

# Cancerogene Substanzen, Berufskrebs und Krebssterblichkeit<sup>\*)</sup>

Von Prof. Dr. H. OETTEL

Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut der Badischen Anilin- und Soda-fabrik A.G., Ludwigshafen/Rhein  
(W. Foerst zum 60. Geburtstag gewidmet)

Viele Hunderte chemischer Verbindungen erzeugen nach der Applikation auf irgendeinem Wege bei irgendeiner Tierart irgendwelche Tumoren. Aus den Beobachtungen von Berufskrebsen wissen wir aber, daß beim Menschen durch den Einfluß von Chemikalien nur sehr selten Tumoren entstehen. Der Nachweis der cancerogenen Wirkung einer chemischen Verbindung im Tierversuch ist recht problematisch: Einerseits sind viele Stoffe, die im Tierversuch stark cancerogen wirken, für den Menschen nur äußerst schwach (Teer!) bzw. gar nicht (Gold, Eigelb!) cancerogen und andererseits sind Verbindungen, wie Chromat oder Arsen, die nach langer Zufuhr beim Menschen nicht selten Tumoren hervorrufen, im Tierversuch nicht cancerogen. Von vier Millionen Krebstodesfällen in den Jahren 1900 bis 1950 waren höchstens 500 durch Chemikalien bedingt. Äußere chemische Einflüsse dürfen also — abgesehen vom Zigarettenrauch! — für die Krebsentstehung beim Menschen keineswegs die Bedeutung haben, die ihnen meist beigelegt wird.

## Definition

Wohl auf keinem anderen Gebiet der Medizin besteht eine ähnliche Diskrepanz zwischen Wissen und Spekulation wie auf dem Krebsgebiet. Viele Kliniker und Praktiker — erst recht aber manche experimentellen Krebsforscher — wollen nicht gern zugeben, daß wir auch in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts über das eigentliche Wesen dieser zweithäufigsten Todeskrankheit des Menschen objektiv so gut wie nichts wissen und daß wir einem vollentwickelten Krebs therapeutisch heute noch fast ebenso machtlos gegenüberstehen wie das Jahrhundert vor uns.

Rudolf kennzeichnete diese Situation in einer „Ketzerischen Gegenüberstellung“ durch eine treffende Anekdote: *Als ein namhafter westdeutscher Atomphysiker kürzlich vor einer politischen Frauenvereinigung einen Vortrag über die Grundlagen der Atomphysik gehalten hatte, antwortete ihm die Gastgeberin auf die Frage, was sie denn nun über das besprochene Problem wisse: „Genau wie vor Ihrem Vortrag — nichts, doch das nun auf einer höheren Ebene“.*

Das „Nichtwissen auf einer höheren Ebene“ ist für die Krebsforschung gekennzeichnet durch unzählige Hypothesen über Wesen und Ursache des Krebses und daraus abgeleiteten Vorschlägen zur Verhütung des Krebses bzw. zur Eindämmung der ständig zunehmenden Krebssterblichkeit, deren Signifikanz allerdings sogar von manchen Statistikern noch bestritten wird!

## Das Wesen der Krebszelle: Infiltratives Wachstum und Metastasierung

Bereits eine klare anatomische oder physiologische Charakterisierung der Krebszelle stößt auf große Schwierigkeiten. Mikroskopisch unterscheiden sich Krebszellen nicht stärker von normalen Zellen als sich die Krebsgeschwulst makroskopisch von der normalen Umgebung unterscheidet: Die Krebszelle ist „undifferenziert“, sie wächst „unkoordiniert“, „infiltrativ“ und „destruierend“, d. h. haltlos, ohne Rücksicht auf die umgebenden Zellen aber auf Kosten des ganzen Organismus. Dabei ist es gleichgültig, ob die Krebszelle sich anatomisch primär vom Epithel herleitet, ob es sich also um ein „Carcinom“ im engeren Sinne handelt oder um ein vom Stützgewebe stammendes „Sarkom“ oder um eine bösartige Geschwulst der blutbildenden Organe, wie „Lymphadenosen“, „Lymphogranulom“ usw. Es ist immer wieder eindrucksvoll zu sehen, wie im Tierversuch — z. B. beim Walker-Carcino-

sarkom der Ratte — aus wenigen überimpften Krebszellen innerhalb von einigen Wochen eine Geschwulst heranwächst, die bisweilen so groß werden kann wie der ganze Organismus des Wirtstieres: Eine gewaltige aber sinnlose Leistung des zum Tode verurteilten Wirtorganismus, um dem asozialsten aller Parasiten, der Krebszelle, die notwendige Nahrung zuzuführen!

Der große Energiebedarf der so schnell wachsenden Krebszellen wird — vielleicht nur infolge dieses schnellen Wachstums — vor allem von der Energie gedeckt, die bei der leichter durchführbaren Spaltung organischer Moleküle (aerobe Glykolyse, Warburg) frei wird, weniger von derjenigen der „normalen“ vollständigen Verbrennung von organischen Verbindungen. Zwischen der normalen Zelle und der Krebszelle bestehen aber keine grundsätzlichen, qualitativen sondern nur quantitative Unterschiede: Störungen des biologischen Gleichgewichts, gekennzeichnet durch Überwiegen aller auf Zellvermehrung und Teilung gerichteten Stoffwechselvorgänge, die aus einem uns noch unbekannten Grund irreversibel sind.

Charakteristisch ist für alle mehr oder weniger bösartigen Geschwülste weiter, daß nach mehr oder weniger langer Zeit Tochtergeschwülste, sog. „Metastasen“, an anderen, bisher offenbar gesunden Stellen des Organismus auftreten können. Wann und warum sie auftreten und nach welchen Gesetzen ihr Wachstum gefördert oder gehemmt wird, das ist ganz unbekannt. Ja, in letzter Zeit sind sogar Zweifel entstanden, ob die Krebsgeschwulst überhaupt das Wesentliche der Krankheit ist, oder ob nicht der Tumor nur eine Lokalisation einer allgemeinen Krebserkrankung des ganzen Organismus darstellt.

## Cancerogenese

Wenn schon eine klare Definition der Krebszelle oder des bösartigen Wachstums auf Schwierigkeiten stößt, so ist eine begründete Vorstellung über die Genese des Krebses noch schwieriger: Bösartiges Wachstum kann die Folge der verschiedenartigsten inneren und äußeren Einflüsse sein. Krebswachstum kann bei Pflanzen, Tieren und Menschen durch physikalische Reize (besonders durch Strahlen!) und bisweilen durch Viren oder Chemikalien veranlaßt werden. Es ist aber bereits fraglich, ob solche Einflüsse allein schon die normale Zelle in eine Krebszelle verwandeln können; möglich ist auch, daß nur die Zellen auf solche Einflüsse reagieren, bei denen bereits vorher eine „Fehlsteuerung“ vorlag (Delbrück: „Zellen mit falscher Information“; Stanley, Gross: „Zellen mit angeborener Virusinfektion“). In jedem Fall scheint die Einwirkung verschiede-

\*) Anmerkung der Redaktion: Der Autor hat sein Thema in ähnlicher Fassung abgehandelt innerhalb des Stichwortes „Krebs“ in Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1958, 3. Aufl., 10. Band.

dener gleichzeitig oder nacheinander einwirkender Faktoren (einschließlich Hormone und anderer körpereigener Wirkstoffe) für das mehr oder weniger schnelle Wachstum der Krebsgeschwulst verantwortlich zu sein.

Der Einfachheit halber werden im folgenden bösartige Geschwülste, die nachweislich durch die äußere Einwirkung von chemischen Produkten irgendwelcher Art entstanden sind, die also durch chemische Reize verursacht waren, als „chemische Krebse“ und Stoffe, die zum bösartigen Wachstum von Zellen bei Mensch oder Tier Veranlassung geben können, als „cancerogene Stoffe“ bezeichnet.

#### Latenzzeit, Induktionszeit, Expositionszeit

Die sichere Erkenntnis der Kausalzusammenhänge bei der Cancerogenese ist deswegen so schwierig, weil, wie wir aus Erfahrung wissen, bei Mensch und Tier nach Beendigung des äußeren cancerogenen Einflusses stets eine sehr lange Zeit verstreicht bis der Krebs „manifest“ wird, d. h. als solcher im Organismus durch sein bösartiges Wachstum erkannt werden kann. Diese „Latenzzeit“ beträgt beim Menschen — sowohl nach der Einwirkung physikalischer Reize (Strahlen) als auch nach der Einwirkung von cancerogenen Stoffen — meist Jahrzehnte und sie entspricht auch im Tierversuch im Durchschnitt etwa einem Viertel der mittleren Lebenserwartung der betreffenden Tierart.

Fast immer hat aber ein physikalischer oder chemischer „cancerogener“ Reiz nicht nur ein einziges Mal, sondern längere Zeit — mitunter viele Jahre hindurch — auf den Organismus des Menschen oder Tieres eingewirkt, die „Expositionszeit“ war also lang, auch sie kann sich beim Menschen über Jahrzehnte erstreckt haben.

Die Zeitspanne von der ersten Einwirkung eines fraglichen cancerogenen Reizes oder Stoffes bis zur Manifestation einer bösartigen Geschwulst bezeichnet man als „Induktionszeit“. Sie ist im allgemeinen die Summe aus Expositionszeit und Latenzzeit. Die Induktionszeit kann aber in Ausnahmefällen auch kürzer als die Expositionszeit sein, wenn nämlich der betreffende Organismus nach der Manifestation des Tumors noch weiter exponiert blieb, was bei Berufskrebsen gar nicht selten ist und was bei der Auswertung von Tierversuchen oft nicht genügend berücksichtigt wird. Aus diesem Grunde ist es nicht nur schwierig, beim Menschen den Kausalzusammenhang zwischen bösartigem Wachstum und einwirkendem Agens mit Sicherheit zu erkennen, noch viel schwieriger ist es, eine Aussage zu machen über die für die krebsige Entartung der Zelle verantwortliche Menge oder Konzentration irgendeines cancerogenen Reizes oder Stoffes. Unzulässig ist es, die im Tierversuch bis zum tödlichen Krebs applizierten Mengen eines „cancerogenen“ Produktes einfach zu addieren und danach — unter der Voraussetzung, daß alle zugeführten Dosen bis zum Lebensende des Individuums in gleicher Weise für die Krebsbildung verantwortlich wären — ein „Gesetz“ über die verlustlose Summation der Wirkung kleinster Einzeldosen aufzustellen (Druckrey, 1954; Schmädl u. Mecke) sowie daraus weitreichende Schlüsse auf die Wirkung unterschwelliger Dosen zu ziehen. Zu einer solchen „quantitativen Analyse der Krebsentstehung“ (Druckrey u. Kämpfmüller) reichen die bei Tier und Mensch vorliegenden experimentellen Unterlagen und Beobachtungen keineswegs aus.

#### Syncarcinogenese, Cocarcinogenese

Unter „Syncarcinogenese“ (Bauer) versteht man die gleichzeitige Einwirkung mehrerer cancerogener Reize, die sich in ihrer Wirkung nicht nur summieren, sondern sogar potenzieren sollen. Im Tierversuch kann die spezifische cancerogene Wirkung eines cyclischen Kohlenwasser-

stoff durch die gleichzeitige oder nachfolgende Applikation eines unspezifischen Reizes oder Reizstoffes wie Crotonöl verstärkt oder überhaupt erst manifest werden. Diese Erscheinung wird meist als „Cocarcinogenese“ (Berenblum, 1941) oder Summationswirkung (Steiner u. Falk), der die Wirkung eines Cancerogens verstärkende oder auslösende Stoff oder Reiz als „Promoting-Factor“ oder „Tumor-Promoter“ bezeichnet (Berenblum, 1954).

Wahrscheinlich spielt beim Krebs des Menschen die Kombinationswirkung verschiedener (auch innerer!) Faktoren, also die „Syncarcinogenese“ oder „Cocarcinogenese“ eine viel größere Rolle als man bisher nachweisen konnte, doch sind exakte Aussagen darüber beim augenblicklichen Stand unseres Wissens noch nicht möglich. Vorläufig sollte überhaupt noch streng unterschieden werden zwischen Stoffen, die beim Menschen „cancerogen“ wirken, und Stoffen, die beim Tier irgendwelches abnorme Wachstum verursachen. Besprochen werden daher im folgenden vor allem die sehr wenigen Chemikalien, die für den Menschen sicher eine cancerogene Wirkung haben.

#### Chemischer Berufskrebs

##### Teer- und Paraffinkrebs

##### Geschichte

Daß beim Menschen Krebs auch chemisch verursacht sein kann, wurde beim gewerblichen Umgang mit bestimmten Naturprodukten und Chemikalien zweifelsfrei erkannt. Betrachtungen über den „Berufskrebs“ oder den „chemischen Krebs“ überhaupt beginnen daher meist mit der Zitierung von *Percival Pott*, der schon 1775 Scrotalkrebse und Hautkrebs bei Schornsteinfegern in England beschrieb, und dem Chirurgen *Volkmann* in Halle, dem um 1875 häufige Hautkrebs bei Braunkohlenarbeitern auffielen. Daß der ausgezeichnete Beobachter *Volkmann* bereits damals die überraschende Gutartigkeit und die operative Heilbarkeit dieser Teerkrebse beschrieb, wurde allerdings bisher meist übersehen. In England verursachten die beim Spinnen von Baumwollfäden um die Jahrhundertwende benutzten schottischen Schieferöle („shale-oil“) Hautwarzen und Hautkrebs der Webstuhlarbeiter („mule-spinners-cancer“) (Brockbank), wobei die Anwesenheit fluoreszierender Bestandteile in solchen Ölen — ebenso wie im Teer — später zum Leitfaden bei der Suche nach den verantwortlichen cancerogenen Substanzen wurde.

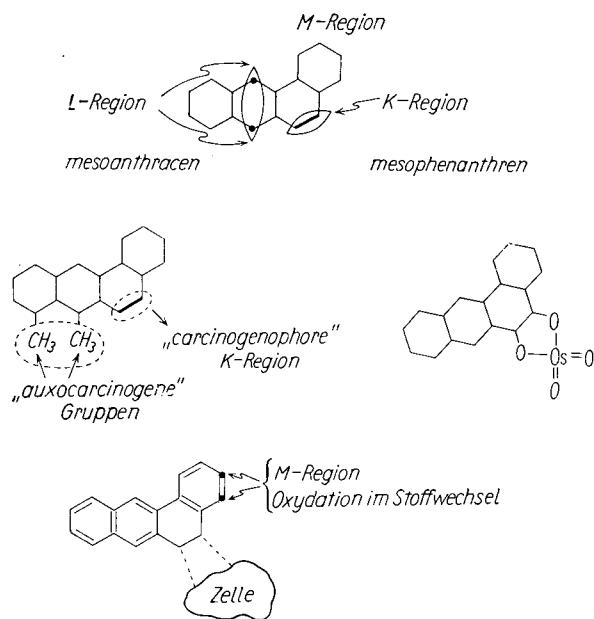
##### Experimentelle Hautkrebs durch Teer und Kohlenwasserstoffe

Die Beobachtungen von Hautkrebsen bei Teer- und Paraffinarbeitern erhielten dadurch große wissenschaftliche Bedeutung, daß vor etwa 40 Jahren auch im Tierexperiment durch langdauernde Teerpinselung Hautkrebs erzeugt werden konnten (Yamagawa u. Ichikawa, 1918). Mit Hilfe dieses biologischen Testes gelang es dann der Arbeitsgruppe um *Kennaway, Hieger* und *Cook*, nicht nur aus Teer fluoreszierende Kohlenwasserstoffe mit cancerogener Wirkung (wie 3,4-Benzpyren) zu extrahieren, sondern es gelang gleichzeitig, 1:2:5:6-Dibenzanthracen und andere polycyclische Kohlenwasserstoffe zu synthetisieren, die bei Mäusen zu typischen krebsartigen Veränderungen der Haut führen. Später konnte man feststellen, daß die cancerogene Wirkung der polycyclischen Kohlenwasserstoffe an eine bestimmte Konstitution gebunden ist (s. Tabelle 1), so daß selbst so nahe verwandte Stoffe wie 1,2-Benzpyren (negativ) und 3,4-Benzpyren (sehr stark positiv) sich in ihrer Wirkung an der Mäusehaut grundsätzlich unterscheiden. Ausschlaggebend ist nach *Pullman* die sog. „K-Region“ (= mesophenanthren), in der die Molekel nach

	canc. Wirkung		canc. Wirkung
Phenanthren	0	5,10-Dimethylen-1,2-cyclopenteno-anthracen	+
Anthracen	0	5,6-Benzetraphen	0
Triphenylen	0	9,10-Dimethyl-5,6-benzetraphen	0
Chrysene	0	8,9-Benzetraphen	+
3,4-Benzphenanthren	(+)	Anthraceno (2',1':1,2)-anthracen	0
2-Methyl-3,4-benz-phenanthren	+++	Tetrapheno-(9',8':8,9)-tetraphen	0
3,4-Benzchrysene	0	Tetracen	0
3,4,5,6-Dibenz-phenanthren	(+)	Isopentaphen	0
Tetraphen (1,2-Benz-anthracen)	(+)	1,2,7,8-Dibenzetrazen	0
4-Methyltetraphen	(+)	Hexaphen	0
7-Methyltetraphen	+	Pentacen	0
8-Methyltetraphen	+	Tetramethyl-phenanthren	+++
9-Methyltetraphen	+	1,2,9,10-Tetramethyl-anthracen	+++
12-Methyltetraphen	+	Perylen	0
7,8-Dimethyltetraphen	+	Pyren	0
7,12-Dimethyltetraphen	+	1,2-Benzpyren	+++
8,9-Dimethyltetraphen	+	3,4,4-Dibenzpyren	+++
9,11-Dimethyltetraphen	(+)	u. 7-Methyl-Derivat	+++
7-Äthyl-tetraphen	+	3,4,8,9-Dibenzpyren	+++
7,8,12-Trimethyltetraphen	+	Naphtho-(2',3':3,4)-pyren	0
9-Isopropyl-tetraphen	+	Anthanthen	0
8-n-Propyltetraphen	+	Fluoranthen	0
8,9-Cyclopenteno-tetraphen	+	3,4-Benzfluoranthen	0
9,10-Cyclopenteno-tetraphen	+	Di-benzfluoranthen	0
Cholanthen	+++	Naphtho-(2',1':2,3)-fluoranthen	+
Methylcholanthen	+++		
6,7-Dimethyltetraphen	+		
11,12-Dimethyltetraphen	+		
4,5-Dimethyltetraphen	0		

Tabelle 1. Carcinogene Eigenschaften von Kohlenwasserstoffen (nach F. Braukmann, Erdöl u. Kohle 6, 804 [1953])

„Blockierung“ der „L-Region“ (= mesoanthracen) nicht nur leicht oxydierbar ist (Osmium-tetroxyd-Anlagerung!), sondern wohl auch mit der Zelle reagiert, vor allem, wenn diese „carcinophore“ Stelle der Moleköl durch gleichzeitig vorhandene „auxocarcinogene“ Molekülgruppen beeinflußt wird. Besondere Bedeutung soll nach Pullman, Boyland u. Wolf auch die Oxydierbarkeit der „M-Region“ haben (Epoxydbildung!) (vgl. Formeln).



So wichtig solche Experimente für die Klärung des Mechanismus der Krebsentstehung sind, so darf doch die leider nicht immer genügend berücksichtigte — Tatsache darüber nicht vergessen werden: Es ist zwar leicht, durch Pinselung mit Teer und bestimmten Kohlenwasserstoffen

bei der Maus tödliche Hautkrebs zu erzeugen, dagegen gelingt das bereits bei der Ratte nicht und ebensowenig bei vielen anderen Tieren einschließlich des Affen.

### Wirkung von Teer und Paraffin auf der menschlichen Haut

Noch wichtiger aber ist die bereits von Volkmann 1875 mitgeteilte Erfahrung, daß Teer und Paraffin auf der menschlichen Haut relativ schwach cancerogen wirken: Teer und unreine Schmieröle verursachen zwar sehr häufig Hautkzeme, aber erst nach Jahrzehntelangem Umgang mit solchen Produkten entstehen bisweilen bei den Arbeitern kleine Warzen, besonders im Gesicht oder an den Händen. Sie bleiben weitere Jahre oder Jahrzehnte praktisch unverändert und fallen bisweilen spontan ab. Nach einer großen englischen Statistik (Henry) werden überhaupt nur bei der Hälfte der 20–30 Jahre mit Teer und Paraffinen Beschäftigten solche Warzen festgestellt. Bei den von unkritischen Berichterstattern häufig zitierten „Tausenden von Teerkrebsen“ in der Industrie handelt es sich lediglich um solche zunächst gutartigen Hautwarzen, die nur in den seltensten Fällen als „Praecancerose“ bezeichnet werden können. In Deutschland gibt es praktisch keinen „Paraffinkrebs“ oder „Teerkrebs“ mehr und sogar Teerwarzen werden äußerst selten beobachtet. Nach der Weltliteratur sind wirklich bösartige Hautkrebs — also mit hemmungslosem infiltrativen Wachstum und Metastasen — beim Menschen nach Umgang mit Teer oder Mineralöl so selten, daß es kaum gelingt, Todesfälle an Teerkrebs aufzufinden. Ganz im Gegenteil sprechen viele Erfahrungen dafür, daß die relativ gutartigen Teerwarzen, wie man diese lokalen „Hautkrebsen“ zweckmäßigweise bezeichnen sollte, den betreffenden Menschen mehr oder weniger gegen das Wachstum anderer bösartiger Tumoren zu schützen scheinen, worauf besonders Peller hinwies.

Ob die für manche Tiere cancerogenen polycyclischen Kohlenwasserstoffe wie 3,4-Benzpyren auch für den Menschen cancerogen wirken, ist nicht sicher. In Versuchen von Cottini und Mazzone bewirkte jedenfalls 3,4-Benzpyren nach der monatelangen Pinselung auf der menschlichen Haut nur „reversible und offenbar gutartige Veränderungen“, aber nach den bisherigen Beobachtungen keinen Krebs. Auch das in der Gummiindustrie viel benutzte „Carbonblack“ (Ruß) bewirkte bei der Verarbeitung keinen Krebs (Ingalls), obgleich es nach Tierversuchen cancerogen wirken soll (Steiner).

### Lungenkrebs durch Teerinhalation

Nach allen bisherigen Beobachtungen scheint Teer beim Menschen bösartige Tumoren nur auf der Schleimhaut der Atemwege zu veranlassen und auch hier nur der „eben entstandene“ Teer („in statu nascendi“). Denn während bei der Teer-Verarbeitung oder bei Personen, die dem Staub von Teerstraßen stärker ausgesetzt sind, Bronchialkrebs nicht häufiger (bei Teearbeitern sogar seltener!) vorkommen als bei der übrigen Bevölkerung, wurden Lungenkrebs signifikant häufiger bei den Arbeitern beobachtet, die in Gaswerken direkt an der Gasretorte arbeiten („Generatorgasarbeiter“, „Gas-stoker“) (Kuroda u. Kawahata, Doll, Kennaway, Borbely). Nach Statistiken von Wynder und Graham, Doll und Hill 1950 und 1952, Hammond und Horn, Dorn, Lickint werden Bronchialcarcinome außerdem wesentlich häufiger bei den Menschen gefunden, die gewohnheitsmäßig Tabakrauch inhaliert haben (Zigarettenraucher), wobei der Teer ja wirklich „in statu nascendi“ in die Lunge gelangt. Die Wahrscheinlichkeit, Bronchialkrebs zu bekommen, steigt mit der täglich verbrauch-

ten Tabakmenge geradlinig an, sie ist bei Verbrauch von etwa 30 g Tabak pro Tag 25 mal höher als bei Nichtrauchern (Doll, Hill und Kreyberg) (Abb. 1). Zweifellos hat die Inhalation von Zigarettenrauch eine sehr große

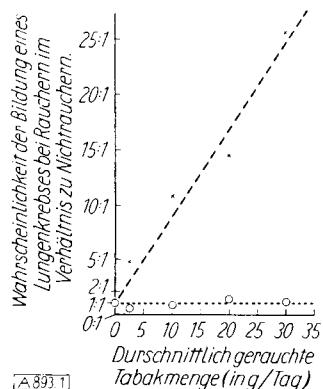


Abb. 1. Wahrscheinlichkeit der Bildung eines Lungenkrebses in Abhängigkeit von der gerauchten Tabakmenge (Doll, Hill und Kreyberg). x--- Plattenepithel-, klein- und großzellige Carcinome; o--- Adeno- und Alveolarzell-Carcinome

Bedeutung für den rapiden Anstieg der Bronchialcarcinom-Häufigkeit bei Männern im Laufe der letzten Jahrzehnte, zumal, wie Doll, Hill und Kreyberg zeigten, lediglich die durch Zigarettenrauchinhaltung verursachten Plattenepithel-Carcinome anstiegen, während sich die Adeno-Carcinome an dem Anstieg nicht beteiligen, ein Zeichen dafür, daß nicht etwa eine bessere Diagnostik einen Anstieg des Bronchialkrebses vorlässt. Ob nur der Teer oder noch andere Bestandteile des inhalierten sauren Zigarettenrauches eine cancerogene Wirkung haben, ist zwar ganz unsicher, interessant ist aber der kürzlich von Lyons und Spencer geführte Nachweis, daß im frisch gebildeten Zigarettenrauch freie Radikale enthalten sind ( $\alpha$ -Diphenyl- $\beta$ -picryl-hydrazyl als Indikator), die bei Einwirkung von Licht und Luft in wenigen Stunden verschwinden. Diese freien Radikale könnten also dafür verantwortlich sein, daß Teer „in statu nascendi“ eine stärkere cytotoxische Wirkung auf der Schleimhaut des Atemweges hat, zumal die cytotoxische Wirkung alkyliegender Stoffe bekannt ist.

#### Lungenkrebs durch Großstadtluft?

Auch die Luft in einigen modernen Großstädten enthält wahrscheinlich kleinste Mengen cancerogener Produkte (Teer? Cancerogene Kohlenwasserstoffe?), die bei der Ausbreitung auf der 100 m<sup>2</sup> großen Oberfläche der Lunge dort das Krebswachstum begünstigen können, denn auch die Nichtraucher in Großstädten erkranken im Alter etwas

häufiger an Lungenkrebs als die Nichtraucher auf dem Lande (Stocks, Campbell) (Abb. 2). Nach der Statistik kommt zwar dem Faktor „Großstadt“ eine geringere Bedeutung zu als dem inhalierten Zigarettenrauch (Waller), dagegen wirkt wohl die Kombination beider Faktoren im Sinne einer „Syncarcinogenese“ besonders ungünstig (Mills u. Mills-Porter). Bei dem stärkeren Lungenkrebsbefall der städtischen Bevölkerung müssen allerdings, wie Gsell zeigte, auch die von der Landbevölkerung stark abweichenden Rauchgewohnheiten der Stadtbevölkerung berücksichtigt werden.

#### Chromatlungenkrebs

Lungenkrebs werden auch bei Arbeitern in Chromatfabriken beobachtet, bei denen bekanntlich nach langjähriger Inhalation von Chromatstaub geschwürige Defekte der Nasenschleimhaut auftreten, wie auch an der äußeren (verletzten) Haut Geschwüre durch Chromatstaub nicht selten vorkommen. Da im Laufe der letzten Jahrzehnte Lungenkrebs bei Männern allgemein häufiger geworden sind, ist es jeweils schwierig zu entscheiden, ob ein Lungenkrebs bei einem ChromatArbeiter nur auf die Inhalation von Chromatstaub oder auch auf andere Faktoren zurückzuführen ist. Manches spricht dafür, daß auch hier eine „Syncarcinogenese“ eine Rolle spielt (z. B. Chromatstaub + Chinonstaub + Zigarettenrauch). Lungenkrebs werden nur durch 6wertiges Chrom, nicht aber durch 3wertiges oder metallisches Chrom verursacht. Eine Zusammenstellung der bisher beobachteten Chromatkrebsen geben Pfeil, Spannagel und Baeijer. In Deutschland wurden im Laufe der ersten 50 Jahre dieses Jahrhunderts insgesamt 86 Chromatlungenkrebs registriert. Die Zeit zwischen der ersten Einwirkung von Chromat und der Diagnose der Lungentumoren betrug 20–30 Jahre (Induktionszeit).

#### Asbestlungenkrebs

Auch bei der an sich nicht sehr häufigen Asbestose, einer besonderen Form der Staublungenerkrankung, wurden einige Lungenkrebs beobachtet, die um die Asbestkristallchen im Lungengewebe entstanden zu sein schienen (Nordmann, Wedler). Wahrscheinlich liegt auch hier eine „Syncarcinogenese“ vor: Magnesiumsilicat führt nur in Form von Asbestfasern von etwa 2  $\mu$  Faserlänge zu Krebs, Magnesiumsilicat in anderer Form ist harmlos. Man muß deshalb annehmen, daß der mechanische Reiz der Asbestfaser in der Nasenschleimhaut eine zusätzliche Rolle spielt. Die Gesamtzahl der Asbestlungenkrebs in Deutschland in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts dürfte unterhalb von 10 liegen.

#### Arsenkrebs

Beim Menschen kann nach sehr langer Zufuhr von Arsen Hautkrebs entstehen. Das ist verständlich, da Arsen bei der chronischen Zufuhr typische Schädigungen der Haut im Sinne einer übermäßigen Pigment- und Hornbildung (Melanose, Hyperkeratose) bewirkt. Sie können als Vorstadien des Krebses aufgefaßt werden, jedenfalls wurde Arsenkrebs bisher ausschließlich im Anschluß an chronische Arsenvergiftungen festgestellt. Beim Tier konnte mit Arsen weder Krebs noch anderes bösartiges Wachstum erzeugt werden, die cancerogene Wirkung von Arsen kennt man also ausschließlich aus den Erfahrungen am Menschen. Die Hautkrebs traten sehr selten als Berufskrebs auf, sondern meist nach Jahrzehntelanger Arsentherapie (Psoriasisbehandlung) oder bei der chronischen Vergiftung mit arsenhaltigem Trinkwasser, z. B. in Cordoba und Reichenstein (Currie). In einigen Fällen wurden Hautkrebs bei

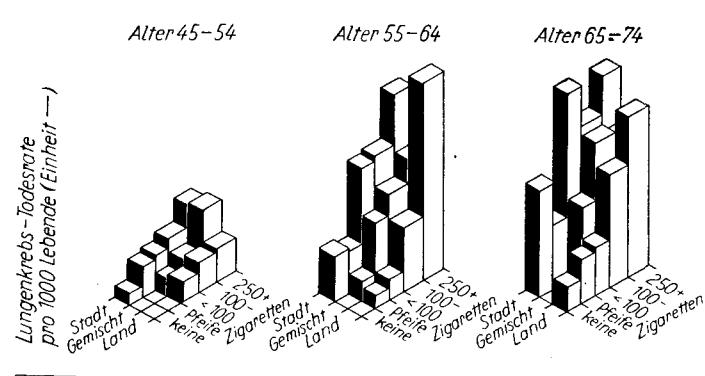


Abb. 2. Lungenkrebssterblichkeit bei Männern in Abhängigkeit vom Aufenthaltsort sowie von Art und Menge des Rauchens (Tabakverbrauch je Woche) (Stocks und Campbell)

Winzern beobachtet, die sich in früheren Jahren mit ihrem arsenhaltigen „Haustrunk“ nicht weniger als 30–40 g arsenige Säure peroral zugeführt hatten! (v. *Pein*, 1943; *Koelsch*; *Roth*, 1957 und 1958). Die wenigen bei Winzern beobachteten Leberkrebs sind wahrscheinlich Folge einer Kombinationswirkung von Alkohol und Arsen (Leberschädigung!). Ein Zusammenhang zwischen Bronchialkrebs bei Winzern und Inhalation arsenhaltiger Insektizide ist sehr fraglich (v. *Pein*, 1941; *Koelsch*).

Arsen wirkt für den Menschen nur schwach cancerogen, jedenfalls waren in deutschen (*Koelsch*) und ausländischen Arsenik-Werken Krebsfälle so selten, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Arsen und Krebs nur bei sehr exakter Statistik (*Hill* u. Mitarb., 1948) nachgewiesen werden konnte. Die Zahl der beruflichen Arsenkrebs mit tödlichem Ausgang in den ersten 50 Jahren dieses Jahrhunderts in Deutschland liegt sicher unter zehn.

Wieweit die in einem englischen Nickelcarbonyl-Werk beobachteten Nebenhöhlencarcinome durch Arsen verursacht waren, wie es *Amor* (1938) vermutet, bleibt fraglich. Bei der Herstellung und Verarbeitung von Nickelcarbonyl in anderen Teilen der Welt, auch in Deutschland (Erfahrungen in der BASF) wurde jedenfalls kein Krebs beobachtet, so daß es verfrüht ist, Nickelcarbonyl oder gar Nickel als cancerogen zu bezeichnen (*Hueper*, 1955), zumal auch in den englischen Nickelcarbonyl-Werken nach Ausschalten der arsenhaltigen Schwefelsäure keine weiteren Nebenhöhlencarcinome aufgetreten sind.

#### Blasenkrebs durch aromatische Amine

Der einzige chemische Krebs, der größere praktische Bedeutung erlangt hat, ist der durch bestimmte aromatische Amine verursachte Blasenkrebs. Da 1895 der Frankfurter Chirurg *Rehn* solche Blasenkrebs zum ersten Mal bei drei Fuchsin-Arbeitern der Ludwigshafener „Anilinfabrik“ beobachtete, wird dieser Krebs heute häufig noch fälschlicherweise als „Anilinkrebs“ bezeichnet. Inzwischen ist bekannt, daß in der ganzen Welt etwaige Blasenkrebs bei Chemiearbeitern fast ausschließlich nach dem Umgang mit  $\beta$ -Naphthylamin (2-Aminonaphthalin) und dem entsprechenden  $\alpha$ -Derivat, das mit  $\beta$ -Naphthylamin verunreinigt war sowie nach Umgang mit Benzidin (Diaminodiphenyl) oder seltener mit 4-Aminodiphenyl (Xenylamin) auftraten. Da ganz allgemein bei Männern in höherem Alter Krebs der Harnwege gar nicht so selten vorkommt (3–5% aller Krebse<sup>1)</sup>), ist die Entscheidung, ob eine bei einem Chemiearbeiter gefundene Blasengeschwulst durch chemische Einwirkung verursacht wurde, nur dann leicht, wenn der Blasenkrebs in jüngeren Jahren auftritt und wenn er in dem fraglichen Betrieb viel häufiger vorkommt als der Erwartung entspricht. Zur Vermeidung von Fehlurteilen ist also eine genaue Statistik der Krebshäufigkeit und der Krebstodesfälle absolute Voraussetzung.

Vorbildliche statistische Erhebungen führte *Case* für die englische chemische Industrie durch; aus ihnen ergibt sich besonders deutlich der Zusammenhang zwischen Blasenkrebs und  $\beta$ -Naphthylamin- bzw. Benzidin-Exposition. Anilin bewirkt nach solchen Statistiken und nach den Beobachtungen und Erfahrungen in der ganzen Welt sicher keinen Krebs. Nach eigenen Untersuchungen (BASF) wurden Blasenkrebs bei Chemiearbeitern, die um die Jahrhundertwende mit Anilin und Toluidin Umgang hatten, erst in dem Alter beobachtet, in dem auch spontane Blasenkrebs häufig vorkommen. Aber selbst bei Berücksichtigung dieser wenigen, sehr fraglichen „Anilin- und Toluidinfälle“ beträgt die Gesamtzahl der chemischen Bla-

senkrebs in der deutschen chemischen Industrie während der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts nicht mehr als 325 Fälle, von denen etwa 300 durch  $\beta$ -Naphthylamin und Benzidin verursacht waren.

#### Krebs durch Farbstoffe?

Ob neben den polycyclischen Aminen noch irgendwelche Zwischenprodukte bei der „Anilinfarben“-Herstellung, insbesondere der Fuchsin- und Auraminherstellung eine Rolle als cancerogene Agentien (Blasenkrebs) gespielt haben oder in England noch spielen (*Case*), ist fraglich. Auf Grund jahrzehntelanger Erfahrungen in der deutschen chemischen Industrie wirken die Farbstoffe Fuchsin und Auramin für den Menschen ebensowenig cancerogen wie Anilin, erst recht ist es völlig abwegig, ganz allgemein von einer „cancerogenen Wirkung von Anilinfarben“ zu sprechen, wobei meistens in „Anilinfarben“ auch Azofarbstoffe und andere synthetische Farbstoffe einbezogen werden. Bei der Herstellung von Azofarbstoffen oder anderen Farbstoffen, bei denen Benzidin,  $\beta$ -Naphthylamin und Verwandte nicht benutzt wurden, sind jedenfalls in Deutschland keine Blasenkrebs noch irgendwelche andere Krebs festgestellt worden.

#### Problematik der Tierexperimente

##### Buttergelb und Leberkrebs

Im Gegensatz zu den Beobachtungen am Menschen wurde in Tierversuchen (*Yoshida*, *Kinosita*) beobachtet, daß nach der langdauernden Fütterung mit Dimethylaminoazobenzol, dem berüchtigten Buttergelb, bei Ratten Hepatome, also ganz spezifische bösartige Tumore der Leber auftreten. Buttergelb bewirkt bei täglicher Gabe von 10–20 mg/kg und protein-armer Diät solche „Leberkrebs“ leicht bei Ratten, schon schwerer bei Mäusen und gar nicht bei höheren Tieren (Kaninchen, Affen), wahrscheinlich weil die Bindung an ein spezifisches Eiweiß in der Rattenleber Voraussetzung für die cancerogene Wirkung von Dimethylaminoazobenzol ist (*E. u. J. Miller*). Auffallend ist nach Buttergelbzufuhr die starke Abhängigkeit der Tumorraten von der Diät (Eiweiß- und Vitamingehalt) sowie der Wachstumsgeschwindigkeit der Tiere (*Elson*) bzw. ihrer Leber (*Glinos*). Wenn auch aus solchen Beobachtungen keine direkten Rückschlüsse auf die „cancerogene Wirkung“ des Farbstoffes für den Menschen gezogen werden können, so dürfen trotzdem Farbstoffe wie Dimethylaminoazobenzol, die nach langdauernder Verfütterung bei Ratten Leberkrebs bewirken, keinesfalls als Lebensmittelfarbstoffe benutzt werden! Selbst die Begründung einer solchen Schlußfolgerung könnte bezweifelt werden, wenn man bedenkt, daß nicht nur Buttergelb, sondern auch Eigelb (nicht ein synthetischer Farbstoff, sondern hartgekochtes Eidotter!) in Fütterungsversuchen cancerogen wirkt: Hühner und Mäuse bekamen nach Verfütterung dieses, nach viellundertjähriger Erfahrung beim Menschen sicher nicht cancerogenen Nahrungsmittels signifikant viel mehr Krebs als die Kontrolltiere (*Szepenwol*).

Zur Beurteilung solcher Rattenversuche sollte außerdem die Tatsache nicht übersehen werden, daß die beim Menschen sicher cancerogen wirkenden aromatischen Amine  $\beta$ -Naphthylamin und Benzidin in Fütterungsversuchen bei der Ratte keinen Krebs der Leber oder der Blase bewirken. Die cancerogene Wirkung dieser aromatischen Amine wurde zunächst nur am Menschen beobachtet (Berufsblasenkrebs) und erst später zeigten *Hueper* u. a., *Bonser*, 1943 sowie *Spitz*, daß diese Stoffe auch beim Hund nach jahrelanger Zufuhr Blasenkrebs verursachen können. Eine Erklärung für die verschiedenartige Reak-

<sup>1)</sup> Bei Einbeziehung der Prostata- und Nierencarcinome sogar 10–20 % aller Krebse der 60- bis 70-jährigen (*Dormanns*).

tion der verschiedenen Tierrassen wird damit gegeben, daß offenbar  $\beta$ -Naphthylamin und Benzidin selbst nicht cancerogen wirken, sondern nur bestimmte, im Stoffwechsel von Hund und Mensch (weniger bei der Ratte) entstehende Oxydationsprodukte (o-Aminophenole), vor allen Dingen  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ -naphthylamin und das entsprechende Hydroxybenzidin (Clayson, 1953; Bonser u. a., 1958; Boyland, 1958), die auch bei lokaler Applikation in die Harnblase von Mäusen als „pellets“ in Paraffin cancerogen wirken (Bonser, u. a., 1956).

#### Prüfung eines neuen Produktes auf Cancerogenität

Der tierexperimentelle Nachweis, daß irgendein Stoff für den Menschen „cancerogen“ oder „nicht cancerogen“ wirkt, ist bisher leider nicht möglich. Trotzdem müssen Tierversuche durchgeführt werden, weil sie bei kritischer Auswertung wichtige Hinweise geben können, wo Gefahren für den Menschen liegen könnten und wie sie zu vermeiden sind.

**Fütterungsversuche.** Man prüft neue Stoffe auf ihre fragile cancerogene Wirkung meist an der Ratte, weil sie ein billiges Versuchstier ist, dessen Lebensdauer relativ leicht weit ausgedehnt werden kann (2–3 oder mehr Jahre!). Auch Ratten sterben aber wie Menschen im Greisenalter häufig an Spontantumoren. Bei langdauernden Fütterungsversuchen (über die ganze Lebenszeit) ist es also zunächst notwendig, zur Vermeidung von Trugschlüssen die Spontankrebshäufigkeit des bestimmten Rattenstammes genau zu kennen. Sie beträgt bei den üblichen Laborstämmen von weißen Ratten (Osborn-Mendel, Sprague-Dawley, Wistar) bis zu 25%! (Shubik, Oettel, Hueper, 1954). Erst wenn ein Stoff bei langdauernden Fütterungsversuchen an Ratten typische bösartige Geschwülste signifikant häufiger und früher erzeugt, als bei den Kontrolltieren des gleichen Lebensalters spontan auftreten, gerät er mit Recht in den Verdacht, „cancerogen“ zu wirken. Ob er dann auch für den Menschen cancerogen wirkt, ist zwar äußerst fraglich, man sollte aber trotzdem einen solchen Stoff nicht mit dem Menschen in dauernde enge Berührung bringen, er gehört also weder in Lebensmittel noch in Kosmetika.

Der Nachweis, daß ein Produkt für den Menschen sicher nicht cancerogen ist, kann aber auch durch solche Fütterungsversuche nicht erbracht werden, selbst wenn sie sich über mehrere Ratten-generationen erstrecken. Die nachgewiesenermaßen für den Menschen cancerogenen aromatischen polycyclischen Amine  $\beta$ -Naphthylamin, Benzidin und Aminodiphenyl bewirken bei Fütterungsversuchen an der Ratte kaum, Chromat, Arsen, Asbest oder Teer überhaupt keinen Krebs. Die cancerogene Wirkung aromatischer Amine kann nach den bisherigen Erkenntnissen nur durch jahrelange Fütterungsversuche bei Hunden nachgewiesen oder entkräftet werden. Versuche an Hunden scheinen also, wie allgemein in der Gewerbetoxikologie, auch zur Feststellung einer wirklichen Krebsgefahr wichtiger zu sein als Rattenversuche.

**Injectionsversuche.** Die Prüfung neuer Produkte auf ihre fragile cancerogene Wirkung durch mehrmalige wöchentliche Injektionen des Produktes immer an der gleichen Stelle von Ratten, wie es für Farbstoffe vorgeschlagen wurde, kann leicht zu Fehlschlüssen führen. Auch die wiederholte Injektion von Olivenöl, Traubenzucker, Cholesterin oder anderen nachweislich harmlosen Stoffen führt bei dieser Applikationsweise zu lokalen Sarkomen (Hieger 1947 und Bauer, 1958; Lit. bei Umeda; Domagk, Goldenberg, Nothdurft, Oettel, Walpole u. a., 1954).

Wahrscheinlich entstehen lokale Sarkome bei Ratten nach der wiederholten Injektion von indifferenten Stoffen wie Traubenzucker, Öl oder Cholesterin immer an derselben Stelle auf ähnliche Weise wie nach der Implantation von festen Substanzen: Es kommt zur Abkapselung des mehr oder weniger unangreifbaren oder schwach reizenden Depots, und in der Bindegewebskapsel kommt es zur bösartigen Entartung wie in den Kapseln um die implantierten Folien (siehe Implantationsversuche). Diese „unspezifische“ Auslösung von Krebsen muß durch die gleichzeitige Prüfung geeigneter Standardsubstanzen berücksichtigt werden, deren Wirkung auf den Menschen durch jahrhundertlange Erfahrung genau bekannt ist. Andernfalls kommen noch viele Stoffe in den Verdacht, „cancerogen“ zu wirken, bzw. sie sind durch unzureichende Tierexperimente bereits als „cancerogen“ verdächtigt worden.

**Cancerogene Produkte als Standardsubstanzen.** Die einzige Stoffgruppe, bei der die Rattenversuche mit den Beobachtungen am Menschen wenigstens etwas übereinstimmen, sind die cancerogenen polycyclischen Kohlenwasserstoffe, die bei Ratten bereits nach der einmaligen subkutanen Injektion von wenigen Milligramm, mit einer Latenzzeit von etwa sechs Monaten – an der Injektionsstelle – überimpfbar Sarkome erzeugen. Benzpyren

und Methylcholanthren z. B. können also mit gewissem Vorbehalt als „cancerogene Standardsubstanzen“ benutzt werden: Erzeugt ein in seiner Wirkung völlig unbekannter Stoff nach der ein- oder zweimaligen subkutanen Injektion im Vergleich zu dem am gleichen Tierstamm ebenso häufig injizierten Benzpyren oder Methylcholanthren in der gleichen Beobachtungszeit bei gleicher Ernährung und Haltung keine, ebensoviel oder mehr Sarkome, so kann man vermuten, daß der betreffende Stoff (wohl auch für den Menschen) gar nicht, ebenso stark oder stärker cancerogen wirkt als Benzpyren oder Methylcholanthren. Das gleiche gilt für die oben beschriebenen Pinselungsversuche bei Mäusen, bei denen also stets ein Kontrollversuch mit einer Methylcholanthren- oder Benzpyrenlösung durchgeführt werden muß, um die „Tumorfreudigkeit“ des betreffenden Tierstammes in der fraglichen Zeit festzustellen.

**Implantationsversuche.** Das Fehlen von Standardsubstanzen im Tierversuch führt dazu, daß z. B. Kunststoffe in den Verdacht kamen, „cancerogen“ zu wirken, als nach der Implantation von Kunststoff-Folien (Oppenheimer u. a., Zollinger, Laskin u. a., Druckrey und Schmädl) bei Ratten Sarkome aufraten. Nothdurft konnte dagegen in Versuchen an über 2000 Ratten und Mäusen zeigen, daß Kunststoffe (Hydratcellulose, Polyvinylchlorid und Polystyrol) in Form von Folien ( $\varnothing$  1,7 cm), Kugeln, Fäden und Pulvern nicht anders wirken als die vier gleichzeitig geprüften Standardsubstanzen Gold, Silber, Platin und Elfenbein. Ganz unabhängig von der chemischen Struktur der implantierten Materialien wurden bei Ratten Sarkome erzeugt, und zwar jeweils durch Folien etwa 80%, durch perforierte Folien etwa 50%, durch Kugeln und Fäden etwa 37%, durch Pulver aber weniger als 1%. Die untersuchten Pulver mit der größten Oberfläche (also der größten chemischen Reaktionsfähigkeit!) wirkten also auch bei Ratten nicht cancerogen. Bei allen Implantatformen bestand zwischen der tumorerzeugenden Wirkung von Edelmetallen, Elfenbein oder den Kunststoffen trotz ihrer ganz verschiedenen chemischen Struktur kein signifikanter Unterschied. Ausschlaggebend für die „cancerogene Wirkung“ war die Form des Materials, was inzwischen von Oppenheimer, Danishefsky, Stout und Willhite bestätigt werden konnte, die ihre Versuche über die verschiedensten Kunststoffe hinaus ausdehnten auf Keratin, Pergamentpapier, Seide, Glas, rostfreien Stahl und in Puderform Cellophan, Polyamide, Polyäthylen, Polystyrol, Polytetrafluoräthylen, Silber, Zinn, Chrom-Kobalt-Stahl und Tantal.

Da man auf Grund der jahrhundertelangen Erfahrungen am Menschen Gold und Silber, Seide und Elfenbein als „sicher nicht cancerogen“ bezeichnen kann, müssen selbstverständlich auch die Kunststoffe trotz der scheinbar positiven Tierexperimente als nicht cancerogen bezeichnet werden. Die Abhängigkeit des bösartigen Wachstums von der Fläche und Form des implantierten Materials spricht dafür, daß die Tumoren physikalisch ausgelöst wurden: Der Organismus versucht, die großen Fremdkörper<sup>2)</sup> durch Umwachsen mit einer Bindegewebskapsel zu „entfernen“, wobei alle, der großen Fläche anliegenden Zellen schlechter mit Sauerstoff versorgt sind, da sie nur von einer Seite Blut und Körperfüssigkeit bekommen. Daß durch Sauerstoffmangel normale Zellen in Krebszellen verwandelt werden können, haben Goldblatt und Cameron bei Experimenten *in vitro* gezeigt. Dieser physikalisch bedingte Sauerstoffmangel scheint also im Sinne Warburgs Ursache der bösartigen Entartung zu sein und nicht, wie Oppenheimer und Druckrey zunächst annahmen, vereinzelte aus Metallen oder Kunststoffen herausgelöste cancerogen wirkende Moleküle ganz verschiedener Art.

Zum Verständnis der leichten Tumorauslösbarkeit bei Ratten durch unspezifische Reize, wie sie die Implantation von Goldfolien, aber wohl auch die Injektion vieler anderer als cancerogen verdächtiger Stoffe darstellt, darf außerdem nicht vergessen werden, daß es sich bei den Labortieren zumeist um durch langdauernde Inzucht mehr oder weniger „degenerierte“ Tierstämme handelt, deren verschiedene starke „Degeneration“ bzw. Vorbela-stung durch die bekannte, sehr unterschiedliche „Tumorbereitschaft“, Spontantumorate und -Lokalisation der verschiedenen Tierstämme deutlich wird („vertical transmission of a latent oncogenic agent“ im Sinne von Gross).

#### Häufigkeit von chemischen Krebsen beim Menschen

Leider wird über den Tausenden von Versuchstieren und den Hunderten von Stoffen, die bei irgendeiner Tierart nach der Applikation auf irgendeinem Wege irgendeinen Tumor erzeugen (Hartwell), vergessen, wie selten beim

<sup>2)</sup> Die bei Ratten benutzten Folien von 1,7 cm  $\varnothing$  entsprechen Rundscheiben von 20–30 cm  $\varnothing$  für den Menschen, wobei der einzelne Ratte durchschnittlich 10 Stück implantiert wurden!

Menschen Krebs auf chemischem Wege entsteht. In Deutschland sterben jährlich mehr als 80000 Menschen an Krebs (16–18% der Todesfälle), innerhalb der ersten 50 Jahre dieses Jahrhunderts sind in Deutschland also etwa vier Millionen Menschen an Krebs gestorben. Nachweislich durch äußere chemische Einflüsse — und zwar beruflich — bedingt waren in diesen 50 Jahren aber weniger als 500 Fälle, nämlich

weniger als 350 Blasenkrebs
weniger als 90 Chromatkrebse
weniger als 10 Arsenkrebs
weniger als 10 Asbestkrebs
weniger als 10 Teerkrebse

insgesamt also weniger als 470 chemisch bedingte Berufskrebs innerhalb von 50 Jahren in Deutschland.

Abgesehen davon, daß ein Teil der angeführten Blasenkrebsfälle nur Erkrankungsfälle und keine Todesfälle sind — also gar nicht in die Todesfallstatistik gehören — sind die obigen Zahlen bereits nach oben abgerundet, um Fehler durch etwa nicht erkannte chemische Berufskrebs auszugleichen. Selbst wenn man die oben erwähnten, nicht berufsbedingten Arsenkrebs nach der langjährigen Zufuhr großer Mengen von Arsenik mitzählt, würde die Gesamtzahl von 500 chemischen Krebstodesfällen nicht wesentlich überschritten. Von 10000 Krebstodesfällen in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts war also höchstens einer durch Chemikalien verursacht! Außerdem trat die Mehrzahl dieser Fälle am Anfang dieses Jahrhunderts durch sehr unvorsichtigen Umgang mit aromatischen Aminen auf, ehe als Ursache für die gewerblichen Blasenkrebs  $\beta$ -Naphthylamin und Benzidin erkannt wurden, ehe man sich also gegen die jahrelange Aufnahme solcher Stoffe schützen konnte.

In Anbetracht der seit 1900 sicher um Zehnerpotenzen gestiegenen Zahl von chemischen Substanzen und von Menschen, die gewerblich mit Chemikalien in Berührung kommen, müßten aber — besonders in der chemischen Industrie — viel mehr Berufskrebs auftreten, wenn die chemische Genese des Krebses, also die Krebsentstehung durch äußere chemische Ursachen für den Menschen eine wesentliche Bedeutung hätte. Es spricht nur für die unkritische Überwertung unzureichender Tierversuche, wenn zur Erklärung der allgemeinen Krebshäufigkeit beim Menschen starr nach cancerogenen Chemikalien in der Umgebung des Menschen, besonders in seiner Nahrung gesucht wird. Für jeden Einsichtigen absolut eindeutig bewiesen ist lediglich die aetiologische Bedeutung des Zigarettenrauches für den rapiden Anstieg des Lungenkrebses in den letzten Jahrzehnten, ein Zusammenhang, der erstaunlicherweise von manchen Krebsforschern gerade bestritten wird (Hueper), vielleicht, weil hier das Tierexperiment versagt, da man Mäuse und Ratten nicht zum chronischen Zigarettenrauchen und -inhalierten überreden konnte. Mit der „Chemisierung des Lebens“ aber haben die in Deutschland in jedem Jahr registrierten mehr als 80000 Krebstodesfälle sicherlich nichts zu tun, und die bisher auf den Menschen einwirkenden Strahlen oder strahlenden Teilchen dürften an der bisherigen Krebshäufigkeit kaum beteiligt gewesen sein.

Nachdem aber einwandfrei erwiesen ist, daß Strahlen und strahlende Materie bei Mensch und Tier zu Krebs führen können und sogar relativ häufig geführt haben, ist auf diesem Gebiet die eindringliche Warnung notwendig: *Videant consules ne quid detimenti capiat res publica!*

## Literatur

- Amor, A., Growth of the respiratory tract (preliminary notice). Bericht über den 8. Internat. Kongreß für Unfallmedizin, Frankfurt/M., 26. bis 30. 9. 1938, S. 941.
- Baetjer, A. M., Pulmonary carcinoma in chromate workers. I. A. Review of the literature and report of cases (Arch. ind. Hyg. Occ. Med. 2, 487 [1950]).
- Bauer, X. H., Das Krebsproblem, Springer-Verlag, Berlin, 1949.
- Berenblum, I., Cocarcinogenic action of croton resin (Cancer Res. 1, 44 [1941]).
- , A speculative review: The probable nature of promoting action and its significance in the understanding of the mechanism of carcinogenesis (Cancer Res. 14, 471 [1954]).
- Bonser, G. M., Experimental cancer of the bladder (J. Pathol. Bacteriol. 55, 1 [1943]).
- , Bradshaw, L., Clayton, D. B. u. Jull, J. W., A further study of the carcinogenic properties of ortho hydroxyamines and related compounds by bladder implantation in the mouse (Brit. J. Cancer 10, 539 [1956]).
- , Clayton, D. B. u. Jull, J. W., The significance of amines and their metabolites in the induction of bladder cancer (7. Internat. Cancer Congr., London 1958, Abstr. S. 72).
- Borbely, F., Untersuchungen im Gaswerk der Stadt Zürich in Schriften über die chronische Kohlenoxydvergiftung. Vortrag a. d. 147. Werkleiterversammlung des Schweiz. Vereins v. Gas- u. Wasserfachmännern, Bern, 9. 3. 1955.
- Boyland, E., The biochemistry of bladder cancer (7. Internat. Cancer Congr., London 1958, Abstr. S. 72).
- u. Wolf, G. (Biochem. J. 47, 64 [1950]), zit. nach A. Haddow, Chemical Carcinogens and their Modes of Action (Brit. med. Bull. 14, 79 [1958]).
- Brockbank, E. M.: Mulespinners Cancer, Lewis & Co., London 1941.
- Case, R. A. M. u. Pearson, J. T., Tumours in the urinary bladder in workman engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British Chemical Industry. Part I u. II (Brit. J. ind. Med. 11, 75, 213 [1954]).
- Clayson, D. B. (Brit. J. Cancer 7, 460 [1953]), zit. nach A. Haddow, Chemical Carcinogens and their Modes of Action (Brit. med. Bull. 14, 79 [1958]).
- Cottini, G. B. u. Mazzone, G. B., The effects of 3,4-benzpyrene on human skin (Amer. J. Cancer 37, 186 [1939]).
- Currie, A. N., The role of arsenic in carcinogenesis (Brit. med. Bull. 4, 402 [1946/47]).
- Delbrück, M., Wie vermehrt sich ein Bakteriophage? (diese Ztschr. 66, 391 [1954]).
- Doll, R., The cause of death among gas-workers with special reference to cancer of the lung (Brit. J. ind. Med. 9, 180 [1952]).
- u. Hill, A. B., Smoking and carcinoma of the lung (Brit. med. J. 2, 739 [1950]).
- u. —, A study of the aetiology of carcinoma of the lung (Brit. med. J. 4, 1271 [1952]).
- u. Kreyberg, L., The significance of cell type in relation to the aetiology of lung cancer (Brit. J. Cancer 11, 43 [1957]).
- Domagk, G., Weitere experimentelle Untersuchungen über die Ursachen des Krebses (Z. Krebsforsch. 48, 283 [1939]).
- Dormanns, E., Die vergleichende geographische pathologische Reichscarcinomstatistik 1925–1933 (Z. Krebsforsch. 45, 471 [1937]).
- Dorn, H. F., Tobacco consumption and mortality from cancer and other diseases (7. Internat. Cancer Congr., London 1958, Abstr. S. 68).
- Druckrey, H., Beiträge zum Mechanismus der Carcinogenese (Acta Unlon. Internat. contre le Cancer 10, Nr. 3, 29 [1954]).
- u. Küpfmüller, K., Quantitative Analyse der Krebsentstehung (Z. Naturforsch. 3b, 254 [1948]).
- u. Schmid, D., Cancerogene Wirkung von Polyäthylenfolien an Ratten, (Z. Naturforsch. 9b, 529 [1954]).
- Elson, L. A., Goulden, F. u. Warren, F. L., The metabolism of aromatic amines in relation to carcinogenesis (Brit. J. Cancer 12, 108 [1958]).
- Glinos, A. D., Bucher, N. L. R. u. Aub, J. C., The Effect of Liver Regeneration on Tumor Formation in Rats Fed 4-Dimethylamino-azobenzene (J. exp. Medicine 93, 313 [1951]).
- Goldblatt, H. u. Cameron, G., Induced malignancy in cells from rat myocardium subjected to intermittent anaerobiosis during long propagation in vitro (J. exp. Medicine 97, 525 [1953]).
- Goldenberg, I. S., Penicillin in sesame oil and fibrosarcoma (Cancer [Bruxelles] 7, 905 [1954]).
- Gross, L., The aetiology of cancer and allied diseases (Brit. med. J. 10, 1 [1958]).
- Gsell, O., Rauchgewohnheiten in einer Landgemeinde der Schweiz (Schweiz. med. Wschr. 88, 349 [1958]).
- Hammond, E. C. u. Horn, D., The relationship between human smoking habits and death rates (J. Amer. med. Assoc. 155, 1316 [1954]).
- u. —, Smoking and death rates — Report on 44 months of follow-up of 187 783 men. I. and II. (J. Amer. med. Assoc. 166, 1159, 1294 [1958]).
- Hartwell, J. L., Survey of compounds which have been tested for cancerogenic activity. National Institutes of Health, Bethesda, Md., Public Health Service Publ., Nr. 149, 2. Aufl., 1951; Suppl. 1, 1957.
- Henry, S. A., Occupational cutaneous cancer attributable to certain chemicals in industry (Brit. med. Bull. 4, 389 [1946/47]).
- Hieger, I., Carcinogenic activity of preparations rich in cholesterol (Nature [London] 160, 270 [1947]).
- , Cholesterol carcinogenesis (Brit. med. Bull. 14, 159 [1958]).
- Hill, A. B. u. Farthing, E. L., Studies in the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic (Brit. J. ind. Med. 5, 1 [1948]).
- Hueper, W. C., Experimental studies in metal carcinogenesis. VI. Tissue reactions in rats and rabbits after parenteral introduction of suspension of arsenic, beryllium or asbestos in lanolin (J. nat. Cancer Inst. 15, 113 [1954]).
- , Experimental studies in metal carcinogenesis. IV. Cancer produced by parenterally introduced metallic nickel (J. nat. Cancer Inst. 16, 55 [1955]).
- , Experimental and histological studies of metal cancers of lung (7. Internat. Cancer Congr., London 1958, Abstr. S. 74).

- , Wiley, F. H. u. Wolfe, H. D., Experimental production of bladder tumors in the dogs by administration of  $\beta$ -naphthylamine (J. ind. Hyg. Toxicol. 20, 46 [1938]).
- Ingalls, T. H., Incidence of cancer in the carbon black industry (Arch. ind. Hyg. Occ. Med. 7, 662 [1950]).
- Kennaway, E. L. u. —, N. M., A further study of the incidence of cancer of the lung and larynx (Brit. J. Cancer 1, 260 [1947]).
- , Hieger, I., Cook, J. W. u. Mayneord, W. V., The production of cancer by pure hydrocarbons (Proc. Roy. Soc. [London] 111 B, 455 [1932]).
- Kinoshita, R., Special Report. Studies on the carcinogenic chemical substances (Trans. Soc. path. Japan 27, 665 [1937]).
- Koelsch, F., Die beruflichen Arsenenschäden im Weinbau und in den gewerblichen Betrieben (Arch. Gewerbeopathol. Gewerbehyg. 16, 405 [1958]).
- Kuroda, S. u. Kawahata, K., Über die gewerbliche Entstehung des Lungenkrebses bei Generatorgasarbeitern (Z. Krebsforsch. 45, 36 [1936]).
- Laskin, S. M., Robinson, A. B. u. Weinmann, C. D., Experimental production of sarcomas by methyl methacrylate implants (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 87, 329 [1954]).
- Lickint, F.: Ätiologie und Prophylaxe des Lungenkrebses, Steinkopff-Verlag, Dresden 1953.
- Lyons, M. J. u. Spencer, J. B., Studies of the unstable components of cigarette smoke (7. Internat. Cancer Congr., London 1958, Abstr. S. 149).
- Miller, J. A. u. —, E. C., The carcinogenic aminoazo dyes (Advances Cancer Res. 1, 339 [1953]).
- Mills, C. A. u. Mills-Porter, M., Tobacco smoking, motor exhaust fumes, and general air pollution in relation to lung cancer incidence (Cancer Res. 17, 981 [1957]).
- Nordmann, M., Der Berufskrebs des Asbestarbeiter (Z. Krebsforsch. 47, 288 [1938]).
- Nothdurft, H., Experimentelle Sarkomauslösung durch eingehielte Fremdkörper (Strahlentherapie 100, 192 [1956]).
- Oettel, H., Gesundheitsgefährdung durch Kunststoffe? (Naunyn-Schmeidebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 232, 113 [1957]).
- Oppenheimer, B. S. u. —, E. T. u. Stout, A. P., Sarcomas induced by implanting cellophane (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 67, 33 [1948]).
- , — u. —, Sarcomas induced in rodents by imbedding various plastic films (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 79, 366 [1952]).
- , E. T. u. B. S., Danishesky, I., Stout, A. P. u. Willhite, M., Studies of the mechanism of carcinogenesis by plastic films (7. Internat. Cancer Congr., London 1958, Abstr. S. 210).
- Pein, H. v., Zur Frage der Arsenvergiftung in Weinbaugebieten (Gesundheitsforschung 3, 113 [1941]).
- , u. Baurhenn, W., Untersuchungen zur Frage der Entstehung der chronischen Arsenvergiftung der Weinbauern (Klin. Wschr. 22, 388 [1943]).
- Peller, S., Berufskrebs, Krebslehre und gewerbliche Krebshygiene (Arch. Gewerbeopathol. Gewerbehyg. 13, 29 [1954]).
- Pfeil, E., Lungentumoren als Berufserkrankung in Chromatbetrieben (Dtsch. med. Wschr. 61, 1197 [1935]).
- Pott, P.: Chirurgical observations relative to the cancer of the scrotum, Hawes and others, London 1775.
- Pullman, A. u. —, B.: Cancérisation par les substances chimiques et structure moléculaire, Masson & Cie, Paris 1955.
- Rehn, L., Blasengeschwüste bei Fuchsinarbeitern, (Arch. klin. Chir. 1, 588 [1895]).
- Roth, F., Über die Spätfolgen des chronischen Arsenismus der Moselwinzer (Dtsch. med. Wschr. 82, 211 [1957]).
- , Über den Bronchialkrebs arsengeschädigter Winzer (Virchows Arch. 337, 119 [1958]).
- Rudolf, W., "Ketzerische Gegenüberstellung" (Med. Klin. 53, 72 [1958]).
- Schmähle, D. u. Mecke, R., Quantitative Untersuchung der carcinogenen Wirksamkeit von 4-Amino-stilbenen (Z. Krebsforsch. 67, 230 [1956]).
- Shubik, P. u. Sicé, J., Chemical carcinogenesis as a chronic toxicity test (Cancer Res. 16, 728 [1956]).
- Spannagel, H., Lungenkrebs und andere Organschäden durch Chromverbindungen, J. A. Barth-Verlag, Leipzig 1953.
- Spitz, S., Maguigan, W. H. u. Dobriner, K., The carcinogenic action of benzidine (Cancer [Bruxelles] 3, 789 [1950]).
- Stanley, W. M., Die Beziehungen zwischen Viren und Krebs (Krebsarzt 12, 307 [1957]).
- Steiner, P. E., The conditional biological activity of the carcinogens in carbon blacks, and its elimination (Cancer Res. 14, 103 [1954]).
- , u. Falk, H. L., Summation and inhibition effects of weak and strong carcinogenic hydrocarbons: 1,2-benzanthracene, chrysene, 1:2:5:6-dibenzanthracene and 20-methylicholanthrene (Cancer Res. 11, 56 [1951]).
- Stocks, P. u. Campbell, J. M., Lung cancer death rates among nonsmokers and pipe and cigarette smokers. An evaluation in relation to air pollution by benzpyrene and other substances (Brit. med. J. 1955, 923).
- Szepenwol, J., Presence of a carcinogenic substance in hens' eggs (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 96, 332 [1957]).
- Umeda, M., Experimental study of xanthene dyes as carcinogenic agents (Gann, Japan J. Cancer Res. 47, 51 [1956]).
- Volkmann, R., Über das häufige Auftreten von Hautkrebsen bei Braunkohlenarbeitern (Beitr. Chir. 175, 370).
- Waller, R. E., Air pollution as an aetiological factor in lung cancer (7. Internat. Cancer Congr., London 1958, Abstr. S. 77).
- Walpole, A. L., Williams, M. H. C. u. Roberts, D. C., The carcinogenic action of 4-aminodiphenyl and 3:2'-dimethyl-4-aminodiphenyl (Brit. J. ind. Med. 9, 255 [1952]).
- , — u. —, Bladder tumours induced in rats of two strains with 3:2'-dimethyl-4-aminodiphenyl (Brit. J. Cancer 9, 170 [1955]).
- , Roberts, D. C., Rose, F. L., Hendry, J. A. u. Homer, R. F., Cytotoxic agents: The carcinogenic actions of some monofunctional ethyleneimine derivatives (Brit. J. Pharmacol. 9, 306 [1954]).
- Warburg, O., Über die Entstehung der Krebszellen — Krebsforschung und Krebsbekämpfung. 4. Jahrestg. Stuttgart 24.—27. 5. 55, Sonderdruck z. Strahlentherapie Bd. 34, S. 3—13.
- , Über den Stoffwechsel der Tumoren, Springer-Verlag, Berlin 1926.
- Wedler, H. W., Über den Lungenkrebs bei Asbestose (Dtsch. Arch. klin. Med. 191, 189 [1943]).
- Wynder, E. L. u. Graham, E. A., Aetiological factors in bronchiogenic carcinoma with special reference to industrial exposures (Arch. ind. Hyg. Occ. Med. 4, 221 [1951]).
- Yamagawa, K. u. Ichikawa, K., Experimental study of the pathogenesis of carcinoma (J. Cancer Res. 3, 1 [1918]).
- Yoshida, T., (Proc. Imp. Acad. [Tokyo] 8, 464 [1932]).
- Zollinger, H. U., Experimentelle Erzeugung maligner Nierenkapsel-tumoren bei der Ratte durch Druckkreis (Plastik-Kapseln) (Schweiz. Z. Pathol. Bakteriol. 15, 665 [1952]).

Ein eingegangen am 25. Juli 1958 [A 893]

## Synthese und Abbau cytostatisch wirksamer cyclischer N-Phosphamidester des Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-amins

Von Dr. habil. H. ARNOLD und Dr. F. BOURSEAUX

Chemisches Forschungslaboratorium der Asta-Werke A.-G., Chemische Fabrik, Brackwede/Westf.

Es wird über die Synthese sowie über hydrolytische und enzymatische Abbauntersuchungen von neuartigen, cytostatisch wirksamen Diamidophosphorsäure-monoestern mit cyclischer Struktur berichtet. Als gemeinsames Merkmal enthalten sie den N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-amin-Rest in phosphamidischer Bindung. Mit Hilfe verschiedener Methoden und Versuchsanordnungen wird nachgewiesen, daß diese Cytostatica der N-Lost-Reihe im wäßrigen Milieu in ganz bestimmter Weise aufgespalten werden.

### Einleitung

Die cytostatische Wirkung chlorierter Alkylamine vom Typ des N-Lostes (I) beruht im wesentlichen auf der leichten Beweglichkeit der zum Stickstoff  $\beta$ -ständigen Chlor-Atome. Es wird nach W. C. J. Ross<sup>1)</sup> angenommen, daß bei der Ionisation dieser Chlor-Atome die Restmoleköl eine biologisch aktive Radikalform darstellt. Allgemein wird die Ansicht vertreten, daß sich die Lost-Amine im biologischen Milieu wie alkylierende Agentien verhalten, indem sie mit aktiven Wasserstoff-Atomen, z. B. SH-Gruppen der am Zellaufbau beteiligten Proteine oder Enzyme, reagieren und so eine Wachstumshemmung oder Vernichtung der malignen Zelle verursachen. Der Verwendung der Lost-Amine in der Therapie sind jedoch enge Grenzen ge-

setzt, da sie auch normale Zellen angreifen und infolgedessen schon im Bereich wirksamer Dosen eine erhebliche Toxizität aufweisen. Man hat daher durch Variationen der N-Lost-Moleköl versucht, zu Präparaten mit einem günstigen Verhältnis der curativen und der toxischen Effekte zu gelangen. In dieser Richtung waren M. Ishidate und Mitarbeiter<sup>2)</sup> erfolgreich, indem sie tierexperimentell nachweisen konnten, daß die cytostatische Aktivität von tertiären Lost-Aminen (I) bei der N-Oxydation im Sinne der Formel II erhalten bleibt, die Allgemeinverträglichkeit aber wesentlich verbessert wird. Dies läßt sich über die durch semipolare Sauerstoff-Bindung hervorgerufene Einschränkung der basischen Funktion des Lost-Stickstoffes

<sup>1)</sup> W. C. J. Ross, Advances Cancer Res. 1, 397 [1953].

<sup>2)</sup> M. Ishidate, K. Kabayashi, Y. Sakuray u. T. Yoshida, Proc. Japan Acad. 27, 493 [1951].