

Tumorbildung durch Schadstoffe

R. Preußmann

I. Krebsentstehung

Wegen der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit können nur einige allgemeine Aspekte zum Problem der Tumorerzeugung durch Umweltcarcinogene, also durch chemische Stoffe mit krebserzeugenden Eigenschaften in der menschlichen Umwelt, angeschnitten werden; die Problemstellung kann keinesfalls umfassend dargestellt werden. Dies führt notgedrungen zu Verkürzungen und damit auch zum Risiko von Mißverständnissen, die gerade auf diesem Sektor manchmal groß, zu groß, sind.

Die These von der entscheidenden Bedeutung von Umweltcarcinogenen für die Krebsverursachung beim Menschen ist heute eine wissenschaftlich wohlbegründete Hypothese. Dieses Konzept wurde und wird teilweise auch heute noch diskutiert, es wurde aber niemals ernstlich widerlegt und kann heute als weitgehend akzeptiert gelten.

Es fordert, daß eine Mehrheit der Krebsfälle beim Menschen von Umweltfaktoren ausgelöst wird, und daß hierbei chemische Stoffe mit krebserzeugender Wirkung eine wesentliche Rolle spielen. Die These wurde wohl erstmals 1964 von einer Expertengruppe der Weltgesundheitsorganisation formuliert. Sie beruht im wesentlichen auf folgenden Tatsachen:

- Die Krebsepidemiologie hat auffallende und absolut charakteristische Unterschiede in der Befallsrate für Krebs in bestimmten Organen in verschiedenen geographischen Regionen aufgezeigt. Es gibt nicht nur charakteristische Unterschiede zwischen tropischen und z.B. industrialisierten Ländern; auch innerhalb einzelner Länder zeigen sich regional deutliche Unterschiede. So weist der kürzlich publizierte deutsche Krebsatlas Unterschiede in der Inzidenz einzelner Organtumoren in den einzelnen Bundesländern aus. Besonders dramatische Unterschiede zeigen sich z.B. im Norden des Iran, wo die Speiseröhrenkrebsrate innerhalb weniger hundert Kilometer um das Hundertfache unterschiedlich ist. Insbesondere haben sogenannte Emigrantenstudien gezeigt, daß auswandernde Populationen vorherrschende Krebsmuster ihrer neuen Heimatländer annehmen und diejenigen ihrer alten Heimat verlieren. So hat ein in die U.S.A. auswandernder Japaner spätestens in der dritten Generation das charakteristische hohe Lungenkrebsrisiko des Amerikaners erworben und das charakteristisch hohe Magenkrebsrisiko des Japaners verloren. Diese Fakten können derzeit vernünftig nur durch einen entscheidenden Einfluß der Umwelt, im weitesten Sinne, auf die Tumorerzeugung beim Menschen gedeutet werden.

- Bestimmte chemische Stoffe verursachen Krebs beim Menschen. Der sogenannte Berufskrebs ist das Ergebnis einer hohen Exposition gegenüber chemischen Carcinogenen am Arbeitsplatz. Die Inhalation einer Vielzahl chemischer Carcinogene im Tabakrauch und die damit verbundene Erhöhung des Lungenkrebsrisikos ist das schon fast klassische Beispiel einer persönlichen Umweltcarcinogenese.

- Es ist bekannt, daß eine relativ große Zahl carcinogener Chemikalien natürlichen oder anthropogenen Ursprungs, meist in geringen bis sehr geringen Konzentrationen, in der menschlichen Umwelt vorkommen können. Die Kenntnis einer tumorerzeugenden Wirkung stammt dabei entweder aus epidemiologischen Untersuchungen am Menschen (obwohl die zuverlässigsten Daten, so sollte dieser Weg der Kenntnisermittlung in Zukunft jedoch möglichst nicht mehr notwendig werden), aus gut geführten Tierexperimenten (der Regelfall) oder, noch problematischer, aus sogenannten Kurzzeit-Tests.

Zusammenfassend kann man also festhalten:

- Chemische Stoffe können die Ursache für Krebs beim Menschen sein.

- Besonders am Beispiel des Berufskrebses läßt sich eindeutig demonstrieren, daß durch Ausschalten der kausalen Faktoren oder deren mengenmäßige Verringerung eine Ausschaltung oder Verminderung des Krebsrisikos erreicht werden kann; d.h. Krebs kann verhütet werden durch Ausschaltung der Belastung mit carcinogenen Faktoren.

Diese Grundthesen sind in letzter Zeit (u.a. von dem Berliner Röntgenologen Oeser) in Zweifel gezogen worden. Es wird bei dieser Argumentation betont, daß bei Altersstandardisierter Betrachtung die Krebshäufigkeit mit Ausnahme des Lungenkrebses nicht zugenommen habe. Die absolute Zunahme der Krebshäufigkeit sei im wesentlichen durch die zunehmende mittlere Lebenserwartung des Menschen zu erklären, es kämen heute mehr Menschen ins »Krebsalter«. Daraus aber den Schluß zu ziehen, daß Umweltchemikalien nicht als Krebsursachen in Frage kämen, da die Chemikalienproduktion in den letzten 30-40 Jahren stark zugenommen habe, ist ein Fehlschluß. Umweltchemikalien sind nicht identisch mit Industriechemikalien. Letztere können, sind bestimmte Voraussetzungen der Stabilität und der Persistenz gegeben, Umweltchemikalien werden; der Gesamtbereich von Umweltchemikalien ist jedoch bedeutend höher und Industriechemikalien sind nur ein Teil dieser Gruppe chemischer Stoffe. Die heute bekannten, wesentlichen Umweltcarcinogene, die Risikofaktoren für die *Allgemeinbevölkerung* darstellen, sind keine in großen Mengen produzierten Industriechemikalien. Um nur die drei wesentlichsten Gruppen zu nennen: Die polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe vom Typ des Benzo(a)pyrens sind Produkte der unvollständigen Verbrennung und entstehen bei allen Arten der Energiegewinnung, so z.B. beim Heizen im Haushalt, beim Fahren eines Automobils oder aber auch beim Rauchen einer Zigarette. N-Nitroso-Verbindungen kommen in sehr vielen Bereichen der menschlichen Umwelt vor, sie bilden sich leicht aus praktisch ubiquitär vorkommenden Aminen und ebenso weit verbreitet vorkommenden Nitrosierungsmitteln wie Nitrit oder nitrosen Gasen in der menschlichen Umwelt und auch im menschlichen Körper. Schließlich sind eine Reihe von *Naturprodukten* bekannt, die krebserzeugende Eigenschaften besitzen; der wichtigste Vertreter dieser Klasse natürlich vorkommender Carcinogene ist das Aflatoxin, ein Schimmelpilz Metabolit, der in Lebensmitteln auftreten kann.

Einschränkend zu diesem Themenkomplex muß jedoch angemerkt werden, daß eine entgeltliche Entscheidung über die Frage, ob Chemieprodukte für die allgemeine Bevölkerung ein Krebsrisiko darstellen, derzeit noch nicht beantwortet werden kann: Der steile Anstieg der Chemikalienproduktion begann etwa um die Mitte der 60er Jahre; da man eine lange Latenzzeit (20-40 Jahre beim Menschen) für die Tumorerzeugung mit chemischen Stoffen ansetzen muß, ist es offensichtlich, daß die Zeit seit Beginn der starken Wachstumsphase der chemischen Industrie noch zu kurz sein kann, um eine entgeltliche Aussage zu diesem Komplex machen zu können.

Auch ein weiterer Schluß von Oeser, daß nämlich das Alter der allein entscheidende Risikofaktor für die Krebsentstehung sei, und diesselbe somit eigentlich schicksalsbedingt sei, kann in dieser Ausschließlichkeit nicht aufrecht erhalten werden: Die Krebsentstehung sowohl beim Menschen als auch im Tierversuch ist ohne Zweifel eine Funktion mehrerer Faktoren, nämlich der Exposition, des Alters und der Disposition.

Das Alter ist somit nur *ein* »Risikofaktor«. Die Disposition weist auf individuelle Variationen in der Empfindlichkeit von Individuen (sowohl beim Menschen als auch beim Versuchstier) hin; dieses Gebiet ist derzeit in intensiver wissenschaftlicher Bearbeitung.

Entscheidender kausaler Faktor ist aber ohne Zweifel die Exposition gegen carcinogene Faktoren, und zwar wegen der im nachfolgenden zu behandelnden Additivität und Irreversibilität cancerogener Wirkungen die *Gesamtbelastung* mit allen solchen Faktoren, d.h. heißt also Summe derselben. Einzelbelastungen tragen zu dieser Summe bei, werden aber in aller Regel zur Krebsentstehung ausreichend sein. Stark erschwerend für die Beurteilung von Risiken in dieser komplexen Situation kommt hinzu, daß die Wirkung von Carcinogenen durch andere Carcinogene und auch durch andere, nicht carcinogene Umweltchemikalien modifiziert werden kann sowohl in Richtung einer Wirkungsverstärkung als auch in Richtung einer Wirkungsabschwächung.

Festzuhalten aber bleibt, daß durch Reduktion von Einzelexpositionen die Gesamtexposition zu vermindern sein wird und folglich auch das Risiko der Krebsentstehung. Das nicht haltbare Postulat, nur das Alter sei der entscheidende Risikofaktor für die Krebsentstehung, verhindert Präventionsmaßnahmen, von denen gezeigt werden kann, daß sie ohne jeden Zweifel effektiv sind in der Krebsverhütung.

II. Restrisiko^{*)}

Der Begriff »Restrisiko« wird in der Krebsforschung bislang kaum verwendet. In der Carcinogenese-Forschung, also der Untersuchung krebserzeugender Faktoren, seien sie chemischer oder physikalischer Art, geht man seit mehreren Jahrzehnten davon aus, daß man eine »unterschwellige« Exposition gegen solche toxischen Faktoren mit den derzeit verfügbaren wissenschaftlichen Methoden nicht nachweisen kann, daß *es also ein »Null-Risiko« nicht gibt*. Ein »Restrisiko« ist bei Exposition somit grundsätzlich zu unterstellen. Diese These bedeutet nun keineswegs, daß Wirkungen von Carcinogenen nicht Dosis-abhängig seien; das ehrwürdige Prinzip des Paracelsus, daß die Dosis das Gift mache, ist auch auf diesem Sektor der Toxikologie anwendbar. Auch bei der Krebsentstehung kann die Wirkung (die Tumor-Inzidenz) mit der Carcinogen-Dosis korreliert werden, wie weiter unten gezeigt werden wird. Das Fehlen einer wissenschaftlich belegbaren Schwellendosis bedeutet jedoch hier, daß *niedrige Exposition* durch kleine Carcinogen-Dosen ein *niedriges Gesundheitsrisiko* beinhaltet, so wie hohe Exposition hohes Risiko bedingt. Der Unterschied zu anderen toxischen Effekten ist somit dadurch zu charakterisieren, daß die derzeitige Unfähigkeit, »wirkungslose« Schwellenwerte durch experimentelle oder epidemiologische Arbeitsmethoden zu definieren, besagt, daß »Null-Risiken« auch nicht mit annähernder Wahrscheinlichkeit angegeben werden können. Ein »Restrisiko« ist bei Exposition gegen Carcinogene also grundsätzlich immer vorhanden, ist sozusagen *prinzipiell* bedingt.

Restrisiken bei anderen toxischen Effekten sind nach meiner Meinung im wesentlichen dadurch gegeben, daß

bei grundsätzlich festlegbarem (»wirkungslosem«) Schwellen- oder Grenzwert eine *Beurteilungs-Unsicherheit* dadurch entsteht, daß *individuelle Unterschiede* der Empfindlichkeit beim Menschen eine Schwankungsbreite um einen Grenzwert bedingen, die nur schwer abschätzbar ist. Ein behördlich festzulegender Grenzwert sollte zwar auch extrem empfindliche Individuen (z.B. Kranke) schützen, kann aber billigerweise nur dort ansetzen, wo die überwiegende Mehr-

zahl einer Population wahrscheinlich geschützt ist. Ein Ansatz im extremen Empfindlichkeitsbereich würde anderweitig Nachteile nach sich ziehen, der bei einer realistischen Schaden-Nutzen-Abwägung weder politisch noch sozial zu vertreten ist.

- Beruhen Grenzwert-Festsetzungen auf Tierversuchen, so liegt ein weiteres Restrisiko in der Unsicherheit der Extrapolation solcher experimenteller Daten auf den Menschen, was grundsätzlich immer gegeben ist; es gibt aber hier Ansätze, solche Schwierigkeiten durch wissenschaftliche Untersuchungen, z.B. durch vergleichende Stoffwechseluntersuchungen, zu vermindern.

Die Sonderstellung carcinogener Effekte im Vergleich zu anderen toxischen Wirkungen ist nun zu belegen. Sie beruht auf der postulierten *Irreversibilität* solcher Wirkungen.

Das Postulat der Irreversibilität der carcinogenen Wirkung bedeutet, daß solche Effekte als *persistierend* zu betrachten sind, daß Erholungsvorgänge also nicht nachweisbar sind. Chronische Exposition führt zu einer *Addition* der Wirkungen, kurzzeitige oder auch einmalige Einwirkung können zur Tumorentwicklung nach mehr oder minder langer Manifestationszeit führen.

Im Gegensatz dazu sind fast alle anderen toxischen Effekte als *reversibel* zu betrachten: Sie hinterlassen im exponierten Organismus eine gewisse Zeit nach Ende der Einwirkung keine permanente Veränderung. Folgt eine neue Exposition nach Abklingen des Effektes, so reagiert der Organismus, als hätte er die erste Einwirkung nicht erlebt. Erfolgt weitere Einwirkung zu einem Zeitpunkt, bei dem die erste Wirkung noch nicht vollständig abgeklungen ist, so kann es zu *kumulierender* Toxizität kommen. In jedem Fall kommt es hier zu einem Abklingen der Effekte (es sei denn, sie führen zum Tode) und Schwellenwerte können grundsätzlich festgelegt werden.

Der Ausnahmefall einer Irreversibilität einer toxischen Wirkung im Falle der Carcinogenese wurde wohl zuerst von H. Druckrey aufgrund von Dosis-Wirkungs-Untersuchungen postuliert. Diese zuerst an dem Lebensmittelfarbstoff Buttergelb durchgeführten Untersuchungen wurden später auf andere Klassen chemischer und physikalischer Carcinogene erweitert, sowohl durch den Druckrey'schen Arbeitskreis als auch andere Wissenschaftler.

Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet des biochemisch-molekularbiologischen Wirkungsmechanismus von chemischen Carcinogenen haben gezeigt, daß viele, aber *nicht alle*, dieser Stoffe im Organismus in chemisch hochreaktive Zwischenprodukte umgewandelt werden, die mit biologischen Strukturen in der Zelle, insbesondere mit dem *genetischen* Material der DNS, unter Ausbildung fester, also persistierender, chemischer Bindungen reagieren (vgl. dazu Grover, 1979; Preussmann, 1978, 1980a). Diese Veränderung des genetischen Materials, die sog. genotoxische Wirkung, wird nach der Zellteilung auf die Tochterzellen übertragen, d.h. also irreversibel. Dies ist die Basis der sog. somatischen Mutationstheorie der Krebsentstehung, die durch die im allgemeinen gute Übereinstimmung von mutagener (d.h. erbändernder) und carcinogener Wirkung stark gestützt wird (z.B. Ames, 1979).

Einschränkend muß hier aber ausdrücklich darauf verwiesen werden, daß das Konzept der Irreversibilität carcinogener Effekte nur auf solche Carcinogene angewendet werden sollte, von denen ein genotoxischer Effekt der geschilderten Art bekannt ist. Bei Carcinogenen, die nach anderen Mechanismen wirken können (wie z.B. durch langandauernde Proliferationsstimulation oder durch hormonale Effekte), kann die Irreversibilität nicht postuliert werden und für solche Stoffe kann durchaus ein Schwellenwert möglich sein. In der Tat wurde vor kurzem ein System zur Klassifizierung von chemischen

*) Dieser Abschnitt ist in erweiterter Form in Zeitschr. für Umweltpolitik 2/80, 649-659, abgedruckt

Carcinogenen in zwei verschiedene Klassen nach solchen Vorstellungen vorgelegt (Kroes, 1979).

Einige mehr theoretische Argumente, die gegen die Irreversibilität carcinogener Effekte, insbesondere bei geringen Expositionen sprechen (z.B. DNS-Reparatur, immunologische Faktoren) können hier nicht näher ausgeführt werden, da sie die oben dargestellten experimentellen Fakten vorerst nicht widerlegen, für die Zukunft aber ein wichtiges Forschungsgebiet darstellen werden (vergl. dazu Preussmann, 1980b).

Die offensichtliche Unmöglichkeit der Bestimmung von »unwirksamen Grenzwerten« und damit von »ungefährlichen« Expositionen gegen cancerogene Stoffe schließt naturgemäß nicht aus, daß man etwas zur Verminderung des Risikos tun kann. Die Notwendigkeit, ohne solide wissenschaftliche Basis zu handeln, schafft viele Schwierigkeiten, sowohl für die Wissenschaft als auch für den Gesetzgeber. Im Prinzip kann man für carcinogene Stoffe in der menschlichen Umwelt nur die fast banale Feststellung wiederholen: So wenig als möglich. Ein solches Prinzip kann jedoch nicht für definierte gesetzliche Maßnahmen dienen, wo konkrete Zahlen gegeben werden müssen. Mindestens zwei Verfahren sind in dieser Hinsicht angewendet worden.

Die Null-Toleranz

Diese »Alles oder Nichts«-Philosophie wird in ihrer extremen Form in der sogenannten Delaney-Clause in den USA praktiziert, die die Anwendung aller Lebensmittel-Additive (d.h. also von bewußten Lebensmittelzusätzen) untersagt, wenn Anhaltspunkte für eine carcinogene Wirkung vorhanden sind. Der Nachteil dieses Prinzips ist,

- daß schlecht durchgeführte »positive« Untersuchungen zu einem Verbot führen, das nicht gerechtfertigt ist, und
- Nutzen-Schadens-Bewertungen nicht möglich sind.

Beide Nachteile sind in fast klassischer Art in der Saccharin-Kontroverse exemplifiziert.

Ungeachtet solcher Probleme ist jedoch das Verbot eine Möglichkeit, mit absichtlichen Lebensmittelzusätzen bzw. Pestizid-Verunreinigungen umzugehen, wenn diese Methode vernünftig gehandhabt wird. Auch das deutsche Lebensmittelgesetz bedient sich dieser Methode mit offensichtlichem Erfolg. Das Prinzip der Null-Toleranz muß jedoch fehlschlagen für viele Umweltcancerogene wie polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, Aflatoxine oder Nitrosamine, die praktisch ubiquitär in sehr vielen Umweltmedien vorkommen, und bei denen ein Verbot Unsinn wäre, da es nicht implementierbar ist. Hier kann nur eine andere Methode weiterhelfen:

Maximal tolerierbare Konzentrationen (MTK)

Maximal tolerierbare Konzentrationen sind gegenwärtig die einzige Möglichkeit, die Exposition gegenüber weit verbreiteten Umweltcancerogenen einzuschränken. In der Bundesrepublik wurde vor kurzem eine solche Höchstmengenverordnung für Benzpyren in geräucherten Fleischprodukten sowie für Aflatoxin in bestimmten Nahrungsmitteln festgelegt. MTK-Werte können aus vorhandenen Tierversuchsdaten abgeleitet werden entweder durch mathematische Extrapolationsmodelle (von denen mehrere diskutiert werden, die aber zu stark unterschiedlichen MTK-Werten führen, je nach angewandeter Methodik) oder durch Anwendung sogenannter »Sicherheitsfaktoren« an experimentell bestimmte Konzentrationen ohne Effekt. Solche Konzentrationen werden dann um einen bestimmten Faktor vermindert, um die vielen Extrapolationsprobleme zu überwinden. Für akute oder subchronische toxische Effekte beträgt dieser Sicherheitsfaktor gewöhnlich 100 und wurde

vielfältig und offensichtlich ohne ernsthafte Fehler für Lebensmittelzusätze und Pestizide verwendet. Für carcinogene Stoffe sollte dieser Faktor sicherlich höher als 100 sein, und Weil (1972) hat z.B. für Carcinogene einen Sicherheitsfaktor von 5.000 vorgeschlagen.

Es muß jedoch betont werden, daß MTK-Werte keine *Konstanten* sein können, sondern im Gegenteil als *Variable* betrachtet werden müssen. Sie bedeuten nicht »Sicherheit«, sondern sie bedeuten *niedriges, tolerierbares Risiko* nach Maßgabe des vorhandenen Wissens. MTK-Werte müssen regelmäßig überprüft werden und an neue wissenschaftliche und/oder technologische Fortschritte angepaßt werden. Ein gutes Beispiel für die Art, mit solchen Werten umzugehen, sind die maximal erlaubten Dosen für Exposition gegen radioaktive Strahlung, die kontinuierlich reduziert wurden zu weniger als der Hälfte der erlaubten Exposition, die 1920 zugelassen war.

Literatur

- AMES, B.N.:
Science 204, 587 (1979)
- DOLL, R.:
Cancer Res. 23, 1613 (1963).
- DRUCKREY, H., SCHILDBACH, A., SCHMÄHL, D., PREUSSMANN, R., IVANKOVIC, S.:
Arzneimittel-Forsch. 13, 841 (1963).
- DRUCKREY, H.:
UICC Monogr. Ser. 70, 60 (1967).
- GROVER, P.L.:
Chemical Carcinogens and DNA. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 1979.
- KROES, R.:
in: Environmental Carcinogenesis. Elsevier Amsterdam, 1979, S 287.
- PREUSSMANN, R.:
Zbl. Bakt. Hyg. I, Abt. Org. B 166, 144 (1978).
- PREUSSMANN, R.:
in: D. Schmähl et al., Maligne Tumoren, Editio Cantor, Aulendorf, im Druck (1980a).
- PREUSSMANN, R.:
Z. Krebsforsch., 97, 1 (1980b).
- WEIL, C.S.:
Toxicol. Appl. Pharmacol. 21, 454 (1972).

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Laufener Spezialbeiträge und Laufener Seminarbeiträge \(LSB\)](#)

Jahr/Year: 1980

Band/Volume: [9_1980](#)

Autor(en)/Author(s): Preußmann R.

Artikel/Article: [Tumorbildung durch Schadstoffe 53-55](#)