

# Genetische Unterschiede im Stoffwechsel krebserzeugender Chemikalien:

## Genotypisierung und Phänotypisierung am Beispiel der NAT2

von

Klaus Golka und Meinolf Blaszkewicz

### Zusammenfassung

N-Acetyltransferasen (NATs) sind polymorphe Enzyme, die verschiedene toxikologisch relevante Stoffe im menschlichen Organismus verstoffwechseln. Es gibt Individuen, die aufgrund der genetisch angelegten hohen Kapazität dieses Enzyms bestimmte Stoffe schneller verstoffwechseln („schnelle Acetylierer“) als andere Individuen („langsame Acetylierer“). Die NAT2 ist in der Klinik bei der Gabe entsprechender Arzneistoffe am Arbeitsplatz bei der Exposition gegen aromatische Amine von Bedeutung. Am Beispiel der NAT2 und des Koffeins wird die Bestimmung des Phänotyps und seine Korrelation mit dem aus der DNA bestimmten Genotyp veranschaulicht. Seit einiger Zeit ist auch bekannt, dass bestimmte Phäno-/Genotypen der NAT2 mit einem vermehrten Auftreten bestimmter Erkrankungen korreliert sind. Am Beispiel des Harnblasenkarzinoms sowie anderer Erkrankungen werden mit der Phäno-/Genotypisierung erzielte Erkenntnisse vorgestellt.

### Einleitung

N-Acetyltransferasen sind fremdstoffmetabolisierende Enzyme der Phase 2. Gegenwärtig sind 2 N-Acetyltransferasen (NAT) nachgewiesen, die sich sowohl in der Substratspezifität als auch in der Ausprägung in den verschiedenen Geweben unterscheiden.

NAT1 ist im Cytosol lokalisiert und u. a. in Leber, Darm, Lunge, Niere und Leukozyten nachweisbar. Sie wurde bis vor einigen Jahren als monomorph angesehen. Ein typisches Substrat ist p-Aminobenzoesäure (PABA). Weitere Substrate sind p-Aminosalizylsäure (PAS), Anisidin und Sulfanilamid.

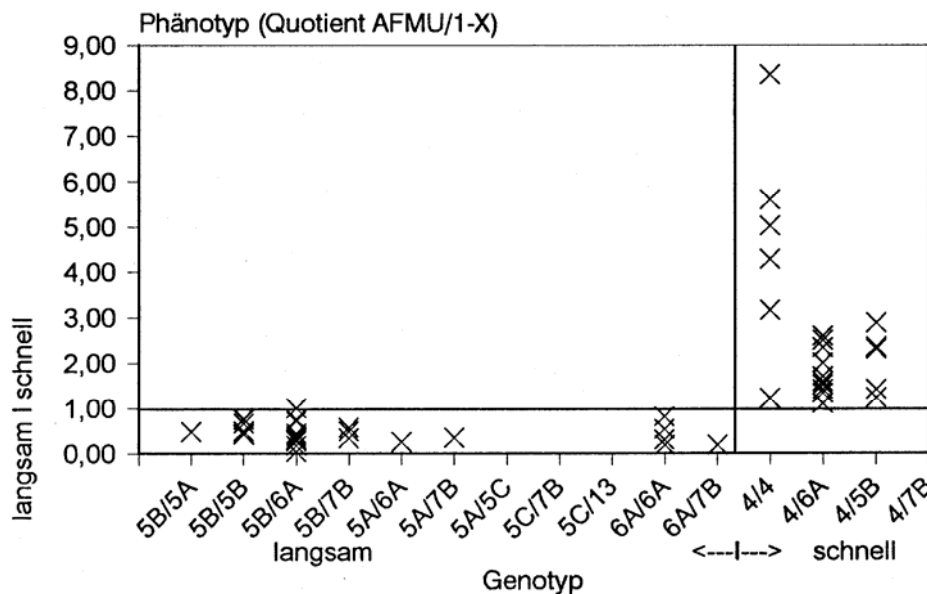
Von größerer toxikologischer und klinischer Relevanz und besser erforscht ist die NAT2 (Übersichten bei Evans 1989; Thier et al. 1999; Autrup 2000; Golka et al. 2002). Typische Substrate sind u. a. das Antituberkulotikum Isoniazid (INH), verschiedene Sulfonamide, der Aromatasehemmer Aminoglutethimid, das gegen Lepra wirksame Dapson, das bei entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzte Salazosulfapyridin, das Bluthochdruckmedikament Hydralazin, das Antiarrhythmikum Procainamid, Koffein sowie aromatische Amine. NAT2 ist ebenfalls im Cytosol lokalisiert und u. a. in Leberzellen, nicht jedoch in Leukozyten vorhanden.

Die Halbwertszeit des Antituberkulotikums Isoniazid im Serum beträgt bei „schnellen“ Acetylierern 1,5 Stunden, bei „langsamen“ Acetylierern 3 Stunden. Bei „langsamen“ Acetylierern, die mit Isoniazid behandelt wurden, wurde ein vermehrtes Auftreten einer peripheren Polyneuropathie beschrieben. Bei Hydralazin-Gabe fanden sich bei „langsamen“ Acetylierern vermehrt antinukleäre Antikörper. Eine Therapiebeeinflussung durch den Acetyliererstatus ist vor allem dann zu erwarten, wenn der Serumspiegel des Arzneistoffes für die Wirkung verantwortlich ist, wie z. B. bei Hydralazin. Nachdem erkannt worden war, dass Sulfonamide ebenfalls acetyliert werden, wurde vor allem Sulfamethazin (in Deutschland nicht als Arzneimittel erhältlich) sowie Dapson, ein gegen Lepra wirksamer Arzneistoff, eingesetzt. Arzneistoffe sind jedoch aus ethischen Erwägungen in Studien zur Phänotypisierung nicht unproblematisch.

Das für Studien am besten geeignete Substrat für die Bestimmung des Acetyliererphänotyps ist Koffein. Diese Methode wurde zunächst von Grant et al. (1983) etabliert. Der entscheidende Vorteil dieser Methode für Feldstudien besteht darin, dass für eine Phänotypisierung das Trinken von 2 Tassen Bohnenkaffee sowie das Gewinnen einer Harnprobe nach ca. 2 Stunden, die auf pH 3,5 eingestellt wird und die dann bei -18 °C gelagert werden kann, für die Analytik ausreichend ist. Dennoch konnte sich diese elegante Methode zunächst nicht in der Praxis durchsetzen, da bis vor kurzem nur der nicht acetylierte Koffeinmetabolit 1-Methylxanthin (1X), nicht jedoch der ebenfalls als Referenzstandard benötigte acetylierte Koffeinmetabolit 5-Acetylamin-6-formylamino-3-methyluracil (AFMU) kommerziell verfügbar war und seine Synthese (Röhrkasten et al. 1997), selbst wenn man auf Vorstufen in einem entsprechend ausgerüsteten Labor zurückgreifen kann, sehr aufwendig ist. Zum anderen kann die Ausschussgrenze, die zwischen langsamen und schnellen Acetylierern trennt und die mit dem Quotienten AFMU/1X definiert wird, nicht von einem Labor zum anderen Labor übertragen werden, da er, offensichtlich bedingt durch chromatographische Randbedingungen, in einem Bereich von ca. 0,5-1,0 variiert. Diese Unterschiede von Labor zu Labor bleiben auch dann bestehen, wenn Referenzsubstanz gleichen Ursprungs ver-

wendet wird. Die Trennung der beiden aus dem Harn extrahierten Metabolite mittels HPLC ist mit einer Analysezeit von ca. 60 Minuten pro Probe zeitaufwendig und methodisch anspruchsvoll (**Abb. 1**).

Nach Einführung der Polymerase-Kettenreaktion ergab sich die Möglichkeit, auch den Genotyp hinsichtlich der N-Acetyltransferase 2 zu bestimmen. Bislang fanden sich 14 Allele, die beim Menschen für einen „langsamen“ Acetylierer kodieren (Wormhoudt et al. 1999). Das „schnelle“ Allel ist über ein „langsame“ Allel dominant. Die Korrelation zwischen Acetylierer-Phänotyp und Acetylierer-Genotyp beträgt mehr als 90 %. Bei Betrachtung der bei einer bestimmten Allelkonstellation bestimmten Quotienten des molaren Verhältnisses der im Harn ausgeschiedenen Koffeinmetaboliten 1X und AFMU fällt auf, dass bei den einzelnen Allelen jeweils eine erhebliche Streuung vorliegt. Dies weist darauf hin, dass auch andere Faktoren die Verstoffwechslung der beiden Metaboliten beeinflussen können. Dies steht in Einklang mit neueren Forschungsergebnissen verschiedener Arbeitsgruppen, die zeigen konnten, dass z. B. bei der Verstoffwechslung von Benzidin auch andere Enzyme, wie z. B. die Prostaglandinsynthase H (Degen et al. 1998) sowie, entgegen bisheriger Annahmen, wohl auch die NAT1 beteiligt sind (Zenser et al. 1996).



**Abb. 1:** Bestimmung des Acetyliererphänotyps und des Acetylierer-genotyps bei Patienten mit Harnblasentumoren (bei 18 Patienten wurde der Acetyliererphänotyp nach 2 und nach 4 Stunden bestimmt).

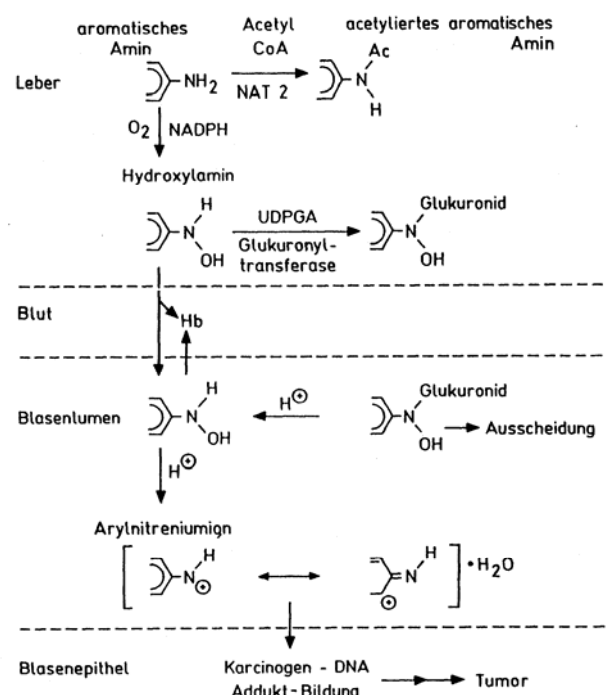
Die Verteilung der beiden Acetylierertypen weist deutliche ethnische Unterschiede auf. 5 % der Eskimos, 15 bis 22 % der Chinesen, 83 % der Ägypter und 90 % der Marokkaner sind „langsame“ Acetylierer. In Mitteleuropa sind ca. 50 bis 65 % der Normalbevölkerung „langsame“ Acetylierer.

1979 beobachteten erstmals Lower et al., dass Harnblasentumorpatienten einen höheren Anteil an „langsamen“ Acetylierern aufweisen als die Normalbevölkerung. Später konnte von Cartwright et al. (1982) gezeigt werden, dass der Anteil der „langsamen“ Acetylierer unter denjenigen Harnblasentumorpatienten besonders hoch war, die beruflich gegen aromatische Amine exponiert waren. So waren 22 der 23 von Cartwright untersuchten ehemals beruflich in einer Farbstofffabrik gegen aromatische Amine (insbesondere Benzidin) exponierten Harnblasentumorpatienten „langsame“ Acetylierer. 1991 wurde von Lewalter und Miksche berichtet, dass 92 der 331 in einer 1969 geschlossenen Benzindinanlage tätig gewesen Personen an einem Harnblasentumor erkrankt waren. Der Anteil der „langsamen“ Acetylierer unter den an einem Harnblasentumor erkrankten Beschäftigten betrug 81,5 %. Der Anteil der „langsamen“ Acetylierer an den 331 jemals in der Benzindinanlage beschäftigten Mitarbeitern betrug 48 % (Übersicht: Golka et al. 2002).

Die Grundzüge der Metabolisierung von aromatischen Aminen sind in **Abb. 2** dargestellt. „Langsame“ Acetylierer acetylieren pro Zeiteinheit weniger Fremdstoff (z. B. aromatische Amine) als „schnelle“ Acetylierer. Daher werden bei „langsamen“ Acetylierern alternativ oxidative Stoffwechselwege vermehrt beschritten. Endprodukt des oxidativen Stoffwechsels von aromatischen Aminen sind Arylnitreniumionen, die sehr reaktiv sind und mit der DNA von Harnblasenurothelzellen reagieren.

In älteren Studien wiesen Harnblasentumorpatienten einen höheren Anteil an „langsamen“ Acetylierern auf als die Kontrollen (**Abb. 3**). Mitte der 90er Jahre konnte erst-

mals an zwei großen Kollektiven in Deutschland gezeigt werden, dass der Anteil der „langsamen“ Acetylierer unter den Harnblasentumorpatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht mehr signifikant erhöht ist (Golka et al. 1996). Als Ursache hierfür wird die Einstellung der Produktion krebserzeugender aromatischer Amine wie z. B. Benzidin (1971) in Deutschland und die damit verbundene Reduzierung der Hintergrundbelastung in der Allgemeinbevölkerung durch entsprechend gefärbte Konsumgegenstände diskutiert. Dieser Annahme liegt die arbeitsmedizinische Erfahrung zugrunde, dass durch aromatische Amine ausgelöste urotheliale Harnblasentumoren sehr lange Latenzzeiten aufweisen können (im Einzelfall bis zu 40 Jahren und länger!).



**Abb. 2:** Aromatische Amine: Stoffwechselwege und angenommener Mechanismus der Karzinogenese urothelialer Tumoren (modifiziert nach Lang & Kadlubar 1991)

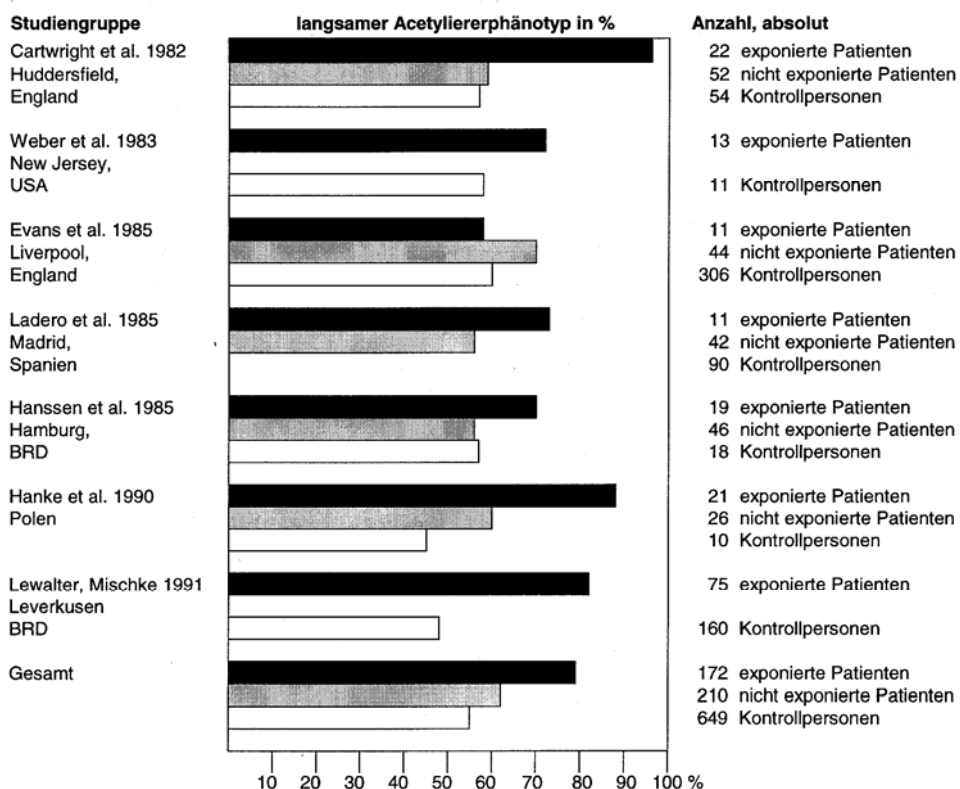
Der „langsame“ Acetylierer ist, bei beruflicher Exposition gegen aromatische Amine, mittlerweile als Prädispositionsfaktor für Harnblasentumoren anerkannt. Allerdings ist bislang unklar, ob zwischen einzelnen aromatischen Aminen (z. B. einkernige, mehrkernige) Unterschiede bezüglich der

Prädisposition für einen Harnblasentumor durch den Acetyliererstatus bestehen.

Der bedeutendste Risikofaktor für Harnblasentumoren ist das Rauchen. Da verschiedene aromatische Amine auch im Zigarettenrauch enthalten sind, wäre zu erwarten, dass bei an einem Harnblasentumor erkrankten Rauchern der Status des „langsamen“ Acetylierers überwiegt. Eine Überrepräsentation des langsamen Acetyliererstatus wird jedoch nicht in allen Studien beobachtet.

Man kann in Personengruppen, für die ein erhöhtes Harnblasentumorrisiko bekannt ist, untersuchen, ob Verschiebungen in Richtung „langsamer“ Acetylierer zu beobachten sind. Eine solche Verschiebung würde für eine Auslösung des Harnblasentumors durch aromatische Amine sprechen.

Bei an einem Harnblasentumor erkrankten Malern fand sich eine deutliche Zunahme der „langsamen“ Acetylierer. 14 von 16 untersuchten Malern mit einem Harnblasentumor waren „langsame“ Acetylierer (Golka et al. 1997a). Dies stützt die These, dass Harnblasentumoren bei Malern, die in früheren Jahren (bis ca. 1960) gegen Azofarbstoffe exponiert waren, durch aromatische Amine ausgelöst wurden. Es ist belegt, dass aus bioverfügbaren (löslichen) Azofarbstoffen auf Benzidinbasis im menschlichen Körper das ursprünglich als Kupplungskomponente bei der Produktion verwendete Benzidin freigesetzt werden kann. Das freigesetzte krebserzeugende aromatische Amin wird als ursächlich für das erhöhte Harnblasentumorrisiko der Berufsgruppe der Maler und Lackierer angesehen.



**Abb. 3:** Prozentuale und absolute Häufigkeit des langsamen Acetyliererphänotyps bei Patienten mit urothelialen Tumoren und erwiesener beruflicher Exposition gegen aromatische Amine (■) sowie Patienten mit urothelialen Tumoren ohne bekannte berufliche Exposition (■) und Gesunden (□) (aus Schöps et al. 1997). Bei der Studie von Lewalter & Miksche (1991) entspricht das Kontrollkollektiv dem Gesamtkollektiv von Arbeitern in einer Benzidinsyntheseanlage, die zwischen 1951 und 1967 dort eingesetzt waren.

Bei der Untersuchung von Bergleuten, einer weiteren Berufsgruppe mit erhöhtem Harnblasentumorrisiko, fand sich hingegen keine Verschiebung hinsichtlich des „langsamen“ Acetylierers bei an einem Harnblasentumor erkrankten Bergleuten (Golka et al. 1997b). Dies spricht gegen aromatische Amine als Auslöser des erhöhten Harnblasentumorrisikos der Bergleute.

Der Acetyliererstatus wird mit einer Reihe anderer Erkrankungen, u. a. Tumorerkrankungen des Darms, in Verbindung gebracht. Bei Darmtumorpatienten überwiegt in den meisten Studien der „schnelle“ Acetyliererstatus. Dies trifft jedoch auf ein Patientenkollektiv aus dem Großraum Dortmund, einer Industrieregion mit erhöhter Mortalität für das Dickdarmkarzinom, nicht zu (Römer et al. 1999, 2002). Es wird auch ein Zusammenhang zwischen dem Acetyliererstatus und verschiedenen Autoimmunerkrankungen diskutiert. Die Ergebnisse waren jedoch, nicht zuletzt aufgrund der kleinen Fallzahlen, bislang widersprüchlich. In einer neueren Studie an einer größeren Anzahl von Patienten mit Lupus erythematosus konnte ein vermehrtes Auftreten des „langsamen“ Acetyliererphänotyps bei den Erkrankten gezeigt werden (von Schmiedeberg et al. 1999). Weiterhin ist ein vermehrtes Auftreten des Lyell-Syndroms bei langsamen Acetylierern beschrieben (Wolkenstein et al. 1995). Der Anteil der „langsamen“ Acetylierer in der Normalbevölkerung ist hinsichtlich des Lebensalters unauffällig verteilt.

Eine wichtige Frage ist, ob Personen, die an einem Harnblasentumor erkrankt sind, als „langsame“ Acetylierer eine andere Prognose als „schnelle“ Acetylierer haben. In einer Untersuchung von 196 Harnblasentumorpatienten zeigte sich jedoch, dass zumindest bei Harnblasentumoren der Klassifikation T1 und T2 kein klinisch relevanter Zusammenhang des Acetyliererstatus mit der Tumorklassifikation (TNM), dem Grading (G) und der Prognose bestehen (Schöps et al. 1997).

## Literatur

Astrup H (2000). Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response. *Mutat Res* 464: 65-76.

Cartwright RA, Rogers HJ, Barkham-Hall D, Glasham RW, Ahmad RA, Higgins E, Kahn MA (1982). Role of acetyltransferase in bladder carcinogenesis: a pharmaco-genetic epidemiological approach to bladder cancer. *Lancet* 2: 842-846.

Degen GH, Schlattjan JH, Mähler S, Föllmann W, Bolt HM (1998). Metabolismus und Genotoxizität von Benzidin in Urothel- und Samenblasenzellkulturen. *Verh Dt Ges Arbeitsmed* 38: 603-604.

Evans DAP (1998). N-Acetyltransferase. *Pharmacol Ther* 42: 157.

Evans DA, Paterson S, Francisco P, Alvarez G (1985). The acetylator phenotypes of Saudi Arabian diabetics. *J Med Genet* 22: 479-483.

Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Cascorbi I, Schöps W, Kierfeld G, Roots I, Bolt HM (1996). Occupational history and genetic N-acetyltransferase polymorphism in urothelial cancer patients of Leverkusen, Germany. *Scand J Work Environ. Health* 22: 332-338.

Golka K, Kempkes M, Flieger A, Blaszkewicz M, Bolt HM (1997a). Overrepresentation of the slow acetylator phenotype in painters suffering from urinary bladder cancer. *Med Lav* 88: 425-426.

Golka K, Reckwitz T, Kempkes M, Cascorbi I, Blaszkewicz M, Reich SE, Roots I, Sökeland J, Schulze H, Bolt HM (1997b). N-Acetyltransferase 2 (NAT2) and glutathione S-transferase  $\mu$  (GSTM1) in bladder cancer patients in a highly industrialized area. *Int J Occup Environ Health* 3: 105-110.

Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Bolt HM (2002). The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines: a review considering ethnic differences. *Toxicol Lett* 128: 229-241.

- Grant DM, Tang BK, Kalow W (1983). Polymorphic N-acetylation of caffeine metabolite. *Clin Pharmacol Ther* 33: 355-359.
- Hanke J, Krajewska B (1990). Acetylation phenotypes and bladder cancer. *J Occup Med* 32: 917-918.
- Hanssen HP, Agarwal DP, Goedde HW, Bucher H, Huland H, Brachmann W, Ovenbeck R (1985). Association of N-acetyltransferase polymorphism and environmental factors with bladder carcinogenesis. Study in a North German population. *Eur Urol* 11: 263-266.
- Ladero JM, Kwok CK, Jara C, Fernandez L, Silmi AM, Tapia D, Uson AC (1985). Hepatic acetylator phenotype in bladder cancer patients. *Ann Clin Res* 17: 96-99.
- Lang NP, Kadlubar FF (1991). Aromatic and heterocyclic amine metabolism and phenotyping in humans. In: Gledhill BL (ed.): *New horizons in biological dosimetry. Proceedings of the International Symposium on Trends in Biological Dosimetry, held in Levici, Italy, Oct 23-27, 1990* (pp 33-47). Wiley-Liss, New York. (Progress in clinical and biological research, Vol. 372).
- Lewalter J, Miksche LW (1991). Empfehlungen zur arbeitsmedizinischen Prävention expositions- und dispositionsbedingter Arbeitsstoff-Beanspruchungen. *Verh Dt Ges Arbeitsmed* 31: 135-139.
- Lower GM, Nilsson T, Nelson CE, Wolf H, Gamsky TE, Bryan GT (1979). N-Acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer. *Approaches in molecular epidemiology. Environ Health Perspect* 29: 71-79.
- Röhrkasten R, Raatz P, Kreher RP, Blaszkewicz M (1997). Synthesis of the caffeine metabolites 5-acetylamino-6-formylamino-3-methyluracil (AFMU) and 5-acetylamino-6-amino-3-methyluracil (AAMU) on a preparative scale. *Z Naturforsch* 52b: 1526-1532.
- Römer HC, Rötzel C, Thier R, Zorn U, Reckwitz T, Golka K, Löhlein D (1999). The distribution of two polymorphic enzymes in colon cancer cases in a highly industrialized area. *Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Congress on Gastrointestinal Carcinogenesis in Ulm/Germany, March 25-27<sup>th</sup>, 1999* (pp 223-226). Bologna: Monduzzi Editore, International Proceedings Division.
- Römer HC, Weistenhöfer W, Thier R, Zorn U, Löhlein D, Golka K (2002). Enzym polymorphism der N-Acetyltransferase 2 und der Glutathion-S-Transferase M1 bei Dickdarmkarzinompatienten aus der Industrieregion Dortmund. In: Bolt HM, Griefahn B, Heuer H (Hrsg.): *Arbeitsphysiologie heute, Bd. 4* (2002): Themenband „Toxikologie“ (S 75-79). Dortmund: *IfA-Do*.
- Schöps W, Prior V, Golka K, Blaszkewicz M, Cascorbi I, Roots I, Bolt HM, Kierfeld G (1997). Untersuchung zur klinischen Relevanz der Acetyliererphenotypisierung bei 196 Urotheltumorpatienten. *Urologe [A]* 35: 64-67.
- Thier R, Golka K, Brüning T, Bolt HM (1999). Genetische Suszeptibilität im Hinblick auf toxische Arbeitsplatz- und Umweltbelastungen. *Bundesgesundheitsblatt* 42: 834-840.
- von Schmiedeberg S, Fritsche E, Rönnau AC, Specker C, Golka K, Richter-Hintz D, Schuppe HC, Lehmann P, Ruzicka T, Esser C, Abel J, Gleichmann E (1999). Polymorphisms of the xenobiotic-metabolizing enzymes CYP1A1 and NAT-2 in systemic sclerosis and lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* 455: 147-152.
- Weber WW, Hein DW, Litwin A, Lower GM Jr. (1983). Relationship of acetylator status to isoniazid toxicity, lupus erythematosus, and bladder cancer. *Fed Proc* 42: 3086-3097.
- Wolkenstein P, Carriere V, Charue D, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC, Beaune P, Bagot M (1995). A slow acetylator genotype is a risk factor for sulphonamide-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Pharmacogenetics* 5: 255-258.
- Wormhoudt LW, Commandeur JN, Vermeulen NP (1999). Genetic polymorphisms of human N-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-S-transferase, and epoxide hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. *Crit Rev Toxicol* 29: 59-124.
- Zenser TV, Lakshmi VM, Rustan TD, Doll MA, Deitz AC, Davis BB, Hein DW (1996). Human N-acetylation of benzidine: role of NAT1 and NAT2. *Cancer Res* 56: 3941-3947.

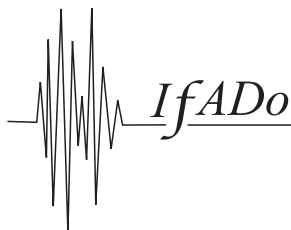
# Arbeitsphysiologie *heute*

**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.

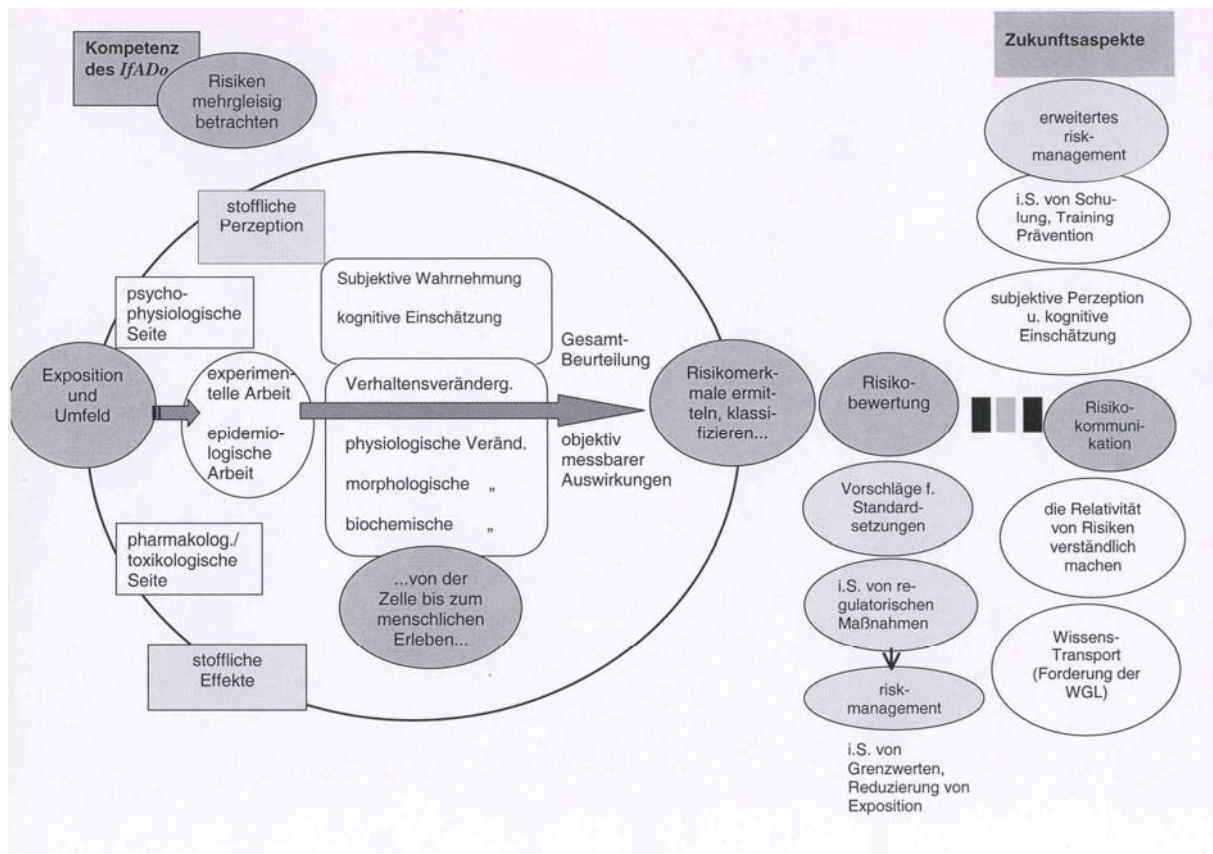
In Bezug auf die Forschungsplanung des *IfADo* wurde mehrfach darauf verwiesen, dass ein Paradigmenwechsel in der Zielrichtung der angewandten Toxikologie zu beobachten ist. Während bislang die Erkennung und Prophylaxe manifester Berufserkrankungen durch chemische Stoffe im Zentrum des Interesses standen, 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*