brit Med J* 305 (6867): 1498.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Brit Med J* 305: 609-613.
- Cassidy A (1996). Physiological effects of phyto-estrogens in relation to cancer and other human health risks. *Proc Nutr Soc* 55: 399-417.
- Colborn T, vom Saal FS, Soto AM (1993). Developmental effects of endocrine disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 101: 378-384.
- Colburn T, Dumanoski D, Myers JP (1996). Die bedrohte Zukunft. Gefährden wir unsere Fruchtbarkeit und Überlebensfähigkeit? München: Droemer Knaur.
- Davis SR, Dalais FS, Simpson ER, Murkies AL (1999). Phytoestrogens in health and disease. *Rec Prog Horm Res* 54: 185-211.
- Degen GH, Foth H, Kahl R, Kappus H, Neumann HG, Oesch F, Schulte-Hermann R (1999). Hormonell aktive Substanzen in der Umwelt: Xenoestrogene. Stellungnahme der Beratungskommission der Sektion Toxikologie der DGPT. *DGPT-Forum* Nr. 24: 30-36 und *Umweltmed Forsch Prax* 4: 367-374.
- Degen GH, Janning P, Wittsiepe J, Upmeyer A, Bolt HM (2002). Integration of mechanistic data in the toxicological evaluation of endocrine modulators. *Toxicol Lett* 127: 225-237.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1998). Hormonally active agents in food. Symposium. (Hrsg. Eisenbrand G et al./Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln). Weinheim: Wiley-VCH.
- Diel P, Schulz T, Smolnikar K, Strunck E, Vollmer G, Michna H (2000). Ability of xeno- and phytoestrogens to modulate expression of estrogen-sensitive genes in rat uterus: estrogenicity profiles and uterotrophic activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 73: 1-10.
- Eisenbrand G, Mußler B, Degen GH (2000). Kombinationswirkungen hormonartig wir-

- kender Chemikalien. In: Bolt HM, Griefahn B, Heuer H, Laurig W (Hrsg.): Arbeitsphysiologie heute, Bd. 2 (pp 27-39). Dortmund: IfADo.
- Hopert AC, Beyer A, Frank K, Strunck E, Wünsche W, Vollmer G (1998). Characterization of estrogenicity of phytoestrogens in an endometrial-derived experimental model. *Environ Health Perspect* 106: 581-586.
- Janning P, Schuhmacher US, Upmeier A, Diel P, Michna H, Degen GH, Bolt HM (2000). Toxicokinetics of the phytoestrogen daidzein in female DA/Han rats after single i.v. and oral administration. *Arch Toxicol* 74: 421-430.
- Kalbfus W (1998). Hormonaktive Substanzen in (bayerischen) Gewässern - Herkunft und Gefährdungspotential. In: GSF-Bericht 16/98, pp. 25-30.
- Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM (1995). Persistent DDT metabolite *p,p'*-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 375: 581-585.
- Kester MH, Bulduk S, Tibboel D, Meinel W, Glatt H, Falany CN, Coughtrie MW, Bergman A, Safe SH, Kuiper GG, Schuur AG, Brouwer A, Visser TJ (2000). Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated PCB metabolites: a novel pathway explaining the estrogenic activity of PCBs. *Endocrinology* 141: 1897-1900.
- Kuiper GGJM, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology* 139: 4252-4263.
- Markiewicz L, Garey J, Adlercreutz H, Gurskide E (1993). In vitro bioassays of nonsteroidal phytoestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 45: 399-405.
- Mazur W, Adlercreutz H (1998). Naturally occurring oestrogens in food. *Pure Appl Chem* 70: 1759-1776.
- Miksicek RJ (1994). Interaction of naturally occurring nonsteroidal estrogens with expressed recombinant human estrogen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 49: 153-160.
- Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, Enmark E, Petterson K, Warner M, Gustafsson JA (2001). Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 81: 1535-1565.
- Przyrembel H (1998). Natürliche Pflanzeninhaltsstoffe mit Wirkung auf das Hormonsystem. *Bundesgesundheitsblatt* 41: 355-340.
- Ramamoorthy K, Gupta MS, Sun G, McDougal A, Safe S (1999). 3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl exhibits antiestrogenic and antitumorigenic activity in the rodent uterus and mammary cells and in human breast cancer cells. *Carcinogenesis* 20: 115-123.
- Reinli K, Block G (1996). Phytoestrogen content of foods - a compendium of literature values. *Nutr Cancer* 26: 123-148.
- Safe S (2001). Molecular biology of the Ah receptor and its role in carcinogenesis. *Toxicol Lett* 120: 1-7.
- Safe S, Wang F, Porter W, Duan R, McDougal A (1998). Ah receptor agonists as endocrine disruptors: antiestrogenic activity and mechanisms. *Toxicol Lett* 102/103: 343-347.
- Setchell KD, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE (1997). Exposure of infants to phytoestrogens from soy-based infant formula. *Lancet* 350 (9070): 23-27.
- Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE (1998). Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. *Am J Clin Nutr* 68 (Suppl): 1453S-1461S.
- Sharpe RM (1993). Declining sperm counts in men - is there an endocrine cause? *J Endocrinol* 136: 357-360.
- Sharpe RM, Skakkebaek NE (1993). Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 341: 1392-1395.
- Strunck E, Stemmann N, Hopert AC, Wünsche W, Frank K, Vollmer G (2000). Relative binding affinity does not predict biological response to xenoestrogens in rat endometrial adenocarcinoma cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 74: 73-81.

Tham DM, Gardner CD, Haskell WL (1998). Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2223-2235.

Tulchinsky D (1973). Placental secretion of unconjugated estrone, estradiol and estriol into the maternal and the fetal circulation. *J Clin Endocrinol Metab* 36:1079-1087.

Tyler CR, Jobling S, Sumpter JP (1998). Endocrine disruption in wildlife: a critical review of the evidence. *Crit Rev Toxicol* 28: 319-361.

Upmeier A, Degen GH, Schuhmacher US, Certa H, Bolt HM (1999). Toxicokinetics of p-tert-octylphenol in female DA/Han rats after single i.v. and oral administration. *Arch Toxicol* 73: 217-222.

Glossar

Androgene

Als Androgene werden die männlichen Sexualhormone bezeichnet. Für den Mann ist das hauptsächliche Androgen das Testosteron, welches von den Leydig-Zellen des Hodens sezerniert wird. Im Zielorgan wird Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron (5α -DHT) umgewandelt, das an entsprechende Rezeptoren bindet. Androgene werden auch durch die Nebennierenrinde sezerniert; dieses stellt die wichtigste Androgenquelle für die Frau dar.

Antiandrogene

Antiandrogene sind Stoffe, die die Wirkungen von Androgenen antagonisieren. Sie finden Anwendung als pharmakologisches Wirkprinzip; bekanntester Wirkstoff ist das Cyproteronacetat.

Antiöstrogene

Antiöstrogene antagonisieren die Wirkungen östrogenen Hormone. Als pharmakologisches Prinzip sind sie in der Behandlung des Brustkrebses wichtig. Bekanntester Wirkstoff ist das Tamoxifen.

Feminisierung

Teilweise oder vollständige Ausprägung eines weiblichen Phänotyps bei männlichen Individuen.

Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

Das FSH ist ein im Vorderlappen der Hirnanhangdrüse (Hypophyse) gebildetes Glykoprotein, welches das Wachstum der Follikel des Ovars und die Östrogensekretion anregt und für die Spermatogenese im Hoden notwendig ist.

Hormonmimetischer Effekt

Fremdstoffe (Xenobiotica, s. u.) können hormonartige Wirkungen auf den Gesamtorganismus und spezielle Erfolgsorgane haben; meist liegen Interaktionen mit spezifischen Hormonrezeptoren zugrunde.

Metaanalyse

In der Epidemiologie fasst eine Metaanalyse die Ergebnisse mehrerer epidemiologischer Studien rechnerisch zusammen. Ein wichtiger Diskussionspunkt sind dabei stets die spezifischen Rahmenbedingungen der erfassten Einzelstudien und die Frage, wie sich diese in den Gesamtkontext einpassen.

Östrogene

Östrogene und Gestagene sind weibliche Geschlechtshormone mit Steroidstruktur; beide steuern die Vorgänge der Reproduktion bei der Frau. Im Zyklus bewirken Östrogene die Proliferation der Gebärmutter-Schleimhaut (Endometrium), Gestagene deren sekretorische Umwandlung. Östrogene stimulieren u. a. das Wachstum von Gebärmutter (experimentell ausgenutzt im „uterotrophic assay“) und der Brustdrüse (Drüsengänge). Vom Ovar sezerniert wird Estradiol, das über die 17β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase mit Estron im Gleichgewicht steht; das weniger wirksame Estriol (16α -Hydroxy-estradiol) ist ein wesentliches Abbauprodukt, das im Urin (in konjugierter Form) erscheint.

Phytoöstrogene

Natürlich in Pflanzen vorkommende Stoffe mit östrogenen Wirkung. Es gibt eine Vielzahl von Substanzen, die verschiedenen Stoffklassen zugeordnet werden (s. Text).

Sertoli-Zellen

Zellpopulation in den Hodenkanälchen, die der Basalmembran breitbasig aufsitzen und als Stützzellen des Samenepithels angesehen werden, die der Ernährung der reifenden Spermatozoen dienen.

Testosteron

Hauptsächliches Androgen (s. d.) des Mannes, welches von den Leydigischen Zwischenzellen des Hodens produziert und sezerniert wird.

Xenobiotica

Auf den Organismus einwirkende Fremdstoffe, die nicht in den Intermediärstoffwechsel eingehen und daher keine Bedeutung als Energielieferanten oder Spurenstoffe haben, werden in der Toxikologie als Xenobiotica bezeichnet. Xenobiotica müssen über geeignete Wege, ggf. nach Metabolisierung aus dem Organismus entfernt werden.

Xenoöstrogene

Xenobiotica (s. o.) mit östrogenen Wirkung werden in den letzten Jahren auch als Xenoöstrogene bezeichnet.

Zellproliferation

Vermehrung von Zellen durch Zellteilungen in einem Organ. In hormonabhängigen Zielorganen wird die Zellproliferation meist hormonell gesteuert.

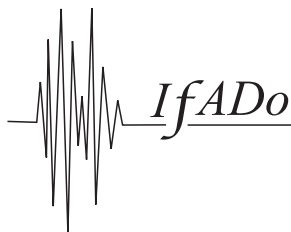
Arbeitsphysiologie *heute*

Bd. 4 (2002)

Themenband „Toxikologie“

Herausgegeben von

H.M. Bolt
B. Griefahn
H. Heuer



Dortmund

ISBN 3-9808342-0-4

Alle Rechte vorbehalten.

© 2002 *IfADo*

Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund
Ardeystr. 67, D-44139 Dortmund
Tel.: 0231/1084-0
Fax: 0231/1084-308
<http://www.ifado.de>

Druck: Koffler-Druck, Dortmund

Printed in Germany

Vorwort

Der Jahresband 2002 von *Arbeitsphysiologie heute* soll einen aktuellen Einblick über Forschungsarbeiten der toxikologischen Projektbereiche des *IfADo* mit ihren Bezügen zu Grundlagen und Anwendungen dokumentieren.

In Bezug auf die Forschungsplanung des *IfADo* wurde mehrfach darauf verwiesen, dass ein Paradigmenwechsel in der Zielrichtung der angewandten Toxikologie zu beobachten ist. Während bislang die Erkennung und Prophylaxe manifester Berufserkrankungen durch chemische Stoffe im Zentrum des Interesses standen, gehen sich abzeichnende Entwicklungen in die sehr viel generellere Richtung einer für Menschen umweltverträglichen Chemie. So entfalten sich unter dem Stichwort '*Green Chemistry*' in den USA an Universitäten, Forschungsinstituten und Industrieunternehmen neue Aktivitäten, die die Entwicklung verträglicher Chemikalien, aber auch die Entwicklung neuer verträglicher chemischer Prozesse zum Inhalt haben. In diesen Kontext einzuordnen ist auch die Gesamtproblematik der so genannten „Ersatzstoffe“. '*Green Chemistry*' wird dabei als wichtiger Beitrag zur zukünftigen Sicherung eines Innovationsvorsprunges der deutschen und europäischen chemischen Industrie angesehen.

Die europäische Kommission hat in diesem Zusammenhang im Februar 2001 ein Weißbuch „Strategie für eine zukünftige Chemiewirtschaft“ vorgelegt, welches derzeit in weiten Bereichen von Wissenschaft, Behörden und Industrie sowie im sozialpolitischen Raum diskutiert wird.

Das Weißbuch der EU enthält unter anderem dezidierte Aussagen zum längerfristigen Forschungsbedarf, der insbesondere in Richtung der Entwicklung neuer toxikologischer Methoden und Verfahren zur Risikobeurteilung zielt. Besonders wird dabei auch auf die Notwendigkeit der Beurteilung von potenziell schädlichen Wirkungen von Chemikalien auf das Hormonsystem von Mensch und Tier abgehoben. Forschungen über Chemikalien mit endokriner Wirkung sollten auch die Wirkung niedriger Dosen langfristiger Expositionen und Exposition gegenüber Chemikaliengemischen sowie die Auswirkungen der hormonellen Veränderungen auf die Krebsentstehung beinhalten.

Auf den damit angesprochenen Feldern hat das *IfADo* in den letzten Jahren seine Grundkompetenzen erheblich verstärkt. Eine Neuorientierung der toxikologischen Forschung am *IfADo* trägt daher den Erfordernissen auf europäischer Ebene mit Vorrang Rechnung; der Diskurs über ihre mittel- und langfristige Entwicklung wurde auf einer öffentlichen Vortragsveranstaltung anlässlich der Jahressitzung des Kuratoriums des *IfADo* am 26.03.2001 eröffnet und im Oktober 2001 mit dem wissenschaftlichen Beirat fortgesetzt. In einem abschließenden moderierten Workshop am 07.11.2001 wurden die bislang erarbeiteten Einzelelemente zu einem Gesamtkonzept zusammengefügt. Dieses ist in der nachfolgenden **Abb. 1** dargestellt.

Das toxikologische Aufgabenfeld umfasst die Bewertung des Expositionsumfeldes des Menschen, der Wirkungsseite und des sich für den Menschen ergebenden Risikos auf einem Felde, das biochemische, morphologische, physiologische und Verhaltensveränderungen in einer ganzheitlichen Weise einschließt.

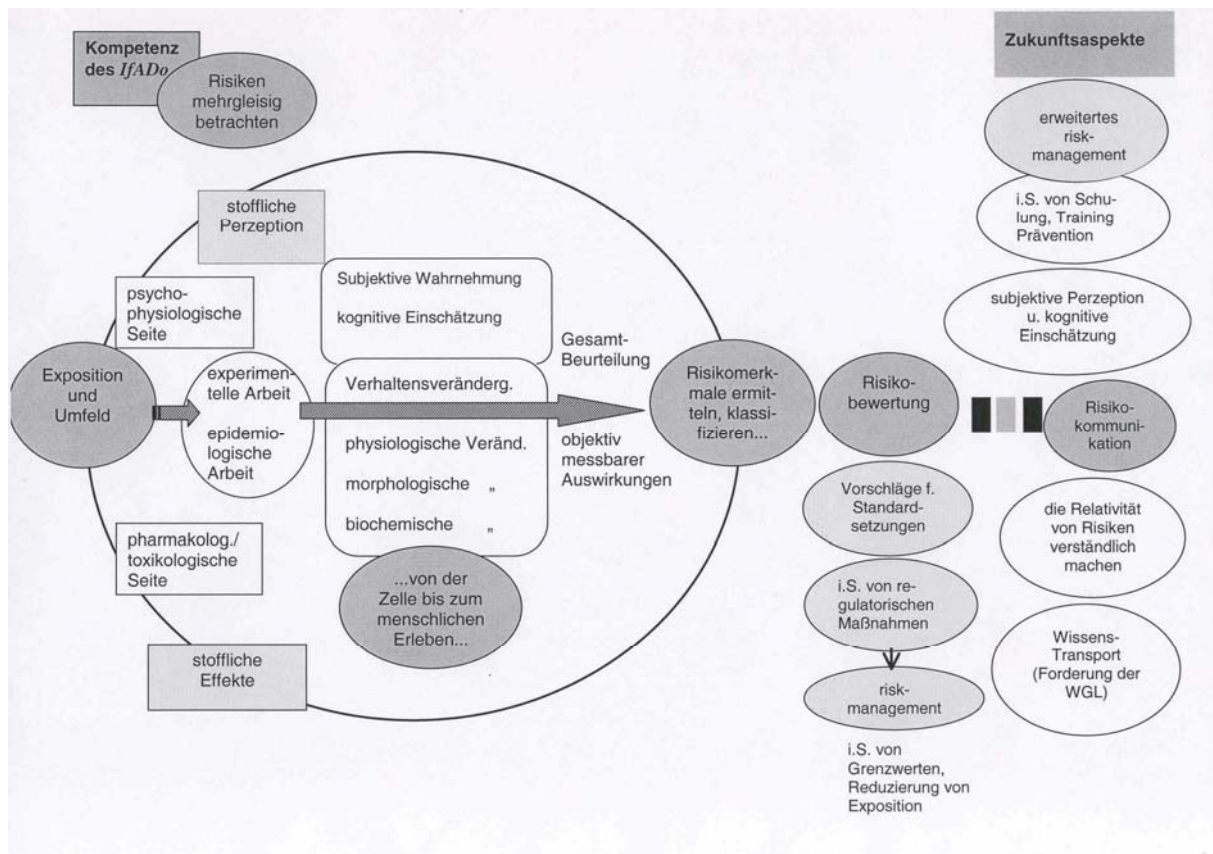


Abb. 1: Gesamtkonzept toxikologischer Forschung am *IfADo* (schematisch)

Die Ansätze zur Risikobewertung gehen in behördliche Umsetzungen des Risikomanagements - wie Vorschläge für Standardsitzungen und von Grenzwerten – ein. Die Mitarbeit von Wissenschaftlern des *IfADo* in Kommissionen auf nationaler und supranationaler Ebene, in deren Aufgabenbereich die Bewertung toxikologischer Stoffeigenschaften im Hinblick auf regulatorische Belange fällt, stellt daher einen sehr wesentlichen und direkten Umsetzungsweg für toxikologische Arbeitsergebnisse des Instituts dar.

Unter diesem Aspekt sind Wissenschaftler des *IfADo* in folgenden Gremien tätig (Stand: 01.04.2002):

- *Scientific Committee on Occupational Exposure Limits* bei der Generaldirektion V der EU in Luxemburg (1 Mitglied),
- *Interministerielle Kommission zur Neuordnung der Verfahren und Strukturen der Risikobewertung und Standardsetzung im gesundheitlichen Umweltschutz der Bundesrepublik Deutschland*, die im Jahre 2001 vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit sowie vom Bundesgesundheitsministerium gemeinsam eingesetzt wurde (1 Mitglied),
- *Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe* (3 Mitglieder) mit den Arbeitsgruppen „Aufstellung von MAK-Werten“, „Grenzwerte in biologischem Material“, „Analytische Chemie“ und mit unterschiedlich wechselnden ad-hoc-Arbeitsgruppen,

- *Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS)* beim Bundesminister für Arbeit und Sozialordnung (1 Mitglied) mit dem zuarbeitenden „*Beraterkreis Toxikologie*“ (2 Mitglieder).

Schon in der Vergangenheit hat die Mitarbeit von Wissenschaftlern des *IfADo* in Gremien, die der Regulation zuarbeiten, die Forschungstätigkeit des Instituts stark beeinflusst und beflügelt. Die Auswahl der Beiträge des nun vorgelegten Jahresbandes 2002 von ***Arbeitsphysiologie heute*** soll zeigen, dass hiermit auch in Zukunft neue Akzente gesetzt werden.

Dortmund, im April 2002

Die Institutsleitung des *IfADo*