

Umweltgefährdung durch kanzerogene Substanzen

W. Gräf

Die Krebssterblichkeit, heute in der Todesursachenstatistik an zweiter Stelle nach den Herz-Gefäß-Kreislauftodesfällen stehend, stellt eines der vordringlichsten Probleme der kurativen und präventiven Medizin dar. Bei Verwendung standardisierter, d.h. auf gleichbleibenden Altersaufbau bezogenen Sterbeziffern, ist derzeit die Krebstodesursache mit etwa 20 % zu veranschlagen, d.h. jeder fünfte Mensch stirbt bei uns an einer bösartigen Neubildung.

Die Vielfalt der heute bekannten krebsauslösenden (kanzerogenen) Noxen, die teils exogener, teils endogener Natur sein können und sich von chemischen Verbindungen verschiedenster Art über physikalische Einwirkungen bis zu den tumorauslösenden Virusarten erstrecken, lassen uns noch weit von der Kenntnis einer einheitlichen Krebsursache entfernt stehen. Trotz dieser Unklarheiten in ätiologischer Hinsicht mißt man den exogenen Krebsnoxen heute im Kanzerisierungsgeschehen eine überragende Bedeutung bei. Einem Bericht der Weltgesundheitsorganisation zufolge sollen 3/4 aller Krebsarten beim Menschen derzeit auf die Einwirkung kanzerogener Umweltfaktoren zurückzuführen sein.

Es ist unter diesen Umständen ein selbstverständliches Anliegen der Umwelthygiene, sich der Erforschung und Aufspürung dieser kanzerogenen Substanzen zuzuwenden und Möglichkeiten für ihre Eliminierung aufzuzeigen. Gerade an diesem Beispiel zeigt es sich, daß das, was heute als

Vortrag, gehalten anlässlich der Tagung der "Gesellschaft für Ökologie", Giessen 1972  
Tagungsbericht "Belastung und Belastbarkeit von Ökosystemen"  
Anschrift des Verfassers: Prof.Dr.Dr. W. Gräf, 852 Erlangen, Wasserturmstr.3.

prophylaktische Medizin oder Präventivmedizin bezeichnet wird, in seinen wesentlichen Zügen Hygiene im klassischen Sinne bedeutet. Die Hauptschwierigkeit bei der Einschätzung unserer derzeitigen kanzerogenen Umweltgefährdung besteht zweifellos in dem Umstand, daß wir bei der Kanzerogenitätsermittlung einer Substanz weitgehend auf den Tierversuch angewiesen sind und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen stets unter größtem Vorbehalt zu geschehen hat. Bei praktischen Erwägungen spielt indes diese Unsicherheit nicht die entscheidende Rolle, da die potentielle Kanzerogenität einer Verbindung völlig ausreicht, um ihre Eliminierung aus den Umweltmedien Trinkwasser, Luft und Lebensmittel zu rechtfertigen. Für den Hygieniker sind eben alle Fremdstoffe bedenklich, deren völlige Unschädlichkeit nicht überzeugend dargelegt ist. Unter diesem Gesichtspunkt gibt es auch keine besondere "Rangordnung" unter den kanzerogenen Stoffklassen, d.h. das schon lange Zeit als kanzerogen erkannte 3,4-Benzopyren verdient nach wie vor die gleiche Beachtung wie die als kanzerogen bekannt gewordenen Mykotoxine und Nitrosamine.

Das Vorkommen derartiger Substanzen in unserer Umwelt, also gewissermaßen eine Kanzerogenökologie ist nach folgenden Gesichtspunkten zu unterscheiden:

1. Berufsbedingte Kanzerogene. Durch diese Schädigung in Form des Skrotalkrebses bei Schornsteinfegern, als Teerkrebs der Haut und durch den Blasenkrebs der Anilinarbeiter erhielt die Kanzerogenforschung bereits im vorigen Jahrhundert ihre ersten entscheidenden Impulse. Von besonderer Bedeutung sind heute in dieser Hinsicht die aromatischen Amine (gewisse Azofarbstoffe und Anilinderivate), Teer- und Mineralölprodukte, Arsen, Chromate und Asbest.

2. Zivilisationsbedingte Kanzerogene. Sie bereiten uns mit Abstand die meisten Sorgen, da ihnen der zivilisierte Mensch unausweichlich und ununterbrochen im Verlaufe seines Lebens ausgesetzt ist. Insbesondere Luft, Trinkwasser

und mancherlei Lebensmittel sind von einer zunehmenden Kontaminierung mit derartigen Schadstoffen bedroht.

Die Luftverunreinigungen in Form von Rauch, Ruß, Motorabgasen, Asphalt- bzw. Reifenabrieb und im individuellen Bereich der Tabakrauch stellen schwere kanzerogene Belastungen des Respirationstraktes dar. So konnten noch 1958 in Großstadtaerosolen (London) Benzpyrenwerte bis zu 6,8 µg/100 cbm Luft gemessen werden, während zu dieser Zeit in ländlichen Gegenden die Werte nur bei 0,1-0,4 µg/100 cbm Luft liegen. Mittlerweile sind diese Werte bereits sicherlich überholt. Eigene, am hiesigen Hygiene-Institut durchgeführte Untersuchungen haben gezeigt, daß in Erlangen der Benzpyrengelalt der Luft an Verkehrszentren im Mittel auf 43 µg/100 cbm angestiegen ist! Interessant ist dabei, daß die Maximalwerte eindeutig mit der kalten Jahreszeit (Dezember, Januar, Februar) zusammenfallen.

Nicht so übersichtlich liegen die Verhältnisse bei Trinkwasser und Lebensmitteln, weil trotz deren nachweislichen Kanzerogengehaltes die Karzinomhäufigkeit im Verdauungstrakt keineswegs eine steigende Tendenz aufweist. Im Gegenteil, der Magenkrebs ist in allen zivilisierten Ländern eindeutig im Abnehmen begriffen! Inwieweit hier Veränderungen der Ernährungslage, erhöhte Lebensmittelhygiene (z.B. Fremdstoffeliminierung) eine Rolle spielen, ist derzeit kaum zu sagen. Auch die Gefährdungsquote durch Verzehr geräucherter Lebensmittel oder auf Holzkohलगrill zubereiteter Speisen läßt sich nicht ohne weiteres festlegen. Jedoch haben Untersuchungen in unserem Institut die überraschende Erkenntnis gebracht, daß der Kanzerogengehalt holzkohलगegrillter und üblich geräucherter Lebensmittel kaum höher liegt als bei jedem Gemüseeintopf!

Auch beim Trinkwasser mußte man in den letzten Jahren die Feststellung machen, daß über dieses wichtige Lebensmittel im Zeichen der zunehmenden Oberflächenwasseraufbereitung eine weitere Belastung mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen für Verbraucher sich entwickelt hat.

3. Natürliche bzw. naturgegebene Kanzerogene. Im Verlaufe der exogenen Kanzerogenforschung hat es sich mehr und mehr herausgestellt, daß kanzerogene Noxen nicht ausschließlich zivilisationsbedingt, d.h. künstlich zu sein brauchen. Es ist mittlerweile eine beachtliche Reihe von Naturprodukten pflanzlicher oder mikrobieller Herkunft bekannt, die ohne Zweifel unter die Kanzerogene eingereiht werden müssen. Aus der Vielzahl dieser natürlichen Kanzerogene sollen im folgenden die derzeit bedeutsamsten herausgegriffen und näher besprochen werden.

a) Mykotoxine. Es handelt sich hierbei um Produkte gewisser Schimmelpilzarten, die in letzter Zeit besonders als Lebensmittelkontaminationen größere Beachtung gefunden haben. Ihre chemische Struktur ist verhältnismäßig einheitlich und entspricht im wesentlichen den von Aspergillus flavus gebildeten Aflatoxin. Über das Vorkommen aflatoxinbildender Schimmelpilze wurde vor allem bei feucht gelagerten Körnerfrüchten wie Erdnüssen, Reis, Gerste, Mais, Weizen, Kakaobohnen, Kopra etc. berichtet. Aus solchen Chargen hergestellte Produkte beinhalten Aflatoxine und bedeuten somit für den Verbraucher eine gewisse kanzerogene Gefährdung.

b) Nitrosamine. Diese unter natürlichen Umständen aus bestimmten Lebensmitteln entstehenden Verbindungen vermögen im Tierversuch eine ganze Reihe verschiedener lokalisierter Tumorarten hervorzurufen. Lebensmittelhygienisch sind die Nitrosamine außerordentlich interessant, da sie unter bestimmten Bedingungen (sauer pH-Wert!) aus den beiden Ausgangssubstanzen Nitrit und sekundäre Amine im Magen-Darmtrakt entstehen können. Nitrite finden sich nicht selten als Schönungsstoff bzw. Konservierungsstoff in Fleisch und Wurstwaren (Pökelsalz!) und in vielen vegetabilischen Nahrungsmitteln, z.B. Spinat. Sie können aber auch im Darm durch bakterielle Reduktionsvorgänge aus stark nitrat-haltigem Trinkwasser entstehen. Die sekundären Amine werden nicht selten beim Kochen unserer Nahrungsmittel gebildet.

c) Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Bei dieser Stoffgruppe zeigt sich das Problem der exogenen Kanzerogenese in seinem vollen Umfang. Es bestehen hier nämlich fließende Übergänge von der vermeidbaren berufs- und zivilisationsbedingten Krebsgefährdung durch diese Substanzen bis zur unvermeidbaren Existenz eines naturbedingten Normalpegels der gleichen Stoffe in unserer Umwelt.

Ursprünglich galten diese kanzerogenen Verbindungen, darunter als Leitsubstanz das 3,4-Benzopyren, als klassische Vertreter industrie- und zivilisationsbedingter Krebsnoxen. Demgemäß erwartete man zunächst derartige Substanzen vorzüglich dort, wo es zur unvollständigen Verbrennung bzw. Verkohlung organischen Materials kommt (Pyrolyse!), also in Feuerungsabgasen, Motorabgasen, Tabakrauch und in geräucherten Lebensmitteln.

Erste Zweifel an der alleinigen zivilisationsbedingten Herkunft dieser Substanzen, von denen der bekannte Heidelberger Krebsforscher K.H.Bauer das 3,4-Benzopyren als einen Schicksalsstoff der Menschheit bezeichnet hat, regten sich, als der Nachweis solcher Stoffe auch in Boden- und Wasserproben industrie- bzw. zivilisationsferner Regionen gelang.

Diese Sachlage veranlaßte uns, dem Problem der natürlichen Synthese von 3,4 Benzopyren und seinen Homologen in der gesamten Pflanzenwelt nachzugehen. Dabei gelang uns bei einer Vielzahl verschiedenster Pflanzenarten, darunter auch alle Nahrungspflanzen bzw. Früchte, der konstante Nachweis eines Spektrums von mindestens 8 verschiedenen polyzyklischen Aromaten, darunter auch das stark kanzerogene 3,4-Benzopyren.

Daß es sich hierbei nicht um exogene Verunreinigungen durch Luftimmissionen auf der Blatt- oder Fruchtoberfläche handelt, sondern um echte pflanzliche Syntheseleistungen, vermochten wir in einfacher Weise durch Keimungsversuche an unter kontrollierten Bedingungen gehaltenen Hydrokulturen von Roggen, Weizen und Linsen zu beweisen. Nach Keimung und Auswachsen der Sämlinge war innerhalb kurzer Zeit eine beachtliche Menge von 3,4 Benzopyren und seinen Homologen gebildet worden. Damit war erwiesen, daß in der gesamten

Pflanzenwelt seit jeher eine fortwährende erhebliche Produktion solcher Stoffe erfolgt. Die Folge ist ein Normalpegel an polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen in unserer Umwelt, der bezogen auf die Leitsubstanz 3,4-Benzpyren in der Größenordnung von 1-2 µg/100 g pflanzenorganischer Trockensubstanz liegt. Das bedeutet aber, daß Mensch und Tier sich mit der pflanzlichen Nahrung regelmäßig eine bestimmte Menge solcher Substanzen einverleiben. Eine absolute Freihaltung unserer Umwelt von solchen Kanzerogenen ist demnach unmöglich!

Die Anwesenheit und Synthese solcher Stoffe in den Pflanzen fand eine überraschende Erklärung, als es uns gelang, durch Zuführung derartiger Reinsubstanzen zu niederen (Algen) und höheren Pflanzenkulturen Wachstoffsstoffeffekte zu erzielen. Durch "Düngung" mit 3,4-Benzpyren und seinen Homologen konnte an Nahrungspflanzen beachtliche Ertragssteigerung erzielt werden. Interessanterweise übten die am stärksten kanzerogen wirkenden Vertreter dieser Stoffgruppe bei den Pflanzen auch die intensivste Wachstumsstimulierung aus. Trotz langdauernder Zufuhr war übrigens eine Anreicherung dieser Stoffe in den Pflanzen oder ihren Früchten über den Normalpegel hinaus nicht nachweisbar.

Für die exogene Kanzerogenese bedeutet dies aber, daß über die zivilisationsbedingte Belastung mit solchen Stoffen hinaus durch vegetabilischen Anteil eine zusätzliche unvermeidbare Quote hinzukommt. Damit ist es aber notwendig, die Frage der Kanzerogenität solcher Substanzen zumindest bei enteraler Aufnahme erneut zu überdenken, zumindest aber die zur Kanzerisierung führende Gesamtdosis wesentlich höher zu veranschlagen.

Durch Verfeinerung der Nachweismethodik ist es uns in neuester Zeit gelungen, die von außen in den Organismus einflutenden Benzpyrenmengen zu erfassen und ihre Anreicherung in den verschiedenen Organsystemen von Mensch und Tier zu messen.

Die Analyse dieser Ergebnisse zeigt, daß

1. auch im menschlichen und tierischen Organismus 3,4-Benzpyren und sein Homologenspektrum regelmäßig vorhanden ist. Allerdings liegen die Konzentrationen wesentlich unter denjenigen im Pflanzenbereich.
2. Es finden sich signifikante organspezifische Konzentrationsunterschiede. Bei Menschen in dem Sinne, daß die "Eintrittspforten" Magen, Dickdarm (Darmflora!) und Lunge, daneben aber auch Leber, Nieren, Muskulatur relativ hohe Benzpyrenwerte von der Größenordnung  $1/2 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  Trockensubstanz aufweisen. Beim Schwein dagegen besitzen nur die Eintrittspforten Magen und Dickdarm ähnlich hohe Werte, alle übrigen untersuchten Schweineorgane ergaben einen überraschend geringen Gehalt an 3,4-Benzpyren, so daß im Mittel der gefundenen Werte der menschliche Organismus einen etwa  $2 \frac{1}{2}$  höheren Benzpyrenspiegel als das Schwein besitzt. In weiteren umfangreichen Arbeiten haben wir uns schließlich der Organuntersuchung beim Menschen getrennt nach Altersgruppen auf ihren Gehalt an 3,4-Benzpyren zugewandt. Die Ergebnisse waren höchst überraschend! Bei den bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen an Leber, Milz, Niere Herz und Skelettmuskulatur weisen übereinstimmend schon die Säuglingsorgane beachtliche Benzpyrenkonzentrationen auf. Im Verlaufe des Lebens sinkt der Benzpyrengehalt stark ab, um dann im fortgeschrittenen Lebensalter wiederum stetig ansteigend ein zweites Maximum zu erreichen. Die Gesamtorganmittelwertskurve gibt diesen Trend in überzeugender Weise wieder.

Diese Befunde werfen natürlich eine Fülle von Fragen auf. Handelt es sich beim Säuglingsmaximum um eine diaplazentare "Mitgift" der Mutter oder fungiert das 3,4-Benzpyren im fetalen und frühkindlichen Alter ebenfalls als notwendiger Wachstoffsstoff, ähnlich wie bei den Pflanzen? Dann wäre das frühkindliche Maximum im Benzpyrengehalt der Organe als endogen anzusehen, während das Maximum im fortgeschrittenen

Lebensalter durch exogene Umweltbelastung (Quote durch vegetabilische Nahrungsmittel eingeschlossen) zustande käme. Eine Stoffgruppe, die im fetalen bzw. frühkindlichen Alter das gesamte Zellwachstum begünstigt, könnte beim Erwachsenenorganismus, wenn der frühere hohe Konzentrationsspiegel wieder erreicht ist, zu unkoordiniertem, entdifferenziertem Zellwachstum, eben der Krebsgeschwulst führen.

Eine Fülle von Problemen, deren Klärung noch intensiver Forschung bedarf, die aber die Notwendigkeit und Berechtigung der exogenen Kanzerogeneseforschung in eindringlicher Weise vor Augen führen. Unabhängig vom derzeitigen Stand der experimentellen Krebsforschung bleibt aber nach wie vor für die Präventivmedizin der Auftrag, für die Eliminierung aller, auch der potentiellen kanzerogenen Noxen in unserer Umwelt mit Nachdruck einzutreten.

Gestützt auf unsere eigenen Forschungsergebnisse glauben wir aber, daß auch auf dem Gebiet der exogenen Kanzerogenforschung die "Zahl das Maß aller Dinge" ist, d.h. daß nur durch Gewinnung exakter quantitativer Vorstellungen über Verteilung und Schicksal dieser inkorporierten Schadstoffe im Organismus Licht in das noch bestehende Dunkel der Kanzerogenese gebracht werden kann.