

Falsche Annahmen über die Zusammenhänge zwischen der Umweltverschmutzung und der Entstehung von Krebs**

Von Bruce N. Ames* und Lois Swirsky Gold

In der Öffentlichkeit gibt es zahlreiche falsche Vorstellungen über die Zusammenhänge zwischen Umweltverschmutzung und Krebs beim Menschen. Grundlage dafür ist die irrige Auffassung, daß von der Natur nur Gutes ausgehe. In diesem Beitrag werden acht Fehleinschätzungen herausgegriffen und wissenschaftlichen Erkenntnissen gegenübergestellt.

1. Fehleinschätzung Nr. 1: Die Krebsraten steigen an

Die neuesten Daten des National Cancer Institute vom Februar 1988 zufolge ist die „altersbezogene Mortalitätsrate für alle Krebsarten zusammen, mit Ausnahme von Lungenkrebs, seit 1950 in allen Altersgruppen, ausgenommen 85 Jahre und darüber, zurückgegangen“^[1]. Es ergab sich eine Abnahme von insgesamt 13 %, d. h. es gab 44 000 weniger Todesfälle als erwartet, sowie ein Anstieg von 0.1 % in der Gruppe über 85 Jahren (Anmerkung: Alle Zahlenangaben in diesem Beitrag beziehen sich, wenn nicht anders vermerkt, auf die USA).

Vor allem rückläufig waren während dieser Zeit die Zahlen der Todesfälle wegen Magenkrebs (Abnahme um 75 %, 37 000 weniger als erwartet), Gebärmutterhalskrebs (73 %, 11 000 weniger), Uteruskrebs (60 %, 9000 weniger) sowie Mastdarmkrebs (65 %, 13 000 weniger). Die Krebsarten, bei denen die Zahl der Todesfälle zugenommen hat, sind hauptsächlich Lungenkrebs (Zunahme um 247 %, 91 000 Todesfälle mehr als erwartet), dessen Ursache das Rauchen ist, auf das 30 % aller Krebstodesfälle in den USA zurückzuführen sind, und das Non-Hodgkin-Lymphom (100 %, 8000 mehr).

Veränderungen bei den Zahlen der Neuerkrankungen und Behandlungserfolge sind bei der Interpretation veränderter Mortalitätsraten ebenfalls zu berücksichtigen^[1, 2]. Die Neuerkrankungsraten haben nämlich für einige Krebsarten zugenommen. Sir *Richard Doll* und *Richard Peto* weisen in ihrer zusammenfassenden Studie über Trends bei den Krebserkrankungen darauf hin^[2], daß Neuerkrankungszahlen, auch wenn sie von Interesse sind, nicht isoliert gesehen werden sollten, da bei ihnen Trends durch Fortschritte bei der Erfassung und Diagnose verfälscht werden können. Selbst wenn bestimmte Krebsarten als zahlenmäßig zu- oder abnehmend nachgewiesen werden können, ist es angesichts des Wandels, den unser Leben in vielerlei Hinsicht erfährt, schwierig, Kausalzusammenhänge festzustellen^[3-15]. Es gibt keinen überzeugenden Beweis dafür, daß das Leben in einer modernen Industriegesellschaft generell die Krebsmortalität erhöht hat^[2, 10, 13].

Krebs ist vor allem eine Erkrankung des höheren Lebensalters, obgleich äußere Faktoren die Krebshäufigkeit anstei-

gen (z. B. das Zigarettenrauchen beim Menschen) oder auch abnehmen lassen können (z. B. Kalorienbeschränkung bei Nagern)^[16-18]. Bei Säugern steigt das kumulative Krebsrisiko etwa mit der vierten Potenz des Lebensalters, und zwar sowohl bei Lebewesen mit kurzer Lebenserwartung, z. B. bei Ratten und Mäusen (ca. 30 % weisen bis zum Ende ihrer zweijährigen Lebensdauer Krebs auf), als auch bei solchen mit langer Lebenserwartung, z. B. beim Menschen (hier erkranken bis zum Ende des 85. Lebensjahres etwa 30 % an Krebs)^[2, 13, 19-21].

Die Lebenserwartung nimmt in den USA und anderen industrialisierten Ländern ständig zu, die Kindersterblichkeit ab. Auch aus den allerdings weniger verlässlichen Statistiken über angeborene Mißbildungen ergibt sich kein eindeutiger Hinweis auf steigende Zahlen. Fazit: Amerikaner, Japaner und Westeuropäer sind heute gesünder als je zuvor in ihrer Geschichte.

2. Fehleinschätzung Nr. 2: Krebsrisiken für Menschen können bewertet werden, indem Chemikalien in hohen Dosen an Nagern getestet werden

Die Ergebnisse von Krebstests an Tieren, bei denen die Testchemikalie in beinahe toxischer Dosis verwendet wird, sind nicht direkt geeignet, um daraus das Krebsrisiko für den Menschen, der im allgemeinen diesen Stoffen nur in niedrigen Konzentrationen ausgesetzt ist, vorherzusagen. Für eine Vorhersage sind Kenntnisse über den Mechanismus der Cancerogenese notwendig, und diese Kenntnisse nehmen rapide zu. Unser derzeitiges Verständnis dieser Mechanismen entkräftet viele der Annahmen, auf denen die gegenwärtigen regulatorischen Maßnahmen gegen Nagercancerogene beruhen, und macht es notwendig, die Zweckmäßigkeit und Aussagekraft von routinemäßig durchgeführten Krebstests an Tieren zu überdenken. Im folgenden wird unser gegenwärtiges Verständnis dieser Mechanismen zusammengefaßt und gezeigt, wie Krebstests an Tieren dazu beigetragen haben.

2.1. Mutagenese kann Krebs verursachen, und Mutageneseraten sind normalerweise hoch

Mutagene verursachen Krebs, indem sie die Zell-DNA so verändern, daß die Zellen anschließend unkontrolliert proliferieren. Es besteht generell Einigkeit darüber, daß mehrere Mutationen notwendig sind, um eine normale Zelle in eine Krebszelle mit unkontrolliertem Wachstum zu verwandeln^[22, 23].

[*] Prof. Dr. B. N. Ames, L. S. Gold
Division of Biochemistry and Molecular Biology
and
Lawrence Berkeley Laboratory
Barker Hall
University of California
Berkeley, CA 94720 (USA)

[**] Die Verbindungen in diesem Beitrag sind nicht immer nach den IUPAC-Regeln benannt.

Von Mutagenen wird oft angenommen, daß sie exogene Stoffe sind, d. h. ihren Ursprung außerhalb des Körpers haben, also z. B. synthetische Verbindungen. Es entstehen aber auch viele endogene Mutagene, d. h. im Körper selbst gebildete, bei normalen metabolischen Prozessen, z. B. bei der Verwertung von Sauerstoff, bei der DNA-schädigende Oxidantien anfallen. Diese Oxidantien sind die gleichen, die auch bei Bestrahlung entstehen, so daß man Bestrahlung als ein oxidierendes Mutagen bezeichnen kann. Somit wäre in einem sehr weiten Sinn das Atmen von Sauerstoff mit einer Bestrahlung des Körpers vergleichbar. Der normale Metabolismus verursacht dauernd oxidative DNA-Schäden: es wird geschätzt, daß die Zahl der oxidativen Veränderungen in der DNA pro Zelle und pro Tag ungefähr 100 000 bei Ratten und ungefähr 10 000 beim Menschen beträgt^[21, 24, 25]. Damit liegen die Raten der endogenen DNA-Schädigung so hoch, daß exogene Mutagene bei für den Menschen normaler Exposition nur noch wenig zu einer signifikanten Steigerung der DNA-Schädigung beitragen dürften. Alle Säuger haben zahlreiche Möglichkeiten, diesen Schädigungen entgegenzuwirken, z. B. Enzyme, die die geschädigte DNA reparieren^[20, 21, 26]. Dennoch scheinen diese Schädigungen maßgeblich zum Alterungsprozeß und zu vielen der degenerativen altersassoziierten Erkrankungen einschließlich Krebs beizutragen.

2.2. Chronische Zellteilung verstärkt sowohl die Mutagenese als auch die Cancerogenese

„Promotoren“ der Cancerogenese sind seit vielen Jahren bekannt. Das Konzept der „Promotion“ und deren Rolle bei der Cancerogenese sind jedoch viel unklarer als das Konzept der Mutagenese und deren Rolle bei der Cancerogenese. Der Hauptgrund dafür ist, daß die Mechanismen der Cancerogenese in der Vergangenheit nicht richtig verstanden wurden. Zellteilung (Zellproliferation) fördert die Cancerogenese, indem sie die Anfälligkeit der DNA gegenüber mutagener Einwirkung erhöht. Eine in Teilung befindliche Zelle hat ein wesentlich höheres Risiko, durch ein Mutagen (endogen oder exogen) verändert zu werden, als eine nicht in Teilung befindliche (ruhende) Zelle^[26–32]. Daher sind Wirkstoffe, die eine chronische Zellteilung bewirken, indirekt mutagen (und im allgemeinen cancerogen)^[28–33]. Saccharin z. B. ist selbst kein Mutagen, aber Nagern verabreichte hohe Saccharindosen führen zu ausreichend vielen Zellteilungen für eine cancerogene Wirkung^[32]. Von niedrigen Dosen erwartet man jedoch keine cancerogene Wirkung. Stoffe, die chronische Zellteilung verursachen (z. B. durch Reizung oder Entzündung von Geweben), scheinen eine wichtige Rolle bei vielen der Krebse beim Menschen mit bekannter Ursache zu spielen: Hepatitis-B- oder -C-Viren und Alkohol bei Leberkrebs, hohe Belastung mit bestimmten Salzen oder *Helicobacter (Campylobacter)*-Bakterien bei Magenkrebs^[34–43], Hormone bei Brustkrebs, Papillomaviren bei Gebärmutterhalskrebs^[44], Asbest und Tabakrauch bei Lungenkrebs^[45] sowie ein Übermaß an tierischen Fetten und ein niedriger Calciumspiegel bei Dickdarmkrebs^[46]. Auch bei berufsbedingten Krebserkrankungen sind wohl in den meisten Fällen hohe Konzentrationen des Stoffes am Arbeitsplatz verantwortlich zu machen.

2.3. In Krebstests an Tieren werden primär die Auswirkungen massiver Zellteilung erfaßt

Bei Krebstests an Tieren werden die Verbindungen in nahezu toxischer Dauerdosis, der maximal tolerierbaren Dosis (MTD), verabreicht. (Derart hohe Dosen werden zur Steigerung der Empfindlichkeit des Versuches eingesetzt, um den Nachweis einer cancerogenen Wirkung mit wenigen Tieren zu erbringen, da diese Versuche sehr kostspielig sind.) Bei solch hohen Dosen kommt es ständig zum Tod einzelner Zellen und zu wiederholten Zellteilungen benachbarter Zellen, um die abgestorbenen Zellen zu ersetzen. Die dauernde Verabreichung der MTD kann man sich als ein ständiges Verletzen vorstellen, von dem man weiß, daß es sowohl ein Promotor der Cancerogenese bei Tieren als auch ein Krebsrisikofaktor beim Menschen ist^[31, 47–49]. Indem sie also chronische Zellteilung auslösen, dürften viele Verbindungen nahe der toxischen Dauerdosis cancerogen sein. Und genau diese Aussage fand man bestätigt (siehe Abschnitt 3). Etwa die Hälfte aller bisher in Langzeitversuchen mit der MTD getesteten Verbindungen sind Cancerogene^[3, 50–55]. Die Tatsache, daß ca. 40 % der Nagercancerogene keine Mutagene sind, stimmt mit unserer Auffassung von der wichtigen Rolle, die die Zellteilung bei der Cancerogenese spielt, überein.

Während also im MTD-nahen Bereich oft aufgrund toxischer Effekte eine häufigere Zellteilung induziert wird, beobachtet man unterhalb einer bestimmten Dosis einen solchen Effekt nicht mehr. Wenn daher Krebstests an Tieren hauptsächlich die Auswirkungen auf die Zellteilungsrate erfassen, dann wäre zu erwarten, daß die Dosis-Wirkungskurve bei hohen Dosen einen überproportional steilen Anstieg anstelle eines linearen Verlaufs aufweist^[3, 30–32, 56–58]. Dies bedeutete, daß eine zehnfache Reduzierung der Dosis im Nagerversuch einer Reduzierung des Krebsrisikos um weit mehr als das Zehnfache entspräche. Diese Voraussage wurde in mehreren neueren Untersuchungen bestätigt^[32, 59–61].

3. Fehleinschätzung Nr. 3: Die meisten Cancerogene und anderen Toxine sind synthetischen Ursprungs

Etwa 99.99 % aller Pestizide in der menschlichen Nahrung sind natürliche, von Pflanzen stammende Pestizide^[62]. Alle Pflanzen produzieren Toxine, um sich gegen Pilze, Insekten und Lebewesen, die sich wie der Mensch von ihnen ernähren, zu schützen^[62–71]. Zehntausende dieser natürlichen Pestizide sind bereits entdeckt worden, und jede Pflanzenspezies enthält eine ganze Reihe eigener Toxine, gewöhnlich einige Dutzend. Wenn Pflanzen z. B. durch einen Schädlingsbefall Streß ausgesetzt oder geschädigt werden, erhöht sich ihr Gehalt an natürlichen Pestiziden um ein Vielfaches, gelegentlich sogar auf Konzentrationen, die für den Menschen akut toxisch sind. Man schätzt, daß die Amerikaner pro Person und Tag ca. 1500 mg natürlicher Pestizide zu sich nehmen, d. h. 10 000mal mehr als die Aufnahme an Rückständen synthetischer Pestizide beträgt^[62]. Die Konzentration natürlicher Pestizide wird gewöhnlich in ppm (Teile pro Million) angegeben und nicht in ppb (Teile pro Milliarde), der allgemein üblichen Konzentrationseinheit bei Pestiziden synthetischen

Ursprungs und bei der Wasserkontamination. Weiterhin schätzt man, daß eine Person jährlich ca. 5000 bis 10 000 verschiedene natürliche Pestizide und deren Abbauprodukte aufnimmt^[62]. In Tabelle 1 sind 49 natürliche Pestizide (und Abbauprodukte) aufgelistet, die beim Verzehr von Kohl auf-

Tabelle 1. 49 natürliche Pestizide (und Metaboliten) im Kohl. Zu den mit Nummern versehenen Verbindungen siehe die Erläuterungen in [a].

<i>Glucosinolate</i>	4-Pentenylisothiocyanat
Prop-2-en-1-ylglucosinolat (Sinigrin) 1	Benzylisothiocyanat
(3-Methylthiopropyl)glucosinolat	Phenylethylisothiocyanat
(3-Methylsulfinylpropyl)glucosinolat	<i>Cyanide</i>
But-3-en-1-ylglucosinolat	1-Cyan-2,3-epithiopropyl
(2-Hydroxybut-3-en-1-yl)glucosinolat	1-Cyan-3,4-epithiobutan
(4-Methylthiobutyl)glucosinolat	1-Cyan-3,4-epithiopentan
(4-Methylsulfinylbutyl)glucosinolat	<i>threo</i> -1-Cyan-2-hydroxy-3,4-epithio-
(4-Methylsulfonylbutyl)glucosinolat	butan
Benzylglucosinolat	<i>erythro</i> -1-Cyan-2-hydroxy-3,4-epi-
(2-Phenylethyl)glucosinolat	thiobutan
Propylglucosinolat	2-Phenylpropionitril
Butylglucosinolat	Allylcyanid 6
<i>Indolglucosinolate</i>	1-Cyan-2-hydroxy-3-buten
<i>und verwandte Indole</i>	1-Cyan-3-(methylsulfinyl)propan
(3-Indolylmethyl)glucosinolat	1-Cyan-4-(methylsulfinyl)butan
(Glucobrassicin)	<i>Terpene</i>
(1-Methoxy-3-indolylmethyl)glucosi-	Menthol
nolat	Neomenthol
(Neoglucobrassicin)	Isomenthol
Indol-3-carbinol 2	Carvon 7
Indol-3-acetonitril 3	<i>Phenole</i>
3,3'-Diindolylmethan	3-Methoxyphenol
<i>Isothiocyanate und Goitrin</i>	3-Caffeoylchinasäure (Chlorogen-
Allylisothiocyanat 4	säure) 8
3-Methylthiopropylisothiocyanat	4-Caffeoylchinasäure 9
3-Methylsulfinylpropylisothiocyanat	5-Caffeoylchinasäure (Neochlorogen-
3-Butenylisothiocyanat	säure) 10
5-Vinylloxazolidin-2-thion (Goitrin) 5	4- <i>p</i> -Cumaroylchinasäure
4-Methylthiobutylisothiocyanat	5- <i>p</i> -Cumaroylchinasäure
4-Methylsulfinylbutylisothiocyanat	5-Feruloylchinasäure
4-Methylsulfonylbutylisothiocyanat	

[a] *Clastogenität*: 8 [160] und 4 sind positiv [75]; 8 und sein Metabolit Kaffeesäure [161–163] sind außerdem wie 4 [77] Mutagene.

Cancerogenität: 4 führte bei männlichen Ratten zu Papillomen an der Blase (ein Tumortyp, der bei Kontrollratten ungewöhnlich selten auftritt) und wurde durch das National Toxicology Program (NTP) als cancerogen eingestuft. Es gab keinen Hinweis auf eine Cancerogenität von 4 bei Mäusen, aber das NTP nahm an, daß „die Mäuse wahrscheinlich nicht die MTD erhalten hatten“ [164, 165]. 1 (das Glucosinolat, d. h. Thioglycosid von 4) ist cocancerogen an der Bauchspeicheldrüse von Ratten [166]. 7 ist bei Mäusen negativ [167]. Für 3 wurde nachgewiesen, daß es in Gegenwart von Nitrit das Cancerogen Nitrosoindolacetonitril bildet [168]. Kaffeesäure ist ein Cancerogen [169, 170] und Clastogen [160] und ein Metabolit seiner Ester 8–10.

Metaboliten: Aus 1 entsteht nach dem Verzehr von rohem Kohl (z. B. als Krautsalat) 4, in gekochtem Kohl wird es auch zu 6 metabolisiert, das noch nicht geprüft wurde. Nach Aufnahme von 2 werden Dimere und Trimere gebildet, die in ihrer Wirkung Dioxin (TCDD) qualitativ ähnlich sind (siehe Abschnitt 4.2) [71].

Vorkommen: [65, 68, 124, 171].

Toxikologie: Die mitogenen Wirkungen von 5 (welches kropfbildend ist) und mehreren organischen Cyaniden aus Kohl lassen darauf schließen, daß sie potentielle Cancerogene sind [172, 173]. Aromatische Cyanide, die mit denen aus Kohl verwandt sind, erwiesen sich als Mutagene und werden zu Blausäure und potentiell mutagenen Aldehyden metabolisiert [174].

genommen werden, und es ist angegeben, welche von ihnen auf Cancerogenität oder Clastogenität (die Fähigkeit, Chromosomenbrüche zu induzieren) getestet wurden. Lima-Bohnen enthalten 23 andere natürliche Toxine, die bei „gestreßten“ Pflanzen in einer Konzentration von 0.2 bis 33 Promille des Frischgewichts vorkommen; keines dieser Toxine scheint bisher auf seine Cancerogenität oder Teratogenität (die Fähigkeit, angeborene Mißbildungen zu verursachen) untersucht worden zu sein^[66]. Dagegen gibt es eine große Zahl

von Untersuchungen zur Toxizität vieler dieser Substanzen an pflanzenfressenden Lebewesen wie dem Menschen und Haustieren^[63–68].

Noch überraschend wenige Pflanzentoxine sind in Krebstests an Tieren untersucht worden; unter denen jedoch, die an wenigstens einer Tierart geprüft wurden, erwies sich etwa die Hälfte (27/52) als cancerogen^[62]. Eine Untersuchung pflanzlicher Nahrungsmittel auf diese 27 natürlichen nagercancerogenen Pestizide ergab deren Vorkommen in folgenden Nahrungsmitteln (Pflanzen, in denen ein einzelnes Cancerogen in Konzentrationen von mehr als 10 000 ppb vorkommt, sind kursiv gedruckt): *Äpfel*, Ananas, *Anis*, *Auberginen*, Bananen, *Basilikum*, *Birnen*, *Blumenkohl*, Brokkoli, *Dill*, *Endiviensalat*, Erdbeeren, *Estragon*, *Fenchel*, *Grapefruitsaft*, Grünkohl, Himbeeren, *Honig*, Honigmelonen, *Kaffee* (geröstet), Kakao, Kantalupe-Melonen, *Karotten*, *Kartoffeln*, *Kirschen*, *Kohl*, *Kopfsalat*, *Kümmel*, *Mangos*, *Meerrettich*, *Muskat*, *Muskatblüte*, Nelken, *Orangensaft*, *Pastinak*, *Petersilie*, *Pfeffer* (schwarz), Pfirsiche, *Pflaumen*, *Pilze*, *Rettich*, *Rosenkohl*, *Rosmarin*, *Salbei*, *Schwarzwurzel*, *Senf* (braun), *Sesamsaat* (erhitztes Öl), *Staudensellerie*, *Trauben*, *Zimt*, *Thymian* sowie Rüben (Tabelle 2).

Daher ist es wahrscheinlich, daß nahezu jedes im Supermarkt erhältliche pflanzliche Produkt natürliche Cancerogene enthält. Die Konzentrationen der bekannten natürlichen Cancerogene in den oben genannten Pflanzen liegen im ppm-Bereich und sind damit in der Regel mehrere 1000mal höher als die Konzentration von Pestiziden synthetischen Ursprungs. Bei der Interpretation der Tatsache, daß in der Nahrung vorkommende natürliche Pestizide nagercancerogen sind, sollte man zurückhaltend sein. Das Vorkommen geringer Dosen synthetischer Toxine und einer Fülle natürlicher Toxine in unserer Nahrung braucht uns nicht zu alarmieren. Wie in Abschnitt 5.1 diskutiert wird, sind wir Menschen gegen geringe Mengen von Toxinen gut geschützt, da wir über ein vielschichtiges System von induzierbaren allgemeinen Abwehrmechanismen verfügen, die nicht zwischen synthetischen und natürlichen Toxinen unterscheiden.

Die Aufnahme natürlicher Toxine mit der Nahrung ist nicht notwendigerweise für die Krebsentstehung bei Menschen wesentlich. Es ist sogar so, daß eine Ernährung mit viel Obst und Gemüse mit niedrigen Krebserkrankungsraten korreliert^[72, 73]. Der Grund dafür mag sein, daß anticancerogen wirkende Vitamine und Antioxidantien mit den Pflanzen aufgenommen werden^[72, 73]. Für unsere Analyse ist von Bedeutung, daß angesichts der chronischen Belastung durch natürliche Nagercancerogene Zweifel angebracht sind an der gesundheitlichen Bedeutung der Belastung durch weitaus geringere Mengen an Nagercancerogenen synthetischen Ursprungs.

3.1. Teratogene und Clastogene treten häufig auf

Es ist anzunehmen, daß recht viele natürliche wie auch synthetische Verbindungen in hohen Dosen Toxine mit reproduktionsschädigenden Eigenschaften sind, da in Teratogenitätsversuchen mit Nagern ein hoher Anteil an positiven Versuchsergebnissen festgestellt wurde. Bei einem Drittel der 2800 im Tierversuch geprüften Stoffe wurde nachgewiesen, daß sie in hohen Dosen reproduktionstoxisch sind^[74].

Tabelle 2. Konzentrationen einiger natürlicher Pestizide, die Nagercancerogene sind, in Pflanzen. 1 ppm = 1000 ppb.

pflanzliches Nahrungsmittel	Nagercancerogen	Konzentration [ppm]	pflanzliches Nahrungsmittel	Nagercancerogen	Konzentration [ppm]
Petersilie	5- und 8-Methoxypsoralen	14	Kaffee (geröstet)	Catechol	100
Pastinak, gekocht		32	Äpfel, Karotten, Staudensellerie, Kirschen, Auberginen, Endiviensalat, Trauben, Kopfsalat, Birnen, Pflaumen, Kartoffeln	Kaffeessäure	50–200
Staudensellerie		0.8			
Staudensellerie, Neuzüchtung		6.2			
Staudensellerie (unter Streß)		25			
käufliche Pilze	p-Hydrazinbenzoat	11			
käufliche Pilze	Glutamyl-p-hydrazinbenzoat	42	Wermut, Anis, Basilikum, Kümmel, Dill, Majoran, Rosmarin, Salbei, Minze, Estragon, Thymian	Chlorogensäure 8 (Kaffeessäure) [b]	> 1000
Kohl	Sinigrin 1 (Allylisothiocyanat 4) [a]	35–590			
Kohlblattgemüse		250–788			
Blumenkohl		12–66			
Rosenkohl		110–1560			
Senf (braun)		16 000–72 000	Kaffee (geröstet)	Neochlorogensäure 10 (Kaffeessäure) [b]	50–500
Meerrettich		4500			
Orangensaft	Limonen	31			
Mangos		40			
Pfeffer (schwarz)		8000			
Basilikum	Estragol	3800	Aprikosen, Kirschen, Pfirsiche, Pflaumen	Chlorogensäure 8 (Kaffeessäure) [b]	50–500
Fenchel		3000			
Muskatnuß	Safrol	3000			
Muskatblüte		10 000	Kaffee (geröstet)	Neochlorogensäure 10 (Kaffeessäure) [b]	21 600
Pfeffer (schwarz)		100			
Ananas	Ethylacrylat	0.07	Äpfel, Aprikosen, Brokkoli, Rosenkohl, Kohl, Kirschen, Grünkohl, Pfirsiche, Birnen, Pflaumen	Neochlorogensäure 10 (Kaffeessäure) [b]	50–500
Sesamsaat (erhitztes Öl)	Sesamol	75			
Kakao	α-Methylbenzylalkohol	1.3			
Basilikum	Benzylacetat	82			
Jasmintee		230			
Honig		15	Kaffee (geröstet)		11 600

[a] 1 ist ein Cocancerogen [166] und wird zu dem Nagercancerogen 4 metabolisiert; allerdings ist mit 1 selbst kein Krebstest an Tieren durchgeführt worden. Der Anteil an 1, der in 4 oder Allylcyanid 6 umgewandelt wird, hängt von der Nahrungszubereitung ab [123, 124, 171]. [b] 8 und 10 werden zu den Cancerogenen Kaffeessäure und Catechol (ein Metabolit der Chinasäure) metabolisiert, wurden aber selbst nicht auf Cancerogenität überprüft. Die Clastogenität und die Mutagenität der genannten Verbindungen werden bei Tabelle 1 diskutiert.

Auch die Ergebnisse anderer Versuchstypen haben gezeigt, daß die „natürliche Welt“ nicht übergangen werden sollte und daß positive Versuchsergebnisse in Versuchen mit hohen Dosierungen häufig sind. *Ishidate et al.*^[175] faßten Clastogenitätsversuche mit 951 Substanzen an Säugerzellkulturen zusammen. 72 dieser 951 Verbindungen wurden von uns als natürliche Pflanzenpestizide identifiziert. Darunter waren 48% (35/72) in einigen oder allen Clastogenitätsversuchstypen positiv. Dieses Verhältnis ähnelt dem bei den übrigen Verbindungen: 53% (467/879) waren in einigen oder allen Versuchstypen positiv. Somit wurde gezeigt, daß etwa die Hälfte aller überprüften Substanzen, seien sie synthetischen oder natürlichen Ursprungs, in hohen Dosen Chromosomenbrüche induzieren. Diese in-vitro-Experimente simulieren nicht unbedingt in-vivo-Bedingungen, und Chromosomenbrüche kommen wahrscheinlich in körpereigenem Gewebe weniger häufig vor als in im Labor aufbereiteten Gewebekulturen.

Von besonderem Interesse sind die Konzentrationsbereiche, in denen einige der cancerogenen Pflanzentoxine aus Tabelle 2 clastogen wirkten^[175]: a) 4 erwies sich bei einer Konzentration von 0.0005 ppm als clastogen, d. h. bei einer Konzentration, die ca. 200 000mal geringer ist als die Konzentration, mit der sein Glucosinolat 1 in Kohl vorkommt. 4 zählt zu den wirksamsten der in der Zusammenfassung^[175]

aufgeführten Verbindungen und bewirkt bereits bei ungewöhnlich niedrigen Dosen Transformationen^[176] und Mutationen an der Säugerzelle^[177]. (Siehe auch die bei Tabelle 1 angegebenen Krebstests.) b) Safrol erwies sich bei einer Konzentration von ca. 100 ppm als clastogen; diese ist 30mal niedriger als die Konzentration von Safrol in Muskatnuß und ungefähr gleich seiner Konzentration in schwarzem Pfeffer. Für die Nagercancerogene Safrol und Estragol (= Isoanethol) sowie eine Reihe anderer verwandter natürlicher, über die Nahrung aufgenommener Pestizide, die noch nicht in Krebstests an Tieren geprüft wurden, wurde nachgewiesen, daß sie in Mäusen DNA-Addukte (geschädigte DNA-Basen) bilden^[178]. c) Kaffeessäure hat sich bei Konzentrationen von 260 und 500 ppm als clastogen erwiesen; diese Werte sind kleiner als der Kaffeessäuregehalt in gerösteten Kaffeebohnen und nahe dem in Äpfeln, Kopfsalat, Endiviensalat und Kartoffelschalen. Chlorogensäure 8, eine Vorstufe der Kaffeessäure, erwies sich bei einer Konzentration von 150 ppm als clastogen; dieser Wert ist 100mal geringer als ihre Konzentration in gerösteten Kaffeebohnen und ähnlich der in Äpfeln, Birnen, Pflaumen, Pfirsichen, Kirschen und Aprikosen. 8 und ihr Metabolit Kaffeessäure sind außerdem Mutagene (Tabelle 1). Die toxische Wirkung von Kaffee auf die DNA von Säugerzellen wurde nachgewiesen^[179].

3.2. Das Erhitzen von Nahrungsmitteln

Das Erhitzen von Nahrungsmitteln ist ebenfalls eine Hauptquelle für die Entstehung potentieller Nagercancerogene in Lebensmitteln. Hierbei werden pro Person und Tag ca. 2000 mg zumeist nicht geprüfter Röststoffe gebildet, die viele Nagercancerogene enthalten^[3, 69, 70, 80–85].

Von Röstkaffee weiß man beispielsweise, daß er etwa 825 flüchtige Verbindungen enthält^[69]. Davon wurden lediglich 21 getestet, und 16 von ihnen sind Nagercancerogene^[51–54]. Zusätzlich enthält Röstkaffee Hunderte von nicht flüchtigen Verbindungen; von ihnen wurde Kaffeesäure getestet und als cancerogen nachgewiesen. Schon aufgrund dieser wenigen getesteten Substanzen liegt der Gesamtgehalt an Cancerogenen bei 9 mg pro Tasse Kaffee (40 000 ppb). (Es gibt gewisse, allerdings nicht ausreichende Belege für den Schluß, daß Kaffee beim Menschen Krebs verursacht^[72, 80].)

Zuweilen werden beim Erhitzen von Proteinen oder Aminosäuren heterocyclische, mutagen wirkende Amine gebildet. Bis heute haben sich zehn dieser heterocyclischen Amine als nagercancerogen erwiesen^[86, 87], und viele weitere werden gegenwärtig isoliert und getestet. Daneben finden sich in erhitzten Nahrungsmitteln eine ganze Reihe anderer Mutagene sowie die Nagercancerogene polycyclische Kohlenwasserstoffe, Furfural und Nitrosamine^[3, 69, 70, 80–85].

Die Gesamtmenge an Röststoffen, die an einem normalen Tag pro Person verzehrt werden, liegt mindestens mehrere hundert Mal höher als die Stoffmenge, die an einem Tag bei starker Schadstoffbelastung der Atmosphäre inhaled wird^[71]. Drei mutagene Nitropyrene, die in Dieselabgasen vorkommen, wurden als Nagercancerogene nachgewiesen^[88]. Es wird jedoch geschätzt, daß viel mehr dieser cancerogenen Nitropyrene über Grillhähnchen als über die verschmutzte Luft aufgenommen werden^[86, 87, 89]. Beim Verbrennen von Heizgas entsteht NO₂, welches sowohl cancerogene Nitropyrene^[3] als auch Nitrosamine in Speisen bildet, wenn diese auf einem Gasherd zubereitet werden. Speisen, die auf Gasherden zubereitet werden, dürften eine Hauptquelle für die Aufnahme von Nitropyrenen und Nitrosaminen über die Nahrung sein.

3.3. Rückstände von Pestiziden synthetischen Ursprungs

Die Exposition von Menschen durch künstliche Pestizide ist verglichen mit der durch natürliche sehr gering. Die amerikanische Gesundheitsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) überprüfte Lebensmittel auf Rückstände von 200 synthetischen Substanzen, von denen angenommen wurde, daß sie für die Krebsentstehung besonders wichtig sind; eingeschlossen waren die meisten synthetischen Pestizide sowie einige industriell hergestellte Chemikalien^[90]. Nach Schätzungen der FDA beträgt die Aufnahme dieser Rückstände im Mittel etwa 0.09 mg pro Person und Tag; andere Untersuchungen kamen zu ähnlichen Ergebnissen^[91]. Zum Vergleich: Wir schätzen, daß von den natürlichen Pestiziden im Schnitt etwa 1500 mg pro Person und Tag aufgenommen werden^[62]. Die vier Verbindungen Ethylhexyldiphenylphosphat, Dicloran, Malathion und Chlorpropham, die sich in Versuchen an Nagern nicht als cancerogen erwiesen haben^[51, 92], machen dabei ungefähr die Hälfte der aufgenommenen synthetischen Rückstände aus^[90]. Daraus ergibt sich,

daß die Aufnahme von Cancerogenen aus synthetischen Rückständen (0.05 mg pro Tag, wenn man davon ausgeht, daß alle anderen Rückstände cancerogen sind, was unwahrscheinlich ist) verglichen mit der aus natürlichen Quellen extrem gering ist; diese 0.05 mg entsprechen ungefähr 60 ppb synthetischer Rückstände in pflanzlichen Nahrungsmitteln, die täglich verzehrt werden.

4. Fehleinschätzung Nr. 4: Synthetische Toxine sind ein größeres Risiko als natürliche Toxine

Die möglichen Krebsrisiken, die von Pestiziden synthetischen Ursprungs (bei normaler Belastung) ausgehen, sind minimal verglichen mit den Gefahren durch natürliche Pestizide. Obgleich die überwiegende Zahl chemischer Stoffe, die Menschen verzehren, natürlichen Ursprungs ist, sind diese natürlichen Stoffe noch nie systematisch erforscht worden. Synthetische Verbindungen stellen 350 (82 %) der in hohen Dauerdosen an Ratten und Mäusen getesteten 427 Substanzen^[3, 50–55]. Von den 77 natürlichen Verbindungen, die getestet wurden, ist ungefähr die Hälfte (37/77) cancerogen, was etwa dem Verhältnis bei den synthetischen Verbindungen entspricht (212/350)^[3, 50–54]. Es ist unwahrscheinlich, daß der hohe Anteil an Cancerogenen bei Versuchen mit Nagern lediglich auf die Auswahl verdächtiger chemischer Strukturen zurückzuführen ist; zwar wurden einige synthetische und natürliche Verbindungen wegen ihrer cancerogenverdächtigen Struktur getestet, doch die meisten Verbindungen wurden ausgewählt, weil sie breite Verwendung in der Industrie finden, z. B. Grundchemikalien mit hohem Produktionsvolumen, Pestizide, Medikamente, Farbstoffe oder Lebensmittelzusätze^[50]. Eine systematische Untersuchung der Welt der natürlichen Verbindungen wurde nie vorgenommen.

In der Vergangenheit hatten wir versucht, eine Methode zu formulieren, wie Prioritäten unter den möglichen Krebsrisiken gesetzt werden könnten^[3]. Die Wirkstärken der Cancerogene in Versuchen mit Nagern unterscheiden sich um mehr als das Zehnmillionenfache, und das muß beim Vergleich der Risiken durch verschiedene Cancerogene, die vom Menschen aufgenommen werden, berücksichtigt werden. Wir haben deshalb die Ergebnisse von Krebstests an Tieren, die in unserer „Carcinogenic Potency Database“ gespeichert sind, analysiert^[51–54] und für jede Verbindung den TD₅₀-Wert (tumorigene Dosis 50 %) errechnet, d. h. die Tagesdosis, von der angenommen wird, daß sie bei der Hälfte der Tiere Tumoren auslöst. Daraus erhielten wir folgendermaßen einen Index zur Abstufung möglicher Krebsrisiken: Zunächst wird für jede Verbindung eine realistische tägliche Menge abgeschätzt, der der Mensch lebenslang ausgesetzt ist, und diese Größe wird in mg Substanz pro kg Körpergewicht angegeben. Anschließend wird für jedes Cancerogen diese Menge in Prozent der jeweiligen TD₅₀ (ebenfalls in mg pro kg) im Nagerexperiment ausgedrückt. Diese Prozentangabe wird als HERP (*Human Exposure Dose/Rodent Potency Dose*) bezeichnet. Da sämtliche Daten für Nager auf der Basis einer lebenslangen Aufnahme der jeweiligen Tagesdosen errechnet worden sind^[8, 51], werden die entsprechenden Daten beim Menschen ebenfalls für eine lebenslange tägliche

Aufnahme angegeben, auch wenn davon ausgegangen werden kann, daß der Mensch dem Cancerogen nicht jeden Tag im Laufe seines Lebens ausgesetzt ist. Tabelle 3 faßt die ermittelten HERP-Werte zusammen.

Aus den HERP-Werten kann das Risiko für den Menschen nicht direkt abgeschätzt werden, da eine Extrapolation auf niedrige Dosen nicht möglich ist (siehe Abschnitt 2). Sie bieten jedoch eine Möglichkeit, Risiken zu vergleichen und damit einen relativen Bezug zwischen Expositionen herzustellen, so daß Prioritäten auf sinnvollere Weise aufgestellt werden können. (Natürlich wirken nicht alle Cancerogene auf die gleiche Art; je größer unser Wissen über die entspre-

chenden Mechanismen wird, desto mehr können deshalb HERP-Vergleiche und Risikobewertungen verfeinert werden.) Unsere Ergebnisse legen nahe, daß dem Genuß von Alkohol in mäßigen Dosen eine hohe Priorität für epidemiologische Krebsstudien zukommen sollte. Aus den HERP-Werten geht weiterhin hervor, daß das mögliche Krebsrisiko durch synthetische Verbindungen, die der Mensch als Pestizidrückstände oder über kontaminiertes Wasser aufnimmt, unbedeutend scheint vor dem Hintergrund der Risiken, die von Verbindungen natürlichen Ursprungs ausgehen oder von solchen, die beim Erhitzen von Nahrungsmitteln gebildet werden^[3, 71, 93].

Tabelle 3. Klassifizierung möglicher Krebsrisiken [a].

Mögliches Risiko HERP [%] [b]	Quelle der täglichen Aufnahme	Cancerogen und Dosis für einen Menschen von 70 kg
<i>Umweltverschmutzung</i>		
0.001 *	Leitungswasser, 1 Liter	Chloroform, 83 µg (US-Durchschnitt)
0.004 *	Brunnenwasser, 1 Liter kontaminiert (am stärksten belasteter Brunnen im Silicon Valley, CA, USA)	Trichlorethylen (Tri), 2800 µg
0.0004 *	Brunnenwasser, 1 Liter kontaminiert (Woburn, MA, USA)	Tri, 267 µg
0.0002 *		Chloroform, 12 µg
0.0003 *		Tetrachlorethylen (Per), 21 µg
0.008 *	Schwimmbecken, 1 Stunde (Kind)	Chloroform, 250 µg (mittlere Konzentration im Schwimmbecken)
0.6	normale Luft in der Wohnung (14 Stunden pro Tag)	Formaldehyd, 598 µg
0.004		Benzol, 155 µg
2.1	Wohnwagenluft (14 Stunden pro Tag)	Formaldehyd, 2.2 mg
<i>Pestizide und andere Rückstände [c]</i>		
0.0002 *	PCBs: tägliche Nahrungsaufnahme	PCBs, 0.2 µg (US-Durchschnitt)
0.0003 *	DDE/DDT: tägliche Nahrungsaufnahme	DDE, 2.2 µg (US-Durchschnitt)
0.0004	1,2-Dibromethan (EDB): tägliche Nahrungsaufnahme (aus Getreide und Getreideprodukten)	EDB, 0.42 µg (US-Durchschnitt)
<i>natürliche Pestizide und Nahrungsmitteltoxine</i>		
0.003	gekochter Speck (100 g)	Dimethylnitrosamin, 0.3 µg
0.006		Diethylnitrosamin, 0.1 µg
0.003	Reiswein (250 mL)	Urethan, 43 µg
0.03	Schwarzwurzkrautertee, 1 Tasse	Symphytin, 38 µg (750 µg Pyrrolizidinalkaloide)
0.03	Erdnußbutter (32 g; ein Brot)	Aflatoxin, 64 ng (US-Durchschnitt, 2 ppb)
0.06	getrockneter Tintenfisch, auf dem Gasherd zubereitet (54 g)	Dimethylnitrosamin, 7.9 µg
0.07	brauner Senf (5 g)	Allylisothiocyanat 4, 4.6 mg
0.1	Basilikum (1 g getrocknete Blätter)	Estragol, 3.8 mg
0.1	ein roher Pilz (15 g) (<i>Agaricus bisporus</i>)	Mischung aus Hydrazinen etc.
0.2	natürliches Root-Bier (aus den Wurzeln verschiedener Kräuter bereitetes Getränk) (12 oz; 354 mL) – jetzt verboten	Safrol, 6.6 mg
0.008	Bier vor 1979 (12 oz; 354 mL)	Dimethylnitrosamin, 1 µg
2.8 *	Bier (12 oz; 354 mL)	Ethanol, 18 mL
4.7 *	Wein (250 mL)	Ethanol, 30 mL
6.2	Schwarzwurz-Pepsin-Tabletten (9 täglich)	Schwarzwurz, 2700 mg
1.3	Schwarzwurz-Pepsin-Tabletten (9 täglich)	Symphytin, 1.8 mg
<i>Lebensmittelzusätze</i>		
0.0002	AF-2: tägliche Nahrungsaufnahme vor dem Verbot	AF-2 (Furylfuramid), 4.8 µg
0.06 *	Diät-Cola (12 oz; 354 mL)	Saccharin, 95 mg
<i>Medikamente</i>		
[0.3]	Phenacetin-Tabletten (durchschnittliche Dosis)	Phenacetin, 300 mg
[5.6]	Metronidazol (therapeutische Dosis)	Metronidazol, 2000 mg
[14]	Isoniazid-Tabletten (prophylaktische Dosis)	Isoniazid, 300 mg
16 *	Phenobarbital, eine Schlaftablette	Phenobarbital, 60 mg
17 *	Clofibrat (durchschnittliche Tagesdosis)	Clofibrat, 2000 mg
<i>Arbeitsplatz:</i>		
5.8	Formaldehyd: durchschnittliche Tagesaufnahme von Arbeitern	Formaldehyd, 6.1 mg
141	EDB: Tagesaufnahme von Arbeitern (hohe Exposition)	EDB, 150 mg

[a] Wir haben versucht, durchschnittliche oder angemessene tägliche Aufnahmen zu verwenden, um leichter vergleichen zu können [3]. In einigen Fällen, z. B. bei kontaminiertem Brunnenwasser oder Aufnahme von EDB am Arbeitsplatz, ist eine solche Bestimmung schwierig, weshalb der Wert für die höchste bisher gefundene Belastung angegeben wird. Die Berechnungen gehen von einer lebenslangen täglichen Dosis aus; wenn Medikamente normalerweise nur über einen kurzen Zeitraum eingenommen werden, ist der HERP-Wert in Klammern angegeben. [b] Mit * sind die HERP-Werte von Cancerogenen gekennzeichnet, von denen man annimmt, daß sie nicht gentoxisch sind. [c] PCBs = polychlorierte Biphenyle, DDE = 1,1-Dichlor-2,2-bis(4-chlorphenyl)ethylen, DDT = 1,1,1-Trichlor-2,2-bis(4-chlorphenyl)ethan.

4.1. Wasserverschmutzung

Die möglichen Risiken, die von Cancerogenen in kontaminiertem Brunnenwasser in Gebieten wie dem Santa Clara Valley (Silicon Valley) in Kalifornien oder Woburn in Massachusetts ausgehen^[94–99], sollten mit den möglichen Risiken gewöhnlichen Leitungswassers verglichen werden^[3]. Von den 35 Brunnen, die im Santa Clara Valley wegen angeblicher Krebsrisiken für den Menschen (geringe Spuren Trichlorethylen) geschlossen wurden, war nur bei zwei das mögliche Risiko höher als das von gewöhnlichem Leitungswasser. Brunnenwasser ist in der Regel nicht gechlort und enthält daher nicht die 83 ppb Chloroform, die in durchschnittlich gechlortem Leitungswasser in den USA vorhanden sind^[3]. Wasser aus dem am stärksten kontaminierten Brunnen im Santa Clara Valley birgt ein relatives Risiko, das um Größenordnungen geringer ist als das Risiko, das mit dem Genuß einer gleichen Menge Kaffee, Bier oder Wein verbunden ist^[3]. Die tägliche Aufnahme von Leitungswasser liegt bei etwa 1 bis 2 L, und Versuche an Tieren^[3] liefern keinen Grund zu der Annahme, daß Chloroform, wie es im Wasser durch Chlorierung gebildet wird, oder die gegenwärtig im Wasser vorhandenen Konzentrationen an synthetischen Verunreinigungen ein signifikantes Krebsrisiko darstellen^[3]. Natürliches Arsen in Form löslicher Arsenverbindungen scheint das bedeutendste Cancerogen zu sein, das im Brunnen- und Leitungswasser vorkommt, und zwar häufig in ziemlich hohen Konzentrationen^[100]. Von Arsen ist bekannt, daß es beim Menschen Krebs auslöst.

Die fetuschädigenden Wirkungen der Chemikalienspuren, wie sie in kontaminierten Brunnen gefunden werden, sind verglichen mit denen bekannter Teratogene wie Alkohol zu vernachlässigen. Beim Menschen sind die wichtigsten Risikofaktoren im Hinblick auf reproduktionstoxische Wirkungen und angeborene Schäden das Alter, der Alkoholkonsum, das Rauchen und eine Rötelinfection der Mutter.

4.2. TCDD (Dioxin) verglichen mit Brokkoli und Alkohol

Kohl und Brokkoli enthalten einen Stoff, dessen Abbauprodukte sich an den körpereigenen Ah-Rezeptor binden, Enzyme induzieren und möglicherweise Zellteilung bewirken, wie das bei Dioxin (TCDD), einem der meistgefürchteten industriellen Schadstoffen der Fall ist. TCDD gibt in der Öffentlichkeit Anlaß zu großer Besorgnis, weil es bei Nagern in extrem niedrigen Dosen cancerogen und teratogen wirkt; die vom Menschen aufgenommenen Dosen liegen jedoch noch weit niedriger als die niedrigsten Dosen, für die bei Nagern Krebs und reproduktionstoxische Effekte nachgewiesen wurden.

TCDD übt viele oder alle seiner Säugerzellen schädigenden Wirkungen dadurch aus, daß es an den Ah-Rezeptor bindet^[101]. Eine Vielzahl natürlicher Substanzen bindet ebenfalls an den Ah-Rezeptor, z. B. Tryptophan-Oxidationsprodukte^[102], und soweit sie untersucht worden sind, haben sie ähnliche Eigenschaften wie TCDD. Ein gebratenes Steak z. B. enthält polycyclische Kohlenwasserstoffe, die an den Ah-Rezeptor binden und in ihrer Wirkung TCDD ähnlich sind.

Auch eine Reihe anderer Substanzen in pflanzlicher Nahrung bindet an den Ah-Rezeptor. Indolcarbinol **2** kommt z. B. in großen Mengen in Brokkoli (500 ppm), Kohl^[103], Blumenkohl und anderen Angehörigen der *Brassica*-Familie vor. Beim pH des Magens bildet **2** Dimere und Trimere, die die gleichen detoxifizierenden Enzyme induzieren wie TCDD^[104–106]. **2** schützt wie TCDD vor der Entstehung von Krebs, wenn es vor Aflatoxin oder anderen Cancerogenen verabreicht wird^[106–108]. Wenn es jedoch nach Aflatoxin oder anderen Cancerogenen verabreicht wird, stimuliert **2** wie TCDD die Krebsentwicklung^[105]. Die Stimulation der Krebsentwicklung ist auch für Kohl selbst nachgewiesen worden^[109].

Die genannten Derivate von **2** scheinen ein sehr viel höheres potentiell Risiko als TCDD darzustellen. Von der amerikanischen Umweltschutzbehörde (Environmental Protection Agency, EPA) wurden für TCDD 6 Femtogramm pro Kilogramm Körpergewicht und Tag als „Referenzdosis“ für den Menschen (früher akzeptierbarer Dosisgrenzwert) festgelegt. Diese Zahl sollte mit den 50 mg **2** verglichen werden, die in 100 g Brokkoli (einer Portion) enthalten sind (siehe auch Kohl)^[62, 103]. Obwohl die Affinität der Indol-Derivate, an Ah-Rezeptoren zu binden, um einen Faktor von etwa 8000 geringer ist als die von TCDD, würde die effektive Dosis für den Ah-Rezeptor im Falle einer Portion Brokkoli ungefähr 15000mal höher sein als bei TCDD, wenn man einen weiteren Faktor von 1000 für die sehr lange Verweilzeit von TCDD im Körper berücksichtigt (mehrere Jahre) und annimmt, daß die hydrophoben Indol-Dimere nicht länger als einen Tag im Körper bleiben. Es ist jedoch nicht sicher, ob **2** oder TCDD in so geringen Konzentrationen überhaupt Risiken für den Menschen sind. Man kann annehmen, daß noch viele dieser natürlichen „Dioxin-Simulatoren“ in Zukunft entdeckt werden.

Vergleicht man TCDD mit Alkohol, so scheint TCDD als teratogener oder cancerogener Stoff von geringerem Interesse zu sein. Alkohol ist das wichtigste bekannte chemische Teratogen am Menschen^[72]. Dagegen gibt es keinen überzeugenden Beweis dafür, daß TCDD beim Menschen cancerogen oder teratogen wirkt, obwohl beides an Nagern bei nahezu toxischen Dauerdosen beobachtet wird. Vergleicht man das teratogene Potential von TCDD mit dem von Alkohol (normiert mit der im Nagerexperiment ermittelten Wirkstärke), so entspricht die tägliche Aufnahme der von der EPA vorgeschlagenen Referenzdosis an TCDD (6 fg) dem teratogenen Potential von einem 1/3 000 000 Glas Bier täglich oder einem einzigen Bier (15 g Ethanol), das über einen Zeitraum von 8000 Jahren getrunken wird.

Alkoholische Getränke wirken beim Menschen sowohl cancerogen^[110] als auch teratogen. Ein Vergleich der cancerogenen Potentiale von TCDD und Alkohol beim Nager (normiert mit der Wirkstärke beim Nager) zeigt, daß die Aufnahme von TCDD durch den Menschen in der Referenzdosis von 6 fg pro kg und Tag damit zu vergleichen ist, wenn ein Mensch alle 345 Jahre ein Bier zu sich nimmt. Da im Schnitt der Alkoholkonsum in den USA bei mehr als einem Bier pro Person und Tag liegt und fünf Gläser Bier pro Tag ein Krebsrisiko für den Menschen darstellen, rechtfertigt das Versuchsergebnis an sich nicht die große Besorgnis über TCDD, wenn es im Bereich der Referenzdosis aufgenommen wird.

5. Fehleinschätzung Nr. 5: Die Toxikologie synthetischer Verbindungen unterscheidet sich von der natürlicher

Da Pflanzen, im Gegensatz zu industriell erzeugten Substanzen, zur Evolutionsgeschichte des Menschen gehören, wird häufig davon ausgegangen, daß die Mechanismen, welche die Tiere entwickelt haben, um die Toxizität natürlicher Verbindungen zu kompensieren, sie zwar gegen diese erfolgreich schützen, beim Schutz gegen synthetische Substanzen jedoch versagen: „Zum ersten Mal in der Geschichte der Welt ist jedes menschliche Lebewesen heute dem Kontakt mit gefährlichen Chemikalien ausgesetzt, und zwar vom Augenblick der Empfängnis bis zum Tod (Rachel Carson: *Silent Spring*, 1962). Unserer Ansicht nach ist diese Aussage aus mehreren Gründen fehlerhaft.

5.1. Die von Tieren entwickelten Abwehrmechanismen sind zum größten Teil allgemeiner Art

Dieser Befund war eigentlich zu erwarten, da die Zahl natürlicher Substanzen mit möglicher toxischer Wirkung so groß ist. Allgemeine Abwehrmechanismen bieten Schutz nicht nur vor natürlichen, sondern auch vor synthetischen Verbindungen, so daß der Mensch gegen toxische Stoffe gut abgeschirmt ist^[3, 7, 103, 111]. Zu diesen Abwehrmechanismen gehören folgende Maßnahmen: a) Kontinuierliches Abstoßen von Zellen, die Toxinen ausgesetzt sind: die oberen Zellschichten von Mund, Speiseröhre, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Haut und Lunge werden jeweils im Abstand von wenigen Tagen abgestoßen. b) Induktion einer großen Vielfalt von Enzymen, die allgemein entgiftend wirken, z. B. antioxidative Enzyme^[20, 21, 112] oder die Glutathion-Transferasen, die alkylierende Wirkstoffe entgiften^[113]; menschliche Zellen, die kleinen Dosen eines Oxidans, z. B. Strahlung oder Wasserstoffperoxid, ausgesetzt sind, induzieren antioxidative Abwehrmechanismen und werden gegenüber höheren Dosen resistenter^[114–118]. Diese Abwehrmechanismen können sowohl von synthetischen Oxidantien (z. B. dem Herbizid Paraquat) als auch von natürlichen induziert werden und sind gegen beide wirksam. c) Die aktive Ausscheidung von planaren, hydrophoben Molekülen (natürliche und synthetische) über die Leber und Darmzellen^[119]. d) DNA-Reparatur: sie greift bei DNA-Addukten sowohl von synthetischen als auch von natürlichen Substanzen und kann als Reaktion auf eine DNA-Schädigung induziert werden^[126]. e) Das Erkennen bitterer, beißender, adstringierender und scharfer Chemikalien durch den Geruchs- und Geschmackssinn von Tieren: diese Abwehrmechanismen warnen vor einer Vielzahl von Toxinen. Sie sind möglicherweise eine wirksamere Warnung vor einigen natürlichen Toxinen, die während der Evolution als Nahrungsbestandteile von Bedeutung waren, als Schutz vor einigen synthetischen Toxinen. Es scheint jedoch wahrscheinlich, daß auch sie allgemeine Abwehrmechanismen sind und auf bestimmte Strukturtypen reagieren, die mit Toxizität in Zusammenhang stehen; einige synthetische toxische Substanzen sind ebenfalls scharf, beißend oder adstringierend. Doch auch Senf, Pfeffer, Knoblauch und Zwiebeln weisen einige dieser Eigenschaften auf, d.h. der Mensch ignoriert auch manchmal Warnsignale seiner Sinnesorgane.

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

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

Es wurde z. B. nachgewiesen, daß Schimmel-Aflatoxine bei Forellen, Ratten, Mäusen, Affen und eventuell auch beim Menschen Krebs verursachen^[3, 110]. Von elf Schimmelt oxinen wurde über Cancerogenität berichtet^[103], und 19 Schimmelt oxine haben sich als clastogen erwiesen^[175]. Viele der häufig vorkommenden chemischen Elemente sind in hohen Dosen cancerogen (z. B. Blei-, Cadmium-, Beryllium-, Nickel-, Chrom-, Selen- und Arsensalze) oder clastogen^[175], obwohl sie seit Beginn der Evolution vorhanden sind.

Weiterhin zeigen epidemiologische Studien aus verschiedenen Teilen der Erde, daß gewisse natürliche Nahrungsbestandteile ein Krebsrisiko für den Menschen darstellen können. Das Kauen der Betelnuß mit Tabak konnte mit dem Auftreten von Mundkrebs korreliert werden^[110, 120]. Die Phorbolester, in Euphorbiaceae-Pflanzen, von denen einige als Volksmedizin oder Gewürztees verwendet werden, sind starke Mitogene (Zellproliferationsinduktoren), von denen angenommen wird, daß sie die Ursache von Nasenrachenkrebs in China und Speiseröhrenkrebs in Curaçao sind^[121, 122]. Pyrrolidizin-Toxine sind Mutagene, die im Schwarzwurzte, in mehreren Kräutermitteln und in einigen Nahrungsmitteln vorkommen; sie sind cancerogen an der Rattenleber und können möglicherweise Leberzirrhose und andere pathologische Erscheinungen beim Menschen hervorrufen^[120].

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

5.3. Die Menschen hatten keine Zeit, eine „toxische Harmonie“ mit allen pflanzlichen Nahrungsmitteln zu entwickeln

In der Tat waren nur sehr wenige Pflanzen, die die Menschen heute essen, in der Nahrung eines afrikanischen Jägers und Sammlers vorhanden. Die Nahrung der Menschen hat sich in den letzten paar tausend Jahren drastisch verändert.

In vielen Völkern werden heute Pflanzen verzehrt, die die Vorfahren nicht kannten, z. B. Kaffee, Kakao, Tee, Kartoffeln, Tomaten, Mais, Avocados, Mangos, Oliven und Kiwis. Außerdem wurde Kreuzblütlergemüse wie Kohl, Brokkoli, Grünkohl, Blumenkohl und Senf in früheren Zeiten „hauptsächlich für medizinische Zwecke“ verwendet und verbreitete sich erst im Mittelalter über Europa^[123, 124]. Die natürliche Selektion arbeitet viel zu langsam, als daß die Menschen eine spezifische Resistenz gegen Nahrungsmitteltoxine in diesen neu eingeführten Pflanzen entwickelt haben könnten.

5.4. Eine Vergiftung durch Pflanzentoxine in der Milch von Weidetieren war in der Vergangenheit ziemlich häufig

In Nicht-Industriegesellschaften waren Kuh- und Ziegenmilch sowie andere Milchprodukte durch von den pflanzenfressenden Tieren aufgenommene natürliche Pflanzentoxine kontaminiert, da Toxine, die durch den Darm der Tiere aufgenommen werden, häufig mit der Milch ausgeschieden werden. Da die Pflanzen, von denen sich Kühe ernähren, von Ort zu Ort unterschiedlich und für den Mensch normalerweise ungenießbar sind, sind die Pflanzentoxine, die mit der Milch ausgeschieden werden, im allgemeinen keine Toxine, an die sich der Mensch leicht angepaßt haben könnte.

Abraham Lincolns Mutter zum Beispiel starb, nachdem sie Kuhmilch getrunken hatte, die mit Toxinen aus der Schlangenzwurzpflanze kontaminiert war^[125]. Wenn sich Kühe und Ziegen von Lupinen ernähren, können ihre Nachkommen teratogene Mißbildungen zeigen, z. B. das „Krumme-Kalb“-Syndrom, das durch Anagyrin in Lupinen verursacht wird^[126–128]. Von diesem Teratogen können solch signifikante Mengen in die Milch der Tiere übertreten, daß das Trinken dieser Milch während der Schwangerschaft für Menschen teratogen ist^[126–128]; in einer bäuerlichen Familie in Kalifornien hatten ein neugeborener Junge, ein Wurf junger Hunde und die Zicklein die angeborene Mißbildung „Krummknochen“. Ursache war das Trinken von Milch, die von den Ziegen der Familie stammte, die sich von Lupinen, der wichtigsten Futterpflanze im Winter, ernährt hatten^[126–128].

5.5. Anticancerogene Stoffe in der Nahrung können dazu beitragen, Menschen in gleichem Maße gegen synthetische wie natürliche Cancerogene zu schützen

Pflanzen enthalten anticancerogene Stoffe (z. B. Antioxidantien), die möglicherweise gegen Cancerogene schützen können^[129, 130]. Diese Stoffe unterscheiden nicht, ob ein Cancerogen synthetischen oder natürlichen Ursprungs ist.

5.6. Synergismen zwischen Cancerogenen könnten die Risiken vervielfachen

Diese Vermutung wurde für synthetische Cancerogene geäußert. Gleiches müßte dann aber auch für natürliche Substanzen gelten, die bei weitem die Hauptquelle für aus der Nahrung aufgenommene chemische Stoffe sind.

5.7. Nicht nur das synthetische Pestizid DDT, sondern auch natürliche Toxine können sich in der Nahrungskette anreichern

DDT wird oft als das typische gefährliche synthetische Pestizid angesehen, weil es über Jahre hinweg persistiert und sich dabei wegen seiner außergewöhnlichen Fettlöslichkeit in der Nahrungskette anreichert; es war repräsentativ für eine Klasse chlorierter Pestizide. Natürliche Pestizide reichern sich jedoch ebenfalls an, wenn sie fettlöslich sind: die Teratogene Solanin (und sein Aglycon Solanidin) und Chaconin zum Beispiel werden in den Geweben von Kartoffelessern nachgewiesen^[131–133].

DDT war wegen seiner außergewöhnlichen Biokonzentration ungewöhnlich, aber es war auch auffällig wenig toxisch bei Säugern, rettete Millionen Leben und konnte nicht als schädlich für den Menschen nachgewiesen werden^[134]. DDT, das erste wichtige synthetische Insektizid, ersetzte in großem Umfang Bleiarsenat, eines der weitverbreitetsten cancerogenen Pestizide vor unserer Zeit; Bleiarsenat ist sogar noch persistenter als DDT. Als die unerwünschte Biokonzentration und Persistenz von DDT und seine letale Wirkung gegenüber einigen Vogelarten erkannt wurden, ließ man seine Verwendung sinnvollerweise auslaufen, und weniger persistente Verbindungen wurden als Ersatz entwickelt. Beispiele für diese neueren Insektizide sind die synthetischen Pyrethroide, die bei Insekten den gleichen „Natriumkanal“ unterbrechen wie DDT^[135], jedoch in der Umwelt rasch abgebaut werden und häufig in Konzentrationen von nur einigen Gramm pro acre ($\cong 4047 \text{ m}^2$) verwendet werden können.

6. Fehleinschätzung Nr. 6: Der Storch bringt die Babies, und die Umweltverschmutzung verursacht Krebs und angeborene Mißbildungen

Die Zahl der Störche nimmt in Europa schon seit Jahrzehnten ab. Gleichzeitig ist auch die Zahl der Geburten in Europa gesunken. Niemand käme jedoch auf die Idee, diese enge Korrelation^[136] als Beweis dafür anzusehen, daß Störche die Babies bringen. Die Wissenschaft der Epidemiologie versucht, aus zahlreichen zufälligen Korrelationen die bedeutungsvollen herauszufinden, d. h. die zu identifizieren, die wirklich Ursache und Wirkung verknüpfen. Es ist jedoch nicht leicht, durch epidemiologische Methoden zu überzeugenden Beweisen für Kausalzusammenhänge zu gelangen, weil es inhärente methodische Schwierigkeiten gibt^[10]. Empirische Daten lassen sich leicht auf der Grundlage vorgefaßter Meinungen interpretieren; auch zufällige Abweichungen können wichtig sein. Da es z. B. viele verschiedene Arten von Krebs und angeborenen Mißbildungen gibt, könnte man schon allein nach dem Zufallsprinzip erwarten, daß einige davon in dem einen oder anderen kleinen Kollektiv gehäuft auftreten. Die Toxikologie liefert Kriterien, die bei der Entscheidung, ob eine beobachtete Korrelation ursächlich oder zufällig ist, helfen können.

Weder Epidemiologie noch Toxikologie erbringen überzeugende Belege für die Umweltverschmutzung als signifikante Ursache von angeborenen Mißbildungen oder Krebs.

Zum Beispiel liefern die epidemiologischen Untersuchungen über die Giftmüllhalde von Love Canal an den Niagara-Fällen im Staat New York, Dioxin im Agent Orange^[137, 138], Schadstoffe, die von den Raffinerien im Contra Costa County, CA, produziert wurden^[139, 140], die Kontaminationen der Brunnen des Silicon Valley^[141] und von Woburn, MA,^[94-99] oder das jetzt verbotene Pestizid DDT keinen überzeugenden Beweis dafür, daß bei irgendeiner dieser mit viel Publizität versehenen Kontaminationen Belastung über die Umwelt als Ursache für Krebs am Menschen anzusehen war. In Love Canal, wo Menschen in unmittelbarer Nähe einer Giftmüllhalde lebten, gibt es keinen eindeutigen epidemiologischen Beleg für eine Auswirkung auf die Gesundheit der Bevölkerung. Analysen der toxikologischen Daten lassen in vielen dieser Fälle die Vermutung zu, daß die Substanzmengen verglichen mit denen der natürlichen und der beim Erhitzen von Nahrungsmitteln entstandenen Cancerogene viel zu niedrig sind, um eine glaubwürdige Ursache für eine Zunahme von Krebserkrankungen beim Menschen zu sein^[3]. Im Hinblick auf angeborene Mißbildungen wäre eine vergleichbare Analyse von teratogenen Stoffen mit Hilfe eines Index ähnlich dem HERP-Index von Interesse. Dieser Index müßte die Belastung des Menschen als Prozentsatz der Dosis ausdrücken, von der bekannt ist, daß sie bei Nagern reproduktionstoxisch wirkt. Eine derartige Analyse ist bisher nicht in systematischer Weise durchgeführt worden.

Das Ausmaß, in dem man in der Umwelt vorhandenen Industriechemikalien ausgesetzt ist, ist mehrere tausend Mal niedriger als das für dieselben Substanzen an manchen Arbeitsplätzen^[3, 8]. Wenn daher Konzentrationen dieser Schadstoffe schon im ppb-Bereich Krebs oder angeborene Mißbildungen verursachen würden, sollte man auch Auswirkungen am Arbeitsplatz erwarten. Epidemiologische Studien über diese Chemikalien haben bisher jedoch keine Hinweise auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Krebs ergeben^[142].

Die Chemikalien, die Krebs am Arbeitsplatz nachweislich auslösten, waren dort immer in hohen Konzentrationen vorhanden. In Kalifornien z. B. waren die Konzentrationen des Begasungsmittels EDB, denen Arbeiter ausgesetzt waren, einst erschreckend hoch^[3]. Als Sachverständige zeigten wir 1981 mit unseren Berechnungen, daß die Arbeiter eine Dosis einatmeten, die höher war als die, welche bei der Hälfte der Testratten Krebs erzeugte. Kalifornien senkte daraufhin die zulässige Konzentration um mehr als das Hundertfache. Trotz der Tatsache, daß die Epidemiologie von EDB bei Arbeitern, die hohen Mengen ausgesetzt waren, keinerlei signifikante Auswirkung von EDB ergab, erfordert die Unsicherheit unserer Kenntnisse strenge Vorschriften für den Arbeitsplatz, da dort über längere Zeit extrem hohe Dosen existieren können.

7. Fehleinschätzung Nr. 7: Pestizide können ersatzlos abgeschafft werden

Da keine noch so kleine Fläche vor Insekten sicher ist, brauchen Pflanzen zum Überleben bei Schädlingsbefall chemische Abwehrstoffe natürlicher oder synthetischer Art. „Es wurde vorgeschlagen, daß eine der Folgen der Züchtung von Nutzpflanzen die bewußte oder unbewußte Selektion in

Richtung einer Reduzierung der Konzentration an unangenehm schmeckenden oder toxischen Sekundärbestandteilen ist. Da viele dieser Stoffe den Pflanzen zur Abwehr ihrer Feinde dienen, könnte die Reduzierung dieser Abwehrmechanismen durch künstliche Selektion die erhöhte Anfälligkeit der Kulturpflanzen gegenüber Pflanzenfressern und Pathogenen zumindest teilweise erklären...“^[143]. Somit gibt es eine Balance zwischen natürlichen und künstlichen Pestiziden.

Kulturpflanzen, die als Nahrung dienen, enthalten im allgemeinen weniger natürliche Toxine als ihre Wildtypen. Zum Beispiel enthält die wilde Kartoffel, die Ahnin aller Speisekartoffeln, ungefähr dreimal so viel Glycoalkaloid wie die kultivierten Stämme und ist toxischer^[144, 145]. Die Blätter des wilden Kohls (die Urform von Kohl, Brokkoli und Blumenkohl) enthalten ungefähr doppelt so viel Glucosinolat wie kultivierter Kohl^[146], die wilde Bohne etwa dreimal so viel Blausäureglycosid wie die kultivierte Bohne^[147]. Über ähnliche Abnahmen der Toxizität durch Kultivierung wurde für Kopfsalat, Lima-Bohne, Mango und Maniok berichtet^[65].

Eine Folge der unangemessen großen Sorge über Rückstände von Pestiziden synthetischen Ursprungs ist, daß einige Pflanzenzüchter derzeit Pflanzen entwickeln, die resistenter gegenüber Insekten sind und damit einen höheren Gehalt an natürlichen Toxinen aufweisen. Zwei neuere Fälle veranschaulichen die möglichen Risiken dieses Konzepts im Pflanzenschutz:

1) Als ein bedeutender Produzent einen hoch-insektenresistenten Staudensellerie auf den Markt brachte, gab es bei den Centers for Disease Control eine Flut von Beschwerden, weil Personen, die mit dem Staudensellerie in Berührung kamen, Hautausschläge entwickelten, wenn sie anschließend dem Sonnenlicht ausgesetzt waren. Einige Detektivarbeit ergab dann, daß der schädlingsresistente Staudensellerie 6200 ppb cancerogene (und mutagene) Psoralene enthielt, während diese im normalen Staudensellerie nur mit 800 ppb vorkommen (siehe Tabelle 2)^[64, 103, 148, 149]. Es ist nicht bekannt, ob der Gehalt an anderen natürlichen Pestiziden in diesem Staudensellerie, der immer noch auf dem Markt ist, ebenfalls erhöht ist.

2) Eine neue Kartoffelzüchtung, die mit einem Aufwand von mehreren Millionen Dollar entwickelt worden war, mußte vom Markt genommen werden, weil sie akut toxisch beim Menschen war, wenn sie auf bestimmten Böden angebaut wurde. Dies war eine Folge höherer Konzentrationen der natürlichen Toxine Solanin und Chaconin. Beide Verbindungen hemmen die Cholinesterase und blockieren dadurch die Nervensignalübertragung; sie sind zudem als Nagerteratogene bekannt. Mit der Einführung der Kartoffel in die Ernährung, ausgehend von den Anden, wurden Solanin und Chaconin weltweit verbreitet. Toxine sind in normalen Kartoffeln insgesamt in einer Menge von 15 mg pro 200 g (75 ppm) enthalten, was weniger als der zehnfache Sicherheitsabstand zur meßbar toxischen Tagesdosis beim Menschen ist^[144]. Weder Solanin noch Chaconin wurden bisher auf Cancerogenität geprüft. Im Gegensatz dazu wurde der Cholinesterase-Hemmstoff Malathion, das wesentlichste synthetische Organophosphat-Pestizid, das wir als Rückstand über unsere Nahrung aufnehmen (0.006 mg pro Tag), geprüft und war weder an Ratten noch an Mäusen cancerogen. Allgemein verbreitete Kulturpflanzenarten unterschei-

den sich stark in den Konzentrationen bestimmter natürlicher Toxine (Tabelle 2)^[103]. Andere Faktoren in der Pflanze spielen bei der Resistenz gegenüber Schädlingen offenbar ebenfalls eine Rolle. Züchtung oder Gentechnik können verwendet werden, um eine Zunahme oder Abnahme des Gehalts an speziellen Verbindungen oder anderer Faktoren zu erreichen.

Einige Kulturpflanzen sind inzwischen in Entwicklungsländern weit verbreitet, weil sie ohne kostspielige synthetische Pestizide gedeihen. Aber der Nachteil des Anbaus einiger dieser von Natur aus schädlingsresistenten Kulturen ist, daß sie hochtoxisch sind und eine intensive Behandlung erfordern, um sie zu entgiften. Zum Beispiel ist die Maniokwurzel, eine wichtige Nahrungsgrundlage in Afrika und Südamerika, ziemlich resistent gegen Schädlinge und Krankheiten; sie enthält jedoch Cyanid in solch hohen Konzentrationen, daß sie nur durch ein mühsames Wasch-, Mahl- und Gärverfahren sowie durch Erhitzen eßbar gemacht werden kann; Ataxie durch chronische Cyanid-Vergiftung ist in vielen Gebieten Afrikas, in denen Maniok gegessen wird, endemisch^[150].

In einem Teil Indiens wird das schädlingsresistente Getreide *Lathyrus sativus* zur Herstellung einiger Dahi-Arten angebaut. Seine Samen enthalten das Nervengift β -N-Oxalylaminoalanin, welches zu Neurolathyrismus führt, einer Schädigung des Nervensystems mit Lähmungen^[151].

Als Alternative zu synthetischen Pestiziden verwenden „biologisch-dynamische“ Landwirte rechtmäßig die natürlichen Pestizide einer Pflanzenart gegen Schädlinge, die eine andere Pflanzenart angreifen, z. B. Rotenon (das die Indianer verwendeten, um Fische zu vergiften) oder die Pyrethrine aus Chrysanthem-Pflanzen. Diese von der Natur gebildeten Pestizide wurden nicht so umfangreich auf Cancerogenität (Rotenon ist jedoch negativ), Mutagenität und Teratogenität geprüft wie synthetische Pestizide; daher sollten sie nicht von vornherein für sicherer als synthetische Pestizide gehalten werden.

Laien neigen dazu anzunehmen, daß *Chemikalien* etwas Synthetisches seien und daß diese synthetischen Chemikalien als toxisch charakterisiert werden müßten, so als ob nicht auch jede natürliche Substanz in einer bestimmten Dosis giftig wäre. Sogar in einem neueren Bericht des National Research Council^[152] wird festgestellt: „Fortschritte bei der klassischen Pflanzenzüchtung... geben für die Zukunft gewisse Hoffnungen auf nichtchemische Schädlingsbekämpfung. Chemiefreie Konzepte werden durch Zulassungsentzug (für Chemikalien) gefördert...“. Der Bericht befaßte sich mit Pestizidrückständen in Tomaten, ignorierte jedoch dabei die in ihnen enthaltenen natürlichen Pestizide. Tomatin, eines der natürlichen Toxine in Tomaten, ist ebenfalls eine relativ neue Chemikalie in der menschlichen Ernährung, da Tomaten erst seit 400 Jahren von Peru aus weltweit Verbreitung fanden. Weder Tomatin noch sein Aglycon, Tomatidin, ein fungizides, steroidähnliches Molekül, wurden in biologischen Prüfungen an Nagern auf Cancerogenität untersucht. Tomatin ist in einer Konzentration von 36 mg pro 100 g Tomate (360 ppm) vorhanden, einer Konzentration, die der akut toxischen Konzentration am Menschen viel näher ist als die der Rückstände synthetischer Pestizide^[144].

Bemühungen, hypothetische Krebsrisiken von 1 zu 1 Million zu vermeiden, könnten sich als fatal erweisen, wenn die Risiken der Alternativen höher sind. So wurde z. B. Alar

vom Markt genommen, nachdem die EPA Anhörungen über ein Verbot vorgeschlagen und der Natural Resources Defense Council (NRDC) sich an die Medien gewandt hatte, um den Prozeß zu beschleunigen^[93]. Durch den Verzicht auf Alar nehmen wir jedoch mehrere Risiken auf uns, die angesprochen werden sollten. Alar ist ein Wachstumsregulator, der das Reifen von Äpfeln verzögert, so daß sie nicht vorzeitig vom Baum fallen, und er verzögert auch das Überreifen während der Lagerung. Alar spielt bei der Reduzierung der Verwendung von Pestiziden bei einigen Arten von Äpfeln, besonders im Nordosten der USA, eine Rolle^[153]. Ohne Alar ist die Gefahr des Abfallens von Obst, verursacht durch Minierfliegen, größer und damit auch der Einsatz von mehr Pestiziden notwendig. Wenn das Obst dennoch vorzeitig abfällt, bleiben die Schädlinge auf den Äpfeln in der Obstplantage, so daß die Früchte im nächsten Sommer stärker befallen sind und damit noch mehr Pestizide eingesetzt werden müssen. Mit Alar werden gesündere Äpfel erhalten, die auf den Bäumen bleiben und somit auch weniger leicht von Schimmelpilzen befallen werden. Deshalb ist es wahrscheinlich, daß Saft aus unbehandelten Äpfeln mehr und eine größere Vielfalt an Schimmelpilztoxinen, z. B. Patulin^[154–157], enthält. Die Cancerogenität von Patulin ist noch nicht ausreichend untersucht worden^[158]. Ein weiterer Nachteil des Verzichts auf Alar ist, daß nun die Verfügbarkeit von inländischen frischen Äpfeln das Jahr hindurch geringer ist und daher der Preis für Äpfel steigt, was die Verbraucher dazu veranlassen könnte, auf weniger gesunde Nahrungsmittel auszuweichen.

Synthetische Pestizide haben pflanzliche Nahrung deutlich verbilligt und dadurch deren Verbrauch gefördert. Das Essen von mehr Obst und Gemüse und von weniger Fett könnte (neben dem Aufhören zu rauchen) der beste Weg sein, die Risiken von Krebs und Herzerkrankungen zu senken.

8. Fehleinschätzung Nr. 8: Moderne Techniken beeinträchtigen die Gesundheit der Bevölkerung

Moderne Techniken ersetzen fast immer ältere, risikoreichere Verfahren. Millionen Tonnen Trichlorethylen (Tri; eines der wichtigsten nicht entflammaren industriellen Lösungsmittel) und Perchlorethylen (Per; das in den chemischen Reinigungen der USA am meisten eingesetzte Lösungsmittel) werden verwendet, weil sie wenig toxisch und nicht entflammbar sind. Sie ersetzen entflammbare Lösungsmittel, ein wesentlicher Fortschritt in der Brandsicherheit, der als geringfügigen Nachteil eine gelegentliche Kontamination des Wassers im ppb-Bereich mit sich brachte.

Die Verwendung eines Cancerogens zu unterbinden, kann unerwünschte Wirkungen haben. Zum Beispiel war Dibromethan (EDB), das wichtigste Begasungsmittel in den USA, bevor es 1984 verboten wurde, in unbedeutenden Mengen (ungefähr 0.4 ppb) in unserer Nahrung vorhanden; das Krebsrisiko aufgrund der durchschnittlichen täglichen Aufnahme von EDB war etwa ein Zehntel des Risikos durch den Aflatoxingehalt eines durchschnittlichen Erdnußbrotts, ein an sich schon minimales Risiko (siehe Tabelle 3)^[3].

Es ist möglich, daß das Verwendungsverbot für EDB (als Begasungsmittel) zu einem stärkeren Insektenbefall und zur Kontamination des Getreides mit Schimmelpilzen, die wiederum Cancerogene produzieren, führen wird. Dies würde einen Rückschritt und keinen Fortschritt für die Volksgesundheit bedeuten und sich zudem kostensteigernd auswirken. Außerdem scheinen alternative Begasungsmittel, die EDB ersetzen sollen, nicht ausreichend wirksam zu sein und könnten sogar gefährlicher und teurer sein.

Ebenso ersetzen moderne synthetische Pestizide gefährlichere Substanzen wie Bleiarsenat, eines der wichtigsten früheren Pestizide. Blei und Arsen sind beide natürlich, hochtoxisch und cancerogen. Pestizide führten zu höheren Ernteerträgen und senkten die Nahrungsmittelpreise, ein wesentlicher Fortschritt für die Volksgesundheit. Jede neue Generation synthetischer Pestizide ist in bezug auf Umweltverträglichkeit und Toxizität ein Fortschritt.

Jedes Lebewesen und jeder Bereich der Industrie führt in gewissem Maße zu Umweltverschmutzung. Die Tatsache, daß Wissenschaftler Methoden entwickelt haben, mit denen Konzentrationen an Chemikalien im ppb-Bereich gemessen werden können, und zur Zeit Methoden entwickeln, um im ppt-Bereich (parts per trillion = Teile pro Billion) messen zu können, macht uns vermehrt auf Giftstoffe aufmerksam, bedeutet jedoch nicht notwendigerweise, daß man Toxinen stärker als früher ausgesetzt ist oder daß die nachgewiesenen Verbindungen Krankheiten am Menschen hervorrufen. Eine Minimierung der Umweltverschmutzung ist aus mehreren Gründen sehr wünschenswert, sie ist aber ein von der Krebsprophylaxe unabhängiges Anliegen. Selbstverständlich ist es von Bedeutung, die Umweltverschmutzung bei geringstmöglichem wirtschaftlichen Aufwand größtmöglich zu reduzieren^[159].

Sich auf eher unwesentliche statt auf wichtige Gesundheitsrisiken zu konzentrieren ist unsinnig. Wenn wir Spurenverunreinigungen zu sehr zu einem Problem der Volksgesundheit machen, verbessern wir diese nicht; vielmehr können in einer solchen Verwirrung wichtige Risiken vernachlässigt werden. Dazu gehören das Rauchen (400 000 Todesfälle pro Jahr), der Alkohol (100 000), eine einseitige Ernährung (z. B. zu viel gesättigte Fettsäuren und Cholesterin und zu wenig Obst und Gemüse), AIDS, radioaktives Radon, das aus dem Boden in unsere Häuser dringt, und hohe Dosen an Chemikalien am Arbeitsplatz.

Es ist wahrscheinlich der unaufhaltsame Fortschritt der modernen Technik und der wissenschaftlichen Forschung, der zu einem Rückgang der Krebstodesrate, zu einer Verringerung der Zahl angeborener Mißbildungen und zu einem Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung des Menschen führen wird.

Diese Arbeit wurde vom National Cancer Institute (Outstanding Investigator Grant CA 39 910), National Institute of Environmental Health Sciences Center (Grant ES 01 896) und von der US-EPA (Grant DE-AC 03-76SF00098) gefördert. Der Vortrag basiert teilweise auf den unter^[3, 36, 62] zitierten Veröffentlichungen sowie auf B. N. Ames: „What Are the Major Carcinogens in the Etiology of Human Cancer? Environmental Pollution, Natural Carcinogens, and the Causes of Human Cancer; Six Errors“ (in V. T. De Vita, Jr., S. Hellman, S. A. Rosenberg (Hrsg.): *Important Advance in Oncology* 1989, Lippincott, Philadelphia 1989, S. 237–247), und B. N. Ames, L. S. Gold: „Dietary Carcinogens, Environmen-

tal Pollution, and Cancer: Some Misconceptions“ (*Med. Oncol. Tumor Pharmacother.* 7 (1990) 69–85).

Eingegangen am 9. August 1990 [A 794]

- [1] National Cancer Institute: 1987 *Annu. Cancer Statistics Rev. Including Cancer Trends 1950–1985*, NIH Publ. Nr. 88–2789, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA 1988.
- [2] R. Doll, R. Peto: *The Causes of Cancer*, Oxford Univ. Press, Oxford 1981.
- [3] B. N. Ames, R. Magaw, L. S. Gold, *Science (Washington D.C.)* 236 (1987) 271–280.
- [4] B. N. Ames, R. Magaw, L. S. Gold, *Science (Washington D.C.)* 237 (1987) 235.
- [5] B. N. Ames, R. Magaw, L. S. Gold, *Science (Washington D.C.)* 237 (1987) 1283–1284.
- [6] B. N. Ames, R. Magaw, L. S. Gold, *Science (Washington D.C.)* 237 (1987) 1399–1400.
- [7] B. N. Ames, L. S. Gold, *Science (Washington D.C.)* 238 (1987) 1634.
- [8] L. S. Gold, G. M. Backman, N. K. Hooper, R. Peto, *Environ. Health Perspect.* 76 (1987) 211–219.
- [9] B. N. Ames, L. S. Gold, *Science (Washington D.C.)* 240 (1988) 1045–1047.
- [10] J. Higginson, *Cancer Res.* 48 (1988) 1381–1389.
- [11] B. E. Henderson, R. Ross, L. Bernstein, *Cancer Res.* 48 (1988) 246–253.
- [12] M. Lipkin, *Cancer Res.* 48 (1988) 235–245.
- [13] R. Peto in A. D. Woodhead, C. J. Shellabarger, V. Pond, A. Hollaender (Hrsg.): *Assessment of Risk from Low-Level Exposure to Radiation and Chemicals*, Plenum, New York 1985, S. 3–16.
- [14] C. S. Yang, H. L. Newmark, *CRC Crit. Rev. Oncol./Hematol.* 7 (1987) 267–287.
- [15] B. C. Pence, F. Buddingh, *Carcinogenesis (London)* 9 (1988) 187–190.
- [16] R. Holliday, *Bio Essays* 10 (1989) 125–127.
- [17] F. Roe: *Toxicological Aspects of Food*, Elsevier, Amsterdam 1987, S. 59–72.
- [18] E. Lok, F. W. Scott, R. Mongeau, E. A. Nera, S. Malcolm, D. B. Clayton, *Cancer Lett.* 51 (1990) 67–73.
- [19] R. Peto, S. E. Parish, R. G. Gray in A. Likhachev, V. Anisimov, R. Montesano (Hrsg.): *Age-Related Factors in Carcinogenesis*, IARC Sci. Publ., Nr. 58, Lyon 1985, S. 43–53.
- [20] B. N. Ames, *Environ. Mol. Mutagen.* 14 (1989) 66–77.
- [21] B. N. Ames, *Free Radical Res. Commun.* 7 (1989) 121–128.
- [22] R. A. Weinberg: *Oncogenes and the Molecular Origins of Cancer*, Cold Spring Harbor Lab., Cold Spring Harbor 1990.
- [23] R. A. Weinberg, *Cancer Res.* 49 (1989) 3713.
- [24] C. G. Fraga, M. K. Shigenaga, J.-W. Park, P. Degan, B. N. Ames, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 (1990) 4533–4537.
- [25] M. K. Shigenaga, C. J. Gimeno, B. N. Ames, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86 (1989) 9697–9701.
- [26] B. E. Butterworth, T. Smith-Oliver, L. Earle, D. J. Loury, R. D. White, D. J. Doolittle, P. K. Working, R. C. Cattley, R. Jirtle, G. Michalopoulos, S. Strom, *Cancer Res.* 49 (1989) 1075–1084.
- [27] C. Tong, M. Fazio, G. M. Williams, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77 (1980) 7377–7389.
- [28] H. C. Pitot, T. L. Goldsworthy, S. Moran, W. Kennan, H. P. Glauert, R. R. Maronpot, H. A. Campbell, *Carcinogenesis (London)* 8 (1987) 1491–1499.
- [29] E. Farber, *Environ. Health Perspect.* 75 (1987) 65–70.
- [30] B. E. Butterworth, T. Slaga (Hrsg.): *Chemically Induced Cell Proliferation: Implications for Risk Assessment*, Wiley, New York 1990, im Druck.
- [31] B. N. Ames, L. S. Gold, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 (1990) 7772–7776.
- [32] S. M. Cohen, L. B. Ellwein, *Science (Washington D.C.)* 249 (1990) 1007–1011.
- [33] H. A. Dunsford, S. Sell, F. V. Chisari, *Cancer Res.* 50 (1990) 3400–3407.
- [34] J. V. Joossens, J. Geboers, *Nutr. Cancer* 2 (1981) 250–261.
- [35] C. Furihata, Y. Sato, M. Hosaka, T. Matsushima, F. Furukawa, M. Takahashi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 121 (1984) 1027–1032.
- [36] A. J. Tuyns, *Nutr. Cancer* 11 (1988) 229–232.
- [37] J.-B. Lu, Y.-M. Qin, *Int. J. Epidemiol.* 16 (1987) 171–176.
- [38] C. Furihata, K. Sudo, T. Matsushima, *Carcinogenesis (London)* 10 (1990) 2135–2137.
- [39] D. Coggon, D. J. P. Barker, R. B. Cole, M. Nelson, *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 81 (1989) 1178–1182.
- [40] G. Charnley, S. R. Tannenbaum, *Cancer Res.* 45 (1985) 5608–5616.
- [41] T. Karube, H. Katayama, K. Takemoto, S. Watanabe, *Jpn. J. Cancer Res.* 80 (1989) 698–701.
- [42] B. J. Rathbone, R. V. Heatley (Hrsg.): *Campylobacter pylori and gastrointestinal disease*, Blackwell, Oxford 1989.
- [43] M. J. Blaser (Hrsg.): *Campylobacter pylori in gastritis and peptic ulcer disease*, Igaku/Shoin, New York 1989.
- [44] R. Peto, H. zur Hausen (Hrsg.): *Banbury Rep. 21, Viral Etiology of Cervical Cancer*, Cold Spring Harbor Lab., New York 1986.

- [45] J. Petruska, J. P. Marsh, E. Kagan, B. T. Mossman, *Am. Rev. Respir. Dis.* 137 (1988) 403.
- [46] H. L. Newmark, M. Lipkin, N. Maheshwari, *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 82 (1990) 491–496.
- [47] H. B. Demopoulos, D. D. Pietronigro, E. S. Flamm, M. L. Seligman, *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 3 (1980) 273–303.
- [48] A. Templeton, *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 3 (1980) 387–397.
- [49] J. G. Lewis, D. O. Adams, *Environ. Health Perspect.* 76 (1987) 19–27.
- [50] L. S. Gold, L. Bernstein, R. Magaw, T. H. Slone, *Environ. Health Perspect.* 81 (1989) 211–219.
- [51] L. S. Gold, C. B. Sawyer, R. Magaw, G. M. Backman, M. de Veciana, R. Levinson, N. K. Hooper, W. R. Havender, L. Bernstein, R. Peto, M. C. Pike, B. N. Ames, *Environ. Health Perspect.* 58 (1984) 9–319.
- [52] L. S. Gold, M. de Veciana, G. M. Backman, R. Magaw, P. Lopipero, M. Smith, M. Blumenthal, R. Levinson, J. Gerson, L. Bernstein, B. N. Ames, *Environ. Health Perspect.* 67 (1986) 161–200.
- [53] L. S. Gold, T. H. Slone, G. M. Backman, R. Magaw, M. Da Costa, P. Lopipero, M. Blumenthal, B. N. Ames, *Environ. Health Perspect.* 74 (1987) 237–329.
- [54] L. S. Gold, T. H. Slone, G. M. Backman, S. Eisenberg, M. Da Costa, M. Wong, N. B. Manley, L. Rohrbach, B. N. Ames, *Environ. Health Perspect.* 84 (1990) 215–285.
- [55] L. S. Gold, T. H. Slone, L. Bernstein, *Environ. Health Perspect.* 79 (1989) 259–272.
- [56] D. G. Hoel, J. K. Haseman, M. D. Hogan, J. Huff, E. E. McConnell, *Carcinogenesis (London)* 9 (1988) 2045–2052.
- [57] D. G. Hoel, C. J. Portier, unveröffentlicht.
- [58] J. A. Swenberg, F. C. Richardson, J. A. Boucheron, F. H. Deal, S. A. Belinsky, M. Charbonneau, B. G. Short, *Environ. Health Perspect.* 76 (1987) 57–63.
- [59] R. Peto, R. Gray, P. Brantom, P. Grasso, *Cancer Res.* (1990), im Druck.
- [60] R. Peto, R. Gray, P. Brantom, P. Grasso, *Cancer Res.* (1990), im Druck.
- [61] R. Gray, R. Peto, P. Brantom, P. Grasso, *Cancer Res.* (1990), im Druck.
- [62] B. N. Ames, M. Profet, L. S. Gold, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 (1990) 7777–7781.
- [63] D. H. Janzen, *Annu. Mo. Bot. Gard.* 64 (1977) 706–736.
- [64] R. C. Beier in G. W. Ware (Hrsg.): *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, Springer, New York 1990, S. 47–137.
- [65] G. A. Rosenthal, D. H. Janzen (Hrsg.): *Herbivores: Their Interaction With Secondary Plant Metabolites*, Academic Press, New York 1979.
- [66] M. B. Green, P. A. Hedin (Hrsg.): *Natural Resistance of Plants to Pests: Roles of Allelochemicals (ACS Symp. Ser. 296)* (1986).
- [67] H. D. VanEtten, D. E. Matthews, P. S. Matthews, *Annu. Rev. Phytopathol.* 27 (1989) 143–165.
- [68] D. H. Watson (Hrsg.): *Natural Toxicants in Food*, VCH, Weinheim 1987.
- [69] H. Maarse, C. A. Visscher (Hrsg.): *Volatile Compounds in Foods, Vol. I, II, III*, TNO-CIVO Food Anal. Inst., Zeist, Niederlande 1989.
- [70] J. Stoffberg, F. Grundschober, *Perfum. Flavor.* 12 (1987) 27.
- [71] B. N. Ames, *Science (Washington D.C.)* 221 (1983) 1256–1264.
- [72] National Research Council: *Diet and Health, Implications for Reducing Chronic Disease Risk*, NAS, Washington D.C., USA 1989.
- [73] National Research Council: *Diet, Nutrition, and Cancer*, NAS, Washington D.C., USA 1982.
- [74] J. L. Schardein, B. A. Schwetz, M. F. Kenal, *Environ. Health Perspect.* 61 (1985) 55.
- [75] M. Ishidate, Jr., M. C. Harnois, T. Sofuni, *Mutat. Res.* 195 (1988) 151–213.
- [76] A. Kasamaki, T. Yasuhara, S. Urasawa, *J. Toxicol. Sci.* 12 (1987) 383–396.
- [77] D. B. McGregor, A. Brown, P. Cattanch, I. Edwards, D. McBride, C. Riach, W. J. Casparly, *Environ. Mol. Mutagen.* 12 (1988) 85–154.
- [78] K. Randerath, E. Randerath, H. P. Agrawal, R. C. Gupta, M. E. Schurdak, V. Reddy, *Environ. Health Perspect.* 62 (1985) 57–65.
- [79] J. D. Tucker, R. T. Taylor, M. L. Christensen, C. L. Strout, M. L. Hanna, *Mutagenesis* 4 (1989) 343–348.
- [80] R. J. Clarke, R. Macrae (Hrsg.): *Coffee, Vol. 1–3*, Elsevier, New York 1988.
- [81] C. Furihata, T. Matsushima, *Annu. Rev. Nutr.* 6 (1986) 67–94.
- [82] T. Sugimura, *Mutat. Res.* 205 (1988) 33–39.
- [83] S. Takayama, Y. Nakatsuru, S. Sato, *Gann.* 78 (1987) 1068–1072.
- [84] B. Beije, L. Möller, *Mutat. Res.* 196 (1988) 177–209.
- [85] *Dietary Mutagens (Environ. Health Perspect.* 67 (1986), Sonderheft).
- [86] T. Sugimura, S. Sato, H. Ohgaki, S. Takayama, M. Nagao, K. Wakabayashi in I. Knudsen (Hrsg.): *Genetic Toxicology of the Diet*, Liss., New York 1986, S. 85–107.
- [87] T. Sugimura, *Science (Washington D.C.)* 233 (1986) 312–318.
- [88] H. Ohgaki, H. Hasegawa, T. Kato, C. Negishi, S. Sato, T. Sugimura, *Cancer Lett.* 26 (1985) 239.
- [89] T. Kinouchi, H. Tsutsui, Y. Ohnishi, *Mutat. Res.* 171 (1986) 105.
- [90] E. L. Gunderson, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 71 (1988) 1200–1209.
- [91] H. N. Nigg, R. C. Beier, O. Carter, C. Chaisson, C. Franklin, L. Lavy, R. Lewis, P. Lombardo, J. F. McCarthy, K. Maddy, M. Moses, D. Norris, C. Peck, K. Skinner, R. G. Tardiff in S. Baker, C. Wilkinson (Hrsg.): *Pesticides: Health Effects*, Princeton Univ. Press, Princeton, NJ, USA 1990.
- [92] J. Treon, F. Dutra, F. Cleveland, *AMA Arch. Ind. Health* 8 (1953) 170–184.
- [93] B. N. Ames, L. S. Gold, *Science (Washington D.C.)* 244 (1989) 243–244.
- [94] S. W. Lagakos, B. J. Wessen, M. Zelen, *J. Am. Stat. Assoc.* 81 (1986) 583.
- [95] B. MacMahon, *J. Am. Stat. Assoc.* 81 (1986) 597.
- [96] R. L. Prentice, *J. Am. Stat. Assoc.* 81 (1986) 600.
- [97] S. H. Swan, J. M. Robbins, *J. Am. Stat. Assoc.* 81 (1986) 604.
- [98] A. S. Whittemore, *J. Am. Stat. Assoc.* 81 (1986) 609.
- [99] S. W. Lagakos, B. J. Wessen, M. Zelen, *J. Am. Stat. Assoc.* 81 (1986) 611.
- [100] A. H. Smith, C. Hopenhayn-Rich, M. Bates, H. Goeden, I. Hertz, H. Allen, R. Wook, M. Kosnett, M. Smith, unveröffentlicht.
- [101] J. C. Knutson, A. Poland, *Cell* 30 (1982) 225–234.
- [102] A. Rannug, U. Rannug, H. S. Rosenkranz, L. Winqvist, R. Westerholm, E. Agurell, A.-K. Grafstrom, *J. Biol. Chem.* 262 (1987) 15422–15427.
- [103] B. N. Ames, M. Profet, L. S. Gold, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 (1990), im Druck.
- [104] C. A. Bradfield, L. F. Bjeldanes, *J. Agric. Food Chem.* 35 (1987) 46–49.
- [105] C. A. Bradfield, L. F. Bjeldanes, *J. Toxicol. Environ. Health* 21 (1987) 311–323.
- [106] J. J. Michnovicz, H. L. Bradlow, *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 82 (1990) 947–949.
- [107] R. H. Dashwood, D. N. Arbogast, A. T. Fong, J. D. Hendricks, G. S. Bailey, *Carcinogenesis (London)* 9 (1988) 427–432.
- [108] G. S. Bailey, J. D. Hendricks, D. W. Shelton, J. E. Nixon, N. E. Pawlowski, *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 78 (1987) 931–934.
- [109] D. F. Birt, J. C. Pelling, P. M. Pour, M. G. Tibbels, L. Schweickert, E. Bresnick, *Carcinogenesis (London)* 8 (1987) 913–917.
- [110] *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Overall Evaluations of Carcinogenicity, An Updating of IARC Monogr. Vol. 1–44, Suppl. 7*, IARC, Lyon, France 1988.
- [111] W. B. Jakoby (Hrsg.): *Enzymatic Basis of Detoxification, Vol. I, II*, Academic Press, New York 1980.
- [112] G. Storz, L. A. Tartaglia, B. N. Ames, *Science (Washington D.C.)* 248 (1990) 189–194.
- [113] B. Mannervik, U. H. Danielson, *CRC Crit. Rev. Biochem.* 23 (1988) 283–337.
- [114] S. Wolff, V. Afzal, J. K. Wiencke, G. Olivieri, A. Michaeli, *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 53 (1988) 39–48.
- [115] R. S. Yalow in M. E. Burns (Hrsg.): *Low-Level Radioactive Waste Regulation: Science, Politics, and Fear*, Lewis, Chelsea 1988, S. 239–259.
- [116] S. Wolff, G. Olivieri, V. Afzal in A. T. Natarajan, G. Obe (Hrsg.): *Chromosomal Aberrations: Basic and Applied Aspects*, Springer, New York 1989.
- [117] L. Cai, S. Lui, *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* (1989), im Druck.
- [118] S. Wolff, J. K. Wiencke, V. Afzal, J. Youngblom, F. Cortés, K. F. Baverstock, J. W. Stather (Hrsg.): *Low Dose Radiation: Biological Bases of Risk Assessment*, Taylor & Francis, London 1989.
- [119] W. D. Klohs, R. W. Steinkampf, *Cancer Res.* 48 (1988) 3025–3030.
- [120] I. Hirano (Hrsg.): *Naturally Occurring Carcinogens of Plant Origin: Toxicology, Pathology and Biochemistry, Bioactive Molecules, Vol. 2*, Elsevier, Amsterdam 1987.
- [121] T. Hirayama, Y. Ito, *Prev. Med.* 10 (1981) 614–622.
- [122] E. Hecker, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 99 (1981) 103–124.
- [123] G. R. Fenwick, R. K. Heaney, W. J. Mullin, *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 18 (1983) 123–201.
- [124] R. McDaniel, A. E. M. McLean, A. B. Hanley, G. R. Fenwick, *Food Chem. Toxicol.* 26 (1988) 59–70.
- [125] R. C. Beier, J. O. Norman in W. C. Keller, V. R. Beasley, J. F. Robens (Hrsg.): *Public Health Significance of Natural Food Toxicants in Animal Feeds, Veterinary and Human Toxicology*, im Druck.
- [126] W. W. Kilgore, D. G. Crosby, A. L. Craigmill, N. K. Poppen, *Calif. Agric.* 35 (1981) 6.
- [127] D. G. Crosby, *Chem. Eng. News* 61 (1983) Nr. 15, S. 37.
- [128] C. D. Warren, *Chem. Eng. News* 61 (1983) Nr. 24, S. 88.
- [129] L. W. Wattenberg, *Proc. Nutr. Soc.*, im Druck.
- [130] Y. Kuroda, D. M. Shankel, M. D. Waters (Hrsg.): *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms II*, Plenum, New York 1990.
- [131] J. A. Matthew, M. R. A. Morgan, R. McNeerney, H. W.-S. Chan, D. T. Coxon, *Food Chem. Toxicol.* 21 (1983) 637–640.
- [132] M. H. Harvey, B. A. Morris, M. McMillan, V. Marks, *Hum. Toxicol.* 4 (1985) 503–512.
- [133] W. D. B. Claringbold, J. D. Few, J. H. Renwick, *Xenobiotica* 12 (1982) 293–302.
- [134] T. H. Jukes, *Naturwissenschaften* 61 (1974) 6–16.
- [135] T. A. Miller, V. L. Salgado in J. P. Leahey (Hrsg.): *The Pyrethroid Insecticides*, Taylor & Francis, London 1985, S. 43–97.
- [136] H. Sies, *Nature (London)* 332 (1988) 495.
- [137] G. D. Lathrop, S. G. Machado, P. G. Karrison, W. D. Grubbs, W. F. Thomas, W. H. Wolfe, J. E. Michalek, J. C. Miner, M. R. Peterson, R. W. Ogerskok: *Air Force Health Study: Epidemiologic Investigation of Health Effects in Air Force Personnel Following Exposure to Herbicides. First Follow-Up Examination Results*, U.S. Air Force, Brooks Air Force Base, TX, USA 1987.

- [138] M. Gough: *Dioxin, Agent Orange: The Facts*, Plenum, New York 1986.
- [139] D. F. Austin, V. Nelson, B. Swain, L. Johnson, S. Lum, P. Flessel: *Epidemiological Study of the Incidence of Cancer as Related to Industrial Emissions in Contra Costa County, CA*, NTIS Publ. Nr. PB84-199785, Washington, D.C., USA 1984.
- [140] A. H. Smith, K. Waller: *Air Pollution and Cancer Incidence in Contra Costa County: Review and Recommendations*, Contra Costa County Dep. Health Serv., CA, USA 1985.
- [141] Epidemiological Studies and Services Section: *Pregnancy Outcome in Santa Clara County, 1980–1985*, Calif. Dep. Health Serv., Berkeley, CA, USA 1988.
- [142] *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Overall Evaluations of Carcinogenicity. An Updating of IARC Monogr., Vol. 1–42, Suppl. 7*, IARC, Lyon, Frankreich 1987.
- [143] M. R. Berenbaum, A. R. Zangerl, J. K. Nitao, *Phytochemistry* 23 (1984) 1809–1810.
- [144] S. J. Jadhav, R. P. Sharma, D. K. Salunkhe, *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 9 (1981) 21–104.
- [145] P. E. Schmiediche, J. G. Hawkes, C. M. Ochoa, *Euphytica* 29 (1980) 685–704.
- [146] R. F. Mithen, B. G. Lewis, R. K. Heaney, G. R. Fenwick, *Phytochemistry* 26 (1987) 1969–1973.
- [147] B. Lucas, A. Sotelo, *Nutr. Rep. Int.* 29 (1984) 711–719.
- [148] S. F. Berkley, A. W. Hightower, R. C. Beier, D. W. Fleming, C. D. Brokopp, G. W. Ivie, C. V. Broome, *Ann. Intern. Med.* 105 (1986) 351–355.
- [149] P. J. Seligman, C. G. T. Mathias, M. A. O'Malley, R. C. Beier, L. J. Fehrs, W. S. Serrill, W. E. Halperin, *Arch. Dermatol.* 123 (1987) 1478–1482.
- [150] R. Cooke, J. Cock, *New Sci.* 122 (1989) Nr. 1669, S. 63–68.
- [151] K. S. Jayaraman, *Nature (London)* 339 (1989) 495.
- [152] National Research Council Board on Agriculture: *Regulating Pesticides in Food*, NAS, Washington, D.C., USA 1987.
- [153] R. J. Prokopy: *Fruit Notes* 53, Univ. Mass. Coop. Ext., Amherst 1988, S. 7.
- [154] C. F. Jelinek, A. E. Pohland, G. E. Wood, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 72 (1989) 225.
- [155] D. M. Wilson in J. V. Rodricks (Hrsg.): *Mycotoxins and Other Fungal Related Food Problems*, ACS, Washington, D.C., USA 1976, S. 90–109.
- [156] G. M. Ware, C. W. Thorpe, A. E. Pohland, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 57 (1974) 1111.
- [157] J. L. Wheeler, M. A. Harrison, P. E. Koehler, *J. Food Sci.* 52 (1987) 479.
- [158] *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Some Naturally Occurring and Synthetic Food Components, Furocoumarins and Ultraviolet Radiation, Vol. 40*, IARC, Lyon, Frankreich 1986, S. 83–98.
- [159] A. S. Blinder: *Hard Heads, Soft Hearts*, Addison-Wesley, Reading, MA, USA 1987.
- [160] H. F. Stich, M. P. Rosin, C. H. Wu, W. D. Powrie, *Mutat. Res.* 90 (1981) 201–212.
- [161] R. R. Ariza, G. Dorado, M. Barbancho, C. Pueyo, *Mutat. Res.* 201 (1988) 89–96.
- [162] V. A. Fung, T. P. Cameron, T. J. Hughes, P. E. Kirby, V. C. Dunkel, *Mutat. Res.* 204 (1988) 219–228.
- [163] A. F. Hanham, B. P. Dunn, H. F. Stich, *Mutat. Res.* 116 (1983) 333–339.
- [164] *Carcinogenesis Bioassay of Allyl Isothiocyanate (CAS No. 57-06-7) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Gavage Study)*, Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser. 234, NIH Publ. Nr. 83-1790, Research Triangle Park, N.C., USA 1982.
- [165] J. E. Huff, S. L. Eustis, J. K. Haseman, *Cancer Metastasis Rev.* 8 (1989) 1–21.
- [166] M. A. Morse, C.-X. Wang, S. G. Amin, S. S. Hecht, F.-L. Chung, *Carcinogenesis (London)* 9 (1988) 1891–1895.
- [167] *Draft Technical Report: Toxicology and Carcinogenesis Studies of d-Carvone in B6C3F₁ Mice and Toxicology Studies in F344/N Rats*, Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser. 381, NIH Publ. Nr. 90-2836, Research Triangle Park, N.C., USA 1989.
- [168] K. Wakabayashi, M. Suzuki, T. Sugimura, M. Nagao, *Proc. 48th Annu. Meet. Jpn. Cancer Assn.* (Nagoya, Oktober 1989), Abstr. Nr. 284.
- [169] N. Ito, M. Hirose, *Gann* 78 (1987) 1011–1026.
- [170] M. Hirose, S. Fukushima, T. Shirai, R. Hasegawa, T. Kato, H. Tanaka, E. Asakawa, N. Ito, *Gann* 81 (1990) 207–212.
- [171] C. H. VonEtten, H. L. Tookey in G. A. Rosenthal, D. H. Janzen (Hrsg.): *Herbivores: Their Interaction with Secondary Plant Metabolites*, Academic Press, New York 1979, S. 471–500.
- [172] K. Nishie, M. E. Daxenbichler, *Food Cosmet. Toxicol.* 18 (1980) 159–172.
- [173] K. Nishie, M. E. Daxenbichler, *Food Chem. Toxicol.* 20 (1982) 279–280.
- [174] I. M. Villasenor, C. Y. Lim-Sylianco, F. Dayrit, *Mutat. Res.* 224 (1989) 209–212.