

Hormoneffekte von Chemikalien in Nahrung und Umwelt

Hermann M. Bolt und Gisela H. Degen

Estradiol

Diethylstilbestrol

Zur Diskussion von Wirkungen östrogenen Stoffe als „endokrine Disruptoren“

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 Wirkpotential. In der derzeit 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 inzwischen bekannt, dass sie an die gleichen Rezeptoren binden wie auch die Östrogene und deshalb entsprechende Wirkungen aufweisen können. Zu diesen Substanzen, die daher auch als Xenöstrogene bezeichnet werden, zählen Insektizide und Pflanzenschutzmittel wie Atrazin, Chlordecone, DDT, Dieldrin, Endosulfan, Lindan und Toxaphen, außerdem einige umweltrelevante Industriechemikalien wie phenolische Substanzen (Alkylphenole, Bisphenol A) für die Synthese von Tensiden und Kunststoffen sowie als Isolatormaterial eingesetzte polychlorierte Biphenyle (PCB). Des Weiteren sind aber auch natürlich vorkommende Stoffe – zumeist pflanzlichen Ursprungs – zu nennen: Phytoöstrogene wie Coumestrol, Daidzein und andere Isoflavone; ferner das Mykotoxin Zearalenon. In experimentellen Studien wurden für solche Stoffe in vergleichsweise hohen Dosen hormonelle Wirkungen nachgewiesen, die qualitativ mit denen körpereigener Östrogene verglichen werden können.

Wirkungen östrogenartiger Xenobiotika bei Tier und Mensch

In Zusammenhang mit dem östrogenen Potential von Xenobiotika wurden in der Litera-

tur mögliche adverse Wirkungen auf die Tierwelt und auf den Menschen diskutiert. In sehr stark mit Dicofol belasteten Oberflächengewässern wie dem in die Schlagzeilen geratenen Lake Apopka in Florida 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 Schlüpfrate bei Vögeln, Fischen, Schalentieren und Schildkröten sowie Demaskulinisierungen und Feminisierungen bei Säugetieren, Vögel und Fischen (Übersicht in [1]).

Negative Effekte, die im Zusammenhang mit 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 [2]. Dies wurde damit erklärt, dass durch Exposition des männlichen Fötus in der Gebärmutter mit östrogen wirksamen Fremdstoffen die Zahl der Sertoli-Zellen des Hodens sinken [3]. 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 ausreichend großen Mengen an Xenöstrogenen exponiert werden kann, ist bislang spekulativ und erscheint eher unwahrscheinlich, da im fötalen 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 [4].

Außerdem ergaben erneute Analysen der dieser Studie zugrundeliegenden Daten, dass die

Abnahme der Spermienkonzentration entgegen der ursprünglichen Interpretation kein kontinuierliches Geschehen darstellt, insbesondere nicht während der letzten beiden Jahrzehnte. Vielmehr wurden seit 1970 wieder leichte Zunahmen der Spermienzahlen beobachtet [5].

Diese Sachverhalte und Vorgänge haben seit Beginn der 90er Jahre, zunächst in den USA, ein erhebliches politisches und öffentliches Echo gefunden (siehe: Kurze Historie S. 36). 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 „Endokrine Modulatoren“ oder „endocrine modifiers“ vorgezogen.

Wesentlich bleibt die Frage, ob mit der Wirkung exogener Stoffe auf das Hormonsystem von Mensch und Tier unter derzeitigen Umwelt- und Expositionsbedingungen nennenswerte Risiken verbunden sind.

Wirkmechanismen von Xenöstrogenen

Die Wirkung östrogenartiger Substanzen im menschlichen Organismus kann sich durch direkte oder indirekte Mechanismen entfalten. Ein direkter Effekt wird durch die agonistische Bindung von Xenöstrogenen an den Östrogenrezeptor ausgelöst, wofür gewisse strukturelle Voraussetzungen nötig sind. So ist eine phenolische Hydroxylgruppe ein häufiges Strukturmerkmal von Stoffen oder Stoffmetaboliten mit direkt östrogenen Wirkung. In Abbildung 1 sind die Strukturformeln einiger typischer Stoffe dargestellt, die trotz teilweise nur geringer Strukturähnlichkeit mit 17 β -Estradiol an den Östrogen-Rezeptor binden können.

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 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 [6]. Industriechemikalien mit direkt östrogenen Wirksamkeit wie DDT, Toxaphen oder Nonylphenol weisen dagegen um 5 bis 6 Größenordnungen geringere Rezeptoraffinitäten auf als Estradiol (Tabelle 1).

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 östrogensensitiver Zellen in Kultur und bewirken dort eine vermehrte Expression Östrogenrezeptor-regulierter Gene. Diese Phänomene werden beispielsweise für den „E-Screen“ (mit MCF-7 Brustkrebszellen), ein Test zur Prüfung östrogenartig wirkender Stoffe in vitro, genutzt. Beispiele für Ergebnisse in vitro, in denen ein östrogenspezifisches Protein exprimiert wird, sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt. Wesentlich für die toxikologische Beurteilung der hormonellen Aktivität und eine Abschätzung des damit verbundenen Risikos sind aber Studien in vivo. So wird beispielsweise im Uterusgewichtstest an Nagern (uterotrophic assay) die östrogene Wirkstärke der meisten Phytoöstrogene vergleichsweise gering gefunden (Abbildung 2).

Für einzelne Isoflavone und Lignane sind in Kombination mit Estradiol auch antagonistische Effekte entdeckt worden [Lit. in 7–9]. Ein partiell agonistisches/antagonistisches

Verhalten ist auch für andere schwache Östrogene bekannt. Es werden dabei verschiedene Mechanismen diskutiert, unter anderem die Konkurrenz am Rezeptor, Änderungen der Rezeptorexpression, Einflüsse auf die physiologischen Hormonregelkreise und die Steroidbiosynthese. Inwieweit östrogene

konzentrationen hemmen die Proliferation ER-negativer (und -positiver) Brustkrebszellen und inhibieren Tyrosinkinasen im in-vitro-Modell [7–9]. Es ist unklar, inwieweit diesen Befunden Bedeutung für die Bedingungen in vivo zukommt, denn die für solche Effekte in vitro benötigten Konzentrationen an Genistein (> 10 μ M) werden selbst bei regelmäßigem Sojaverzehr im Plasma unterschritten.

Die Komplexität der möglichen Rezeptorbindungen wird am Beispiel des Insektizids DDT (Gemisch überwiegend aus p,p'-DDT und o,p'-DDT) klar, dessen Metabolite in Abbildung 3 dargestellt sind. Für o,p'-DDT und seinen Metaboliten o,p'-DDE wurden östrogenartige Wirkungen nachgewiesen. Möglicherweise sind auch die hydroxylierten Folgemetabolite (Abbildung 2) entsprechend wirksam. Für das p,p'-Isomer von DDE sind es dagegen nicht östrogene, sondern primär ausgeprägte antiandrogene Effekte, die bei den eingangs erwähnten Feminisierungen in der Tierwelt ursächlich beteiligt waren [10]. p,p'-DDE ist der in der Umwelt persistierende Hauptmetabolit des Insektizids, während o,p'-DDE in deutlich geringeren Mengen nachweisbar ist.

Hormonelle Wirkmechanismen verschiedener Dibenzodioxin- und Dibenzofuran-Kongenerer – d. h. Substanzen, die sich durch Zahl und Stellung der Halogenatome unterscheiden – die je nach Kongener östrogene oder antiöstrogene Wirkungen zeigen können, sind nicht genau geklärt. Möglicherweise wird durch die Bindung der Dioxine an den zellulären Ah-Rezeptoren die Expression von Östrogen-Rezeptoren vermindert [11, 12].

Auch ohne direkte Bindung an hormonelle oder andere Rezeptoren lassen sich hormonomimetische Effekte von Fremdstoffen erklären. Eine indirekte Wirkung kann durch die Beeinflussung der Biosynthese und des Metabolismus von Steroidhormonen zustande kommen. Östrogene werden hauptsäch-

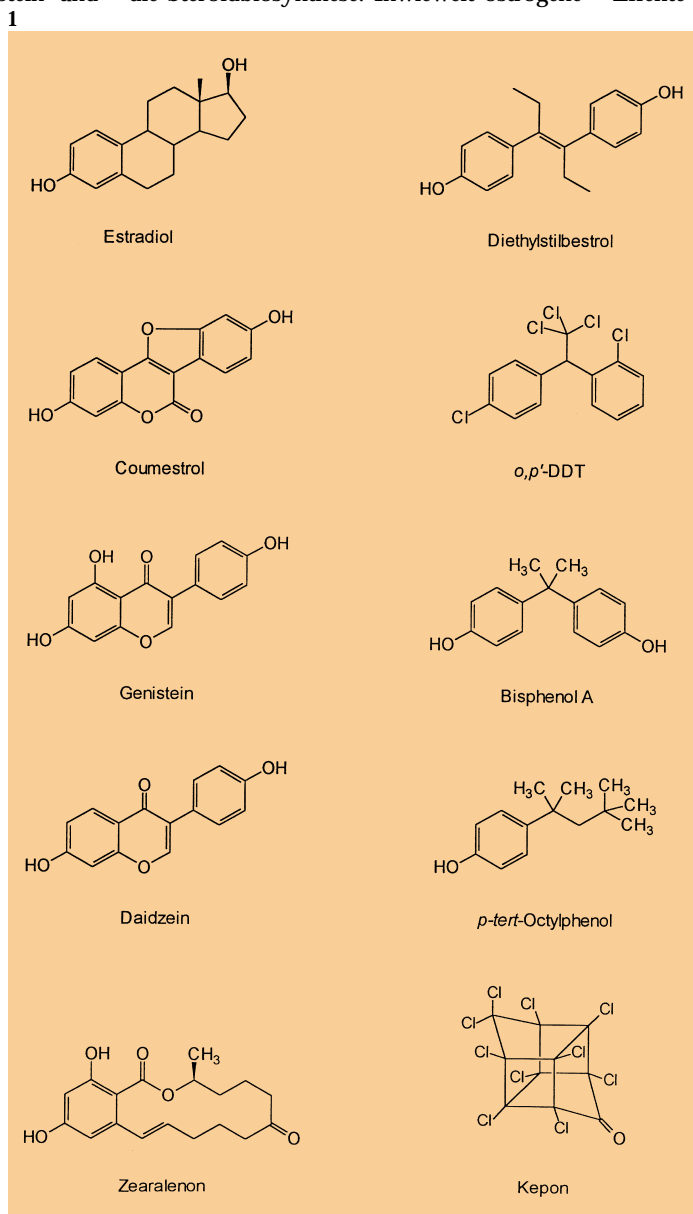


Abb. 1. Strukturen von Umweltöstrogenen natürlicher (linke Spalte) und synthetischer (rechte Spalte) Herkunft.

oder antiöstrogene Effekte in vivo zum Tragen kommen, kann von der Dosis der untersuchten Chemikalie, dem betrachteten Zielorgan und vom endokrinen Status des gesamten Organismus abhängen. Aus Untersuchungen mit Genistein ist ferner bekannt, dass die Substanz noch andere als ER-vermittelte Wirkungen zeigt: Hohe Genistein-Kon-

Tab. 1. Affinitäten von nicht-steroidalen Östrogenen für den humanen Östrogenrezeptor (ER α) (nach [33]).

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.

Tab. 2. Nicht-steroidale Östrogene: Potenz nach dem HeLa-Zell Cotransfections-Assay (nach [33]).

Agonist	EC ₅₀ (M $\times 10^9$)
17 β -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 Induzierung der Transkription eines spezifischen Indikatorproteins bewirkt.

lich an zwei Stellen des Ringsystems hydroxyliert: Die Ring-A-Hydroxylierung führt zur Bildung der Catecholöstrogene 2- und 4-Hydroxyestron (bzw. -estradiol), der Abbau über eine Ring-D-Hydroxylierung zu den über die Niere bevorzugt eliminierten Metaboliten 16 α -Hydroxyestron und Estriol [13], (Abbildung 4). Eine weitere Möglichkeit der sekundären Beeinflussung des hormonellen Systems besteht über die Nahrung. So wurde bei fettreicher, faserarmer Ernährung eine verstärkte Rückresorption von Östrogenen aus dem Darm beobachtet [7, 14].

Exposition des Menschen gegenüber östrogenartigen Substanzen

Die Hauptexpositionsquellen des Menschen gegenüber exogenen östrogenartigen Substanzen sind die Nahrung und das Trinkwasser – sieht man vom therapeutischen Einsatz von Östrogenen in der Medizin ab. Sehr lipophile Xenobiotika, wie PCB, DDE und Dioxine reichern sich bevorzugt in der Nahrungskette an. Über das Trinkwasser können hydrophile Substanzen aufgenommen werden, z. B. die beim Abbau von Detergenzien

entstehenden Alkylphenole. Vor mehr als zehn Jahren konnten in bestimmten Oberflächengewässern noch Konzentrationen von bis zu 2 $\mu\text{g/l}$ an Alkylphenolen nachgewiesen werden [15]. Heute ist diese Kontamination des Wassers mit Alkylphenolen, u. a. durch eine Selbstbeschränkung der europäischen Industrie, stark zurückgegangen [1, 16].

Ein zentraler Aspekt bei der toxikologischen Bewertung von Östrogen-mimetischen Chemikalien ist deren Toxikokinetik beim Menschen. Wie aus Abbildung 1 ersichtlich ist, 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. Lipophile Stoffe wie DDT und Kepon können sich dagegen im Fettgewebe anreichern und unter ungünstigen Bedingungen aus diesen Depots wieder freigesetzt werden.

Keinesfalls kann 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

Tab. 3. Nicht-steroidale Östrogene: Potenz nach dem Effekt auf die Induktion der alkalischen Phosphatase in Ishikawa-Zellen (nach [34]).

Stoff	EC ₅₀ (nM)	Relative Potenz
Estradiol	0,0673	100 (Referenzsubstanz)
Coumestrol	33,3	0,202
Genistein	97,8	0,084
Equol	111	0,061
Daidzein	515	0,013
Biochanin A	> 1000	0,006
Formononetin	>10.000	0,0006

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

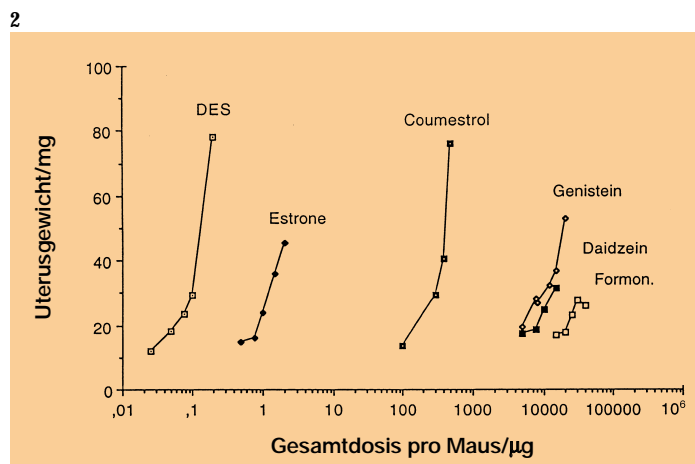
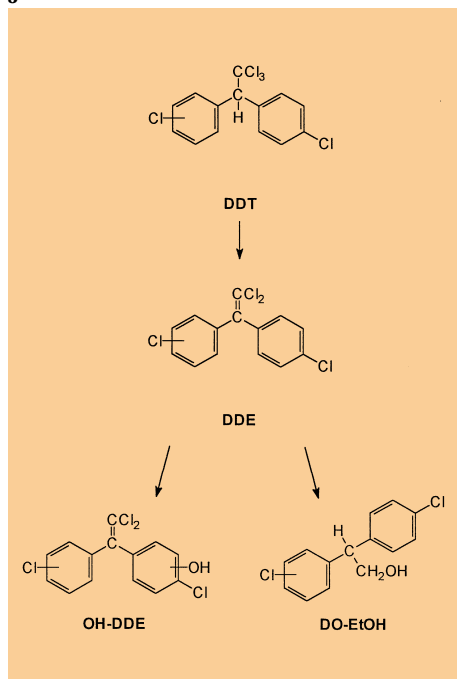


Abb. 2. Wirkstärken verschiedener Östrogene im Bioassay nach oraler Gabe an juvenile Mäuse; Grafik nach Literaturdaten [35].

3



4

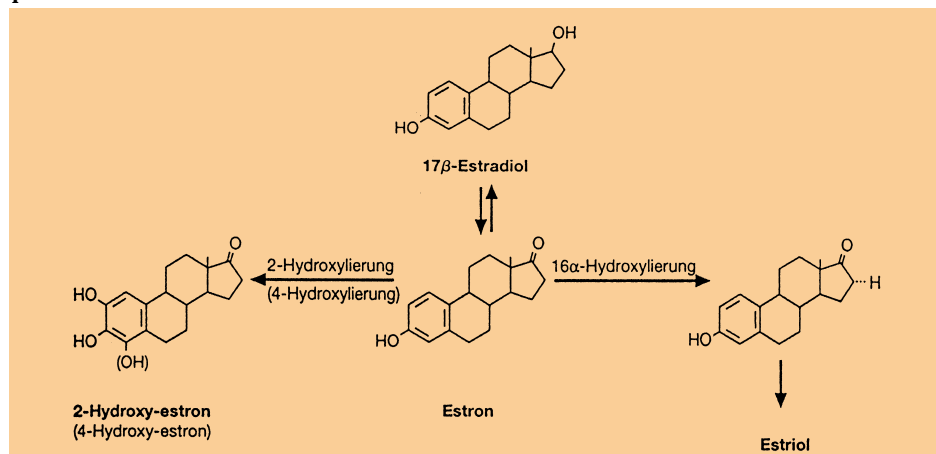


Abb. 3. Das Insektizid DDT (Bis-chlorphenyl-2,2,2-trichlorethan) wird zu DDE (Bis-chlorphenyl-2,2-dichlorethen) biotransformiert. Weitere hormonartig wirkende Metaboliten sind das ringhydroxylierte OH-DDE und möglicherweise das über ein intermediär entstehendes Epoxid gebildete Ethanolderivat (DO-EtOH).

Abb. 4. Konkurrierende 2-Hydroxylierung (an Ring A) und 16α-Hydroxylierung (an Ring D) von Estron [11].

(Isoflavone), Apigenin und Naringenin (Flavone), Enterodiol und Enterolacton (Lignane), β-Sitosterol (Steroid) und einige Stilbenderivate. Zu den Phytoöstrogenen im weiteren Sinne zählt auch das Schimmelpilzprodukt Zearalenon (Resorcylsäurelacton). 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 [17]. Lignane finden sich in recht hoher Konzentration in Leinsamen [18]. In der Nahrung liegen die Substanzen meist als Vorstufen, z. B. in glykosidischer Bindung vor.

Die Ernährung unterliegt einem zeitlichen Wandel, der durch die Wahl der Verbraucher (z. B. vegetarische Kost) sowie durch Änderungen der Lebensmitteltechnologie beeinflusst wird. Sojaprodukte sind heute in westlichen 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 (Tabelle 4) [19].

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 in erwachsenen Frauen eine Zyklusverlängerung bewirkte [7, 19]. Die bei Säuglingen ermittelten Plasmaspiegel (Tabelle 4) sind erheblich

höher als die endogenen Östrogenspiegel; daher kann man trotz der geringeren Wirkstärke der Isoflavone nicht ausschließen, dass sie dort biologisch wirksam werden. Allerdings 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 ergeben. Genauere Untersuchungen hierzu stehen noch aus. Die amerikanische Akademie für Kinderheilkunde hat kürzlich erneut auf die Begrenzung der Indikation für Säuglingsnahrung auf Sojabasis hingewiesen [20].

Die Exposition gegenüber Phytoöstrogenen hängt von den Ernährungsgewohnheiten ab und variiert daher deutlich in verschiedenen Ländern. Japaner verzehren beispielsweise 30–50 mal mehr Sojaprodukte als die amerikanische oder westeuropäische Bevölkerung [21]; entsprechend variiert die geschätzte mittlere Aufnahme an Isoflavonen (Tabelle 4). Bei einer entsprechenden Ernährungsweise können Phytoöstrogene im Plasma in bis zu 100-fach höherer Konzentration vorliegen als endogene Östrogene.

Das Interesse an möglichen gesundheitsfördernden Effekten von Phytoöstrogenen findet Ausdruck in einer Vielzahl von Publikationen [Übersichtsartikel 7–9, 21–23]. Aus diesen Untersuchungen ergeben sich deutliche Anhaltspunkte für das endokrine Wirkpotential von Nahrungs-Phytoöstrogenen. Der Verzehr von Soja-Isoflavonen scheint bei Frauen vor der Menopause vor allem zu antiöstrogenen, bei Frauen nach der Menopause eher zu östrogenen Effekten zu führen.

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für klinische und experimentelle Pharmakologie und Toxikologie

Kürzlich hat die Beratungskommission der Sektion Toxikologie der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) eine Stellungnahme zum Thema hormonaktiver Substanzen in der Umwelt publiziert [24]. Dort wird der aktuelle Kenntnisstand referiert und dargelegt, dass eine toxikologische Risikoabschätzung für Xenooestrogene folgende Aspekte berücksichtigen muss:

- Der Mensch ist neben östrogen wirksamen 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 Umweltöstrogenen 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 Potential die wesentliche Rolle spielen, während synthetische Stoffe mit

Glossar

Agonist: Substanz – oft ein Hormon oder Hormonanalagon –, die an einen Rezeptor bindet und eine (biologische) Antwort auslöst.

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.

Antagonist: Substanz, die an einen Rezeptor bindet, aber keine Antwort auslöst bzw. die Rezeptor-vermittelte Wirkung eines endogenen Liganden (Hormon) unterdrückt (antagonisiert).

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 Hirnanhangsdrüse (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.

Metabolismus: Phase-I und Phase-II: In der Toxikologie und Pharmakologie werden als Metabolismus oder Biotransformation Umwandlungsprozesse von Fremdstoffen (Xenobiotika, s.u.) bezeichnet. Ihre wichtigste Funktion besteht darin, schwer ausscheidbare lipophile Stoffe in hydrophilere Stoffe zu überführen. Als Phase-I werden Reaktionen bezeichnet, bei denen im Sinne einer Funktionalisierung die Substanz oxidativ, reduktiv oder hydrolytisch verändert wird, während bei den Phase-II-Reaktionen eine Kopplung („Konjugation“) der Substanz bzw. ihrer Metabolite mit körpereigenen Molekülen (Glucuronsäure, Sulfat, Glutathion, Aminosäure) erfolgt.

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 Samenzellen dienen.

Testosteron: Hauptsächliches Androgen (s.d.) des Mannes, welches von den Leydig-schen 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.

östrogenen Eigenschaften in viel geringeren Mengen aufgenommen werden [25].

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 diese Wirkungen, gerade im Fall 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 aussagekräf-

tig. Hier könnte sich ein Vorgehen als sinnvoller erweisen, das primär auf die natürliche Hintergrundbelastung durch potentiell endokrin wirksame Stoffe in der Nahrung abstellt [26].

Es wurde in diesem Aufsatz die Vielfalt natürlicher Nahrungsmittelinhaltsstoffe dargestellt, die östrogene Wirkung besitzen. Für diese Stoffe wurden quantitative Analyse-daten erhoben, die sich prinzipiell zu Expositionsszenarien zusammenfügen lassen. Für umweltrelevante Chemikalien werden im Rahmen des Altstoffprogramms der EU Szenarien für Humanexpositionen erstellt. Die Exposition des Menschen gegenüber potentiell hormonwirksamen Industriechemi-

Tab. 4. Phytoöstrogene (Isoflavone): Angaben zur Exposition und zu Plasmaspiegeln beim Menschen.

● **geschätzte mittl. Aufnahme an Isoflavonen^[a]**

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

● **Ausscheidung von Equol im Harn:^[b]**
in Japan bis zu 20-fach höher als in westl. Ländern

● **Plasmaspiegel^[c] (Daidzein + Genistein)**

	[ng/ml]
erwachsene Japaner	40 – 240
Vegetarier	28 – 100
„omnivore“ Bewohner westl. Länder	3 – 4
Säuglinge bei Ernährung auf Sojabasis	980
mit Kuhmilch	5

[a] Zitiert nach [7, 9], [b] Zitiert nach [21], [c] Zitiert nach [19]

kalien aus der Umwelt ließe sich mit derjenigen gegenüber hormonwirksamen natürlichen Inhaltsstoffen der Nahrung dann in eine sinnvolle Beziehung setzen, wenn die jeweilige Wirkstärke (Potenz) mit berücksichtigt wird. Auf diese Weise ließe sich für endokrin wirksame Stoffe ein hygienischer Sicherheitsabstand definieren (Abbildung 5). Diese Denkrichtung verfolgt ein Forschungs-Verbundprojekt unter Beteiligung von Arbeitsgruppen in Dortmund, Köln, Kaiserslautern und Dresden, welches vom Verband der chemischen Industrie (VCI) und vom Umweltbundesamt (UBA) gefördert wird.

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, wie auch in vivo (Tabelle 5). Zusätzlich wurde die Toxikokinetik der Stoffe vergleichend untersucht. Da Nonylphenol ein technisches Isomerenmisch ist, mit dem sich toxikokinetische Untersuchungen schwerlich durchführen lassen, wurde in einem ersten Ansatz als chemisch definierte Modellschubstanz *p-*

tert-Octylphenol untersucht [27]. 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 zustandekommen.

Die Senatskommission der DFG zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM) hat im Jahre 1998 festgestellt, dass Sojaprodukte die Hauptquelle hormonell wirksamer Isoflavone (besonders Genistein und Daidzein) darstellen; für Erwachsene wurden Expositionsszenarien einer täglichen Aufnahme dieser Stoffe von 1 mg/kg Körpergewicht aufgezeigt [25]. Bei mit Sojamilch ernährten Kindern errechneten sich demgegenüber noch um ein Mehrfaches höhere Aufnahmemengen.

Vergleicht man die östrogene Potenz von *p-tert*-Octylphenol und Daidzein (Tabelle 5), so fallen deutliche Unterschiede zwischen in vitro erhaltenen Resultaten und der Situation in vivo auf, welche die europäische Ansicht bestätigen [28], dass quantitative Risikoabschätzungen nur auf der Basis von in vivo gewonnenen Daten erfolgen sollten. Setzt man in einem ersten Ansatz die östrogene Potenz von *p-tert*-Octylphenol mit der des Nonylphenol-Isomerenmisches gleich und legt die o. a. Expositionsszenarien und relativen Wirkstärken zugrunde, so ergäbe sich ein Hygiene-basierter Sicherheitsabstand für Nonylphenol, im Vergleich zur Nahrungsaufnahme des Pflanzenöstrogens Daidzein, von ca. 1 : 100 [26].

Tatsächlich sind die hierin enthaltenen Annahmen aber noch deutlich zu konservativ, da technisches Nonylphenol etwa nur 1/10 der östrogenen Wirkung von *p-tert*-Octylphenol

Tab. 5. Verhältnisse relativer östrogenen Wirksamkeit zwischen *p-tert*-Octylphenol und Daidzein, auf der Basis von Untersuchungen in vitro und in vivo [nach 26].

In vitro:

● Reporter-gen-Induktion an transfizierten Säugetier-Zelllinien	1 : 1,9
● Induktion von Complement C3 an der RUCA-Zelllinie	1 : 1,1
● Relative Bindung an den Östrogenrezeptor (ER α)	1 : 1,0

In vivo:

● Wirkung auf das Uterusgewicht ovariectomierter DA/Han-Ratten	10 : 1,0
--	----------

5

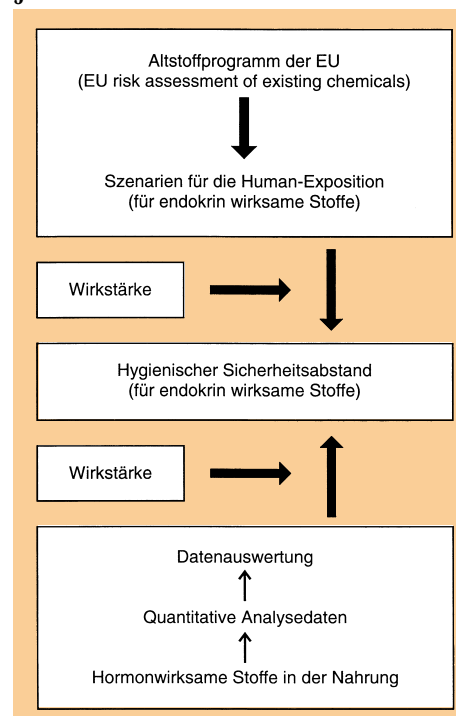


Abb. 5. Teilprozesse bei der Ableitung eines Hygiene-basierten Sicherheitsabstandes für Stoffe, die das Hormonsystem modulieren (schematisch).

besitzt, und da die tatsächliche umweltbedingte Exposition gegenüber Nonylphenol heute deutlich niedriger ist, als sie im Szenario der EU zugrundegelegt wurde.

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

Experimentelle Untersuchungen *in vivo* sind bei Fragen der Risikobeurteilung von großer Bedeutung, da vielfältige Faktoren das quantitative Verhalten hormonell wirksamer Stoffe beeinflussen. Entsprechende stoffliche Interaktionen sind nicht nur aus dem klassischen Bereich der Arzneimittel bekannt [29], sondern auch aus dem Bereich pflanzlicher Inhaltsstoffe. So führte die Verabreichung eines Extraktes aus Rosmarinblättern zu einem gesteigerten Metabolismus von Steroidöstrogenen und einer entsprechend verringerten biologischen Wirkung [30]. Ein wesentlicher toxikokinetischer Faktor ist auch das Auftreten eines „enterohepatischen Kreislaufs“. Darunter wird das Phänomen verstanden, dass ein Stoff (Xenobiotikum), zumal nach oraler Gabe, in der Leber mit Glucuronsäure konjugiert und dann in der glucuronidierten Form (zumindest teilweise) über die Galle in den Darm ausgeschieden wird. Darmbakterien, die β -Glucuronidasen enthalten, spalten das Konjugat unter Freisetzung des ursprünglichen Xenobiotiums, welches dann wieder zur Resorption und nachfolgender Leberpassage zur Verfügung steht. Auf diese Weise kann es nach einer Verzögerungsphase zu einem deutlichen Wiederanstieg der Blut-

spiegel kommen. Wegen individuell unterschiedlicher Darmmotorik und Aktivitäten der bakteriellen Darmflora sind auch unter standardisierten tierexperimentellen Bedingungen für dieses Phänomen starke individuelle Unterschiede kennzeichnend, die bei der üblicherweise geübten Gruppenstatistik verwischt werden. Abbildung 6 zeigt ein Experiment, in welchem weiblichen Ratten (DA/Han) jeweils eine Einzeldosis von 50 mg/kg *p*-tert-Octylphenol oral per Schlundsonde verabfolgt wurde [27]. Der verzögerte Wiederanstieg der Alkylphenolkonzentrationen im Blutplasma ist auf einen „enterohepatischen Kreislauf“ zurückzuführen, wie er auch bei Steroidöstrogenen für den Menschen bekannt ist [31]. Entsprechende Befunde liegen nun auch für Daidzein vor [32].

Für eine Risikoabschätzung (Abbildung 5) werden also Daten über die tatsächliche Bioverfügbarkeit von Xenoöstrogenen und vergleichend von Phytoöstrogenen benötigt. Eine unterschiedliche Toxikokinetik und unbekannte Faktoren der Rezeptordynamik erschweren eine Bewertung im Vergleich zu körpereigenen Hormonen. Zudem muss berücksichtigt werden, dass neben östrogen-

Diskussionen/Initiativen im politischen und wissenschaftlichen Bereich

- 1991 Wingspread-Erklärung:** Gemeinsame Erklärung der Teilnehmer einer Tagung in Racine, Wisconsin, USA, die Besorgnis über schädliche Wirkungen hormonell aktiver Chemikalien (auf Mensch und Tier) ausdrückt und erste Empfehlungen für ein Forschungsprogramm zu der Thematik formuliert [36].
- 1993 Prägung des neuen Begriffes „Endocrine Disrupting Chemicals“** für Stoffe mit Wirkung auf das endokrine System [Colburn et al., *Environm. Health Perspect.* 1993, 101, 378].
- 1995 Forschungsbedarf auch in Deutschland reklamiert:** Das Umweltbundesamt veranstaltet ein Fachgespräch über Umweltchemikalien mit endokriner Wirkung [UBA Texte 65/95]. Im Bundesanzeiger wird eine Ausschreibung von Forschungsvorhaben zum Thema „Chemikalien in der Umwelt mit Wirkung auf das endokrine System“ publiziert [Bundesgesundheitsbl. 9/95, S. 338 ff].
- 1996 „Die bedrohte Zukunft“** Autoren: T. Colburn, D. Dumanoski, J. P. Myers; deutsche Ausgabe: Droemer Knauer, München, 1996. Eine auch für Laien konzipierte, teilweise aber sehr einseitige Darstellung der Thematik.
- 1996 Vertiefung der wissenschaftlichen Debatte in Europa** EUROTOX-Kongress in Alicante: Toxikologen diskutieren Pro- und Kontra-Positionen zur Bedeutung endokriner aktiver Stoffe [EUROTOX-Newsletter, 1996, 19/3, 60].

metischen auch antiöstrogene Effekte auftreten können. Für eine fundierte Sicher-

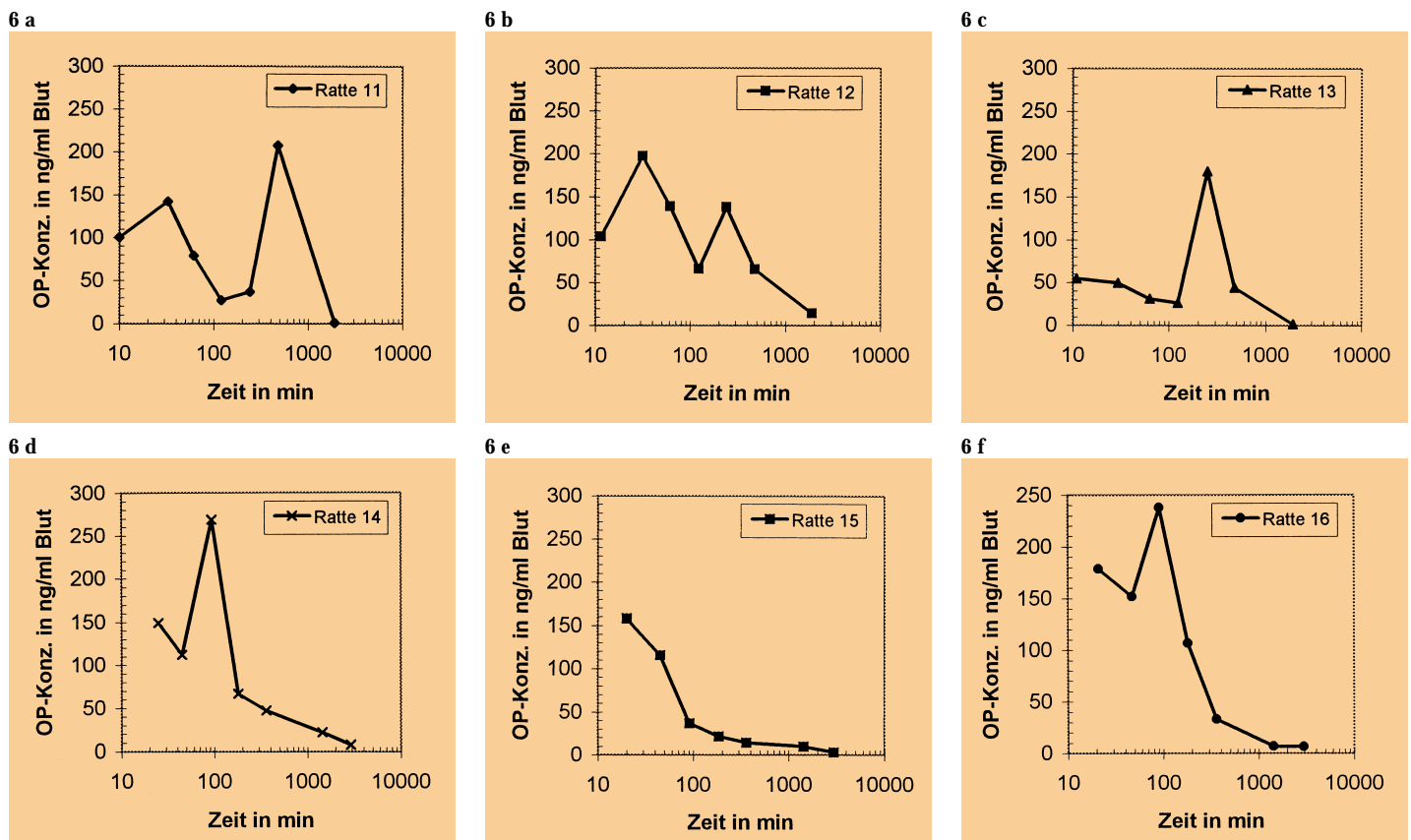


Abb. 6. Blutspiegelverlauf von *p*-tert-Octylphenol (Einzeldosis von 50 mg/kg per os) bei weiblichen DA/Han-Ratten [27].

1996 Gründung einer „Endocrine Modulators Study Group“ (EMSG) durch den Verband der europäischen Chemieindustrie (CE-FIC): Es werden wissenschaftliche Studien initiiert, die einen Beitrag zur Versachlichung der politischen Diskussion leisten sollen (<http://www.cefic.org/lri/emsg>).

1999/2000 EU-Kommission: „Community Strategy for Endocrine Disruptors“ Die EU-Kommission gibt eine Absichtserklärung zur Aufstellung einer Prioritätenliste zur Prüfung von Chemikalien ab, die „endokrine Disruptorwirkungen“ haben sollen (http://europa.eu.int/comm/dgs/environment/index_en.htm).

Politische Aktionen in den USA

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 August

1998 ein Screening-Programm zu entwickeln, und dieses bis August

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; Final Report (<http://www.epa.gov/opptintr/opptendo/finalrpt.htm>)

heitsüberprüfung lassen sich Tierstudien nicht ersetzen [24, 36]. Einen „Schnelltest“ für die Risikoabschätzung endokrin wirksamer Stoffe gibt es daher nicht, auch wenn für Substanzen mit direktem hormonellen Effekt in-vitro-Assays zur Detektion östrogen- bzw. androgenartiger Wirkung zur Verfügung stehen. Die Erforschung (anti)androgen wirkender Stoffe hat gerade erst begonnen. Es ist zu hoffen, dass das derzeit gewonnene Wissen zu einer Versachlichung der Diskussion beitragen wird.

Summary

In toxicological risk assessments, the potency of a chemical is viewed along with possible exposure scenarios for humans. In the case of endocrine modulators („endocrine disruptors“) this is difficult because of the presence of hormonally active compounds of natural origin in food and of the endogenous hormone production. Comparisons of exposure scenarios for individual industrial compounds representing potential „endocrine disruptors“, and for endocrine modulators of natural origin, under consideration of their relative potencies, could lead to new definitions of „margins of safety“ for such compounds.

Literatur

- [1] C. R. Tyler, S. Jobling und J. P. Sumpter, *Crit Rev Toxicology* **1998**, *28*, 319–361.
- [2] E. Carlsen, A. Givercman, N. Keiding und N. E. Skakkebaek, *Br. Med. J.* **1992**, *305*, 609–613.
- [3] a) R. M. Sharpe, *J. Endocrinol.* **1993**, *136*, 357–360, b) R.M. Sharpe und N.E. Skakkebaek, *Lancet* **1993**, *341*, 1392–1395.
- [4] D. Tulchinsky, *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **1973**, *36*, 1079–1087.
- [5] a) A. Brake und W. Krause, *Br. Med. J.* **1992**, *305*, 1498, b) G. Bahadur, K.L.E. Ling und M. Katz, *Human Reproduction* **1996**, *11*, 2635–2639.
- [6] G. G. J. M. Kuiper, J. G. Lemmen, B. Carlsson, J. C. Corton, S. H. Safe, P. T. van der Saag, B. van der Burg und J.A. Gustafsson, *Endocrinology* **1998**, *139*, 4252–4263.
- [7] A. Cassidy, *Proceedings of the Nutrition Society* **1996**, *55*, 399–417.
- [8] M. Kurzer und X. Xu, *Annu. Rev. Nutr.* **1997**, *17*, 353–381.
- [9] D. M. Tham, C. D. Gardner und W. L. Haskell, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1998**, *83*, 2223–2235.
- [10] W. R. Kelce, C. R. Stone, S. C. Laws, I. E. Gray, J. A. Kemplainen, und E. M. Wilson *Nature*, **1995**, *375*, 581–585.
- [11] S. Safe und V. Krishnan, *Toxicol. Letters*, **1995**, *82/83*, 731–736.
- [12] I. Kharat und F. Saatcioglu, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 10533–10537.
- [13] H. M. Bolt, in: *Pharmacology of Estrogens*, **1981**, Pergamon Press, S. 19–48.
- [14] H. Adlercreutz, K. Höckerstedt, C. Bannwart, S. Bloigu, E. Hämäläinen und T. Fotsis, *J. Steroid Biochem.* **1987**, *27*, 1135–1144.
- [15] M. Ahel und W. Giger, *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 1577–1583.
- [16] W. Kalbfus, *GfS-Bericht* **1998**, *16*, 25–30.
- [17] K. Reinli und G. Block, *Nutr. Cancer* **1996**, *26*, 123–148.
- [18] L.U. Thompson, P. Robb, M. Serraino und F. Cheung, *Nutr. Cancer* **1991**, *16*, 43–52.
- [19] K.D.R. Setchell, L. Zimmer-Nechemias, J. Cai und J.E. Heubl, *Lancet* **1997**, *350*, 23–27.
- [20] American Academy of Pediatrics. In: *Pediatrics* **1998**, *191*, 148–153.
- [21] H. Adlercreutz, *Environm. Health Perspect* **1995**, *103*, 103–112.
- [22] D. C. Knight und J. A. Eden, *Obstet Gynecol.* **1996**, *87*, 897–904.
- [23] S. A. Bingham, C. Atkinson, J. Liggins, L. Bluck, A. Coward, *Br. J. Nutr.*, **1998**, *79*, 393–406.
- [24] G. H. Degen, H. Foth, R. Kahl, H. Kappus, H.G. Neumann, F. Oesch und R. Schulte-Hermann, *DGPT-Forum* **1999**, *24*, 30–36.
- [25] Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Hormonally Active Agents in Food*. Symposium, Hrsg. G. Eisenbrand et al. Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [26] H. M. Bolt, U. S. Schuhmacher und G. H. Degen, *EUROTOX Newsletter*, **1998**, *21*, 72–75.
- [27] a) A. Upmeyer, G. H. Degen, U. S. Schuhmacher, H. Certa und H. M. Bolt, *Arch. Toxicol.* **1999**, *73*, 217–222. b) H. Certa, N. Fedtke, H. J. Wiegand, A. M. F. Müller und H. M. Bolt, *Arch. Toxicol.* **1996**, *71*, 112–122.
- [28] H. M. Bolt, in: *Human Diet and Endocrine Modulation*, Herausg. G. E. Dunaif, S. S. Olin, J. Scimeca und J. A. Thomas, ILSI Press, Washington DC, **1998**, S. 264–266.
- [29] H. M. Bolt, *Environ. Health Perspect.* **1994**, *102*, Suppl. 9, 35–38.

[30] B. T. Zhu, D. B. Loder, M. X. Cai, C. T. Ho, M. T. Huang und A. H. Conney, *Carcinogenesis* **1998**, *19*, 1821–1827.

[31] a) D. J. Back, H. M. Bolt, A. M. Breckenridge, F. E. Crawford, M. L. E. Orme, P. H. Rowe und A. E. Schindler, *Contraception* **1980**, *21*, 145–153; b) S. Löffler und H. M. Bolt, *Arzneimitt. Forsch/Drug Res.* **1980**, *30*, 810–813.

[32] U. S. Schuhmacher, A. Upmeyer, H. Michna, P. Diel, K. Smolnikar, U. Laudenbach, H. M. Bolt und G. H. Degen, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1999**, *359*, Suppl. 3, R159.

[33] R. J. Miksicek, *J Steroid Biochem Molec Biol.* **1994**, *49*, 153–160.

[34] L. Markiewicz, J. Garey, H. Adlercreutz und E. Gulpide, *J. Steroid Biochem. Molec Biol.* **1993**, *45*, 399–405.

[35] E. M. Bickoff, A. L. Livingston, A. P. Hendrickson und A. N. Booth, *Agric. Food Chem.* **1962**, *10*, 410–412.

[36] „Statement of Consensus“ in *Chemically Induced Alterations in Sexual and Functional Development*, Advances in Modern Environmental Toxicology, Bd. XXI, Princeton Scientific Publ., New Jersey, **1991**.



Prof. Dr. Dr. Hermann M. Bolt. 1962 bis 1967 Medizinstudium an der Universität Köln und von 1968 bis 1971 Biochemiestudium an der Universität Tübingen. 1968 Promotion zum Dr. med. und 1973 Promotion zum Dr. rer. nat., von 1971 bis 1979 wissenschaftlicher Assistent und Dozent am Institut für Toxikologie, Universität Tübingen, 1974 Habilitation in Biochemischer Pharmakologie. Von 1979 bis 1982 Leiter der Abteilung Toxikologie am Institut für Pharmakologie, Universität Mainz. Seit 1982 Direktor am Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund (Abteilung Toxikologie und Arbeitsmedizin). Arbeitsschwerpunkt: Toxikologie von Arbeitsstoffen und Industriechemikalien.



Prof. Dr. Gisela H. Degen. 1967 bis 1972 Studium der Lebensmittelchemie an der Universität Würzburg, 1978 Promotion zum Dr. rer. nat. Bis 1979 Post-doc am Institut für Toxikologie, Universität Würzburg, 1979 bis 1983 Post-doc am National Institute of Environmental Health Sciences, USA. 1983 bis 1992 wissenschaftliche Tätigkeit am Institut für Pharmakologie und Toxikologie; 1990 Habilitation in Biochemischer Pharmakologie und Toxikologie an der Universität Würzburg; 1993 Umhabilitation an die Ruhr-Universität Bochum; seit 1997 apl. Professorin. Seit 1992 Leiterin der experimentell-toxikologischen Forschungsprojekte des Instituts für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund.

Korrespondenzadresse:

Prof. Bolt, Prof. Degen, Institut f. Arbeitsphysiologie der Universität, Ardeystr. 67, D-44139 Dortmund.