

ANGEWANDTE CHEMIE

85. Jahrgang 1973

Heft 8

Seite 317–368

Veränderungen der Umwelt – Toxikologische Probleme^[**]

Von Dietrich Henschler^[*]

Die toxikologische Risikobeurteilung von Fremdstoffen in der Umwelt hebt auf die Ermittlung von Wirkungsschwellen ab, unterhalb derer auch bei lebenslanger Aufnahme keine gesundheitlich bedenklichen Effekte mehr auftreten. Neue Denkansätze machen die Existenz solcher Schwellen auch für „irreversible“ (carcinogene, mutagene) Wirkungen wahrscheinlich. Die Ermittlung von Schwellenwerten mit experimentellen oder epidemiologischen Methoden steht aber noch vor kaum überwindbaren Schwierigkeiten, und zwar sowohl quantitativer (zu große Tier- und Beobachtungszahlen erforderlich) als auch qualitativer Art (mangelnde Voraussagbarkeit der Wirkungen wegen entscheidender Speziesunterschiede in der biologischen Reagibilität). Absolute „Sicherheit“ vor toxischen Wirkungen kann weder der Tierversuch noch die Erfahrung am Menschen gewährleisten. Restriktive Maßnahmen des Gesetzgebers zur Einführung chemischer Stoffe in die Umwelt des Menschen müssen daher auf Kompromisse bauen, die von Wissenschaftlern zwar beratend vorbereitet werden sollen, von Politikern aber mit politischer Begründung entschieden und auch vertreten werden müssen.

1. Einleitung

Zivilisatorischer Fortschritt steht in Wechselwirkung mit chemischem Stoffwandel in der Umwelt. Die chemische Synthese erbringt nach neueren Schätzungen^[1] zu den existierenden etwa 2 Millionen Verbindungen jährlich rund 250 000 neue. Davon gelangen ca. 300 pro Jahr kontrolliert oder unkontrolliert in die Umwelt des Menschen. Viele davon sind durch biologische Reagibilität ausgezeichnet, die z. T. ungewollt ist, häufig aber gerade das Ziel der synthetischen Bemühungen: bei Schädlingsbekämpfungs- und Desinfektionsmitteln, Nahrungszusätzen, Kosmetika und nicht zuletzt bei Arzneimitteln.

Zu diesen geplanten, jedenfalls bewußten chemischen Umweltveränderungen kommen zahlreiche ungewollte: Abfallstoffe aus Energiegewinnung und Hausbrand, aus Verkehr und Chemieproduktion, entlassen vorwiegend in Luft, Wasser und Boden. Zahlreiche Abfallstoffe besitzen für den Menschen potentiell schädliche Eigenschaften. Ihre Ausbreitung ist weiträumig oder gar global und nur bedingt oder nicht mehr steuerbar.

Die Menschheit ist im Zuge ihrer Entwicklung stets mit Giftstoffen in der Umwelt in Berührung gewesen. Wir kennen viele Beispiele, in denen zivilisatorischer Fortschritt zu verminderter Aufnahme solcher althergebrachter toxischer Prinzipien geführt hat. Erinnert sei an das Kohlenoxid, das Höhlenmenschen in prähistorischer Zeit zu atmen hatten, viel mehr als heute Verkehrspolizisten in städtischen Zentren; an die viel intensivere Belastung durch Straßenstaub, Qualm schlecht ziehender Öfen, an die mit Fäulnisprodukten durchsetzte Nahrung, an das auch in kleineren Ansiedlungen organisch und mineralisch unkontrolliert kontaminierte Trinkwasser und vieles andere mehr.

[*] Prof. Dr. D. Henschler
Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität
87 Würzburg, Koellikerstraße 2

[**] Nach einem Vortrag, gehalten anlässlich des Chemie-Tages auf der 107. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte am 10. Oktober 1972 in München.

Der Fortschritt hat also im Hinblick auf die Einwirkung von Umweltgiften auf den Menschen keine grundsätzlich neue Situation gebracht. Ruft man sich in Erinnerung, daß die stärksten toxischen Wirkungsprinzipien natürlichen und nicht synthetischen Ursprungs sind, so ist die heutige Umweltsituation vom toxikologischen Standpunkt aus betrachtet im wesentlichen durch eine Verschiebung der Positionen gekennzeichnet. Jede toxikologische Bilanzanalyse von Umweltveränderungen hat von diesem Sachverhalt auszugehen. Es kommt hinzu, daß ein beträchtlicher Teil gerade der weitestverbreiteten, vermeintlich rein anthropogenen Umweltgifte in jüngster Zeit auch als natürliche Bestandteile der Umwelt, insbesondere der Luft, ausgewiesen worden sind: z. B. Stickstoffoxide (NO und NO_2), Ozon, Schwefeldioxid, Kohlenoxid; das letztere produzieren wir in Spuren sogar im eigenen Stoffwechsel. Bei den krebserzeugenden Stoffen entstammen gerade die wirksamsten Vertreter der Natur, nicht der Retorte. Bis heute ist unentschieden, ob Beeinträchtigungen von Leben und Gesundheit der Menschheit durch chemische Noxen in der Umwelt insgesamt mit dem zivilisatorischen Fortschritt vermehrt oder vermindert worden sind. Sicher ist aber, daß mit der progradienten Neueinführung synthetischer Stoffe die Zahl der Schädigungsmöglichkeiten gestiegen ist und ständig weiter steigt. Der Versuch einer Bewältigung dieser Kehrseite des Fortschritts hat daher mit der Analyse von Art und Ausmaß der gesundheitlichen Risiken durch die einzelnen Stoffe und durch das Zusammenwirken aller anzusetzen.

Schädigungen der Gesundheit durch chemische Stoffe zu erkennen, zu quantifizieren und damit die Grundlagen zu deren gezielter Verhütung zu schaffen, ist die Aufgabe der Toxikologie. Sie nimmt damit eine Schlüsselposition in der Umweltforschung und im Umweltschutz ein. Ihr wichtigstes Rüstzeug ist der Tierversuch. Er wird durch Methoden der analytischen Chemie zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung der Giftstoffe ergänzt. Unverzichtbar sind auch Erfahrungen am gesunden und kranken Menschen, die die Aussage von Tierversuchen bestätigen oder in Zweifel stellen können. Früher hat sich die Toxikologie fast ausschließlich mit der Aufklärung akuter Vergiftungen und den Möglichkeiten einer rationalen Vergiftungsbehandlung beschäftigt. Diese Aufgabe ist heute rein quantitativ zugunsten der Analyse chronischer Giftwirkungen zurückgetreten; sie ist indessen unvermindert aktuell und gewinnt noch an praktischer Bedeutung.

2. Akute Vergiftungen: Verbesserte Möglichkeiten der Erkennung und Behandlung

Durch die Einführung und Verwendung von Reinigungs-, Materialpflege- und Bindemitteln in nicht mehr übersehbarer Zahl in Gewerbe und Haushalt, ferner durch die zahlreichen Schädlingsbekämpfungsmittel und nicht zuletzt durch den freizügigen Einsatz von Arzneimitteln sind akzidentelle Vergiftungen seit Jahrzehnten im Zunehmen begriffen. Angeregt durch Beispiele im Ausland hat man auch in der Bundesrepublik Deutschland erkannt, daß die Zahl der Opfer von Vergiftungen durch eine Intensivierung der diagnostischen und therapeutischen Bemü-

hungen entscheidend gesenkt werden kann. Seit 1965 arbeitet eine Kommission „Erkennung, Behandlung und Verhütung von Vergiftungen“ beim Bundesgesundheitsamt an der systematischen Erfassung potentiell toxischer Haushaltsprodukte und deren Aufschlüsselung nach Wirkstoffen. Zugleich wurden Intensiv-Pflegestationen eingerichtet, die in Notfällen Sofort-Auskünfte an anfragende Ärzte erteilen und gegebenenfalls die Behandlung übernehmen. Eine von der genannten Kommission erstellte vertrauliche Kartei von Wirkstoffen und Haushaltsmitteln gibt Hinweise auf Symptome, toxische Dosen, Behandlungsrichtlinien und chemische Nachweismöglichkeiten^[2].

In der modernen Entwicklung der Vergiftungsbehandlung sind *unspezifische Behandlungsmaßnahmen* wie Schockbekämpfung, Sauerstoffbeatmung, Hämodialyse und forcierte Diurese wichtiger geworden als die Verabfolgung spezifischer Antidote, obwohl diese bei einigen besonders rasch und schwer verlaufenden Vergiftungen weiter unentbehrlich sind und die einzigen lebensrettenden Maßnahmen darstellen, etwa bei Vergiftungen durch Cyanid, Alkylphosphate oder viele Schwermetalle. Die Intensivbehandlung erfordert hohen Aufwand an Personal und Ausrüstung. Aus diesem Grunde wohl haben viele Behandlungszentren in der Bundesrepublik Deutschland in ihrer Ausstattung den erstrebten und international anerkannten Standard noch nicht erreicht. Hier liegt ein Versäumnis der mit gesundheitspolitischen Entscheidungen betrauten Behörden der Länder vor, das dringend aufgeholt werden muß. Dessen ungeachtet hat der beschrittene Weg einer Kombination von Beratung und Behandlung sich als richtig erwiesen. Die Mortalitätsziffern bei akuten Vergiftungen (Abb. 1) sind auf geringe Werte gesunken^[3], und

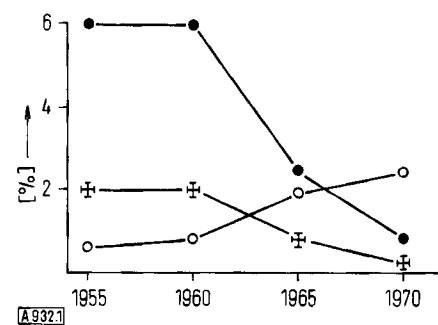


Abb. 1. Häufigkeit und Behandlungserfolg von Vergiftungen im Kindesalter. (○—○): Anteil an ca. 4000 Klinikbehandlungen pro Jahr, (●—●): Dauerschäden, (×—×): tödlicher Ausgang (Universitäts-Kinderklinik Freiburg/Br., 1955–1970). Nach [3].

vor allem werden Spätkomplikationen und Dauerschäden auf ein erfreulich geringes Maß herabgedrückt. Unter gegebenen materiellen Voraussetzungen kann also dieser Teil der Gesundheitsgefährdung durch Chemikalien in der Umwelt befriedigend bewältigt werden.

3. Langzeitwirkung geringer Mengen von Umweltgiften

Weit wichtiger, zugleich aber auch problematischer ist die Beurteilung der langfristigen Einwirkung geringer und

geringster Dosen oder Konzentrationen potentiell toxischer Umweltstoffe auf weite Bevölkerungskreise. Sie ist zur vornehmsten Aufgabe der modernen Toxikologie geworden. Aus der großen Zahl der anthropogenen Umweltverunreinigungen mit weitgehend bekanntem toxischem Wirkungspotential sind in Tabelle 1 und 2 diejenigen zusammengestellt, die großräumig oder global verbreitet sind und als Ursache von bestimmten Gesundheitsschädigungen diskutiert werden.

kann heute eine Beeinträchtigung der Gesundheit – wenigstens bei Teilen der Exponierten – als gesichert angesehen werden. Dabei sind einzelne begrenzte Vergiftungereignisse durch akzidentelle Umweltverschmutzung nicht berücksichtigt. Auch die sicheren Effekte haben höchst unterschiedliches Gewicht, nicht nur nach der Häufigkeit des Auftretens, sondern auch nach ihrer Art: So hat eine zwar meßbare, aber quantitativ unerhebliche Bildung von Methämoglobin durch Stickoxide, oder von Kohlenoxid-

Tabelle 1. Wirkungen zivilisationsbedingter anorganischer Umweltgifte.

Stoff	Vorkommen vermutet [c]	toxische Effekte		Trend der Umweltbelastung
		gesichert	vermutet	
Arsen [a]	N, T, B	carcinogen		↓
Asbest	L, N, T, B		carcinogen	↑
Blei [a]	L, N, B	blutschädigend, neurotoxisch, mutagen		↑
Cadmium [b]	N, B	nephrotoxisch, hypertensiv, carcinogen		↑
Fluorid [b]	L, T, B	knochenverhärtend	zahnschädigend	→
Kohlenoxid [a]	L, B	neurotoxisch	blutfarbstoff-blockierend	↑
Nitrat/Nitrit [a]	N, T	Bildung carcinogener N-Nitrosoverbindungen		↑
Nitrose Gase (NO, NO ₂) [a]	L, B	lungenschädigend, carcinogen	Met-Hb-Bildung	↑
Ozon, Oxidantien [a]	L, B	lungenschädigend		↑
Quecksilber [a]	N, B	neurotoxisch		→
Schwefeldioxid [a]	L, B	lungenschädigend		↓
Vanadium [b]	L, B	carcinogen		↑

[a] Natürlich vorkommend.

[b] Essentiell.

[c] L = Luft, N = Nahrung, T = Trinkwasser, B = Beruf.

Tabelle 2. Wirkungen zivilisationsbedingter organischer Umweltgifte.

Stoff	Vorkommen vermutet [a]	toxische Effekte		Trend der Umweltbelastung
		gesichert	vermutet	
Aldehyde (Kraftfahrzeug-Abgas)	L,	lungenschädigend, mutagen	augenreizend	↑
Antibiotica	N		Bakterienökologie störend	↑
Benzol	L, B	leukämogen, mutagen		↑
Carcinogene				
polycyclische Kohlenwasserstoffe	L, N	carcinogen.		
aromatische Amine	N, B			
Epoxide	L, N, B	mutagen		↑
N-Nitrosoverbindungen	N			
Hormone	N	stoffwechseländernd		↑
Insekticide				
chlorierte cyclische	N	carcinogen,		
Kohlenwasserstoffe (DDT)		hepatotoxisch		
Organophosphate	N	neurotoxisch		↑
Polychlorierte Biphenyle	N	hepatotoxisch		↑
Herbicide				
2,4,5-T (Dioxin)	N	teratogen, mutagen	?	

[a] L = Luft, N = Nahrung, B = Beruf.

Es sprengt den Rahmen dieser Darlegung, für jeden Stoff den Stand der toxikologischen Erkenntnis erschöpfend abzuhandeln. Hier muß auf Spezial-Literatur verwiesen werden^[4]. Hervorgehoben sei aber die Differenzierung in vermutete und gesicherte toxische Effekte der einzelnen Stoffe unter derzeit herrschenden Umweltbedingungen, die sich aus einer kritischen Wertung des gegenwärtigen Wissensstandes ergibt. Nur bei wenigen Positionen der Reihe

hämoglobin durch Kohlenmonoxid, unter üblichen Umweltbedingungen nicht eigentlich Krankheitswert, während eine Erhöhung der Krebshäufigkeit auch geringsten Ausmaßes schwer wiegt. Doch zeigt der Vergleich in den Tabellen, daß carcinogene Wirkungen – mit einer Ausnahme (Asbest) – bisher nur vermutet werden (beruflich bedingte Krebse durch Chemikalien sind hier nicht berücksichtigt).

Für die kürzlich von einem Krebsforscher geäußerte Meinung^[5] – die übrigens in der Laienpresse meist falsch zitiert und mißinterpretiert wird – 90% aller beim Menschen auftretenden Krebse seien durch chemische Carcinogene und 50% durch Umweltfaktoren bedingt, gibt es keine akzeptable wissenschaftliche Begründung. Hingewiesen sei auch auf den Trend der Einwirkung auf den Menschen durch Umweltbelastung, der bei gründlicher Analyse manche Überraschungen bringt: So hat sich die Quecksilberkonzentration im Atlantik vor der nordamerikanischen Küste seit Jahrhunderten nicht verändert^[6]; der Quecksilbergehalt in menschlichen Organen geht nach einer Repräsentativ-Studie in den USA seit Jahren sogar zurück^[7].

Der Wert solcher schematischer Übersichten mag bestritten werden, einige Positionen mag man anders interpretieren. Vollständigkeit ist nicht angestrebt. Hier sollen sie zur Untermauerung der Feststellung dienen, daß z. Zt. die nur vermuteten toxischen Effekte die gesicherten bei weitem überwiegen. Andererseits ist es durchweg nicht möglich, in den Fällen der vermuteten Wirkungen ein toxisches Risiko *auszuschließen*. Ebensowenig gelingt bei den gesicherten gesundheitsschädlichen Wirkungen eine befriedigende *Quantifizierung*. Diese Unsicherheit im Urteil kennzeichnet nicht nur die Umwelttoxikologie, sondern auch viele andere Bereiche der Umweltforschung. Der folgende Versuch einer Analyse der Gründe soll zum einen das Verständnis der Situation fördern, zum anderen aber auch eine Grundlage für mögliche und sinnvolle Maßnahmen zur Verbesserung abgeben.

4. Epidemiologische Erhebungen

Ein Weg zur Risikoermittlung ist die epidemiologisch-statistische Analyse. Dieses Verfahren hat eine Reihe wertvoller, oft überraschender Zusammenhänge über die Intensität der *Einwirkung* von Umweltstoffen auf den Menschen gebracht, insbesondere bei im Körper kumulierenden Stoffen wie DDT, Vanadium, Quecksilber, Blei u. a. Mit einer Ausnahme – nämlich dem Tabak-Krebs bei Zigarettenrauchern – haben diese Erhebungen aber bisher nur wenig Gültiges über Art und Ausmaß der tatsächlichen Gesundheitsgefährdung zutage gefördert. Der Hauptgrund liegt im geringen Ausmaß der erwarteten Effekte. Im Rahmen der epidemiologischen Umweltforschung hat es nichtsdestoweniger zahlreiche unzutreffende Behauptungen über ausgewiesene ursächliche Zusammenhänge gegeben. Der Irrtum der Autoren, mehr noch ihrer Interpreten beruht auf der Annahme, ihre Faktorenanalyse sei unanfechtbar. In Wirklichkeit werden bei Untersuchungen größerer Bevölkerungskollektive Faktorenabgrenzungen mehr oder weniger begründet vorgesetzt; tatsächlich ist ihre Zulässigkeit weder zu beweisen noch zu widerlegen. Selbst wenn aber ein Zusammenhang überzeugend, ja zwingend sich darstellt, wie etwa beim sogenannten Raucher-Krebs, ist die Ursächlichkeit im naturwissenschaftlichen Sinne noch nicht erwiesen. Man ist bekanntlich noch weit entfernt davon, eines oder auch mehrere chemische Individuen des Tabakrauches als die beim Menschen krebsauslösenden Prinzipien zu kennen.

Grundsätzlich kann für die meisten Umweltgifte ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der langfristigen Einwirkung und einem toxischen Effekt nur im Modellversuch unter voll kontrollierbaren Bedingungen bewiesen werden. Dies kann in aller Regel nur der Tierversuch sein. Er ist auch deshalb unerlässlich, weil nur er es gestattet, exakte, quantitative Dosis/Wirkungs-Beziehungen als Grundlage einer Risiko-Kalkulation zu ermitteln. Langzeit-Tierversuche sind besonders im Rahmen umwelttoxikologischer Forschung mit vielfältiger Problematik belastet. Die Kenntnis ihrer Möglichkeiten und Grenzen ist Voraussetzung für ein gültiges Urteil. Bei deren Erörterung wird auf systematische Darstellung experimenteller Details verzichtet; auf zusammenfassende Abhandlungen sei verwiesen^[8].

5. Risiko-Ermittlung durch chronische Tierversuche. Problem der „Grenzwerte“

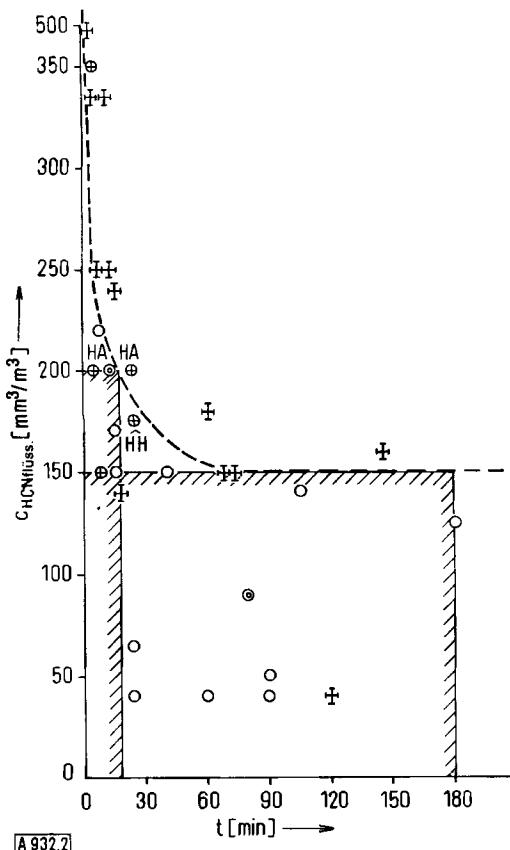
Ansatz und Bewertung chronischer Tierversuche gehen von zwei Voraussetzungen aus: 1. Auftreten und Ausmaß toxischer Effekte sind dosisabhängig und damit kalkulierbar; 2. es existiert eine Grenzdosis, unterhalb derer kein toxischer Effekt mehr auftritt. Es gilt also letztlich, das *Ausbleiben* eines Effektes nachzuweisen, welche Aufgabe man treffend als „non-toxicology“ bezeichnet hat. Sie kann als einzigartig im biologisch-naturwissenschaftlichen Bereich gelten: Während man sonst reelle Zustände oder deren Änderungen sucht und analysiert, soll hier etwas Virtuelles, eben das *Ausbleiben* von Veränderungen, ermittelt werden, quasi der Beweis von etwas Negativem. Der toxikologische Grenzwert dient als Anhalt für die Aufstellung von Toleranzwerten zur Prävention gesundheitlicher Schäden für den Menschen. Mit der Feststellung eines Grenzwertes für toxische Effekte ist eine Problematik verbunden, die an den Grundlagen der Toxikologie überhaupt rüttelt:

Die toxische Wirkung wird bestimmt von der Konzentration (c) am biologischen Rezeptor und von der Dauer der Einwirkung (t). Ist das Produkt eine konstante Größe (W), ergibt sich eine hyperbolische Abhängigkeit:

$$c \times t = W$$

Setzt man das Produkt als variable Dosis in das bekannte Dosis/Wirkungs-Diagramm ein, so verläuft die erhaltene Kurve wegen der asymptotischen Näherung von W an t durch den Ursprung. Dies bedeutet, daß weder mathematisch noch grundsätzlich ein Dosis-Wert abgeleitet werden kann, bei dem kein Effekt mehr eintritt. Ein Grenzwert existierte also nicht.

Dieses Konzept erhielt Nahrung durch experimentelle Untersuchungen mit ionisierenden Strahlen, an deren Beispiel die „Treffer-Theorie“ abgeleitet wurde^[9], und durch Versuche zur chemischen Carcinogenese, bei denen über einen größeren Konzentrations- oder Dosisbereich das Wirkungsprodukt gleich blieb^[10]. Als weitere Stütze zog man die Vorstellung heran, daß ja auch ein einzelnes reaktives Molekül in einem biologischen System, in der Regel in der Zelle, auf ein „target“-Molekül treffen und einen biologischen Effekt auslösen müsse. Mithin könnte eine untere



A 932.2

Abb. 2. Tödliche Wirkung von inhalierter Blausäure in Abhängigkeit von einwirkender Konzentration und Einatmungszeit. Nachweis einer Grenzkonzentration. H = Hund, A = Affe. † = Tödliche Vergiftung, ○: Tier überlebt, ◎: zwei Tiere überleben, ⊕: ein Tier stirbt, eines überlebt. Nach [12, 13].

Dosis- bzw. Konzentrationsgrenze für biologische Wirkungen nicht existieren.

Andererseits fordert die Empirie wie der gesunde Menschenverstand, daß es Grenzwerte und Konzentrationsbereiche ohne toxische Wirkungen geben muß. Als erster hat wohl *Paracelsus* das Prinzip der Wirkungsschwelle klar formuliert in der dritten seiner sieben Kärntner Defensionen^[11]:

„was ist das nit gift ist? alle ding sind gift/und nichts ohn gift/Allein die dosis macht das ein ding kein gift ist“.

Ein experimenteller Beweis für die Existenz einer Wirkungsschwelle wurde erstmals von *Flury* und *Heubner*^[12] erbracht, und zwar am Beispiel der Blausäure, bei der sich eine Konzentration ermittelte ließ, unter deren Einatmung bei praktisch unendlicher Zeit keine tödliche Wirkung mehr auftrat (Abb. 2). Sie widerlegten damit die von *Haber* anhand von Resultaten aus Phosgenversuchen aufgestellte Regel von der Konstanz des Wirkungsproduktes

$$c \times t = W = \text{const.} \quad (1)$$

und *Flury* erklärte^[13] dies mit einer Elimination (e) des Fremdstoffes oder seiner Wirkung, die der Aufnahme in den Organismus entgegensteht und von der Konzentration zu subtrahieren sei:

$$(c - e) \times t = W = \text{const.} \quad (2)$$

Diese Elimination in diesem Beispiel ist später als enzymatische Entgiftung von Cyanid zu Thiocyanat ausgewiesen worden^[14].

Tabelle 3. Konzentrationen und geschätzte Wahrscheinlichkeit (P) reaktiver Atome in Leberzellen. Nach [3]. Fett gedruckte Elemente sind essentiell, die anderen nicht essentiell.

Element	Atome/Zelle	P
H, O	$> 10^{14}$	1.0
C, N	$10^{12} - 10^{14}$	1.0
S, P, Na, K, Mg, Cl, Ca, Fe, Si	$10^{10} - 10^{12}$	≈ 0.9
Zn, Li, Rb, Cu, Mn, Al, Br, F	$10^8 - 10^{10}$	≈ 0.4
Sn, Ti, Mo, Co, J, Pb, Ag, B, Sr,	$10^6 - 10^8$	≈ 0.3
Ni, Sc, Cd, Cr, Se		
V, Hg, Be	$10^4 - 10^6$	≈ 0.1
40 weitere	$10^2 - 10^4$	≈ 0.1
Ra	$10^0 - 10^2$	

Eine tragfähige theoretische Grundlage für die Existenz einer unwirksamen Konzentration und damit die Berechtigung der Annahme von Schwellenwerten ist kürzlich mit einer interessanten Deduktion erbracht worden, und zwar auch für „irreversible“ (carcinogene und mutagene) Wirkungen^[15], für die sie nachdrücklich abgelehnt worden war^[16]. Die anteiligen Massen oder Zahlen von Atomen und Molekülen in Körperzellen (Tabelle 3) lassen sich näherungsweise bestimmen^[17]. Die untere Grenze der biologischen Wirksamkeit für Spuren elemente liegt bei 10^4 Atomen/Zelle. Es ist Dogma der Biochemie, daß diese Elemente über hochspezifische Bindungs- oder Reaktionsorte wirken. Fremdstoffe jedoch haben bei Würdigung der Erkenntnisse über toxikologische Wirkungsmechanismen stets auch unspezifische Reaktionsorte, und zwar um so mehr, je reagibler sie sind. Das ist im Falle der Einwirkung von Schwermetallen auf SH-Enzyme bewiesen worden^[18], ebenso für reaktionsfähige Carcinogene^[19]. Daraus wird geschlossen, daß wie für Spuren elemente auch für Fremdstoffe eine Mindestzahl an Molekülen vorhanden sein muß, um eine biologische Wirkung zu entfalten, und zwar ist sie im Falle der Fremdstoffe größer als für Spuren elemente anzunehmen. Ein Mensch von 70 kg baut sich auf aus 6×10^{13} Zellen, benötigt also 8.6×10^{15} Moleküle/kg Zelle als Minimal-Konzentration an Fremdstoffen für eine biologische Wirkung, in Äquivalenten angegeben 1×10^{-8} mol/l. Daraus sind für einige hochwirksame Carcinogene Wirkungsschwellen abgeleitet worden, die alle zwischen 10^{13} und 6×10^{17} Atomen liegen^[20].

Die Berechtigung für einen Vergleich der biologischen Wirkung von Spuren elementen und der toxischen Wirkung von Fremdstoffmolekülen ist zwar nicht abstrakt beweisbar, sie ist aber bei Würdigung der theoretischen Grundlagen von Biochemie und Toxikologie akzeptabel. Damit ist selbstverständlich die grundsätzliche Schwierigkeit, Wirkungsschwellen im konkreten Falle zu ermitteln und zu fixieren, nicht beseitigt. Die Deduktion liefert aber eine tragfähige Grundlage für die Annahme von Schwellenwerten und Toleranzgrenzen in der praktischen Risikobeurteilung.

Die Philosophie von Grenzwerten, unterhalb derer Fremdstoffe den Organismus wirkungslos durchlaufen, auch bei sogenannten „irreversiblen“ Wirkungen, wird weiter gestützt durch die Tatsache, daß alle biochemischen Strukturen einer permanenten Erneuerung unterliegen, daß also die Möglichkeit der Reparatur eingetretener Veränderungen besteht, auch am genetischen Material der Zelle. Ferner werden alle biologischen Vorgänge homöostatisch gesteuert, auch die Reparaturvorgänge, mithin

kann eine Veränderung bis zum Ausschöpfen der Regelbreite aufgefangen werden. Sobald ein der biologischen Veränderung entgegengerichteter Vorgang abläuft, ist die Existenz einer wirkungsfreien Zone der Konzentration oder Dosis auch mathematisch ableitbar im Sinne von Gl. (2).

Es kommt hinzu, daß in der Wertigkeit biologischer und toxischer Wirkungen ein grundsätzlicher Unterschied besteht, der von der „Einmolekültheorie“ nicht berücksichtigt wird: Ein durch Fremdstoffe induzierter biologischer Vorgang wird erst dann zur toxischen Wirkung, wenn die ausgelöste Veränderung der Struktur und/oder Funktion sich nachteilig für den Bestand und die Erneuerung des Gesamt-Organismus auswirkt.

6. Aussagefähigkeit chronischer Tierversuche

Drei Forderungen sind an einen Langzeit-Versuch mit Tieren zu stellen: 1. Die Tierzahl muß groß genug sein, um auch selten auftretende Effekte zu erfassen; 2. toxische Effekte müssen sicher erkennbar sein, um messend erfaßt zu werden; 3. das Wirkungsprofil des geprüften Stoffes muß bei Mensch und Versuchstier weitgehend oder voll übereinstimmen, um auf den Menschen rückschließen zu können. Hier gibt es Probleme, die die Aussagefähigkeit des Tierexperiments einschränken. Wenn auch bei der weit überwiegenden Zahl der Stoffe und deren Wirkungen die drei genannten Forderungen erfüllt sind, gibt es doch gewichtige Ausnahmen. Schwierigkeiten bestehen insbesondere dann, wenn als Bewertungskriterium nicht die Stärke des Effektes am Individuum dient, sondern die Incidenz des Ereignisses in einem Kollektiv, z. B. das Auftreten von Krebs oder Mutationen. Für die obere Grenze der Ereignishäufigkeit von nur 2% benötigt man bei dem Vertrauensindex von 90% ca. 1000 Tiere, bei 99.9% ca. 30000 Tiere. Die praktische Relevanz ist klar: Zwei auf tausend bedeuteten z. B. in der Bundesrepublik Deutschland bei der Bevölkerung jenseits des 45. Lebensjahres ca. 40000 zusätzliche Krebsfälle oder fast 2000 pro Jahr. Die praktischen Möglichkeiten setzen hier dem Experiment und damit der Aussagefähigkeit natürliche Grenzen.

Probleme besonderer Art ergeben sich beim Bemühen, die Art der Fremdstoffeinwirkung auf den Menschen, den Aufnahmeweg, im Tierversuch zu simulieren. So ist die Inhalation von Zigarettenrauch beim Tier überhaupt nicht befriedigend zu bewerkstelligen. Inhalationsversuche mit Aerosolen und Gasen sind stets problematisch wegen des viel intensiveren Nasenfilters der Tiere, des anderen Atemtypus und – wegen der durch das Fell bedingten andersartigen Wärmeregulation – auch der Atem-Intensität. So krankt die Forschung über Wirkungen von Luftverunreinigungen in vielen Bereichen am Mangel an geeigneten Modellen.

7. Unterschiedliche Ansprechbarkeit von Mensch und Versuchstier

Weitaus bedeutsamer sind Unterschiede in der Reaktionsweise auf Fremdstoffe zwischen Mensch und Tier. Dafür können zwei Hauptursachen abgegrenzt werden: 1. Die

Zielorgane weisen unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber der Fremdstoffeinwirkung auf, oder 2. der Fremdstoff erreicht den Zielort in unterschiedlicher Konzentration oder auch in anderer Form oder eventuell überhaupt nicht als Folge andersartiger chemischer Umwandlung im Organismus. Über die Mechanismen, die der ersten Ursache zugrunde liegen, wissen wir heute – bis auf wenige unbedeutende Ausnahmen – nichts. Die erste Erklärung wird häufig als Alternative angeboten, wenn kein befriedigendes Ergebnis aus der Suche nach der unter 2. genannten Ursache vorliegt. Bei dieser sind jedoch in jüngster Zeit außerordentliche Fortschritte erzielt worden, und das Studium der Veränderung von Fremdstoffen im Stoffwechsel und ihres pharmakokinetischen Verhaltens hat sich zu einem der vielversprechendsten Forschungsgebiete der experimentellen Toxikologie entwickelt. Subtile chromatographische, massenspektrometrische und radiochemische Trenn- und Bestimmungsverfahren ermöglichen unter Umständen die lückenlose Aufschlüsselung des Schicksals der Fremdstoffe im Organismus. Indem solche Untersuchungen in vielen Fällen auch beim Menschen mit sehr geringen, unbedenklichen Dosen oder Konzentrationen ohne Gefahr durchgeführt werden können, ist mit der festgestellten Vergleichbarkeit Mensch–Versuchstier der Ansatz des chronischen Versuchs auf eine rationelle Basis gestellt und damit seine Aussagefähigkeit wesentlich verbessert. Die bisherigen Erfahrungen haben aber ungeahnte qualitative und quantitative Unterschiede der Tierarten untereinander und gegenüber dem Menschen zutage gefördert und erst die Größe des Problems erkennen lassen. Auf eine systematische Darstellung muß hier verzichtet werden, auf Spezialwerke sei verwiesen^[21]. Der mit der sorgfältigen Ermittlung eines lückenlosen pharmakokinetischen Profils verbundene Aufwand an Personal und Zeit ist aber so groß, daß eine systematische Durchforstung aller Umweltgifte in absehbarer Zeit kaum möglich erscheint.

Das Problem wird weiter kompliziert durch den Umstand, daß viele Giftstoffe nicht als solche, sondern in chemisch abgewandelter Form toxische Wirkungen entfalten. Metabolische Umwandlungen sind zwar häufig Entgiftungsreaktionen, vielfach werden aber auch die unwirksamen Muttersubstanzen erst zu reaktionsfähigen Abkömmlingen aktiviert. Deren Nachweis ist z. T. schwierig, besonders wenn der Anteil an der aufgenommenen Menge sehr gering ist; oft gelingt er wegen der mit der hohen Reaktionsbereitschaft verbundenen Unbeständigkeit im biologischen Milieu nur auf indirektem Wege. Mit der begrenzten Nachweismöglichkeit ist die Voraussetzung des Auftretens eingeschränkt, es bleibt eine Unsicherheit, ein nicht kalkulierbarer Raum schon für den Ansatz der Toxizitätsprüfung. Sind dazu noch *pharmakogenetische* Besonderheiten, d. h. Änderungen des Metabolisierungsmusters bei nur wenigen genetisch fixierten Ausnahmen im menschlichen Kollektiv, im Spiele, so muß der Tierversuch zwangsläufig versagen.

8. Carcinogene, teratogene und mutagene Wirkungen

Metabolische Aktivierungsmechanismen erlangen besondere Bedeutung bei carcinogenen, teratogenen und muta-

genen Wirkungsprinzipien. Die bisher beim Menschen nach Einwirkung chemischer Stoffe beobachteten *malignen Tumoren*, fast ausnahmslos Berufskrebse, entstehen entweder am Ort der Einwirkung, oder sie sind – bei Auftreten nach Resorption des Stoffes – durch eine strenge Organotropie gekennzeichnet. Organotropie beherrscht auch die im Tierexperiment durch chemische Stoffe erzeugten Krebsarten. Sie sind jedoch nach Lokalisation und histologischem Bau beim Menschen großenteils unbekannt oder Raritäten. Für ein- und denselben Stoff kann die Organotropie von Tierart zu Tierart wechseln; bestimmte Verbindungen sind nur in einigen Spezies carcinogen, in anderen nicht; z. B. ist das stärkste bisher bekannte Carcinogen, Aflatoxin, bei Schafen praktisch wirkungslos^[22]. Die im Fütterungsversuch mit Fremdstoffen beim offiziell empfohlenen und meist benutzten Nagetier Maus häufig beobachtete Tumorart, eine besondere Art von Hepatomen, tritt beim Menschen praktisch nicht auf. Die Häufigkeit und das Auftreten von Tumoren überhaupt sind beim gleichen Stoff und beim gleichen Tiermaterial im Bereich der Grenzdosen in verschiedenen Versuchsan-sätzen außerordentlich unterschiedlich, da hier unspezifische Einflüsse des Experiments die Fremdstoffwirkung überspielen^[23]. Viele benigne und maligne Tumoren treten bei manchen Tierarten und -stämmen schon spontan sehr häufig auf, „carcinogene“ Stoffe beschleunigen lediglich die Ausbildung. Es ist unklar, was diese Beschleunigung für ein carcinogenes Risiko des Menschen bedeutet.

Solange die Ursachen der Organotropie nicht aufgeklärt sind, wird eine *sichere Voraussage*, ob ein im Tierexperiment carcinogener Stoff auch beim Menschen Tumoren erzeugen kann, nicht möglich sein. Umgekehrt wird ein negativer Befund im Tierexperiment den *sicheren Ausschluß* eines carcinogenen Risikos für den Menschen nicht gestatten. Risiko-Beurteilungen müssen deshalb für carcinogene Wirkungen auf wissenschaftlich nicht voll untermauerbare Kompromisse reduziert werden. Man versucht meist, die eigentliche Risiko-Abschätzung durch Pauschal-Festlegungen zu umgehen. Ein Experten-Komitee in USA hat eine Empfehlung ausgearbeitet^[24], der man in vielen Ländern folgt. Danach ist jede Substanz als carcinogen und damit als potentiell krebsgefährdend für den Menschen zu betrachten, die an Tieren eindeutig Tumoren erzeugt hat.

Eine solche Regelung bleibt unbefriedigend, solange das Risiko nicht quantifiziert und zu den permanenten, un- ausweichlichen Carcinogenen der Umwelt ins Verhältnis gesetzt wird, etwa zu den mehr als 100 carcinogenen Stoffen in „reiner“ Nahrung^[25]. Die Möglichkeit, ja die Wahrscheinlichkeit der Unterschätzung wirklicher und der Überschätzung geringer Risiken ist offenbar. Indem die Empfehlung den Versuch einer Abschätzung der Verhältnismäßigkeit quasi unterdrückt, führt sie auch fort vom dringlichsten Anliegen: der Aufdeckung jener carcinogenen Prinzipien, die an den routinemäßig eingesetzten Prüftieren Maus und Ratte unwirksam sind.

Teratogene Risiken sind unter den Umweltgiften in praktisch relevanten Konzentrationen bisher nur ausnahmsweise ausgemacht, z. B. das als Verunreinigung in dem Herbizid 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure aufgetretene 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-*p*-dioxin^[26]. Das Thalidomid-

Unglück hat der experimentellen Teratogenese-Forschung einen faszinierenden Aufschwung vermittelt und ein kritisch durchgearbeitetes methodisches Rüstzeug erbracht^[27]. In- dessen bleibt wegen erheblicher biologischer Unterschiede in der Embryonalentwicklung von Mensch und Ver- suchstier der *prädiktive* Wert der Testmethoden beschränkt. Gerade das Beispiel Thalidomid macht dies deutlich: Es gelingt nicht, das beim Menschen beobachtete Mißbil- dungssyndrom in gleicher Ausprägung unter vergleich- baren Bedingungen am Tier sicher zu erzeugen. Ein sicherer Ausschluß teratogener Risiken mit Hilfe des Tierver- suchs ist also z. Zt. nicht möglich.

Noch weitaus problematischer ist die Situation auf dem Gebiet der *chemischen Mutagenese*. Prüfmethoden an Primitiv-Organismen, die sich bei der Aufklärung molekular- biologischer Grundlagen der Mutagenese bewährt haben, sind völlig unbrauchbar für Risiko-Beurteilungen, denn sie berücksichtigen nicht das pharmakokinetische Verhalten der Fremdstoffe, das über das Auftreten oder Ausbleiben mutagener Veränderungen entscheiden kann. Dies gilt besonders für die Fälle, in denen die Wirkung nicht von den Stoffen selbst, sondern von Metaboliten getragen wird. Niedere Organismen verfügen nicht über die im Säuger ablaufenden Aktivierungsmechanismen. Dieser Sachver- halt, den Toxikologen seit langem selbstverständlich, ist von Genetikern bis vor kurzem nicht beachtet worden. Vielmehr wollte man Routine-Testungen von Umwelt- stoffen mit Primitiv-Organismen betreiben und bei pos- tivem Befund Verwendungsverbote fordern^[28]. In dieser Absicht ist in der Bundesrepublik von der Deutschen For- schungsgemeinschaft ein Prüfinstitut eingerichtet worden. Seine Tätigkeit hat man u. a. mit dem Argument begrün- det, die mit in-vitro-Methoden erhaltenen Ergebnisse seien zu 99% auf den Menschen übertragbar^[29]. Diese Feststel- lung ist unhaltbar, sie entbehrt jeder wissenschaftlichen Grundlage. Tatsächlich werden mit der Testung an niede- ren Organismen einerseits manche Stoffe als mutagen be- funden, die es am Menschen nachweislich nicht sind, wäh- rend andererseits zahlreiche hochtoxische, cancerogene und wahrscheinlich auch mutagene Prinzipien übersehen werden. Hier tritt eine Gefahr zutage, die auch auf anderen Gebieten toxischer Wirkungen den Fortschritt hemmt: Indem man es sich mit einfachen „Patentvorschriften“ zu leicht macht, lenkt man von den wirklichen Gefahren ab, die Analyse der Gesamtsituation wird verzerrt.

Einen gewissen Aussagewert haben Mutagenitäts-Prüfun- gen an intakten Säugetieren. Sie sind jedoch noch nicht in ein Stadium getreten, das die Gewinnung verlässlicher Daten für die Abschätzung eines mutagenen Risikos des Menschen erlaubte. Insbesondere mangelt es an Unter- suchungen über den Aussagewert der Methoden bei lang- fristiger Einwirkung geringer Konzentrationen von Um- weltstoffen. Dosis/Wirkungs-Beziehungen in diesem Be- reich, der für die Umwelttoxikologie vordringlich ist, sind noch kaum untersucht. Die methodische Mutagenese- Forschung hat sich bisher vornehmlich an alkylierenden Stoffen orientiert, und zwar unter Anwendung hoher, akut toxischer Dosen. Deren mutagenes Potential ist ohnehin bekannt; als Arzneimittel sind sie ja gerade zum Zwecke der Zellschädigung entworfen worden. So sind die An- gaben über mutagene Wirkungen der eigentlichen wichti-

tigen Umweltgifte beim Menschen bisher weitgehend Mutmaßungen, nicht wissenschaftlicher Bestand.

9. Nachweis von „Sicherheit“ und „Unschädlichkeit“?

Die aufgezeigten Grenzen der Aussagekraft epidemiologischer und tierexperimenteller Methoden machen deutlich, daß eine absolut sichere Aussage darüber, ob für bestimmte Stoffe eine toxische Wirkung beim Menschen erwartet werden muß oder ausgeschlossen werden kann, nicht möglich ist. Die Öffentlichkeit aber erwartet, der Journalist fordert, und mancher Produzent verspricht „Sicherheit“ vor Gesundheitsschäden durch Umweltgifte. Der Gesetzgeber benutzt die Formel „Unschädlichkeit“ in Gesetzen und Verordnungen. „Sicherheit“ und „Unschädlichkeit“ enthalten im Wortsinn eine Garantie, sie induzieren beim Laien zwangsläufig die Überzeugung, daß diese auch geliefert werden könne. In Wirklichkeit ist das biologische Experiment grundsätzlich nicht in der Lage, diese Garantie zu erbringen. Der verständliche Wunsch des Laien nach Sicherheit wird auch durch ein sprachliches Mißverständnis genährt, dem insbesondere Journalisten regelmäßig zum Opfer fallen: Man übersetzt das englische „safety“ kurzerhand mit „Sicherheit“. In Wirklichkeit ist safety „to be shure or likely that no harm will result“^[30], Sicherheit aber „Gefahrlosigkeit, Schutz vor jeder Drohung“^[31].

Die toxikologische Beurteilung von Fremdstoffen muß also stets ein mehr oder weniger, aber nicht vollständig kalkulierbares Rest-Risiko einbeziehen. Sie kann nur eine *Unbedenklichkeit* testieren, die nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu ermitteln und zu begründen ist. Wissenschaftler, Presse und Gesetzgeber sollten den Mut zu diesem Bekenntnis aufbringen und die Öffentlichkeit – unter Vermeidung jeglicher Simplifizierung – über den wahren Sachverhalt aufklären. Der Laie muß etwas von biologischer Variabilität und von quantitativen Zusammenhängen lernen, er muß begreifen, daß der Umgang mit Chemikalien grundsätzlich ein Risiko birgt. Nur so kann die Öffentlichkeit gleichermaßen und bewußt an der Verantwortung mittragen, die uns der zivilisatorische Fortschritt auferlegt.

Die Toxikologie befindet sich gleichwohl im permanenten Zugzwang. Beurteilungen müssen unter dem Druck der Schwere und Vielfalt der Probleme erstellt werden und oft auf unzureichende Unterlagen gründen. Diese naturgegebene Unzulänglichkeit des Urteils lastet als Stigma auf der Disziplin. Verglichen mit der klaren Ergebnisermittlung und -deutung, die anderen Naturwissenschaften möglich ist, bleibt ihre Situation wenig befriedigend. Ähnlich liegt die Problematik bei der Abschätzung des Umwelt- und Risikos von Kernreaktoren. Den Zwang zum Kompromiß, die Notwendigkeit zur Einbeziehung von nicht Beweisbarem hat *Weinberg* kürzlich^[32] als „trans-wissenschaftliche Elemente“ bezeichnet. Dennoch ist Pessimismus nicht am Platze. Wir durchlaufen gegenwärtig eine Phase außergewöhnlichen Fortschritts der toxikologischen Methodik und des Wandels auf raschere und bessere Erkennung toxischer Risiken. Deren Bewältigung obliegt jetzt und künftig Wissenschaftlern und Gesetzgeber gemeinsam, jedoch mit klar verteilten Rollen.

10. Lösungswege

1. Die Verhütung von Schädigungen der Umwelt und der Gefährdung des Menschen durch die veränderte Umwelt fordert *restriktive Maßnahmen* des Gesetzgebers. Deren Art und Ausmaß zu bestimmen, ist eine rein *politische* Entscheidung. Diese muß auf wissenschaftliche Expertisen zurückgreifen. Der Wissenschaftler entwickelt darin die wissenschaftlich vertretbaren Möglichkeiten zur Abwendung einer Gesundheitsgefährdung. Seine Beratung muß sich hier aber auf die Feststellung rein *wissenschaftlicher* Sachverhalte beschränken. Die Abwägung der mit restriktiven Maßnahmen verbundenen ökonomischen Möglichkeiten und Belastungen ist allein Sache des Politikers. Sie darf das Urteil des Wissenschaftlers nicht beeinflussen. Ändert der Wissenschaftler seine Meinung durch eine Rückkopplung ökonomischer Betrachtungen auf den wissenschaftlichen Entscheidungsprozeß, sind erfahrungsgemäß Gesetzgeber und Presse gleichermaßen rasch mit dem Vorwurf der Unglaubwürdigkeit bei der Hand – mit Recht! Der Gesetzgeber sollte sich dann aber ebenso konsequent zum politischen Motiv seiner Entscheidungen bekennen und von dem Versuch absehen, sie mit scheinwissenschaftlichen Argumenten zu bemänteln. Als Beispiel: Die Bundesregierung begründet das Gesetz über das DDT-Verbot damit^[33], Gesundheitsschädigungen seien zwar nicht nachgewiesen, aber auch nicht auszuschließen. Wie oben erläutert, ist der Ausschluß unbeweisbar, für DDT wie für jeden alltäglichen Nährstoff oder für „harmlose“ Umweltfaktoren. Die Begründung ist weder stichhaltig noch praktikabel.

2. *Beratungen und Entscheidungen* über gesundheitsgefährdende Umweltgifte sollten nicht von heterogen zusammengesetzten Gremien getroffen werden, in denen nur ganz wenige Mitglieder mit der Problematik von Toxizitätsversuchen und ihrer Aussagefähigkeit durch eigene Erfahrung vor Ort vertraut sind. Mehrheitsbeschlüsse können hier zu Fehlentscheidungen werden. So ist in dem Beratungsgremium, das in USA den Bann über DDT empfahl, das Argument überstimmt worden, die vorliegenden Tierversuche zur carcinogenen Wirkung wiesen in Ansatz und Auswertung schwerwiegende Mängel auf^[34]. Zum Urteil über toxische Wirkungen und Gesundheitsschäden durch Umweltstoffe fühlt sich heute jedermann aufgerufen; warum überläßt man das Feld nicht denen, die sich als Experten ernsthaft um die Klärung der Zusammenhänge bemühen, wie etwa dem Atomphysiker oder Tiefseeforscher?

3. *Totalverbote* von Stoffen, deren schädliche Wirkung nicht erwiesen ist, sind in der Regel *nicht geeignet*, Gesundheitsgefahren zu bannen. Im Gegenteil können diese dadurch vermehrt werden. Denn die Technologie weicht zur Deckung eines unvermindert bestehenden Bedarfs auf andere Stoffe aus, die weniger intensiv geprüft sind, und über die – wenn überhaupt – viel geringere Erfahrungen am Menschen vorliegen. Sie können dann ein größeres – jedenfalls ein schlechter abschätzbares – Risiko bergen als der verbotene Stoff. Mit dem Verbot werden Bemühungen zur Klärung des ursächlichen Zusammenhangs abgebrochen, die Unsicherheit in der Erkennung wirklicher Gefahren wächst. Besser dient der Prävention eine wirksame

Reglementierung der Anwendung des inkriminierten Stoffes und Beschränkung auf das ökonomisch notwendige Maß, d. h. *Verhütung des Mißbrauches* bei gleichzeitiger Intensivierung der Erforschung des ökologischen Verhaltens und der toxikologischen Eigenschaften.

4. Restriktionsmaßnahmen sollen von einer *quantitativen* Risikoabschätzung ausgehen, insbesondere bei potentiell carcinogenen und mutagenen Stoffen. Nicht der Nachweis einer carcinogenen Wirkung schlechthin soll über Verbleib oder Bann eines Umweltstoffes entscheiden, sondern allein die vergleichende Abwägung ihrer Stärke unter Berücksichtigung von Art, Intensität, Dauer und Häufigkeit der Einwirkung. Sehr schwache oder zweifelhafte carcinogene und mutagene Wirkungen anthropogener Umweltstoffe sollten in ein angemessenes Verhältnis zum Potential der „natürlichen“ gesetzt werden.

5. Diskussion und Urteilsfindung in umwelttoxikologischen Fragen müssen *frei bleiben von emotionalen Argumenten* und Globalansprüchen einzelner Disziplinen. Es geht nicht an, im Prioritätenstreit etwa den Stellenwert mutagenetischer Untersuchungen mit der Begründung zu überhöhen: „Wir dürfen nicht warten, bis die Irrenanstalten die Zahl dementer Kinder nicht mehr fassen können“; ganz zu schweigen von dem kürzlich vorgebrachten Anspruch, umwelttoxikologische Probleme ausschließlich mit Mutagenitätsprüfungen lösen zu wollen und zu können^[35].

6. Umwelttoxikologische Beurteilungen und darauf gegrundete gesetzgeberische Maßnahmen sollen *in bestimmten Abständen überprüft* und gegebenenfalls geändert werden, um dem raschen Erkenntniszuwachs gerecht zu werden. Die erste Festlegung soll den Weg für spätere Korrekturen nicht verlegen. Den toxikologischen Urteilmöglichkeiten und -grenzen wird am besten das Prinzip gerecht, Restriktionen und auch Zulassungen schrittweise, jedoch unter fortlaufender Bewährungskontrolle vorzunehmen.

7. Der außerordentliche Umfang umwelttoxikologischer Fragen erfordert *rationellen Einsatz* bestehender und neu zu schaffender *Forschungskapazitäten*. Die Ermittlung eines umfassenden toxikologischen Profils prüfbedürftiger Fremdstoffe ist heute nur noch im Teamwork möglich, zu dem neben dem Toxikologen auch Biochemiker, Pathologen, analytische Chemiker, Genetiker und gegebenenfalls auch Mikrobiologen, Epidemiologen, Arbeitsmediziner und Kliniker verschiedener Fachrichtungen mit dem Rüstzeug ihrer Disziplinen beitragen. Der interdisziplinäre Charakter der Toxikologie erfordert gut ausgerüstete Großforschungseinrichtungen. Teilbearbeitungen in Laboratorien mit konventionell begrenzter Arbeitsrichtung führen häufig zur Verzerrung und Kompetenzüberschreitung bei der Interpretation erhobener Befunde im Hinblick auf ihre gesundheitliche Bedeutung. Der Krankheitswert biologischer Effekte kann letztlich nur vom Arzt gewichtet werden. Bei der Formulierung eines toxikologischen Endurteils in einem kompetenten Team wird so die Federführung bei einem Toxikologen liegen, der die Kenntnisse im toxikologischen Experiment, in der Pharmakologie und Pathophysiologie mit Erfahrungen in medizinisch-klinischen Fächern verbindet. So gesehen, ist die Umwelttoxikologie keine herkömmliche Disziplin, sondern eine

Arbeitsaufgabe, die gemeinsam von den klassischen Wissenschaften Medizin, Chemie und Biologie bewältigt werden muß.

8. Zur besseren Vergleichbarkeit der Resultate sollten toxikologische Laboratorien einer Standardisierung und *Qualitätskontrolle* unterworfen werden, wie z. B. auf den Gebieten der analytischen und klinischen Chemie. Doppelarbeit und Wiederholungen werden so weitgehend eingeschränkt oder vermieden.

9. Der *Informationsfluß aus Laboratorien der Industrie*, die, angehalten durch das plausible Verursacherprinzip, zunehmend eigene toxikologische Forschung betreibt, ist eher mager als intensiv; mehr wäre der Umweltforschung hilfreich. Einer der Gründe für die Zurückhaltung sind Mißverständnisse zwischen Vertretern entscheidungsbefugter Behörden und Industrie-Wissenschaftlern, ausgelöst durch unterschiedliche Einsichtsmöglichkeiten in toxikologische Sachverhalte: auf der einen Seite der vorwiegend oder ausschließlich administrativ tätige Sachreferent mit betont politischem Standort, auf der anderen der mit der experimentellen Wirklichkeit intim vertraute, am Problem geschulte Experte mit z. T. hoher, auch international ausgewiesener wissenschaftlicher Qualifikation. Ein Weg zur Auflösung solcher Mißverständnisse und zur Begründung besserer gegenseitigen Vertrauens ist es, die Diskussion von Grundsatzfragen und von aktuellen Problemen aus dem Amt ins Forum wissenschaftlicher Veranstaltungen zu verlegen, wie es in anderen Ländern durchaus üblich ist. Das erfordert die aktive Teilnahme am klarenden wissenschaftlichen Disput auch und besonders der Toxikologen von Behörden, die möglichst auch durch eigene experimentelle Beiträge ihr Urteil zur methodischen Problematik untermauern sollten.

10. An Toxizitätsprüfungen sind Mindestanforderungen zu stellen. Detaillierte Regeln des Vorgehens und Auswertens bergen jedoch Gefahren. Chronische Versuche an großen Tierzahlen mehrerer Spezies im Bereich von Grenzdosen verlaufen meistens ereignisarm. Sie liefern Datenmassen von Normalbefunden, deren Bearbeitung abstumpft. Es kann dann im entscheidenden Moment, wenn eine scheinbar geringfügige Veränderung auftritt, an wacher Beobachtung mangeln. Die Entscheidung, ob der vielleicht nicht einmal statistisch signifikante Effekt bedeutsam ist oder nicht, fordert rasches und gründliches Überdenken aller experimentellen Parameter bis zu molekularbiologischen Zusammenhängen. Qualifizierte Wissenschaftler scheuen verständlicherweise vielfach vor dem strengen Reglement des chronischen Tierversuchs zurück, guter Nachwuchs ist nur schwer dafür zu gewinnen. Daher sollte die *Tätigkeit umwelttoxikologischer Arbeitskreise attraktiver* gestaltet werden. Dies kann vor allem geschehen durch Abbau des starren Prüfschematismus, wie er auf manchen Gebieten wie Nahrungszusätzen, Kosmetika und Arzneimitteln bereits etabliert ist. Der anspruchsvolleren Abklärung der *Wirkungsweise* der Fremdstoffe, die in bestehenden Prüfvorschriften bisher nicht gefordert ist, sollte mehr Raum gegeben werden. Damit würde zugleich die Effizienz der Forschung angehoben, denn die zielstrebige Klärung der Mechanismen hat zur bisherigen Kenntnis umwelttoxikologischer Systemzusammenhänge in ungleich stärkerem Maße beigetragen als bloße Routine-Testung. Vor

allem aber ist der Schwerpunkt auf die *Grundlagenforschung* und die *Entwicklung neuer Methoden* zu legen, die bessere Aussagen in kürzerer Zeit mit geringerem Aufwand bringen. Mit der Devise „Forschen über Testen“ gewinnt man die Besseren für eine dringliche Aufgabe: die Bewältigung der chemischen Kehrseite des Fortschritts!

Eingegangen am 28. November 1972 [A 932]

- [1] Toxic Substances. U. S. Government Printing Office, Superintendent of Documents, Washington, D. C., 20402 (1971).
- [2] W. Pietrulla, Bundesgesundheitsblatt 13, 105 (1970).
- [3] R. Gädke, persönliche Mitteilung, Oktober 1972.
- [4] Z. B. H. E. Stokinger, Amer. Ind. Hyg. Ass. J. 30, 195 (1969).
- [5] E. Boyland, Progr. Exp. Tumor Res. 11, 222 (1969).
- [6] H. E. Stokinger, Science 174, 664 (1971).
- [7] J. Kevorkian, D. P. Cento, J. R. Hyland, W. M. Bagozzi u. E. v. Hollebeke, Amer. J. Pub. Health 62, 504 (1972).
- [8] L. Friedman u. A. T. Spiher Jr., FDA (Food Drug Admin.) Pap. 5, 13 (1971); C. S. Weil, Toxicol. Appl. Pharmacol. 21, 194 (1972); 21, 454 (1972).
- [9] Vgl. N. Riehl, N. W. Timoféeff u. K. G. Zimmer, Naturwissenschaften 29, 625 (1941).
- [10] H. Druckrey, Klin. Wochenschr. 22, 532 (1943).
- [11] Theophrastus Bombastus von Hohenheim gen. Paracelsus: Epistola dedicatoria St. Veit/Kärnten (24. August 1538); Sieben Defensionen oder Sieben Schutz-, Schirm- und Trutzreden. – Dritte Defension.
- [12] F. Flury u. W. Heubner, Biochem. Z. 95, 249 (1919).
- [13] F. Flury, Z. Gesamte Exp. Med. 13, 10 (1921).
- [14] K. Lang, Biochem. Z. 259, 243 (1933).
- [15] B. D. Dinman, Science 175, 495 (1972).
- [16] Z. B. H. Druckrey u. D. Schmäh, Naturwissenschaften 49, 217 (1962).
- [17] G. E. Hutchinson, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 51, 930 (1964).
- [18] A. D. Swanson u. P. D. Boyer, J. Amer. Chem. Soc. 79, 2174 (1957).
- [19] J. A. Miller u. E. C. Miller, J. Nat. Cancer Inst. 47, V (1971).
- [20] L. Friedman, 5. Internat. Congr. Pharmacology, San Francisco, Juli 1972.
- [21] R. T. Williams: Detoxication Mechanisms. Chapman & Hall, London 1959; E. S. Vessel, Ann. N. Y. Acad. Sci. 179 (1971); B. B. Brodie u. J. R. Gillette: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Bd. 28, Teil 1 und 2. Springer, Berlin 1971; B. N. La Du u. H. G. Mandel: Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition. Churchill Livingstone, Edinburgh 1972.
- [22] G. Lewis, L. M. Markson u. R. Allcroft, Vet. Rec. 80, 312 (1967).
- [23] C. S. Weil, Toxicol. Appl. Pharmacol. 21, 451 (1971).
- [24] Evaluation of Environmental Carcinogens, Report to the Surgeon General, Ad Hoc Committee on the Evaluation of Low Levels of Environmental Carcinogens, Bethesda, Md., 1971.
- [25] L. Golberg, J. Roy. Coll. Phys. (London) 1, 385 (1967).
- [26] K. D. Courtney, D. W. Gaylor, M. D. Hogan, H. L. Falk, R. R. Bates u. I. Mitchell, Science 168, 864 (1970).
- [27] Z. B. A. Bertelli u. L. Donati: Teratology. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1969; H. Nishimura, J. R. Miller u. M. Yasuda: Methods for Teratological Studies in Experimental Animals and Man. Proc. 2. Intern. Workshop Terat. Kyoto 1968. Igaku Shoin Ltd., Tokyo 1969; D. H. M. Woollam, Advances in Teratology. Logos Press, London, Bd. 1, 1966, Bd. 2, 1967, Bd. 3, 1968, Bd. 4, 1970.
- [28] Mitteilung 1, Kommission für Mutagenitätsfragen der Deutschen Forschungsgemeinschaft, 53 Bonn-Bad Godesberg, 23. Juli 1969.
- [29] Mitteilung 3/1970, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 53 Bonn-Bad Godesberg, S. 27ff.
- [30] Oxford Dictionary (Concise) of Current English. University Press, Oxford 1958, 4. Aufl.
- [31] Der neue Brockhaus. F. A. Brockhaus, Wiesbaden 1959.
- [32] A. M. Weinberg, Science 177, 27 (1972).
- [33] Entwurf eines Gesetzes über den Verkehr mit DDT. Deutscher Bundestag, 6. Wahlperiode, Drucksache VI/2857; Begründung: Drucksache VI/3527 (1972).
- [34] Report of the Secretary's Commission on Pesticides and their Relationship to Environmental Health. U. S. Dept. Health, Education and Welfare, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1969.
- [35] J. Schubert, Ambio 1, 79 (1972).

Synthetische Edelsteine^{**}

Von Josef Liebertz^(*)

Bereits um die Jahrhundertwende entwickelte *Verneuil* das erste technisch brauchbare Verfahren zur Synthese von Rubinen. Mit dem Fortschritt der Einkristall-Züchtung kamen im Laufe der Zeit zahlreiche weitere Verfahren auf, die sich zum Teil auf die Herstellung von Edelsteinen anwenden lassen. Dadurch gelang es, die wichtigsten Edelsteine zu synthetisieren. In den letzten Jahren haben auch solche Kristallarten für Schmuckzwecke Bedeutung erlangt, die in der Natur nicht vorkommen; meist interessierten sie ursprünglich in anderer Hinsicht.

1. Einführung

Unter Edelsteinen – echten Edelsteinen – versteht man Minerale, die meist als Kristalle vorkommen und sich

[*] Doz. Dr. J. Liebertz
Institut für Kristallographie der Universität
5 Köln, Zülpicher Straße 49

[**] Bibliographie:
H. Michel: Die künstlichen Edelsteine. 2. Aufl. Diebener, Leipzig 1926;
W. Foerst: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie. 3. Aufl.,
Stichwort: Edelsteine, synthetische. Urban & Schwarzenberg, München 1955, Bd. 6, S. 220; K. Schloßmacher: Edelsteine und Perlen. 4.
Aufl. Schweizerbart, Stuttgart 1965; K.-Th. Wilke: Methoden der
Kristallzüchtung. Harri Deutsch, Frankfurt 1963; R. A. Laudise: The
Growth of Single Crystals. Prentice-Hall, Englewood Cliffs 1970.

durch Schönheit der Farbe, Lichtspiel und Glanz auszeichnen. Dieser optische Eindruck wird durch einen kunstvollen Schliff noch erheblich gesteigert. Um eine Abnutzung beim Gebrauch zu vermeiden, wird eine hohe Härte verlangt; sie liegt bei den klassischen Edelsteinen oberhalb 7 (Härte von Quarz) in der Mohsschen Skala, kann aber auch bis etwa 5 heruntergehen, insbesondere bei polykristallinem Material wie Lapislazuli oder dergleichen. Neben den ästhetischen Momenten ist wesentlich, daß ein Edelstein selten und damit kostbar ist. So kann die Wertdichte ohne weiteres 10^5 DM/cm³ erreichen und auch überschreiten.

Synthetische Edelsteine sind dagegen technische Produkte, die aber in kristallographischer, physikalischer und che-