

Traditionelle und moderne Wege in der toxikologischen Risikoabschätzung

von

Ricarda Thier und Hermann M. Bolt

Zusammenfassung

Für die Umsetzung tierexperimenteller toxikologischer Untersuchungsergebnisse für staatliche regulatorische Maßnahmen ist es erforderlich, Verfahrensweisen zu definieren, die eine Übertragung solcher Ergebnisse auf den Menschen beinhalten. Traditionell ist in weiten Bereichen des Gesundheits- und Verbraucherschutzes ein Vorgehen unter Zugrundelegung fixer Sicherheitsfaktoren üblich, das jedoch wissenschaftlich nicht befriedigen kann und in der Multiplikation von Sicherheitsannahmen eher eine Tendenz zur Überregulation in sich birgt. Modernere Verfahren versuchen, aufgrund der Kenntnis der Wirkungsweise von Stoffen und unter Einschluss von Daten der speziesabhängigen Toxikokinetik zu rationaleren Lösungen zu gelangen. Am Beispiel des Lösemittels Dichlormethan werden neuere Ansätze dieser Art dargelegt.

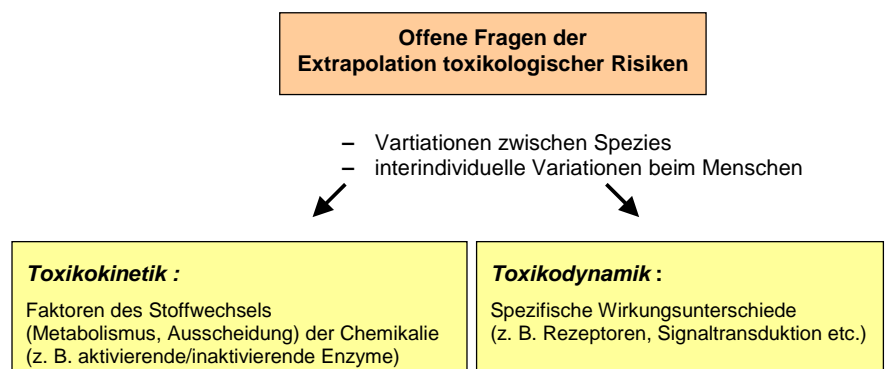
Einleitung

Grenzwerte für chemische Stoffe müssen für regulatorische Belange in vielen Bereichen des Arbeits-, Umwelt- und Verbraucherschutzes abgeleitet werden. Hierbei sind toxikologische Stoffmerkmale von heraus-

gehobener Bedeutung, da diese unmittelbar mit potenziellen Gesundheitsgefahren in Beziehung gesetzt werden müssen. Im arbeitsmedizinischen Kontext ist es früher bei häufig benutzten Stoffen teilweise unter Heranziehung von Literaturdaten durchaus möglich gewesen, Grenzwerte alleine aus der humanmedizinischen oder epidemiologischen Erfahrung heraus abzuleiten. Humanexperimente mit dem Ziel der Gewinnung von Daten, die der Grenzwertsetzung dienlich sind, sind dagegen nur unter erheblichen Einschränkungen durchführbar; sie verbieten sich von vornherein bei Stoffen, die beim Menschen als krebserzeugend erwiesen sind oder als solche angenommen werden müssen.

In den meisten Fällen müssen daher Grenzwerte für chemische Stoffe am Arbeitsplatz, in der Umwelt oder für Bereiche des Verbraucherschutzes allein aufgrund tierexperimenteller Daten festgesetzt werden. Hierdurch ergibt sich das fundamentale Problem, dass toxikologische Daten von einer experimentellen Tierspezies auf den Menschen zu übertragen sind. Wesentliche Problembereiche, die hiermit zusammenhängen, sind in **Abb. 1** aufgeführt.

Abb. 1:
Toxikokinetische und toxikodynamische Teilaspekte in der Spezies-Extrapolation toxischer Stoffeffekte



Wirkungsunterschiede eines chemischen Stoffes zwischen unterschiedlichen Spezies, aber ebenso zwischen Individuen derselben Spezies, können in Unterschieden des Stoffwechsels der in Frage stehenden Chemikalie begründet sein („*Toxikokinetik*“) oder in prinzipiell unterschiedlicher biologischer Wirkungsweise („*Toxikodynamik*“). Für beide Ursachen lassen sich zahlreiche Beispiele anführen. In jedem Falle sind sowohl Differenzen zwischen einer Tierspezies (bei der Untersuchungen vorliegen) und dem Menschen (bei dem dies nicht der Fall ist), als auch die Spannbreite toxischer Wirkungen zwischen einzelnen Personen zwingend in einer Risikobetrachtung zu berücksichtigen, die regulatorischen Zwecken dienen soll.

Das traditionelle Vorgehen auf diesem Felde sei am Beispiel der Festlegung von Rückstandsgrenzen in Lebensmitteln (z. B. für Konservierungsstoffe, Pestizide in pflanzlichen Lebensmitteln, veterinärmedizinische Arzneimittel bei Lebensmittel liefernden Tieren) aufgezeigt (**Abb. 2**).

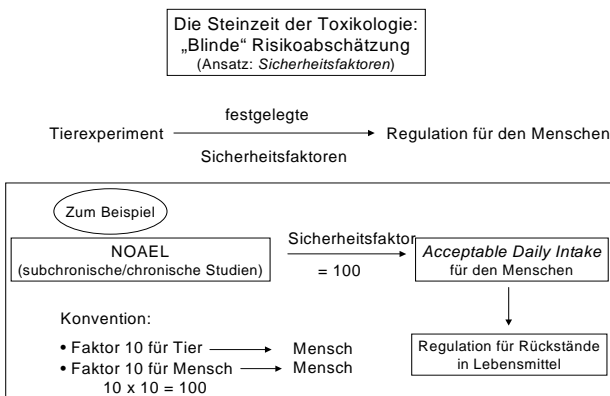


Abb. 2: Traditionelle „blinde“ Risikoextrapolation mittels fixer Sicherheitsfaktoren, am Beispiel der Regulation von Rückständen in Lebensmitteln

Im toxikologischen Tierversuch unter geeigneter Mehrfachapplikationen (subchronische oder chronische Studie, in der Regel an Nagern) wird experimentell diejenige Dosis ermittelt, bei der sich keine gesundheitlich nachteilige Wirkung mehr feststellen lässt (NOAEL = „no observed adverse effect level“). Diese für das Tier (noch) gesundheit-

lich verträgliche tägliche Stoffdosis wird anschließend mit einem hohen Sicherheitsfaktor versehen, um eine für den Menschen (Verbraucher) täglich duldbare Stoffmenge (ADI = „acceptable daily intake“) festzusetzen. Ein konventionell üblicher Sicherheitsfaktor ist 100; diese wissenschaftliche Konvention begründet sich durch Annahmen einer ca. zehnfachen Variabilität zwischen Versuchstier und Mensch und einer weiteren zehnfachen Variabilität zwischen menschlichen Individuen.

Dieses konventionell weithin übliche Vorgehen, das analog auch in anderen Regulationsbereichen für chemische Stoffe geübt wird, fordert zur Kritik heraus. Dies betrifft besonders das multiplikative Verfahren, das letztlich auch extreme („worst case“) Annahmen potenziert. Es berücksichtigt zwar das Postulat hoher Sicherheitsabstände, birgt aber dadurch auch eine Tendenz zur Überregulation in sich. Solche Überregulationen sind mit hohen gesellschaftlichen Kosten verbunden, die durch gesundheitliche Argumente letztlich nicht immer gedeckt sind.

Aus diesem Grunde wurden in der Toxikologie in den letzten 15 Jahren verstärkt modernere Verfahren entwickelt, die die Extrapolation vom Versuchstier auf den Menschen realistischer gestalten lassen.

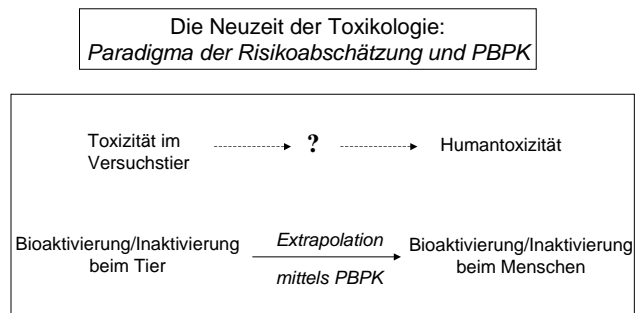


Abb. 3: Toxikologische Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen anhand toxikokinetischer Stoffwechselfparameter (PBPK-Modelle: „physiologisch basierte pharmakokinetische Modelle“)

Grundlage der Risikoextrapolation mittels toxikokinetischer Modellierung („PKBK“; siehe **Abb. 3**) ist die These, dass wesentliche

Speziesunterschiede in der toxischen Stoffwirkung in speziesabhängigen Unterschieden des Stoffwechsels (Metabolismus) von Fremdstoffen begründet sind.

Dies ist in der Tat für viele Stoffe gut zu belegen. Man untersucht daher neben der Toxizität des Stoffes beim Versuchstier auch die qualitative und quantitative Bioaktivierung/Inaktivierung der Chemikalie (Toxikokinetik). Da die hierin liegenden Speziesunterschiede in aller Regel auf Enzymunterschieden beruhen, die sich auch in menschlichen Geweben (*in vitro*) ermitteln lassen, lassen sich Modelle („PBPK“) konstruieren, die den Stoffwechsel der fraglichen Chemikalie auch für den Menschen annähernd quantifizieren lassen. Anhand der so vorhergesagten Speziesunterschiede zwischen Versuchstier und Mensch werden nachfolgend die im Versuchstier gesehenen toxischen Stoffeffekte auf den Menschen skaliert; auf diesem Wege wird eine Humantoxizität vorhergesagt, die sich selbst einer direkten Ermittlung entzieht. Dieses Verfahren, das seit den 80er Jahren - zunächst in den USA - etabliert wurde, gewinnt zunehmend auch in der europäischen behördlichen Regulation an Anerkennung und Bedeutung.

Beispiel: Das Lösemittel Dichlormethan (Methylenchlorid)

Über viele Jahrzehnte wurden die chlorierten Kohlenwasserstoffe

- Trichlorethylen (Trichlorethen),
- Tetrachlorethylen (Tetrachlorethen, Perchlorethylen),
- 1,1,1-Trichlorethan (Methylchloroform) und
- Dichlormethan (Methylenchlorid)

als nicht brennbare/nicht entflammbar und gut entfettende Lösemittel in weitesten Industriebereichen verwendet. Mit den toxikologischen Eigenschaften dieser wichtigen Chemikalien haben sich Forschergruppen im *IfAdo* seit 2 Jahrzehnten intensiv beschäftigt. Über neue Untersuchungen zu Nierenkrebs erzeugenden Wirkungen von Trichlorethylen bei hoch exponierten Beschäftigten wurde in Band 1 von „*Arbeits-*

physiologie heute“ berichtet (Brüning et al. 1999).

In einer Untersuchung des *IfAdo*, die in den 80er Jahren in der Dortmunder Stahlindustrie durchgeführt wurde, wurden extreme Spitzenkonzentrationen von Dichlormethan an Arbeitsplätzen festgestellt, die damals durch die offene Verwendung des Lösemittels mit Lappen und Eimern verursacht wurden. Eine solche, damals noch weit verbreitete Verwendung wurde nach dem Bekanntwerden tierexperimenteller Tumoren durch Dichlormethan und mit dem Wirksamwerden der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) von 1986 eingestellt.

Dichlormethan erzeugt bei Mäusen Tumoren der Leber und der Lunge, nicht aber bei Ratten (siehe **Abb. 4**). Epidemiologische Studien erbrachten keine eindeutig interpretierbaren Ergebnisse, und die International Agency for Research on Cancer (IARC 1999) kam zu der bewertenden Folgerung „*insufficient evidence for carcinogenicity*“.

Dichlormethan (DCM)

- ◆ Kanzerogen bei Mäusen (Leber und Lunge)
- ◆ Epidemiologische Studien: *insufficient evidence for carcinogenicity*

Schlussfolgerungen: DCM

- ◆ GSH-Konjugation von DCM erhöht die Mutagenität, was *nicht* auf den Metaboliten Formaldehyd zurückgeführt werden kann
- ◆ Unterschiede in der Substrataffinität der GSTT1-1 in Humangewebe: moduliertes Genprodukt
- ◆ GSH-Konjugation von DCM in humaner Niere entspricht der in der Mauslunge

Abb. 4: Wichtige toxikologische Eckpunkte in der Beurteilung der krebserzeugenden Wirkungen von Dichlormethan

Die Erstautorin dies hier vorgelegten Artikels fand früher im Rahmen ihrer Dissertation am *IfADo*, dass konventionelle DNA-Addukte, wie sie bei anderen krebserzeugenden Halogenkohlenwasserstoffen gebildet werden, bei Dichlormethan keine Rolle spielen (Thier 1991). Intensive Untersuchungen über Metabolismus und Bioaktivierung von Dichlormethan, die nachfolgend in Zusammenarbeit des *IfADo* mit der Arbeitsgruppe um Fred Guengerich an der Vanderbilt University in Nashville/Tennessee durchgeführt wurden, wiesen auf einen aktivierenden Stoffwechselweg, der über die Glutathion-S-transferase GSTT1-1 katalysiert wird (Thier et al. 1993).

In enger Zusammenarbeit von Wissenschaftlern des *IfADo* mit der Londoner Arbeitsgruppe um Brian Ketterer gelang im Jahre 1994 erstmals die molekulare Klonierung (Amplifizierung von cDNA) des humanen GSTT1-Gens (Pemble et al. 1994). Ferner wurde erkannt, dass die humane GSTT1 einen Deletionspolymorphismus zeigt, der dazu führt, dass in der europäischen Bevölkerung 15-25 % der Personen das intakte Gen nicht besitzen und Enzym daher nicht exprimieren können (Hallier et al. 1993, 1994). Die einschlägigen Publikationen bilden mittlerweile Zitationsklassiker des *IfADo*.

Zwischen verschiedenen Populationen/Ethnien kann der Anteil der GSTT1-negativen Individuen (Nichtträger des Gens) sehr stark schwanken (**Tab. 1**). Dies führte zu der Frage, in welchem Maße solche genetischen Populationsunterschiede in differenziellen Risikobetrachtungen zu berücksichtigen seien (El-Masri et al. 1999).

Für die Bewertung des Lösemittels Dichlormethan ergeben sich bei diesem Wissensstand Fragen, die zum Teil völlig neuartiges Gelände berühren:

- Wie sind (bei weiterhin unzureichender humanmedizinischer und epidemiologischer Datenlage) die Tumorbildungen an der Maus (Lunge, Leber) durch Dichlormethan im Hinblick auf die Gefährdung des Menschen unter Expositionsbedingungen am Arbeitsplatz zu beurteilen?
- Da bei der Ratte unter analogen Bedingungen keine Tumoren durch Dichlormethan induziert werden konnten: Ähneln der Mensch in seiner anzunehmenden Empfindlichkeit gegenüber Dichlormethan eher der Ratte oder der Maus? Wie ist eine Speziesextrapolation unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten in einem solchen Falle durchzuführen?
- Welchen Einfluss auf rechnerisch ermittelte Tumorfrequenzen durch Dichlormethan können ethnische Merkmale nehmen, die sich in unterschiedlichen Anteilen von GSTT1-Trägern und Nichtträgern in einer gegebenen Population äußern?

Die genannten Fragen wurden jüngst in einer zusammenfassenden Arbeit von El-Masri et al. (1999) unter Anwendung moderner toxikologischer und statistischer Modelle abgehandelt. **Abb. 5** fasst die wesentlichen Schritte dieses Vorgehens zusammen. Dabei wird der Unterschied zu dem früheren „blinden“ Einsetzen arbiträrer Sicherheitsfaktoren (siehe **Abb. 2**) besonders deutlich.

In einem ersten Schritt haben El-Masri et al. (1999) eine Gesamtbetrachtung toxikologischer Endpunkte, unter besonderer Berücksichtigung metabolischer Kenngrößen, durchgeführt. Über metabolische Brückenannahmen („PBPK“) und statistische Verknüpfung von Häufigkeitsverteilungen („Monte-Carlo-Simulationen“) erfolgte die Risikobetrachtung der anzunehmenden Tumorzinidenzen für den Menschen unter angenommenen Expositionsbedingungen. Schließlich wurde der Effekt der An- und Abwesenheit des GSTT1-Gens mit in die Betrachtungen einbezogen.

Tabelle 1: Anteil von Trägern („Konjugierer“) und Nichtträgern („Nichtkonjugierer“) des GSTT1-Gens in verschiedenen Populationen/Ethnien

Land/Region	% GSTT1-Träger	% GSTT1-Nichtträger	Literatur
Ost-Asien (Korea, China)	38 %	62 %	El Masri et al. (1999)
China (Shanghai)	51 %	49 %	Shen et al. (1998)
USA (weiße Bevölkerung)	80 %	20 %	Nelson et al. (1995)
USA („African American“)	78 %	22 %	Nelson et al. (1995)
USA („Mexican American“)	90 %	10 %	Nelson et al. (1995)
Deutschland	75 %	25 %	Hallier et al. (1994)
Türkei	80 %	20 %	Oke et al. (1998)
Skandinavien	85 %	15 %	Hallier et al. (1993)

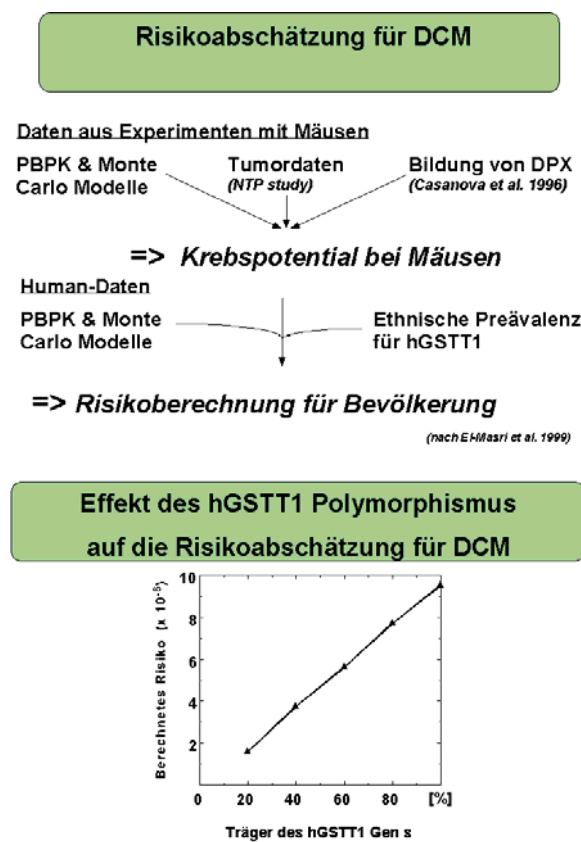


Abb. 5: Einzelschritte in der Abschätzung des Tumorrisikos von Dichlormethan für den Menschen von El-Masri et al. (1999), unter Einschluss tierexperimenteller Tumordaten (NTP 1985), von Daten zu DNA-Protein-Quervernetzungen („DPX“; Casanova et al. 1996) und der Möglichkeit ethnischer Unterschiede in den Häufigkeiten der Träger des GSTT1-Gens zwischen Populationen. Der Risikoberechnung liegt eine angenommene arbeitstägliche Exposition (6 h/Tag) von 10 ppm zugrunde.

Das Ergebnis (untere Kurve in **Abb. 5**) ist in mehrfacher Hinsicht interessant. Es zeigt einerseits, welche Wege für eine moderne und „intelligente“ toxikologische Risikoabschätzung prinzipiell gangbar sind; auf diesem Felde ist eine enge interdisziplinäre Kooperation von Toxikologen, Pharmako-/Toxikokinetikern und Statistikern unumgänglich. Andererseits wird deutlich, dass ethnische Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber toxischen Chemikalienwirkungen durchaus ins Gewicht fallen können. Dies zeigt gleichzeitig, dass Ergebnisse der toxikologischen Epidemiologie nicht in jedem Falle einfach zwischen ethnisch unterschiedlichen Populationen übertragbar sind. Der letztere Aspekt wird derzeit im *IfADo* derzeit in anderem Zusammenhang weiter untersucht (Golka et al. 2002).

Literatur

Brüning T, Bolt HM, Golka K, Thier R (1999). Berufliche Auslösung von Nierenkrebs durch das Lösemittel Trichlorethen. In: Bolt HM, Griefahn B, Heuer H, Laurig W (Hrsg.): Arbeitsphysiologie heute, Bd. 1. (S 46-60). Dortmund: *IfADo*.

Casanova M, Conolly RB, Heck HDA (1996). DNA-protein cross-links (DPX) and cell proliferation in B6C3F1 mice but not Syrian golden hamsters exposed to dichloromethane: pharmacokinetics and risk assessment with DPX as dosimeter: *Fund Appl Toxicol* 31: 103-116.

- El-Masri HA, Bell DA, Portier CJ (1999). Effects of glutathione transferase theta polymorphism on the risk estimates of dichloromethane to humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 158: 221-230.
- 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.
- Hallier E, Langhof T, Dannappel D, Leutbecher M, Schröder K, Goergens HW, Muller A, Bolt HM (1993). Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchanges (SCE) in lymphocytes. *Arch Toxicol* 67: 173-178.
- Hallier E, Schröder KR, Asmuth K, Dommermuth A, Aust B, Goergens HW (1994). Metabolism of dichloromethane (methylene chloride) to formaldehyde in human erythrocytes: influence of polymorphism of glutathione transferase Theta (GST T1-1). *Arch Toxicol* 68: 423-427.
- IARC (1999). Dichloromethane. In: IARC (ed.): Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (pp 251-315). Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 71).
- Nelson HH, Wiencke JK, Christiani DC, Cheng TJ, Zuo Z-F, Schwartz BS, Lee B-K, Spitz MR, Wang M, Xu X, Kelsey KT (1995). Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of glutathione S-transferase theta. *Carcinogenesis* 16: 1243-1245.
- NTP, National Toxicology Program (1985). NTP Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane in F-344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP-TR-306.
- Oke B, Akbas F, Aydin M, Berkkan H (1998). GSTT1 null genotype frequency in a Turkish population. *Arch Toxicol* 72: 454-455.
- Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, Ketterer B, Taylor JB (1994). Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 300: 271-276.
- Shen J, Lin G, Yuan W, Tan J, Bolt HM, Thier R (1998). Glutathione transferase T1 and M1 genotype polymorphism in the normal population of Shanghai. *Arch Toxicol* 72: 456-458.
- Thier R (1991). Biochemie und Toxikologie zweier industriell bedeutender Lösungsmittel: Dichlormethan und Isophoron. Gießen, Univ., Fachbereich Haushalts- und Ernährungswissenschaften, Diss.
- Thier R, Taylor JB, Pemble SE, Humphreys WG, Persmark M, Ketterer B, Guengerich FP (1993). Expression of mammalian glutathione S-transferase 5-5 in *Salmonella typhimurium* TA1535 leads to base-pair mutations upon exposure to dihalomethanes. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 8576-8580.

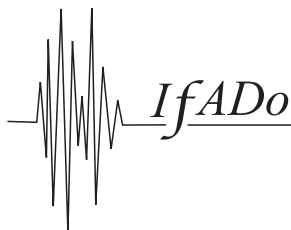
Arbeitsphysiologie *heute*

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.

- *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*