

Krebs

Häufigkeit

Eine Auswertung des schwedischen Krebsregisters zeigt über die letzten Jahrzehnte hinweg einen kontinuierlichen Anstieg der Karzinom-Inzidenz, der sich auf alle Altersgruppen erstreckt (Abb. 1).

Ob die altersbereinigte Karzinom-Inzidenz in den letzten Jahrzehnten zu- oder abgenommen hat, ist seit vielen Jahren ein Gegenstand heftiger Diskussion.

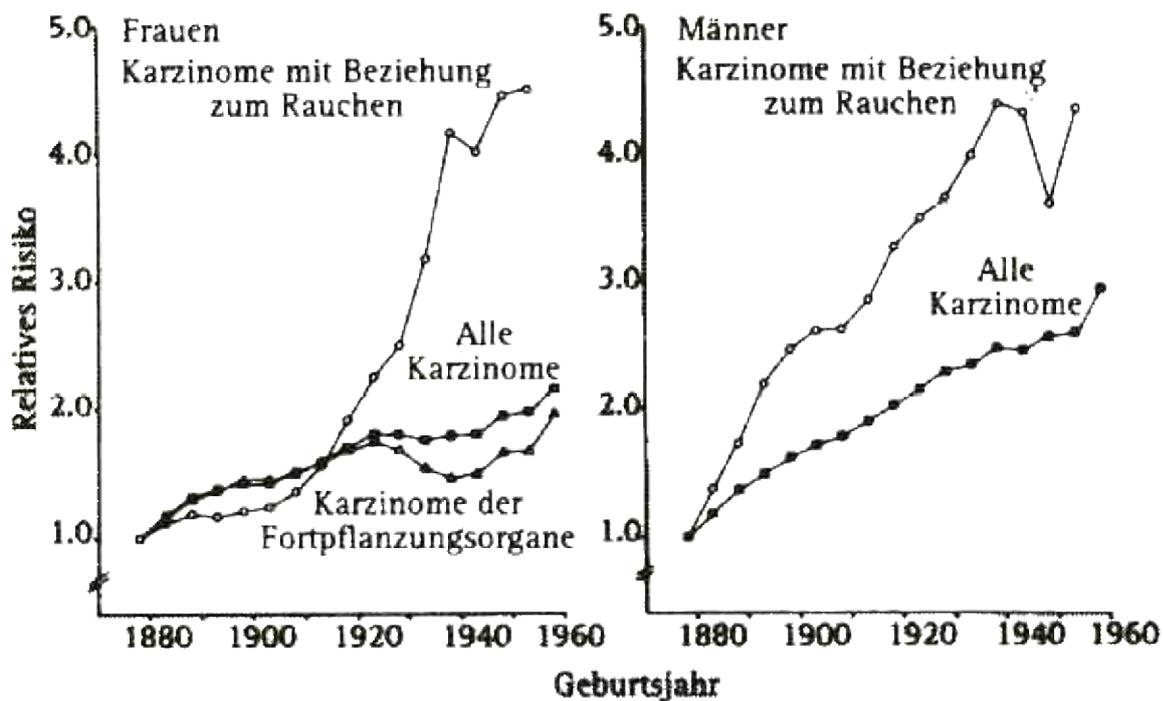


Abb: Relatives Risiko für ein Karzinom im Alter zwischen 20 und 84 Jahren, aufgeschlüsselt nach dem Geburtsjahrgang bei schwedischen Männern und Frauen zwischen 1958 und 1987.

In Schweden existiert ein sehr sorgfältig gepflegtes Karzinomregister, das zwischen 1958 und 1987 insgesamt 837 085 Krebserkrankungen erfaßte. Ausgenommen sind bei dieser Zahl Karzinome von Mundhöhle, Larynx, Lunge und Ösophagus, die getrennt erfaßt werden. Aufgeschlüsselt nach sechs 5-Jahres-Perioden nahm die Karzinom-Inzidenz in allen dreizehn analysierten Altersgruppen kontinuierlich zu. Die Jahrgänge seit 1950 hatten im Vergleich zu den zwischen 1873 und 1882 geborenen Jahrgängen bei den Frauen ein doppelt so hohes und bei den Männern sogar ein dreifach erhöhtes Karzinomrisiko (s. Abb.). Dieser Trend zeichnete sich am deutlichsten bei den Karzinomen ab, die mit dem Rauchen in Verbindung gebracht werden, erstreckt sich aber tendenziell auf alle Arten von Karzinomen.

Bei der seit vielen Jahren gleichbleibend guten Qualität des Registers tut man sich schwer, die Ergebnisse rein methodisch zu erklären, wenngleich ein Teil der Inzidenzzunahme auf die verbesserte Karzinomdiagnostik zurückzuführen sein dürfte.

Auch wenn es niemand gerne hört, so bleibt doch der Verdacht bestehen, daß unsere vermehrte Exposition gegenüber Karzinogenen ursächlich an der Entwicklung beteiligt sein könnte.

Quelle: H.-O. Adami et al. (Cancer Epidemiology Unit, University Hospital, S-75185 Uppsala, Schweden):

Increasing cancer risk in younger birth cohorts in Sweden. *Lance* 341 (1993) 8848, 773-777

Acht Millionen Menschen in Deutschland haben Krebs

In der Bundesrepublik leben zur Zeit etwa acht Millionen Menschen mit Krebs. Diese Zahl nannte der Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft, Professor Michael Wannemacher (Heidelberg). Mit wachsender Lebenserwartung steige die Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu sterben. Nachdem bisher etwa jeder Vierte in Deutschland an Krebs gestorben sei, erwarte in naher Zukunft jeden Dritten der Krebs tod. Immer öfter sei aber erst der Zweitkrebs tödlich, denn durch verbesserte Therapiemöglichkeiten nähmen die Heilungschancen zu, sagte Wannemacher in Hannover auf der Jahresversammlung der Krebsgesellschaft.

Quelle: Frankfurter Rundschau, 11. Juni 1993

"Der weit überwiegende Teil der beim Menschen auftretenden malignen Tumoren hat chemische Ursachen."

(Prof. Dr. D. ➔ [Henschler](#), Würzburg, 1991)

Umweltgifte und Krebs

Die Homöopathie hat uns gelehrt, daß unbedeutend geringe Mengen an Chemikalien eine bedeutende Wirkung im Organismus auslösen können. Beispielsweise kann die verstärkte Quecksilberausscheidung im Urin durch Hg-Hochpotenzen bei Amalgamträgern im Urin bestimmt werden.

Bei weit unter der Schwellendosis liegender Giftmenge, die akute Symptome hervorruft, können wir nach sehr langer Einwirkungszeit Organschäden beobachten, die ganz anders aussehen als das Bild akuter Vergiftungen.

Umweltgifte sind charakterisiert durch:

1. Der Vergiftete kennt die Art der Gifte im Regelfall nicht.
2. Die Giftkonzentrationen sind extrem gering.
3. Es handelt sich meist um viele Gifte.
4. Nur Vorgeschädigte merken Vergiftungserscheinungen bald.
5. Betroffene können der Vergiftung nicht rechtzeitig entgegen.
6. Durch Vermeidung von Kofaktoren kann das klinische Bild trotzdem gebessert werden.
7. Unbekannte Interaktionen aus den verschiedenen Quellen machen es unmöglich, Einzelfaktoren zu werten.

Charakteristisches Beispiel - Amalgam: Dentalamalgam wirkt zytotoxisch (➔ [Kawahara](#)), Quecksilber hemmt das Selenoenzym Glutathionperoxidase (➔ [Wada](#)) und regt bereits in Spuren den Peroxidstoffwechsel an (➔ [Stacey](#)), der zur raschen Zerstörung der Zellmembranen führt. Selen bildet mit Schwermetallen schwer lösliche Verbindungen. Das Spurenelement Selen entgiftet dabei Schwermetalle wie Cadmium, Arsen, Blei und Quecksilber. So schließt sich der Kreis zwischen zunehmender Schwermetallbelastung der Umwelt und ansteigender Krebsinzidenz.

Ubiquitär ebenfalls vorkommende Giftstoffe wie Nitrate, Dioxine, Pestizide, Lösungsmittel und Konservierungsmittel wirken via Schwächung des Immunsystems letztendlich auch krebsfördernd.

Verstärktes Ziel unserer Bemühungen muß es deshalb sein, einerseits diese Gifte in der Umwelt entscheidend zu reduzieren, andererseits durch Schwermetallprotektoren wie Selen und Zink sowie Antioxidantien (β -Carotin, Vitamin E) das empfindliche inner-ökologische Gleichgewicht wieder herzustellen.

In den letzten Jahren wurde dank der verdienstvollen Arbeit der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft unter Vorsitz von Prof. Henschler eine Vielzahl von Chemikalien neu in die MAK-Wert-Liste für krebserzeugende Stoffe aufgenommen. Waren es 1974 noch 24 Stoffe, die in der MAK-Wert-Liste unter den Gruppen III A und B eingestuft waren, so waren es

1987 bereits 103 Stoffe in den Gruppen III A1 und A2, die als eindeutig krebserzeugend eingestuft wurden, und 61 Stoffe, die in der Gruppe III B mit begründetem Verdacht auf krebserzeugendes Potential aufgenommen wurden. 5500 chemische Substanzen sind jedoch potentiell krebserzeugend beim Menschen.

Dabei ist nicht bekannt, wie oft und in welcher Konzentration eine kanzerogene Substanz auf den Menschen einwirken muß, um das Wachstum eines bösartigen Tumors zu initiieren.

Hinzu kommt die Wirkung der Co-Kanzerogene, d.h. Stoffe, die die Tumorentwicklung fördern oder beschleunigen, ohne selbst kanzerogen zu sein.

Schließlich ist die individuelle Vorschädigung mit dem daraus resultierenden Defektzustand des Immunsystems für die individuelle Krebsentstehung oder Krebsprophylaxe von Bedeutung.

Den ubiquitären Umweltgiften, in der neuesten Veröffentlichung von Greenpeace wird die Bundesrepublik Deutschland als der größte Giftmüllproduzent Europas genannt, kann letztlich niemand entgehen. In Müllverbrennungsanlagen wird der Abfall nach dem Massenerhaltungsgesetz nicht beseitigt, sondern es kommt zu einer Umverteilung, wobei aus einer Tonne Abfall nach Braungart 320 kg Schlacke, 30 kg Flugstäube und 5000-6000 qm Rauchgase entstehen. Asbest kann in den Filtern ebensowenig zurückgehalten werden wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, die ebenfalls teilweise kanzerogen sind. Auch krebserzeugende Metallverbindungen, die durch in der Brennkammer nicht lenkbare Umwandlungsprozesse entstehen, werden emittiert. Um nur zwei herauszugreifen: Nickel in Form atembare Stäube ist als für den Menschen eindeutig krebserzeugend eingestuft, für Cadmiumchlorid ist die kanzerogene Wirkung in Tierversuchen eindeutig bewiesen.

Quelle: Erfahrungsheilkunde 3/1992, 196. Vortrag anlässlich des 5. Wissenschaftlichen Kongresses der Gesellschaft für Biologische Krebsabwehr, 14.-16.6.1991, Heidelberg

Kanzerogene Dioxine werden gleichfalls in erheblichem Maße ausgestoßen, so daß im Umkreis von Müllverbrennungsanlagen kein Gemüseanbau mehr möglich ist. Durch die Entwicklung intelligenter Recyclingmethoden, mit der Rücknahme wertvoller Rohstoffe aus demontagefähigen Verbrauchsgütern, die dann vom Hersteller erneut verwandt werden können, kann die Gesamtabfallmenge drastisch reduziert und die toxikologischen Wirkungen auf Mensch und Umwelt entscheidend gemindert werden.

Neben den Abfällen aus Industrie und Haushalt trägt der Verkehr zu einer wesentlichen Zusatzbelastung der Bevölkerung bei. Das Auto ist nicht nur unwirtschaftlich, was man schon allein an der Tatsache erkennt, daß eine Person, um von Punkt A nach Punkt B zu kommen, im Schnitt 800 kg mit sich führt, sondern in den Autoabgasen sind diverse krebserzeugende Substanzen enthalten. Am 1.7.89 wurden aus 43,5 Mio. Kraftfahrzeugen 5,8 Mio. t Kohlenmonoxid, 1,2 Mio. t Kohlenwasserstoffe, 1,6 Mio. t Stickoxide, 55 000 t Rußpartikel, 42 000 t Schwefeldioxid, 1 700 t Blei sowie 124 Mio. t Kohlendioxid emittiert.

Besondere Aufmerksamkeit verdient das Benzol aus bleifreiem Benzin, von dem 1987 42 000 t emittierten. Benzol ist als für den Menschen eindeutig krebserzeugend bekannt. Es wird durch den Respirationstrakt und die Haut aufgenommen und greift das hämatopoetische System an, wo es schließlich verschiedene Arten der Leukämie hervorrufen kann. Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) sind als im Tierversuch eindeutig krebserzeugend erkannt. Herauszugreifen ist das Benz(a)pyren, das als stark krebs erzeugende Substanz für das vermehrte Auftreten von Lungenkarzinomen in Gebieten mit starker Luftverschmutzung gegenüber ländlichen Gebieten verantwortlich gemacht wird. An Rußpartikel aus Dieselmotoren lagern sich polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe an und werden so in den Atemwegen festgehalten.

Aus Undichtigkeiten des Tanksystems entweichen zusätzlich 260 000 t Kraftstoff. Für Benzin wurde bisher nur kein MAK-Wert eingeführt, weil viele differierende Benzine mit unterschiedlichen Anteilen an Aromaten, die im wesentlichen die Toxizität bestimmen, vorliegen. Im Benzin enthalten sind Benzol (1,6-3,8%), Toluol, Xylol, Ethylbenzol, Iso-Propylbenzol und Methanol. Des weiteren Antiklopfmittel wie 1,2-Dibromethan und 1,2-Dichlorethan. 1,2-Dibromethan ist als im Tierversuch krebserzeugend nachgewiesen, 1,2-Dichlorethan fällt unter die Stoffe mit begründetem Verdacht auf krebserzeugendes Potential.

Die Lösungsmittel Toluol, Xylol, Ethylbenzol, Iso-Propylbenzol und Methanol tragen zu einer Vorschädigung von Atemwegen, Leber und Niere bei.

Für die Vorschädigung sind jedoch nicht nur die ubiquitären Umweltgifte, denen man nicht entgehen kann, von Bedeutung, sondern vor allem die Mikroenvironment, die sich das Individuum größtenteils selbst schafft.

Es sind die persönlichen Lebensgewohnheiten, wie Rauchen und Passivrauchen, die nicht nur über eine Vorschädigung der Atemwege, sondern durch die im Tabakrauch enthaltenen kanzerogenen Substanzen wie Benzol, Benzo(a)pyren, Formaldehyd, Cadmiumchlorid und Nickel in Form atembare Stäube zu einer relevanten Zusatzbelastung führen. Bei einer angenommenen Luftkonzentration von 10-20 ng Nickel/qm Umgebungsluft führt dieses laut WHO 1987 zu einer täglichen Inhalation von 200-400 ng/Tag. Nach Kasprzak 1987 nimmt der Raucher von 20 Zigaretten täglich bis zu 7000 ng Nickel/Tag inhalativ auf. Bei einer mittleren Cadmium-Konzentration von 3 ng/qm und 20 qm Atemvolumen/Tag beträgt die inhalative Aufnahme 50-60 ng/Tag. Der Raucher inhaliert im Hauptstrom einer einzelnen Zigarette demgegen über 100-200 ng Cadmium (→ [Elinder et al. 1983](#)), also bei 20 Zigaretten 2000-4000 ng/Tag.

Diese inhalativen Konzentrationen krebserzeugender Schwermetalle werden jedoch weit übertroffen durch die Aufnahme verseuchter Nahrung, wodurch 26 900-34 600 ng Cadmium/Tag (→ [Zebs 1984](#)) und 100 000-500 000 ng Nickel/Tag oral aufgenommen werden. Resorbiert werden hiervon jedoch nur 1-10% bei Nickel (EPA 1985) und rund 5% bei Cadmium, wobei die Resorption unter Eisenmangel erhöht sein kann. Durch die differierenden Resorptionsquoten bei oraler oder inhalativer Aufnahme entstehen ähnliche Resorptionsraten. Da inhalativ aufgenommene Toxine als Faustregel 1000fach giftiger sind als bei oraler Aufnahme, ist der Aufnahme über die Atemwege trotz niedriger Gesamtkonzentration mehr Gewicht beizulegen.

Bei der chronischen Formaldehydvergiftung z.B. kommt es zu einer erhöhten Ausscheidung an Ameisensäure und/oder Methanol im Urin, parallel mit einer linear erhöhten Ausscheidung und Aufnahme in alle Zellen von Calcium-Ionen (→ [Liesivuori, J., und Savolainen, H. 1987](#)). Formaldehyd als Stoffwechselzwischenprodukt wird somit in erhöhter Konzentration anfallen, so daß die Konzentration, ab der es zu einem signifikanten Influx in die Zelle führen kann, überschritten werden könnte. Damit wäre die Voraussetzung für mutagene Wirkungen an der DNA gegeben. Nach Roth kommt es aus theoretischen Überlegungen heraus unter dem zusätzlichen Einfluß von Chlor zur Entstehung des Stoffwechselproduktes Bischlormethyl ether, das als für den Menschen karzinogen erkannt ist.

In jüngster Zeit kamen etliche formaldehyd-freie Produkte auf den Markt, die oft Isocyanate enthalten. Diese können ihrerseits zu chronischen Bronchitiden führen. In feuchtem Klima hydrolysieren Isocyanate zu Diaminen, die mögliche Kanzerogene darstellen.

Formaldehyd potenziert die Wirkung des Pentachlorphenols auf den Menschen um den Faktor 5 (IRPTC, 1987).

Durch den verbreiteten Einsatz der Holzschutzmittel Pentachlorphenol und Lindan in Innenräumen ist es zu einer erheblichen Zusatzbelastung an Dioxinen in der Bundesrepublik gekommen. Über das volle Ausmaß der immunologischen Wirkungen der Dioxine und Furane, die u.a. das p-450-System in verschiedenster Weise induzieren, herrscht Unklarheit. Eine kanzerogene Wirkung im Tierversuch ist jedoch bewiesen, eine humankanzerogene Wirkung wird zur Zeit kontrovers diskutiert, wird jedoch immer sicherer. So warnte im Mai dieses Jahres der BGA-Experte Dr. W. Lingk bereits vor der humankanzerogenen Wirkung von Dioxinen und Furanen. Da bisher noch von einer nur krebsfördernden Wirkung ausgegangen wurde, hielt das BGA maximal 1 pg TEQ pro kg KG täglich für unbedenklich. Die amerikanische Umweltschutzbehörde EPA hält jedoch nur 0,006 pg/kg KG für eine noch unbedenkliche Tagesdosis. Demgegenüber wird die tägliche Aufnahme in der bundesdeutschen Bevölkerung mit 1-2 pg TEQ pro kg KG angenommen, übertrifft also schon die bei lediglich krebsfördernder Wirkung angenommene Grenzdosis deutlich.

Die biologische Halbwertszeit der Dioxine liegt bei 11,6 Jahren. Dramatische Auswirkungen hat dies bei der Muttermilchkonzentration. In den ersten Lebenstagen des Säuglings, einer Zeit, in der die Entgiftungsfunktion der Leber noch nicht entwickelt ist, nimmt der gestillte Säugling bereits 80 bis 90 Pikogramm pro Kilogramm Körpergewicht Dioxin täglich auf.

Das Prinzip der chronischen Giftwirkung ist deshalb so wichtig, weil dadurch die Summe der Vorschäden bestimmt wird, durch die letztlich eine Karzinogenese erleichtert wird.

Am Beispiel des Holzschutzmittels Pentachlorphenol wird hier folgendes deutlich: Während zu Beginn maximale

Schadstoffkonzentrationen gemessen werden können, merkt der Mensch die Belastung noch nicht. Erst über die Jahre, in denen das Pentachlorphenol abdampft, zeigen sich die ersten Symptome, wobei die Raumlufkonzentrationen aber geringer werden. Zu der bestimmenden Größe "Konzentration" tritt eine zweite unbekannte Größe, "der Faktor Zeit". Am Endpunkt ist im Extremfall im Milieu kein Gift mehr nachweisbar, während der Organismus ein Maximum an Krankheitssymptomen zeigt, da die Konzentration mal der Zeit eine Konstante ist.

Untersuchen wir in der täglichen Praxis die chronisch vergifteten Patienten auf die Zusammensetzung ihrer Lymphozyten-Subpopulationen, so stellen wir zumeist einen auffälligen relativen oder absoluten Mangel an T-Suppressorlymphozyten fest.

Da möglicherweise auch die Entstehung von Tumoren auf die Einwirkung von Amalgam zurückzuführen ist (uns wurde über einen Chemiker einer großen Amalgamfirma bekannt, daß Amalgam die Nukleinsäuresynthese hemmt), soll hier die Amalgamvergiftung dargestellt werden.

Untersucht man den Abrieb von Amalgam durch Kaubelastung mit Hilfe des Kaugummi-Tests, so findet man im Speichel von Amalgamträgern oft schon vor der Kaubelastung erhöhte Speichelkonzentrationen an Quecksilber. Korrelierend zur Zahl der Amalgamfüllungen kann die Quecksilberkonzentration im Speichel nach 10minütiger Kaubelastung bis auf 100 000 µg/l steigen, dazu bis zu 1000 µg/l Zinn, 500 µg/l Silber und 100 µg/l Kupfer. Der WHO-Grenzwert für Quecksilber im Trinkwasser liegt demgegenüber bei 0,5 µg/l.

Die direkte Beeinflussung des Immunsystems durch Quecksilber wurde durch den Nachweis eines signifikanten Abfalls der T-Lymphozyten (T-Suppressor-, T-Helfer-Lymphozyten) und der Natural-Killer-Zellen nach 20minütigem Kauen von Prof. Köstler 1989 gezeigt.

Durch Amalgamfüllungen kommt es zu einer täglichen Quecksilberaufnahme von 3,0-17,0 µg/Tag, durch Fisch und Seefrüchte zur täglichen Aufnahme von 2,3 µg/Tag und durch andere Nahrung von 0,3 µg/Tag (Bio-Probe Newsletter 5/91). Das Quecksilber aus Amalgamfüllungen ist folglich der bestimmende Anteil.

Die Messung des Quecksilbers im Spontan-Urin ist lediglich ein Maß für die akute Vergiftung, während der DMPS-Test zur Erkennung einer chronischen Intoxikation geeignet ist.

Zunächst wurden die erstmobilisierten Quecksilberkonzentrationen im Urin von 528 Patienten statistisch ausgewertet. Zur Zeit befinden sich die Untersuchungsergebnisse eines wesentlich größeren Patientenkollektivs in der statistischen Auswertung, wobei eine Bestätigung der hier aufgezeigten Ergebnisse zu erwarten ist. Die erstmobilisierte Quecksilberkonzentration im Urin wurde der Zahl der Amalgamfüllungen gegenübergestellt. Sind keine Amalgamfüllungen vorhanden, so wird eine Quecksilberkonzentration von 50 µg/g Kreatinin nicht überschritten, sofern eine gewerbliche oder aus anderen besonderen Gründen hohe Quecksilberbelastung ausgeschlossen werden kann. Das bestätigt den auf 50 µg Quecksilber/g Kreatinin festgesetzten Grenzwert. Vier bis acht Amalgamfüllungen stehen einer Quecksilberkonzentration von rund 120 µg/g Kreatinin gegenüber, bei 9 und mehr Amalgamfüllungen werden 200 µg/g Kreatinin im Schnitt überschritten.

Wie auch gegenüber anderen Umweltgiften zeigen Kinder und junge Menschen eine wesentlich höhere Empfindlichkeit. Das zeigt sich auch an den Quecksilberkonzentrationen im Urin nach Mobilisation mit DMPS, wobei, in der Gruppe mit 9 und mehr Füllungen die Altersgruppe der bis 25jährigen eine Durchschnittskonzentration von 296,4 µg/g Kreatinin aufweist, die einer Konzentration von 103,2 µg/g Kreatinin in der Altersgruppe der 46-55jährigen gegenübersteht. In Untersuchungen zur Low-Dose-Radioaktivität wurde eine 120fach höhere Empfindlichkeit von Kindern festgestellt.

Und nur eine konsequente Entfernung aller Amalgamfüllungen bringt langfristig eine wirksame Reduktion des Speichers, wie man anhand der positiven Korrelation zwischen Zeitspanne nach Amalgamentfernung und Konzentration des mobilisierten Quecksilbers im Urin sieht. Sind 9 und mehr Amalgamfüllungen vorhanden, zeigt das gesamte Patientenkollektiv nach Mobilisation eine Durchschnittskonzentration von 244,9 µg/g Kreatinin im Urin. Bereits 1-24 Monate nach Entfernung aller Füllungen fällt diese Konzentration auf 60 µg/g Kreatinin. Sind die Füllungen 24 Monate und länger entfernt, so sinkt die Durchschnittskonzentration auf 28,9 µg/g Kreatinin.

Durch die Schwermetall-Dysbalance im menschlichen Organismus, ausgelöst durch eine Amalgamvergiftung, kommt es zu einer signifikant höheren Bleispeicherung, wie sie gleichfalls im DMPS-Mobilisations test erkannt

werden kann. Bei 13 Amalgamfüllungen liegt die Bleiausscheidung im Urin nach DMPS im Mittel bei 100 µg/g Kreatinin, während ohne Amalgamfüllungen der mittlere Ausscheidungswert bei 50 µg/g Kreatinin liegt.

Doch selbstverständlich ist die Klinik entscheidend.

Die verschiedenen Metalle im Amalgam verursachen eine Reihe von Symptomen, die je nach Vorschädigung des Organismus unterschiedlich geprägt sind. Die Amalgamvergiftung als Mischintoxikation per se zeigt folgende Leitsymptome: Müdigkeit/Antriebslosigkeit, Metallgeschmack, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, reduzierte Merkfähigkeit, Haarausfall, Stimmungslabilität, Hauterscheinungen und Infektanfälligkeit. Ein vorausgegangenes Schädel-Hirn-Trauma disponiert zu Kopfschmerzen, ein früherer Virusinfekt zur Infektanfälligkeit.

Eine Untersuchung der Nierenfunktion von Schafen, 30 Tage nach dem Legen von Amalgamfüllungen, ergab eine Funktionseinbuße von 50% im Gegensatz zur Kontrollgruppe (→ Murray J. 1991).

Dabei nehmen die Symptome mit der Einwirkungszeit zu, am raschesten erkranken Kinder und Allergiker. Als nächstes erkranken Personen mit einem Mangel an den Spurenelementen Zink und Selen. Schwermetalle, wie auch andere Umweltgifte, steigern den Zink- und Selenverbrauch. Gerät der menschliche Organismus in einen Mangelzustand, so ist die Einwirkzeit bis zum Erscheinen der ersten Krankheitssymptome erniedrigt. Sonst Gesunde zeigen im Mittel erst nach einer Latenzzeit von 15 Jahren Krankheitssymptome.

Wenstrup, Ehmann und Markesberg wiesen an 10 Gehirnen von Patienten mit Morbus Alzheimer, im Vergleich zu 12 Gehirnen von nicht Erkrankten, doppelt so hohe Quecksilberkonzentrationen nach. Sie fanden das Quecksilber in den Zellkernen, den Mitochondrien und Mikrosomen. Die Gesamt-Quecksilberkonzentration der Zellen lag bei den an M. Alzheimer Erkrankten im Mittel bei 176 µg/kg, in der Kontrollgruppe bei 69,6 µg/kg. Zink und Selen werden bei den Erkrankten demgegenüber deutlich erniedrigt. Da Zink und Selen bei der Entgiftung bzw. Umgiftung von Quecksilber benötigt werden, ist deren Abfall statistisch mit der Erhöhung von Quecksilber einhergehend. Über die Bildung von Quecksilberselenid kommt es zu einem erhöhten Bedarf des Radikalfängers Selen, so daß ein relativer Mangelzustand auch aufgrund der hiesigen Bodenverhältnisse, man kennt ein deutliches Nord-Süd-Gefälle in Deutschland, entstehen kann.

Die Therapie mit DMPS ist in bezug auf die Einzelsymptome unterschiedlich erfolgreich. Am erstaunlichsten ist die Zunahme des Antriebes, die neu gewonnene Freiheit von Kopf- und Bauchschmerzen, die Reduktion von Schwindel und Zittern. Nervosität, Allergien und Infektanfälligkeit schwinden oft erst unter fortgesetzter Therapie.

Eine Veröffentlichung von Dr. Bannasch, L., und Dr. Schleicher, P., zeigt nach Amalgamentfernung und DMPS-Mobilisation eine Zunahme der Absolutzahlen an Gesamt-T-Zellen in 79% und der Natural-Killerzellen in 83%.

Im folgenden soll die Problematik anhand weniger ausgewählter klinischer Beispiele verdeutlicht werden. Der Fall eines jungen, stark quecksilbergeschädigten Mädchens betont mehr die zentralnervös bedingten Schäden durch Quecksilber. Das Kind ist reizbar, aggressiv, bewegungsgestört, lernbehindert, ein Pflegefall.

Ein paar Monate später, nach Therapie mit DMPS, ist das Kind wesentlich umgänglicher und geistig aufnahmefähiger. Es geht in die Schule, was vorher nicht möglich war.

Schon Kleinkinder ohne eigene Amalgamfüllungen weisen relevante Konzentrationen an organischem Quecksilber infolge der fetalen Belastung durch die amalgamtragende Mutter auf. Sie leiden an chronisch rezidivierenden Infekten und Verhaltensstörungen.

Anhand des folgenden Falles stellte sich erstmals die Frage einer Tumorinduktion durch Amalgam:

Eine 54jährige Patientin suchte mit einer Alopezia totalis und Sehstörungen die Praxis auf. Sie hatte 14 Amalgamfüllungen. Diagnostiziert wurde ein Meningeom. Der feingeweblich untersuchte Gehirntumor wies folgende Schwermetallkonzentrationen auf: Quecksilber: 929 µg/kg, Zinn 232,3 µg/kg, Silber 60 800 µg/kg, Kupfer 2 600 µg/kg. Ebenso fand sich bei einem Patienten, mit erhöhten Schwermetallkonzentrationen im Mobilisationstest, in einem Trigemini-Neurinom eine Zinnkonzentration von 600 µg/kg. In einem Mammakarzinom wurde eine Quecksilberkonzentration von 171 µg/kg festgestellt. Eine Patientin ließ mehrere eigene Gewebeproben auf Quecksilber untersuchen: Tumorgewebe der Vulva mit der Diagnose Metastase eines Mammakarzinoms, oder differentialdiagnostisch Metastase eines unbekanntes Primärtumors, wies 16 920 bzw.

10 660 µg/kg Quecksilber auf. Ein Vulva-Rezidivknoten 3 657 µg/kg. Ein gutartiger Hauttumor des Narbenbereiches des Mammakarzinoms, bei dem subjektiv ein Wachstum bemerkt wurde, enthielt 5 328 µg/kg Quecksilber. Im Fettgewebe der Patientin lag die Quecksilberkonzentration demgegenüber bei 39 µg/kg, in einem entzündlichen Mammaknoten und einem Grützbeutel war die Quecksilberkonzentration unter der Nachweisgrenze von 22 bzw. 15 µg/kg.

Ein 49jähriger Patient trübte nach Auswechseln von 4 Amalgamfüllungen ein und bekam epileptische Anfälle. Aufgrund des CT-Bildes hatte man den Verdacht auf einen Hirntumor, in der Untersuchung des Operationspräparates wurde allerdings nur eine unklare Hirnatrophie mit mikroskopisch nachweisbarer Gliose des Hirngewebes diagnostiziert. Der Patient wurde komatös und ist jetzt moribund. Nur durch DMPS-Mobilisation, die erhöhte Quecksilber- und Zinnkonzentrationen nachwies, konnte jeweils eine Bewußtseinsaufklärung erreicht werden. An den Zahnwurzeln im Periost dieses Mannes fand man Quecksilberkonzentrationen bis zu 2 000 µg/kg. Die Konzentrationen an anderen Zahnwurzeln liegen noch bis zu 2 Zehnerpotenzen über diesem Wert.

Zusammengefaßt das ABC der Umweltgifte:

Der erste Schritt ist das Erkennen.

Die Aufnahme des Giftes muß durch Finden der Quelle und entsprechende Exposition des Vergifteten bewiesen werden.

Der Beweis der Aufnahme wird durch den dem jeweiligen Gift entsprechenden Nachweis in Körperflüssigkeiten, in Gewebeproben, in Tumoren geführt. Dabei sollte jeder Tumor auf Gifte untersucht werden. Metalle lassen sich sehr gut nachweisen. Jetzt ist es auch möglich, in dem bildgebenden Verfahren der Kernspintomographie, eingestellt auf die Protonendichte, 80 Metalle darzustellen. So läßt sich auch möglicherweise der Resorptionsweg des Amalgam in die Organe nachweisen.

Das C wird gebildet durch die Cardinalsymptome, die durch Entgiftung in großem Maße reduziert werden.

An nächster Stelle steht das Vermeiden.

In Anbetracht der synergistischen Interaktionen von Umweltgiften, die über eine schleichende Vorschädigung der einzelnen Organe und des Immunsystems zur ernstesten Gefährdung gegenüber Karzinogenen führen, muß darauf gedrungen werden, Umweltgifte in jeder Form zu minimieren und zu meiden, wo es möglich ist.

Erst an letzter Stelle steht die Therapie.

Für die wenigsten Umweltgifte gibt es eine kausale Therapie. Für die chronische Schwermetallvergiftung ist eine wirksame Entgiftung durch Chelatbildner wie DMPS bzw. DMSA durchaus möglich. Sie reduziert die Symptome des Patienten entscheidend. Ob mit DMPS oder DMSA therapiert werden sollte, ist im Einzelfall zu entscheiden. Da durch DMSA prozentual mehr gegenüber Blei und Cadmium entgiftet und ein höherer Anteil an organischem Quecksilber und weniger Zink ausgeschieden wird, ist generell eine Langzeittherapie mit DMSA vorzuziehen. Die Therapiedauer richtet sich nach der Höhe der Depots und der Schwere der Vergiftungssymptome. Die Antidote DMPS (2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure, im Handel als Dimaval) und DMSA (Dimercaptobernsteinsäure) wirken nur extrazellulär, wodurch nach der Entgiftung eine Sogwirkung auf die Speicher ausgelöst wird; sie dürfen daher nur in großen Intervallen gegeben werden.

DMPS ist als Dimaval rezeptfrei in der Apotheke erhältlich und darf, wie jedes Antidot, bei Verdacht einer Vergiftung sofort angewandt werden. Spurenelemente, wie ein oft noch bestehender Zinkmangel, werden nach Messung eines pathologischen Ausgangswertes substituiert. Dem Selen als Bestandteil der Glutathionperoxidase kommt eine hervorragende Stellung in der Krebsprophylaxe zu, da eine positive Korrelation zwischen hoher Selenaufnahme und niedrigen Raten an dem weiblichen Brustkrebs, dem Dickdarmkrebs und dem Rektumkarzinom hergestellt werden konnte.

Die chronische Schwermetallvergiftung durch Amalgam ist nur ein Beispiel aus der Palette der Umweltgifte, das nachgewiesenermaßen das Immunsystem schädigt und im Verdacht steht, zumindest krebsfördernd zu wirken. Infolge der Unübersichtbarkeit von Interaktionen zwischen den sich gegenseitig potenzierenden Schadstoffen ist

im Sinne des Vorsorgeprinzips dem Minimierungsgebot gegenüber kanzerogenen Substanzen vermehrt Rechnung zu tragen.

Tumoren - Ursache

"Die Pathogenese von Krebserkrankungen ist, soweit wir bisher wissen, sehr vielgestaltig. Insofern ist der Krebs bezüglich Auslösung und Genese alles andere als ein einheitliches Geschehen", erklärte Dr. med. Dieter Eis, Institut für Hygiene, Fachbereich Umweltmedizin, Universität Heidelberg, in seinem Vortrag über Umweltfaktoren und Krebsentstehung. "Man kann das Krebsgeschehen entweder unter mehr ökologischen, ganzheitlichen und psychosozialen Aspekten oder unter mehr mechanistischen und naturwissenschaftlichen Gesichtspunkten betrachten. Wir sollten uns jedoch davor hüten, den einen oder anderen dieser Ansätze als den allein seligmachenden anzusehen. Denn alle haben ihre Berechtigung, und sie alle haben ihre Vor- und Nachteile."

Daß bestimmte Schadstoffe der Umwelt krebserregend sein können, wurde bereits seit langem vermutet und konnte für eine Reihe von Substanzen inzwischen bewiesen werden. Die sich in den letzten Jahren häufenden Berichte über die zunehmende Belastung der Umwelt durch industrielle Abfallprodukte werden daher in der Öffentlichkeit mit wachsender Beunruhigung zur Kenntnis genommen.

Die heute verfügbaren Methoden (molekularbiologische Verfahren, toxikologische Kanzerogenitätstests, epidemiologische Studien, Risikoextrapolationen) gestatten nur einen sehr fragmentarischen Einblick in die Ätiopathogenese des Krebsgeschehens. Die Kanzerogenese bedarf vieler unterschiedlicher Einflüsse, die meist auch zeitlich versetzt einwirken müssen.

Bei diesen Faktoren handelt es sich keineswegs immer um Chemikalien, auch Strahlen spielen eine Rolle. Berücksichtigt werden müssen außerdem die genetische Prädisposition, die Vorerkrankungen, der Lebensstil, die Lebenszufriedenheit und das Streßbewältigungsvermögen des Individuums.

Schon 30 Humankanzerogene bekannt

Zu den heute bekannten ungefähr 30 Humankanzerogenen gehören unter anderem der Naturstoff Aflatoxin B₁, die aromatischen Amine Aminobiphenyl, Benzidin und 2-Naphthylamin, der aromatische Kohlenwasserstoff Benzol, der ungesättigte Halogenkohlenwasserstoff Vinylchlorid, das synthetische Hormon Diäthylstilböstrol, die Metalle Arsen, Chrom und Nickel sowie die Mineralfaser Asbest.

Nach einem begründeten und nachvollziehbaren Verfahren, das bereits für viele Stoffe/Bereiche angewandt wurde, wird das "Risiko Krebs" für eine Reihe von Zytostatika, Immunsuppressiva, Antibiotika und einige andere Arzneimittel abgeleitet und sowohl ausführlich als auch in Kurzfassung bewertet. So wird z.B. für Paracetamol die Schlußfolgerung gezogen, daß "die Evidenz für Kanzerogenität beim Menschen inadäquat ist", das heißt, es gibt keine harten Daten, die Schlußfolgerungen erlaubten, ob eine kausale Assoziation zwischen Substanz und Krebs beim Menschen besteht oder nicht. Monographien dieser Art haben als Nachschlagewerk einen (fast unschätzbaren) Wert; sie haben auch Standards gesetzt für standardisierte Auswertverfahren, die so Vergleiche zwischen Substanzen ermöglichen (z.B. Mutagenität). Die direkte Verwertbarkeit der Schlußfolgerungen muß jedoch begrenzt bleiben, da die Gefährdung nicht in Relation zu Erfordernis/Vermeidbarkeit und zur Höhe der zu erwartenden Exposition gesetzt wird.

In der Reihe der IARC-Monographien spielen Arzneimittel eine (zahlenmäßig) untergeordnete Rolle. So wurden im Band 49 Chrom, Nickel und Schweißen abgehandelt (also Arbeitsplatzprobleme) und im Band 51 Genußmittel, wie z.B. Kaffee und Tee.

Krebs durch Umweltgifte

Organ	Sicherer Auslöser	Vermuteter Auslöser
-------	-------------------	---------------------

Bauchfell	Asbest	
Bauchspeicheldrüse		Benzin, PCB
Harnblase	Amalgam, alkylier. Sust., Cyclophosphamid, Tabakrauch, Benzin, e-Aminobiphenyl	Auramin, 4-Nitrodiphenyl
Haut	Arsen, Schneidöle, Kokereigase, Ruß, Teer, polycycl. Kohlenwasserstoffe	
Hirn	Dioxine, Vinylchlorid	
Hoden	polycycl. Kohlenwasserst., Ruß, Teer	Chloropen
Kehlkopf	Alkohol, Asbest, Chrom, Tabakraum	
Knochen		Beryllium
Leber	Aflatoxine, Alkohol, Arsen, Pille, Vinylchlorid	Aldrin, DDT, Dieldrin, Chloroform, Heptachlor, Tetrachlorkohlenstoff PCB, Trichlorethylen
Leukämie	Alkylier. Substanzen, Benzin, Cyclophosphamid, PCP, Styrol, Butadien, synthet. Gummi	
Lunge	Arsen, Asbest, Lost, Nickel, Kokereigas, Tabakrauch, Uran, Vinylchlorid, Chrom, aromat. Kohlenwasserstoffe, Ruß, Teer	Beryllium, Blei, Cadmium, Chloropen
Lymphhe		Arsen, Benzin
Magen-Darm	Asbest	Rauchfleisch
Mund	Alkohol, Betel, Tabak	
Nasenschleimhaut	Chrom, Isopropylalkohol, Nickel, Selen, Lederherstellung, Holzstaub	
Niere	Kokereigase, Phenacetin	Blei
Prostata	Cadmium	
RES	Immunsuppressiva	
Rippenfell	Asbest	
Scheide	Östrogene	

Speiseröhre	Alkohol, Tabakrauch
Uterus	Östrogene

Krebsvorbeugung

Gemüse und Obst, optimal in neun Portionen über den Tag verteilt, empfehlen amerikanische Krebsforscher zur Vorbeugung gegen eine stattliche Reihe von Tumoren. Wer diesem Rat folgt, könne das Risiko, etwa an Lungenkrebs zu erkranken, bis zu 58 Prozent senken. Eine ähnliche Wirkung lassen laufende Studien auf Tumoren im Verdauungssystem, Mund, Hals, Magen, Darm und Bauchspeicheldrüse sowie am Kehlkopf und der Blase vermuten.

Welche krebshemmenden Mechanismen Obst und Gemüse im Körper auslösen, vermögen die Krebsforscher derzeit noch nicht genau zu benennen. Auf einem Symposium zum Thema "Ernährung in den 90er Jahren", veranstaltet in New York von der amerikanischen Ärzteorganisation "American Medical Association", stellten die Fachleute jetzt vor allem die Carotinoide, darunter das populäre pro-Vitamin A sowie Lutein in den Vordergrund.

Jüngste Labor- und Tierversuche allerdings offenbaren ein weitaus komplexeres Bild. Auch die weniger bekannten Bestandteile von Obst und Gemüse - zum Beispiel Flavonoide, Glucosinolat oder bestimmte Anteile des Knoblauchs könnten eine Rolle in der Prävention spielen. Darum ersetzen Vitamin-Pillen auch in keiner Weise den Apfel und die Orange, warnte die Epidemiologin Regina Ziegler vom Nationalen Krebsinstitut der USA in Bethesda (Maryland).

Rolle des Fettkonsums

Welche Rolle der Fettkonsum bei der Entstehung von Tumoren spielt, bleibt mit Ausnahme von Darmkrebs weiterhin umstritten. Peter Greenwald, Direktor der Abteilung Krebsvorbeugung und -kontrolle am Nationalen Krebsinstitut der USA, verwies auf eine Studie der Harvard-Universität mit 90 000 Krankenschwestern. Sie hatte "Diätaposteln" eine klare Absage erteilt und dokumentiert, daß eine fettreiche und ballaststoffarme Ernährung entgegen bisherigen Aussagen das Brustkrebsrisiko nicht erhöht. Ob das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, erst dann entscheidend sinkt, wenn der Fettkonsum auf 20 Prozent der Kalorieneinnahme reduziert wird, soll eine bevorstehende Mammut-Studie, die "Women's Health Initiative", mit 150 000 älteren Frauen ermitteln. Der von Gesundheitspolitikern derzeit empfohlene Schwellenwert für den Fettkonsum liegt bei 30 Prozent. Das Beispiel Griechenlands mit einer vergleichsweise niedrigen Brustkrebsrate läßt vermuten, daß die olivenöhlhaltige Kost der Mittelmeerländer vorbeugend wirkt. Die im Vergleich zu Deutschland und den USA geringere Gefahr für Französinen, an Brustkrebs zu sterben, erschüttert das Bild der Krebsforscher vom "Schädling" Alkohol. Neuseeland, einer der Spitzenreiter in dieser internationalen Statistik, gleichzeitig eines der saubersten Länder der Welt, dient Greenwald und Kollegen als "Persilschein" für die Rolle von Umweltfaktoren bei der Entstehung von Brustkrebs. Das Beispiel von Finnland demonstriert vor allem, daß eine Ernährung, die reich ist an Ballaststoffen, trotz vergleichsweise hohem Fettkonsum vor Darmkrebs schützen könnte. Greenwald verwies in New York auf zwei kleinere Untersuchungen, die feststellten, daß Ballaststoffe das Zellwachstum bremsen und damit die Entstehung von Polypen, in vielen Fällen die Vorboten von Darmkrebs. Eine ähnliche Wirkung wird auch Calcium zugeschrieben.

Die Krebserkrankung trägt gegenüber konventionellen Giftwirkungen besondere Züge

- Das Auftreten im Individualfall ist *nicht vorhersehbar*, der Verlauf von besonderer Schwere.
- *Therapeutische Möglichkeiten* und Erfolge sind bei den meisten Tumorarten *gering*, Fortschritte gibt es trotz intensivster Bemühungen nur in sehr beschränktem Maße.

- Zwischen (erstem) Kontakt mit Chemikalien und Auftreten von Tumoren verstreicht eine lange *Latenzzeit* (mehrere Jahre bis 4 Jahrzehnte), wodurch ursächliche Zuordnungen - im Gegensatz zu sonstigen Giftwirkungen - sehr erschwert werden und Präventivmaßnahmen oft zu spät einsetzen.
- Kanzerogene Stoffe erzeugen Mutationen. Sind die Keimzellen betroffen, besteht die Möglichkeit der Erzeugung *vererbbarer* Krankheiten (bisher nur im Tierexperiment unter Extrembedingungen nachgewiesen).
- Systemische Kanzerogene können über den Plazentarkreislauf auf den Embryo einwirken und intrauterin den Keim von Krebs legen, der sich erst im Kindes- und Jugendalter, evtl. auch später, manifestiert. Zur Zeit ist ein Stoff (Diethylstilbestrol) für eine solche *transplazentrare Kanzerogenese* am Menschen ausgewiesen. Im Tierexperiment ist eine Vielzahl von Stoffen ermittelt, wobei die Leibes frucht oft sehr viel empfindlicher als der ausgewachsene Organismus reagiert.
- Für kanzerogene und mutagene Stoffe können *keine Wirkungsschwellen* definiert werden, aus denen gesundheitlich unbedenkliche Grenzwerte zur Risikoprävention abzuleiten wären.

(→ Henschler, 1991)

Krebs im Nervensystem

Wenn nach epidemiologischen Untersuchungen Umweltfaktoren für 70-80% der menschlichen Tumorerkrankungen verantwortlich sind, so schließt dieser Begriff nicht nur chemische Kanzerogene, sondern unseren Lebensstil insgesamt ein. Dazu gehören Faktoren (insbesondere Ernährungsgewohnheiten), die zwar nicht selbst tumorauslösend sind, Tumorfrequenz und Induktionszeit jedoch wesentlich beeinflussen können. Trotz der großen und stetig zunehmenden Zahl chemischer Verbindungen, die im Tierversuch maligne Tumoren induzieren, sind bis heute lediglich 18 Verbindungen, darunter komplexe Gemische organischer Substanzen und industrieller Prozesse, für den Menschen eindeutig als kanzerogen nachgewiesen worden (IARC). Für weitere 18 Verbindungen wird eine kanzerogene Wirkung beim Menschen als sehr wahrscheinlich angesehen, darunter Aflatoxine, Medikamente (Cyclophosphamid, Phenacetin), Monomere von Kunststoffen und Metalle. Alle diese Verbindungen verursachen jedoch nur einen Bruchteil der menschlichen Tumorerkrankungen. Für die Mehrzahl der Tumoren liegt die Ursache im unklaren, und dies gilt insbesondere für Neoplasien des zentralen und peripheren Nervensystems. Mit Ausnahme einiger genetisch determinierter neoplastischer Syndrome (Neurofibromatose von Recklinghausen, tuberöse Sklerose, Retinoblastom, Morbus von Hippel-Lindau) ist die Ätiologie der Tumoren des Nervensystems gänzlich unbekannt. Zwar gibt es epidemiologische Hinweise für eine geringgradig vermehrte Inzidenz von Hirntumoren bei Beschäftigten in der chemischen Industrie, in Erdöl-Raffinerien und in der Flugzeugindustrie (→ Selikoff); eine tumorauslösende Verbindung konnte jedoch bisher nicht identifiziert werden. So stützt sich unsere heutigen Kenntnisse über die Entstehung von chemisch induzierten Tumoren des Nervensystems weitgehend auf Tierversuche (→ Kleihues). In dieser Übersicht sind die wichtigsten neuro-onkogenen Verbindungen aufgeführt, mit Darstellung ihrer Bioaktivierung und Hypothesen zum Mechanismus ihrer organspezifischen Wirkung.

Neuro-onkogene Verbindungen

Unter den bisher bekannt gewordenen neuro-onkogenen Verbindungen sind einfache (monofunktionelle) alkylierende Verbindungen am wirksamsten (→ Druckrey, → Jänisch, → Kleihues). Sehr intensiv untersucht wurde die Induktion von Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems durch Nitrosamide, insbesondere Alkylnitrosoharnstoffe. Für ihre Bioaktivierung, d. h. Freisetzung des für die toxische und kanzerogene Wirkung verantwortlichen Karboniumions (Methyl-, Ethyl-, Butyl-Cation etc.) sind keine mikrosomalen Enzyme verantwortlich.

Literatur

Druckrey H, Preussmann R, Ivankovic S, Schmähl D (1967) Organotrope-carcinogene Wirkung bei 65 verschiedenen N-Nitroso-Verbindungen an BD-Ratten. Z Krebsforsch 69: 103-201

IARC Working Group (1980) An evaluation of chemicals and industrial processes associated with cancer in humans based on human and animal data. Prepared by Althouse R, Huff J, Tomatis L, Wilburn J. Cancer Res 40: 1-12

Jänisch W, Schreiber D (1977) Experimental Tumors of the Central Nervous System. Bigner DD, Swenberg JA (eds) The Upjohn Company: Kalamazoo, Mich

Kleihues P, Rajewsky MF (1984) Chemical Neuro-Oncogenesis: Role of structural DNA modification, DNA repair and neural target cell population. Progr Exp Tumor Res 27: 1-16, Karger Verlag, Basel

Kleihues P, Lantos PL, Magee PN (1976) Chemical carcinogenesis in the nervous system. Int Rev Exp Path 15: 153-232

Kleihues P, Hodgson RM, Veit C, Schweinsberg F, Wiessler M (1983) DNA Modification and repair in vivo: Towards a biochemical basis of organ-specific carcinogenesis by methylating agents. In: Organ and Species Specificity in Chemical Carcinogenesis. Langenbach R, Nesnow S, Rice JM (eds), pp 509-529, Plenum Press, New York London

Kleihues P (1990) Chemische Kanzerogenese im Nervensystem. In: Gähnschirt H: Kardiovaskuläre Erkrankungen und Nervensystem, Neurotoxikologie. Springer, Heidelberg

Selikoff IJ, Hammond EC (eds) (1982) Brain Tumors in the Chemical Industry. Ann NY Acad Sci, Vol 381

Hauttumoren

Im Hinblick auf die Entwicklung von Hauttumoren unter besonderer Beachtung der Umweltexposition stehen die weitgehend bekannten initiiierenden gentoxischen Substanzen im Vordergrund. Unter Beachtung der Mehrstufengenese des Hautkarzinoms, die im Tierexperiment gesichert ist, bedarf der Stellenwert von Promotoren einer weiteren Untersuchung. Im Einzelfall ist die multifaktorielle Genese, die dem Mehrstufenkonzept Initiation/Promotion/Progression untergeordnet werden kann, gesichert. Die Organotropie der Tumorentstehung wird von seiten des Dermatologen nur im Hinblick auf Hauttumoren erfaßt. Bei der transkutanen Permeation von Karzinogenen kann das Karzinogen durch den Hautstoffwechsel sowohl aktivierenden als auch inaktivierenden Prozessen unterliegen. Die vorgegebenen genetischen Daten, die jeweilige Konstitution sind bei Mensch und Tier von wesentlicher Bedeutung. Ein Rückschluß von Tier auf Mensch ist mit großer Vorsicht zu ziehen. Die kaukasische Rasse ist in Abhängigkeit von dem äußerlichen Merkmal der Erythementwicklung und Melaninbildung am ausgeprägtesten durch eine Ultraviolettexposition gefährdet. Die chemischen Karzinogene sind in ihrer Wertigkeit besonders beim Tier weitgehend erkannt; ihre Elimination bzw. Dosisreduktion auf den "no effect level" im täglichen Leben ist eine Aufgabe der ärztlichen Selbstkontrolle und Überwachungsorgane. Nur eine intensive und langfristige Datenerfassung, die in heutiger Zeit auf verschiedenen gesellschaftlichen Ebenen ihre Schwierigkeiten hat, wird Klarheit über die klinische Wertigkeit der verschiedenen Karzinogene erbringen.

Die entsprechenden karzinogenen Substanzen und die Möglichkeiten, in der Entwicklung von Hauttumoren wirksam zu werden, sind dieser Übersicht beigegeben.

Das Thema beinhaltet eine Unterscheidung in benigne und maligne Tumoren und erfordert eine Differenzierung der verschiedenen Umweltfaktoren. Diese können grob in die natürlichen und künstlichen Strahlenquellen der elektromagnetischen Wellen von Licht, Ultraviolett bis zu ionisierenden Strahlen unterteilt werden. Bei den chemischen Stoffen ist eine Unterteilung in anthropogene synthetische Substanzen und dem stofflichen Angebot aus dem natürlichen Reservoir durchzuführen. Schließlich ist die Entwicklung von Tumoren über mikrobielle Infektionen ein weites Feld, welches sich insbesondere auf Virusinfektionen konzentriert hat. Die Aktualität der Fragestellung leitet sich aus dem Anstieg synthetischer Substanzen ab, die auf die Hauteinwirkung oder indirekt über Veränderungen der natürlichen Umweltbedingungen (Ozonloch u.a.) in den Vorgang der Hauttumorbildung integriert sind. Die Erkenntnisse über die Entwicklung von Hauttumoren, Bestrahlung und exogene Stoffe liegen bereits um 100 Jahre zurück. Die häufigsten Hauttumoren sind zweifelsohne Basaliome und Hautkarzinome im Verhältnis 4:1, die bei der kaukasischen Bevölkerung mit ihrem genetischen Mischkollektiv in Mitteleuropa etwa um das 60. Lebensjahr eine Häufigkeit von 1 auf 1 000 erkennen lassen. Diese Daten wurden von der Weltöffentlichkeit nicht besonders tragisch genommen. Es war dem Paukenschlag des malignen Melanoms zu verdanken, daß Hauttumoren, insbesondere nun pigmentierte Hauttumoren, in den Mittelpunkt des medizinischen Interesses rückten. Die Anstiegsquote bei den Melanomen liegt sicherlich doppelt so hoch wie vor einigen Jahrzehnten und beträgt nun 15:100 000.

Der Zusammenhang zwischen Aufnahme von Sonnenstrahlungsenergie und der Bildung maligner Tumoren vom Typ der Melanome ist heute ein zentraler Punkt, der nicht nur im Zentrum molekularbiologischer Untersuchungen steht, sondern auch einen Feldzug zur weltweiten Prophylaxe über Sonnenschutz unter Berücksichtigung der Verminderung der gesamten Expositionszeit und Einsatz von Ultraviolettfiltern eingeläutet hat. Während die Entwicklung von Hautkarzinomen und Basaliomen streng mit der Lichtstrahlung und dem Hauttyp korreliert ist, scheint es notwendig zu sein, die verschiedenen Melanome im Hinblick auf Stimulation durch Sonnenstrahlung zu unterteilen.

Myelome - Haarfärbemittel

L. M. Brown vom National Cancer Institute hat 823 Männer interviewt, von denen 173 ein multiples Myelom

hatten. Sie wurden gefragt, ob sie toxischen Substanzen (Tabak, Pestizide und andere Chemikalien) ausgesetzt waren oder ob sie ihre Haare gefärbt hatten. Nur 8% der Männer mit Myelom und 4,8% der gesunden Männer gaben an, ihre Haare gefärbt zu haben. Daraus schließen die Epidemiologen, daß Männer, die ihr Haar einmal monatlich für ein Jahr oder länger gefärbt hatten, ein erhöhtes Risiko haben, an einem multiplen Myelom zu erkranken. Ähnliche Ergebnisse hatten sich auch in Untersuchungen für Frauen ergeben, außerdem waren einige der Haarfärbemittel in Tierversuchen krebserzeugend.

Grenzwerte

Der Beweis einer krebserzeugenden Wirkung am Menschen ist bisher erst für wenige organische Substanzen wie Benzol oder Vinylchlorid geführt worden. Dies geschieht mit Hilfe epidemiologischer Untersuchungen. Hieraus abgeleitete Dosis-Häufigkeits-Beziehungen lassen sich jedoch oft nur mit großen Unsicherheiten aufstellen, da epidemiologische Untersuchungen meist retrospektiv angelegt sind. Dabei ist die Exposition gegenüber einer Substanz nur in Ausnahmefällen über einen längeren Zeitraum bekannt. Auch aus statistischen Gründen sind epidemiologischen Untersuchungen enge Grenzen gesetzt.

Um die unterschiedlich gut belegte Kanzerogenität zu berücksichtigen, wird eine Einstufung in Anlehnung an das Verfahren der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe vorgeschlagen. Die Senatskommission unterscheidet:

- A) eindeutig als krebserzeugend ausgewiesene Substanzen,
- B) Substanzen mit begründetem Verdacht auf ein krebserzeugendes Potential.

Darüber hinaus weist sie hin auf

- C) Substanzen, deren krebserzeugende Wirkung z.B. aus Untersuchungen der somatischen Mutagenität vermutet und derzeit überprüft wird.

Für Substanzen der Gruppe A, wie z.B. Benzol, Benzopyren oder Vinylchlorid, liegen Dosis-Häufigkeits-Beziehungen in Form sog. unit risk vor, aus denen das Risiko einer Krebserkrankung abgelesen werden kann. Definiert werden unit risk als zusätzliches Krebsrisiko einer Population, die 70 Jahre einer Konzentration von $1 \mu\text{g}$ einer krebserzeugenden Substanz pro m^3 Atemluft ausgesetzt ist. Diese Angaben eignen sich jedoch beim heutigen Kenntnisstand nicht, um das Krebsrisiko maßnahmenorientiert bewerten zu können: zum einen wird mit dem unit risk nur eine grobe Abschätzung über das mögliche Risiko einer Krebserkrankung vorgenommen. Zum anderen ist die Diskussion darüber, welches Risiko durch Luftverunreinigungen tolerabel ist, bisher weder in der Öffentlichkeit noch in der Gesundheitsverwaltung zum Ergebnis geführt worden. Besonders das letzte Argument führt dazu, daß Mindestanforderungen für diese Substanzgruppe gegenwärtig *nicht* formuliert werden können.

Für Substanzen der Gruppe B liegen nur wenige, z.T. nicht ausreichend belegte Risikoabschätzungen vor. Weiterer Diskussionsbedarf ist hier angezeigt. Substanzen der Gruppe C sind hinsichtlich ihres krebserzeugenden Potentials praktisch gar nicht untersucht. Konkrete Zahlenwerte zur Begrenzung eines möglichen Krebsrisikos sind damit nur unter Heranziehung weiterer ergänzender Annahmen begründbar. Der Gedanke des vorsorglichen Gesundheitsschutzes verbietet jedoch eine Haltung des Abwartens bis zur endgültigen wissenschaftlichen Abklärung. Hier kommt es vielmehr darauf an, administrative Konventionen für Maßnahmen des vorsorglichen Gesundheitsschutzes zu finden.

Zur Gewichtung des unterschiedlich gut belegten Kenntnisstandes in den Substanzgruppen B und C wird vorgeschlagen, für Substanzen mit einer vermuteten kanzerogenen Wirkung Vorsorgewerte mit einem Faktor von 10 und für Substanzen mit einem begründeten Verdacht auf ein kanzerogenes Potential Vorsorgewerte mit einem Faktor 100 unterhalb der aufgrund anderer Wirkungen festgestellten Mindestanforderungen zum Schutz vor einer chronischen Gefährdung anzustreben. Dies bedeutet beispielsweise für eine krebserzeugende neurotoxische Substanz, daß über eine Mindestanforderung von z.B. $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ zum Schutz vor einer chronischen nervenschädigenden Wirkung hinaus eine Innenraumluftkonzentration von $0,01 \text{ mg}/\text{m}^3$ zur Verringerung des

Krebsrisikos anzustreben sind.

Quelle: Sagunski, H., Forschner, S., Koss, G., Kappos, A. D.: Organisch-chemische Luftverunreinigungen in Innenräumen. Öff. Gesundh.-Wes. 52 (1990)

Literatur

Hecker E (1985) Multifaktorielle und Mehrstufenkarzinogenese - Ätiologische (epidemiologische) und experimentelle Modelle, sowie aktuelle Probleme der Bewertung von Krebsrisikofaktoren der Umwelt. In: Appel KE, Hildebrandt AG (eds) "Tumorpromotoren: Erkennung, Wirkungsmechanismen und Bedeutung", BGA-Schriften 6/1985. MMV Medizin Verlag, München, pp 14-42

Jung EG (1982) Licht und Hautkrebs. Modelle und Risikoerfassung. Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie der Wissenschaften. Mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse, Jahrgang 1982, 1. Abhandlung. Springer, Berlin Heidelberg New York

Jablonska S (1988) HPV-associated skin cancer in Epidermodysplasia verruciformis. Proceedings of the 17th World Congress of Dermatology Berlin 1987, Workshop Carcinogenesis, pp 714-715

Kappos H (1988) Drug Metabolism in the Skin. In: Greaves MW, Shuster S (eds) Pharmacology of the Skin, Part II. Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 87. Springer Verlag, Heidelberg

Klein G (1988) Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. Reviews in Oncology 1 (1988) No 1 (in Acta Oncologica, Vol 27, Fasc 4, pp 427-437

Maier H, Ortel B, Tanew A, Hönigsmann H (1992) PUVA und Non-Melanom-Hauttumoren. Abstract Photodermatology 1992, 13.-15. März, Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Marks F, Fürstenberger G (1991) Das Mehrstufenmodell der Hautkarzinogenese. Tumorentwicklung durch fehlgesteuerte Wundantwort. In: Schlatterer B (Hrsg) Chemische Krebsrisikofaktoren der Umwelt, Mechanismen ihrer Wirkung und Testsysteme für ihre Erfassung. Schadstoffe und Umwelt, Bd 16. Erich Schmidt Verlag, pp 267-308

Marks R, Plewig G (1992) The Environmental Threat to the Skin. Martin Dunitz, London

Schlatterer B (Hrsg) (1991) Chemische Krebsrisikofaktoren der Umwelt. Mechanismen ihrer Wirkung und Testsysteme für ihre Erfassung. Erich Schmidt Verlag

Schmähl D, Thomas C, Auer R (1977) Iatrogenic Carcinogenesis. Springer, Berlin Heidelberg New York

Stüttgen G (1981) Lokale Wirkung von Arzneimitteln und deren potentielle Karzinogenität. In: Bass R, Grosdanoff P, Leuschner F, Schmähl D, Zbinden G. AMI Berichte, Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes "Zur Problematik von Karzinogenitätsstudien bei Arzneimitteln. Dietrich Reimer Verlag, pp 109-118

Forlen HP, Hornstein O, Stüttgen G (1965) Betelkauen und Leukoplakie. Arch Klin Exp Derm 221, pp 463-480

Urbach E (1987) Photocarcinogenesis. In: Marzulli FN, Maibach HI (Hrsg) Dermatotoxicology, third edition. Hemisphere Publishing Corporation, Washington, pp 469-478

Zbinden G (1985) In-vivo-Modelle für Tumorpromotoren. In: Appel KE, Hildebrandt AG (Hrsg) Tumorpromotoren: Erkennung, Wirkungsmechanismen und Bedeutung. BGA-Schriften, MMV Medizin Verlag München, pp 46-51, 144-145

zurHausen H (1985) Viren als Tumorpromotoren. In: Appel KE, Hildebrandt AG (Hrsg) Tumorpromotoren: Erkennung, Wirkungsmechanismen und Bedeutung. BGA-Schriften, MMV Medizin Verlag München, pp 156-160

Takahashi S, Pearse AD, Marks R (1992) The effects of ultraviolet-B irradiation on proto-oncogene expression in

normal human epidermis. In: Marks R, Plewig G (1992) The Environmental Threat to the Skin. Martin Dunitz 33-38

Bishop JM (1987) The molecular genetics of cancer. Science 235, 305-311

Hirnkrebs

In der Nähe von Chemiefabriken: Mehr Hirnkrebs beobachtet

Hirntumoren durch Chemikalien: das ist ein Thema, das zunehmend in die Diskussion gerät.

Englische Onkologen steuern Kasuistiken von 2 Männern bei, die mit 41 bzw. 43 Jahren an einem Astrozytom bzw. einem Glioblastom erkrankten. Beide waren über lange Zeit in der chemischen Industrie tätig und dort bei der Produktion von Lösemitteln und Herbiziden flüchtigen organischen Verbindungen ausgesetzt.

Auch epidemiologische Daten werden von den Kollegen angeführt: Das Krebsregister von Merseyside, der von Liverpool dominierten Industrielandschaft, weist in einigen Distrikten eine im Vergleich zu ganz England und Wales um bis zu 73 Prozent erhöhte Häufigkeit von Hirntumoren bei Männern aus. In diesen Distrikten bzw. in unmittelbarer Umgebung liegen große petrochemische Industrieanlagen.

Organische Verbindungen, so eine vorläufige Erklärung der Engländer, sind lipidlöslich und können daher, wenn sie inkorporiert werden, problemlos die Blut-Hirn-Schranke passieren. Das wird ja bei Zytostatika wie Carmustin, Lomustin oder Procarbazin für die Behandlung maligner Gliome ausgenutzt. Substanzen mit onkogenem Potential sollten dann sehr wohl in der Lage sein, maligne Hirntumoren zu verursachen.

Quelle: B. Jones, C. Bleasdale (Clatterbridge Hospital, Bebington, Merseyside): Lancet 339 (1992) 551-552.

Plasmozytom: Maler und Bauern trifft's besonders

Häufiger beruflicher Umgang mit Pestiziden, Farben, Lacken und Lösungsmitteln bedeutet erhöhtes Plasmozytom-Risiko!

P. D. Morris, University Texas Health Science Center, et al. befragten 698 Patienten, bei denen ein multiples Myelom neu entdeckt worden war, nach ihrer Exposition gegenüber den verschiedensten Substanzen. Als Testgruppen standen 1683 gesunde Probanden zur Verfügung.

4 Prozent der Plasmozytom-Patienten hatten häufig Kontakt gehabt mit Pflanzenschutzmitteln, aber nur 1,5 Prozent der Kontrollpersonen. Damit war das Plasmozytom-Risiko von Pestizid-Exponierten um 160 Prozent erhöht!

Personen, die gegenüber Farben, Lacken, Lösungsmitteln und anderen Hilfsstoffen des Malerhandwerks exponiert waren, hatten ein um 60 Prozent erhöhtes Risiko.

Ein erhöhtes Risiko fanden Autoren auch für Kohlenmonoxid (um 80 Prozent erhöht) sowie diverse Metalle (um 50 Prozent).

Krebsabwehr

Allgemeine Abwehrmechanismen bieten Schutz nicht nur vor natürlichen, sondern auch vor synthetischen Verbindungen, so daß der Mensch gegen toxische Stoffe z.T. abgeschirmt ist (→ **Ames**, → **Jakoby**). Zu diesen Abwehrmechanismen gehören folgende Maßnahmen:

- a) Kontinuierliches Abstoßen von Zellen, die Toxinen ausgesetzt sind: die oberen Zellschichten von Mund, Speiseröhre, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Haut und Lunge werden jeweils im Abstand von wenigen Tagen abgestoßen.

- b) Induktion einer großen Vielfalt von Enzymen, die allgemein entgiftend wirken, z.B. antioxidative Enzyme oder die Glutathion-Transferasen, die alkylierende Wirkstoffe entgiften: menschliche Zellen, die kleinen Dosen eines Oxidans, z.B. Strahlung oder Wasserstoffperoxid, ausgesetzt sind, induzieren antioxidative Abwehrmechanismen und werden gegenüber höheren Dosen resistenter (→ Wolff, → Cai, → Yalow). Diese Abwehrmechanismen können sowohl von synthetischen Oxidantien (z.B. dem Herbizid Paraquat) als auch von natürlichen induziert werden und sind gegen beide wirksam.
- c) Die aktive Ausscheidung von planaren, hydrophoben Molekülen (natürliche und synthetische) über die Leber und Darmzellen (→ Klohs).
- d) DNA-Reparatur: sie greift bei DNA-Addukten sowohl von synthetischen als auch von natürlichen Substanzen und kann als Reaktion auf eine DNA-Schädigung induziert werden (→ Butterworth).
- e) Das Erkennen bitterer, beißender, adstringierender und scharfer Chemikalien durch den Geruchs- und Geschmackssinn von Tieren: Diese Abwehrmechanismen warnen vor einer Vielzahl von Toxinen. Sie sind möglicherweise eine wirksamere Warnung vor einigen natürlichen Toxinen, die während der Evolution als Nahrungsbestandteile von Bedeutung waren, als Schutz vor einigen synthetischen Toxinen. Es scheint jedoch wahrscheinlich, daß auch sie allgemeine Abwehrmechanismen sind und auf bestimmte Strukturtypen reagieren, die mit Toxizität in Zusammenhang stehen; einige synthetische toxische Substanzen sind ebenfalls scharf, beißend oder adstringierend. Doch auch Senf, Pfeffer, Knoblauch und Zwiebeln weisen einige dieser Eigenschaften auf, d.h., der Mensch ignoriert auch manchmal Warnsignale seiner Sinnesorgane.

Evolutionsgeschichtlich ergibt es einen Sinn, daß die Abwehrmechanismen in der Regel allgemein und nicht substanzspezifisch sind. Der Grund, warum Lebewesen, die sich von Pflanzen ernähren, allgemeine Abwehrmechanismen gegen Toxine entwickelt haben, war vermutlich, einer vielfältigen und sich ständig ändernden Zahl von Pflanzentoxinen in einer sich wandelnden Welt begegnen zu können; besäße ein Pflanzenfresser nur Abwehrmechanismen gegen spezifische Toxine, wäre er bei der Suche nach neuer pflanzlicher Nahrung, wenn die bevorzugten pflanzlichen Nahrungsquellen zur Neige gingen oder neue Toxine entwickelten, sehr benachteiligt.

Mehrere natürliche Toxine, die zum Teil während der ganzen Entwicklungsgeschichte von Wirbeltieren vorhanden waren, verursachen bei diesen dennoch Krebs.

Es wurde z.B. nachgewiesen, daß Schimmel-Aflatoxine bei Forellen, Ratten, Mäusen, Affen und eventuell auch beim Menschen Krebs verursachen (→ Ames, IARC). Von elf Schimmeltaxinen wurde über Cancerogenität berichtet (→ Ames), und 19 Schimmeltaxine haben sich als clastogen erwiesen (→ Ishidate). Viele der häufig vorkommenden chemischen Elemente sind in hohen Dosen cancerogen (z.B. Blei-, Cadmium-, Beryllium-, Nickel-, Chrom-, Selen- und Arsensalze) oder clastogen, obwohl sie seit Beginn der Evolution vorhanden sind.

Weiterhin zeigen epidemiologische Studien aus verschiedenen Teilen der Erde, daß gewisse natürliche Nahrungsbestandteile ein Krebsrisiko für den Menschen darstellen können. Das Kauen der Betelnuß mit Tabak konnte mit dem Auftreten von Mundkrebs korreliert werden. Die Phorbolester, in Euphorbiacea-Pflanzen, von denen einige als Volksmedizin oder Gewürztees verwendet werden, sind starke Mitogene (Zellproliferationsinduktoren), von denen angenommen wird, daß sie die Ursache von Nasen-Rachen-Krebs in China und Speiseröhrenkrebs in Curaçao sind (→ Hecker, → Hirayama). Pyrrolidizin-Toxine sind Mutagene, die im Schwarzwurzte, in mehreren Kräutermedikamenten und in einigen Nahrungsmitteln vorkommen; sie sind cancerogen an der Rattenleber und können möglicherweise Leberzirrhose und andere pathologische Erscheinungen beim Menschen hervorrufen (→ Hirono).

Pflanzen entwickeln und verfeinern ihre chemischen Waffen seit mindestens 500 Millionen Jahren und belasten sich für die Produktion dieser Substanzen in hohem Maße. Wenn diese Verbindungen nicht wirkungsvoll bei der Abschreckung von pflanzenfressenden Lebewesen wären, hätte bei Pflanzen keine natürliche Selektion in Richtung der Produktion dieser Verbindungen stattgefunden.

Literatur

Ames BN, Gold LS (1987) Science (Washington DC) 238, 1634

- Butterworth BE, Smith-Oliver T, Earle L, Loury DJ, White RD, Doolittle DJ, Working PK, Cattley RC, Jirtle R, Michalopoulos G, Strom S (1989) *Cancer Res* 49, 1075-1084
- Cai L, Lui S (1989) *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*
- Hecker E (1981) *J Cancer Res Clin Oncol* 99, 103-124
- Hirayama T, Ito Y (1981) *Prev Med* 10, 614-622
- Hirono I (Hrsg) (1987) *Naturally Occurring Carcinogens of Plant Origin: Toxicology, Pathology and Biochemistry, Bioactive Molecules, Vol 2*. Elsevier, Amsterdam
- IARC (1988) *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Overall Evaluations of Carcinogenicity. An Updating of IARC Monogr. Vol 1-44, Suppl 7*, IARC, Lyon, France
- Jakoby WB (Hrsg) (1980) *Enzymatic Basis of Detoxification. Vol I, II*. Academic Press, New York
- Klohs WD, Steinkampf RW (1988) *Cancer Res* 48, 3025-3030
- Wolff S, Afzal V, Wiencke K, Olivieri G, Michaeli A (1988) *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 53, 39-48
- Wolff S, Wiencke JK, Afzal V, Youngblom J, Cortés F, Baverstock KF, Stather JW (Hrsg) (1989) *Low Dose-Radiation: Biological Bases of Risk Assessment*. Taylor & Francis, London
- Wolff S, Olivieri G, Afzal V (1989) In: Natarajan AT, Obe G (Hrsg) *Chromosomal Aberrations: Basic and Applied Aspects*. Springer, New York
- Yalow RS (1988) In: Burns ME (Hrsg) *Low-Level Radioactive Waste Regulation. Science, Politics, and Fear*. Lewis, Chelsea, 239-259