

**Eine kleine Dosis Cancerogenese und
Genotoxikologie
oder
*Eine Einführung in die Krebs- und
Genotoxikologie***

Ein Buchkapitel aus
Eine kleine Dosis Toxikologie – Cancerogenese und Genotoxikologie
von
Steven G. Gilbert, PhD, DABT
Institute of Neurotoxicology & Neurological Disorders (INND)
Seattle, WA 98115

E-mail: sgilbert@innd.org

Supporting web sites
web: www.asmalldoseof.org - "A Small Dose of Toxicology"
web: www.toxipedia.org - Connecting Science and People

Was ist Krebs?

Krebs ist eine unerwünschte, potenziell lebensbedrohliche Diagnose, die ein Drittel von uns erfahren. Die älteste Beschreibung von Krebs stammt aus dem 16. Jahrhundert v. Chr. Der so genannte Edwin Smith Papyrus beschreibt acht Fälle, die auf Brustkrebs hindeuten. Die Tumoren der Brust wurden durch Ausbrennen mittels eines „Feuerquirls“ behandelt. Es gab zu dieser Zeit offenbar den Wunsch und die Notwendigkeit, diese bedrohliche Krankheit zu behandeln, aber die Schlussfolgerung lautet: „Es gibt keine Behandlung.“ Erst in den letzten 100 Jahren wurden ausgefeilte Mittel entwickelt, um Krebs zu behandeln.

Heute wissen wir viel mehr über die Ursachen und Behandlungen von Krebs. Technisch betrachtet ist Krebs das unkontrollierte Wachstum von Zellen, die eine beschädigte DNA-Expression aufweisen. Die Krebszellen teilen sich wiederholt und ersetzen das normale Gewebe. Der Krebs oder das Neoplasma kann sowohl gutartig als auch bösartig sein. Der gutartige Krebs bleibt auf das Gewebe beschränkt, während der bösartige Krebs sich auf andere Organe ausbreitet. Diese sekundären Wucherungen oder Metastasen führen zu ernsthaften Schwierigkeiten in der Behandlung von Krebs. Ein Tumor ist jede raumfüllende Zellhäufung, die nicht notwendigerweise aus Krebszellen bestehen muss.

Gutartige Wucherungen oder Tumoren werden in der Regel durch Hinzufügen der Endung „-om“ kenntlich gemacht. So ist ein Adenom ein gutartiges Wachstum der Nebennierenrinde, eine Hormon produzierende Zellgruppe, die der Niere aufliegt. Bei bösartigen Tumoren werden „Sarkom“ oder „Karzinom“ angefügt. Ein bösartiger Nebennierenrinde-Tumor bezeichnet man folglich als Adenokarzinom und bösartiger Knochenkrebs als Osteosarkom.

Die Toxikologie lehrt uns über Krebs auf zwei Arten. Erstens gibt die toxikologische Forschung Einblicke in die Ursachen von Krebs und die Wahrscheinlichkeit der Krebsentstehung. Zweitens haben viele Krebsbehandlungen ernsthafte toxikologischen Nebenwirkungen. In der Krebsbehandlung ist es nötig, die Krebszellen töten ohne die normalen Zellen des Körpers zu schädigen.

Ursprünglich wurden Erkenntnisse über Krebs ausschließlich an Menschen gewonnen, als ultimative Versuchskaninchen. Der erste Berufsverband im Zusammenhang mit Krebs entstand 1700 durch die Beobachtung, dass Nonnen eine erhöhte Inzidenz für Brustkrebs hatten. 1775 beobachtete der englische Arzt und Chirurg Percivall Pott, dass eine erhöhte Rußexposition die hohe Inzidenz von Hodensackkrebs bei Schornsteinfeger erklären könnte. Dies war ein erster Hinweis, dass eine Substanzexposition – in diesem Fall eine komplexe Mischung – Krebs verursachen kann. Diese neue Erkenntnis führte nicht direkt zu besseren Arbeitsbedingungen für Schornsteinfeger. 100 Jahre später wurde beobachtet, dass Hodensackkrebs bis auf England in Europa sehr selten auftrat, möglicherweise durch die besseren Hygienebedingungen. Wir haben noch nicht die

Krebsfolgen einer Rauch- und Teerbelastung erwähnt, wie langfristiger Konsum von Tabakerzeugnissen deutlich zeigt.

Die industrielle Revolution des späten 19. und frühen 20. Jahrhunderts bestätigt klar, dass eine berufsbedingte Chemikalienexposition Krebs verursachen kann. Der erste Hinweis kam durch die Zunahme des Haut- und Blasenkrebses, der mit Schneideöle und Farbstoffe assoziiert ist. 1895 konnte eine Verbindung von Blasenkrebs bei Arbeiter in der Anilinfarbenindustrie hergestellt werden. In weiterführenden Studien konnte festgestellt werden, dass spezifische Substanzen für Krebs verantwortlich sein können. 1915 berichteten japanische Forscher, dass sie Hauttumoren durch mehrmaliges Auftragen einer Kohle-Teer-Lösung auf die Haut von Kaninchen auslösen konnten. Nachdem diese frühen Studien mit Mäusen wiederholt wurden, läutete dies die Betrachtung chemischer Ursachen bei der Krebsentstehung ein. Diese ersten Tierstudien bildeten den Anfang für die systematische Untersuchung schädlicher Auswirkungen von Chemikalien und bildeten die Grundlage für die toxikologische Wissenschaft.

Aber chemische Substanzen sind nicht die einzige Krebsursache. Während dieser fruchtbaren Zeit entdeckten Forscher wie Marie Curie (1867-1934) die Radioaktivität und 1895 Wilhelm Conrad Röntgen die nach ihm benannten Röntgenstrahlen. Marie Curie wurde schließlich der Nobelpreis sowohl für Physik als auch für Chemie verliehen, und sie war somit die einzige Person, die so geehrt wurde. Eine ihrer Entdeckung war Radium Jahr 1898. Das grünliche Leuchten des Radiums faszinierte die Menschen und viele dachten, es wäre ein Heilmittel für viele Krankheit, darunter auch Krebs. Die Kanzerogenität des Radiums wurde auf tragische Weise deutlich, als junge Frauen bei der Bemalung von Zifferblättern mit Radium Knochenkrebs entwickelten (weitere Einzelheiten siehe in dem Kapitel über Strahlung). Der Einsatz von Atomwaffen durch das US-Militär und die anschließenden Entwicklung der Verteidigungs- und Atomindustrie, machte uns die Konsequenzen der radioaktiven Strahlung bewusst. Die natürlich vorkommende Strahlung zusammen mit medizinischen und industriellen Strahlungsbelastungen ist für einige Krebsarten verantwortlich.

Tab. 19.1 Ausgewählte geschichtliche Daten zu Krebs

Jahr	Krebstyp	Ursache
1775	Hodensackkrebs	Ruß
1822	Hautkrebs	Arsen
1879	Lungenkrebs	Uranbergbau
1895	Blasenkrebs	Anilinfarben
1902	Hautkrebs	Röntgenstrahlung
1908	Leukämie	Filtrierbare Substanzen
1914	Experimentelle Auslösung von Hautkrebs (Kaninchen)	Steinkohlenteer
1928	Experimentelle Auslösung von Hautkrebs	UV-Licht

Nachdem die Beobachtungsgabe zunahm, verbesserte sich auch das Verständnis der Krebsentstehung. Epidemiologische Studien am Menschen zeigten, dass anorganische Metalle, wie Arsen und Mittel, Krebs verursachen können. Dies wurde anschließend in Tierstudien bestätigt. Verschiedene Hormone wurden mit organspezifischem Krebs in Verbindung gebracht, wie beispielsweise Brustkrebs. Ernährung und Diät scheinen auch mit der Krebsentstehung in Zusammenhang zu stehen, besonders hohe Kalorienzufuhr. Getreideverunreinigungen durch Aflatoxin B₁ sind dafür bekannt, Leberkrebs zu verursachen. Substanzmischungen oder Expositionen zu mehreren Substanzen können das Auftreten von Krebs erhöhen. So erhöht zum Beispiel eine Rauch- oder Asbest-Exposition die Wahrscheinlichkeit von Lungenkrebs. Und schließlich entdeckten wir, dass unser Erbgut die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung bestimmter Krebsarten mitverantwortlich ist. So ist z.B. das Auftreten von Brustkrebs mit spezifischen Genen verbunden.

Unsere Zellen und Organe entwickelten sich im Kampf gegen Krebs. Spezifische DNA-Reparaturmechanismen sind in der Lage beschädigte DNA zu korrigieren. Unser Immunsystem ist damit beschäftigt, Krebszellen zu isolieren und zu töten. Krebs scheint ein Teil des Lebens zu sein, auch im Alterungsprozess. Es steht jedoch fest, dass eine Verringerung der Exposition gegenüber bestimmten chemischen und physikalischen Stoffen die Wahrscheinlichkeit einer Krebsentwicklung verringern oder zumindest den Ausbruch verzögern kann.

Krebsursachen

Organische Substanzen (Alkohol, Teer, Farbstoffen, Lösungsmitteln....)

Anorganische Substanzen (Metalle – Arsen, Nickel ...)

Hormone

Ernährungsweisen (Ernährung, Fett, hohe Kalorien)

Tabakerzeugnisse

Chemische Gemische

Genetische Veränderungen

Fallstudien

Ruß

1775 beobachtet Percivall Pott eine erhöhte Inzidenz von Hodensacktumoren bei Schornsteinfeger und schlug vor, dass Ruß die Ursache sein könnte. Dies war das erste Mal, dass eine berufsbedingte Exposition mit Krebs verknüpft wurde. Leider wurde dieses Erkenntnis nicht in die Praxis und Prävention umgesetzt. In den späten 1890 Jahren war

der Hodensackkrebs (Skrotalkrebs) relativ selten auf dem europäischen Kontinent, aber in England immer noch erhöht. Es wurde vorgeschlagen, dass dies mit der schlechten Hygiene zusammenhing. Das Nichtentfernen des Rußes von der Haut führte zur chronischen Substanzexposition und zur Krebsentstehung. Dieses Beispiel ruft den fundamentalen Grundsatz der öffentlichen Gesundheit in Erinnerung, der lautet – waschen Sie Ihre Hände (oder andere Körperteile). Die wissenschaftliche Erkenntnis der krebserregenden Eigenschaften von Ruß nahm zu, als in einer japanischen Studie gezeigt wurde, dass sich Hauttumoren entwickelten bei der wiederholten Auftragung von Kohlenteer auf die Kaninchenhaut. 1930 konnte gezeigt werden, dass polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe isoliert aus Steinkohlenteer krebserregend sind. All dieser Beweise zum Trotz, setzen sich Millionen von Menschen weiterhin Ruß aus Tabak aus und leiden anschließend an Lungenkrebs.

Benzol

Benzol (C_6H_6) ist eine klare, farblos Flüssigkeit, die bei Raumtemperatur leicht verdampft. Es wird aus Erdöl gewonnen und häufig zur Herstellung anderer Produkte verwendet, wie Gummi, Nylon, Kunstfaser, Schmiermitteln, Klebstoffen, Reinigungsmitteln, Farbstoffen, Pharmazeutika und Schädlingsbekämpfungsmitteln um nur einige zu nennen. Weltweit wird Benzol im Tonnenmaßstab produziert und verwendet. Es steht damit unter den ersten 20 verwendeten Substanzen. In den USA kommt Benzol bis zu 20 % in Benzin vor, aber anderen Ländern kann es bis zu 5 % betragen. Es wird leicht bei Einatmen absorbiert. Eine akute Exposition kann im zentralen Nervensystem zu Schwindel, Müdigkeit und schließlich zur Bewusstlosigkeit führen. Leberenzyme wandeln Benzol zu toxischeren Verbindungen um, die vermutlich für die Krebs erregende Wirkung von Benzol verantwortlich sind. Es ist eine der wenigen Verbindungen, die als humankarzinogen eingestuft sind. Chronische Exposition von Benzol wirkt sich - durch Schädigung der Blutkörperchen - auf das Knochenmark aus, was zu Anämie und letztlich zu Leukämie führen kann. Als Benzol in großem Umfang als Lösungsmittel verwendet wurde, hatte dies eine hohe Belastung der Arbeiter zur Folge. Benzol kann bei Ausgasen von Klebstoffen, Kunststoffen und Tabakrauch vorkommen. Die Benzolbelastung bei Rauchern kann das 10-fache der von Nichtrauchern betragen. Aufgrund seines weit verbreiteten Einsatzes in der Industrie ist Benzol weitverbreitet in gefährlichen Altlasten und alten Industriestandorten. Die amerikanische Umweltbehörde EPA empfiehlt die Benzolkonzentration von 5 ppb (1 Teil pro 1 Milliarde oder 0,005 mg/l) im Trinkwasser nicht zu überschreiten. Die amerikanische Gesundheitsbehörde legt einen Wert von 1 ppm Benzol in der Luft fest, bei einem 8h-Arbeitstag von 0,5 ppm um eine Verringerung der Arbeitsplatzbelastung zu erreichen. Andere Behörden legten einen niedrigeren Wert von 0,1 ppm Benzol in der Luft fest.

Asbest

Das als humankarzinogen erkannte Asbest hat eine lange und bewegende Geschichte. Asbest stellt immer noch eine ernsthafte Gesundheitsgefährdung dar und ist weiterhin Gegenstand von Rechtsverfahren gegen Unternehmen, die dieses verwendet oder hergestellt haben. Asbest ist der allgemeine Namen für eine Gruppe sechs verschiedener, natürlich vorkommender faserförmigen Materialien, die in langen Fasern getrennt, gesponnen und gewebt werden können. Die Fasern sind hart, flexibel, beständig gegen Hitze und die meisten Lösungsmittel, sowie Säuren, so dass sie nützliche Ausgangsstoffe darstellen. Asbest ist seit dem zweiten Jahrhundert v. Chr. bekannt, aber das Wort Asbest findet sich bereits im ersten Jahrhundert n. Chr. bei Plinius dem Älteren. Die feuerbeständigen Eigenschaften des Asbestes wurden schon früh erkannt und trugen zu seiner Bezeichnung aus dem griechischen a-sbestos (un-auslöschlich) bei. Die Römer verwendeten Asbest, um Tücher und Lampendochte herzustellen, die bei der Einäscherung verwendet wurden und die Ritter verwendeten es, um ihre Rüstungen zu isolieren. Die Verwendung von Asbest erhöhte sich mit der industriellen Revolution, als die Notwendigkeit bestand, Dampfkessel - wie sie zum Beispiel in Lokomotiven benützt wurden - zu isolieren. Die erste Asbestmine wurde 1879 in Quebec, Kanada, in Betrieb genommen. Kanada ist weiterhin weltweit führend in der Produktion von Asbest, gefolgt von Russland, China, Brasilien und anderen Ländern. Zwar produziert in den USA Kalifornien eine kleine Menge Asbest, aber der Großteil wird aus Kanada importiert. Schwere Lungenkrankheiten, die auf das Einatmen von Asbest zurückgeführt werden konnten, wurden in den frühen 1900er Jahren in England beschrieben. Diese Krankheit wurde als Asbestose bekannt und in einer medizinischen Fachzeitschrift durch den Tod einen jungen Arbeitnehmer, der 1924 durch Asbest starb, dokumentiert. In den frühen 1930er Jahren wurden die Dosis abhängige Verletzung, die Zeitdauer der Einwirkung und die Latenzzeit der Auswirkungen in Europa und den USA beschrieben. Mitte der 1930er Jahre und später wurden Zusammenhänge mit Lungenkrebs dokumentiert. In den 1960er Jahren wurden die Folgen der Asbestexposition des Zweiten Weltkrieges für viele Arbeitnehmer deutlich. Mesotheliome, ein Krebs der Lungenauskleidung, wurde fast ausschließlich bei Asbest ausgesetzten Personen gefunden. In den USA wurde Asbest in den frühen 1970 er Jahren gesetzlich geregelt, nachdem klar war, dass die Folgen einer Asbestexposition schnell mit den Expositionsgrenzen abnehmen. Weißer Asbest oder Chrysotil wurden in vielen Produkten verwendet und ist heute noch in älteren Häusern zu finden. Die gravierenden gesundheitlichen Auswirkungen des Asbestes führten zu regulatorischen und rechtlichen Schritten und in vielen Ländern sogar zu einem völligen Verbot der Anwendung von Asbest.

Radon

Radon ist ein weiteres Beispiel für eine sonderbare und toxische Verbindung, die viele von uns – hoffentlich nur in geringen Mengen – einatmen. Bei regelmäßig mit Radon exponierten Mengen ist das Risiko für Lungenkrebs erhöht und beim zusätzlichen

Rauchen ist die Häufigkeit von Lungenkrebs verdreifacht. Es wird geschätzt, dass eine Radonexposition zwischen 7 000 und 30 000 Todesfälle durch Lungenkrebs pro Jahr in den USA verursacht und sie stehen somit an zweiter Stelle nach dem Tabakrauchen. Radon-222 ist ein farb-geruchsloses radioaktives Gas, das aus dem Zerfall des weit in der Erdkruste vorkommenden Radium-226 stammt. Radon zerfällt mit einer Halbwertszeit von 3,8 Tagen zu festem Polonium. Dieser Abbau zu Polonium ist die eigentliche Ursache für die Krebsentstehung. Polonium ist im Lungengewebe und wenn es zerfällt, werden Alphateilchen freigesetzt, die die DNA der nächstliegenden Zelle schädigt und so zu Lungenkrebs führen kann. Lungenkrankheiten, die möglicherweise einen Bezug zu Radon haben, wurden erstmals um 1400 beschrieben und desweiteren 1879 als Lungenkrebs bei europäischen Bergleuten beobachtet. Radon wurde einige Jahre später, im Jahr 1900 von dem deutschen Chemiker Friedrich Ernst Dorn entdeckt. Vorschriften zur Exposition am Arbeitsplatz wurden in den 1950er Jahren erlassen und nachfolgende Studien an unter Tage arbeitenden Bergleute in Kanada, Tschechoslowakei, Frankreich, Australien, Schweden und den USA versetzten Forscher in die Lage, ausgetüftelte Modelle zur Krebsentstehung durch Radon zu entwickeln. Es ist schwierig, diese Ergebnisse der Radoneffekte auf den Wohnbereich zu übertragen. Die amerikanische Umweltbehörde legte daher einen Wert von vier Picocurie pro Liter (4 pCi/L) fest. Einige Bereiche in USA und Europa haben höhere Radonwerte, besonders aus dem Boden kann Radon in Häuser, Schulen oder öffentliche Gebäude gelangen. Für die USA wird geschätzt, dass in einem von 15 Häuser (6%) die Radonkonzentration erhöht ist. Zahlreiche öffentliche und private Organisationen informieren über die Radonreduzierung im Wohnbereich.

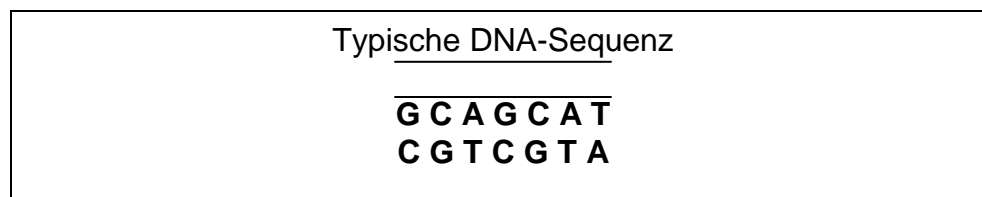
Biologie des Krebses und Genotoxikologie

Krebs ist: das Ergebnis einer schrecklich außer Kontrolle geratenen Zellmaschinerie. Im einfachsten Fall gibt es eine dauerhafte Veränderung der Zellen-DNA, die zu einer wiederholten Zellteilung führt, wobei diese Veränderung an die nächste Zelle weitergegeben wird. Für das Verständnis von Krebs ist es notwendig, die Zellveränderungen zu betrachten, welche eine normale Zelle in eine maligne, unkontrolliert teilende Zelle verwandelt. Diese Änderung tritt auf, wenn genetische Schäden oder eine Veränderung in der DNA der Zelle stattfinden.

Die genetische Toxikologie betrachtet Effekte nach chemischer und physikalischer Einwirkungen auf genetisches Material. Sie umfasst Untersuchungen von zu Krebs führenden DNA-Schäden auf lebenden Zellen, sowie Veränderungen der DNA, die von einer Generation auf die nächste vererbt werden. Die Bedeutung der genetischen Toxikologie wird ersichtlich, bei Krankheiten wie Phenylketonurie (Unfähigkeit, Phenylalanin zu verstoffwechselln), zystische Fibrose (Lungenerkrankung), Sichelzellanämie oder Tay-Sachs-Krankheit. Neuere Erkenntnisse der Molekularbiologie und der Genomik führen zu einem größeren Verständnis genetischer Ursachen von Krankheiten und weisen den Weg für die Behandlungen.

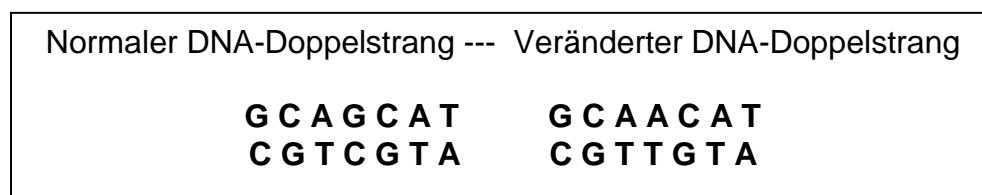
Die genetische Toxikologie – auch wenn sie noch damals nicht benannt wurde – hat ihren Ausgangspunkt 1927 als der amerikanische Genetiker Hermann J. Muller (1890-1967) zeigte, dass Röntgenstrahlen die Mutationsrate und Chromosomenveränderungen von Fruchtfliegen erhöhte. Muller und andere untersuchten, wie die natürlichen Genveränderungen mit den strukturellen Veränderungen in der Fruchtfliege zusammenhingen. Die sich schnell vermehrende und kurzlebige Fruchtfliege war ein ausgezeichnetes Studienobjekt, aber es dauerte sehr lange bis in den Genen spontane Änderungen auftraten. Damals wusste man noch nichts über DNA. Muller verwendete Röntgenstrahlen, um diese Änderungsrate in den Genen zu erhöhen, diese beschleunigte nicht nur seine Forschung, sondern er konnte auch die toxikologischen Eigenschaften dieser Röntgenstrahlen zeigen. Die Kenntnisse wurden vertieft, als klar wurde wie die Energie der Röntgenstrahlung die DNA-Schäden verursacht.

Die Abkürzung DNA steht für Desoxyribonukleinsäure, dem Code des Lebens. Die Schönheit der DNA liegt in ihrer Einfachheit, die zu der Komplexität des Lebens führt. Die Doppelhelix der DNA besteht aus den Komponenten Adenin (A), Guanin (G), Thymin (T) und Cytosin (C). Diese sind über große Strecken als AT und CG Paare gebunden und mit Zuckermolekülen versehen, um sie zusammenzuhalten. Weite Strecken dieser AT- und CG- Paare bilden die Gene, die beim „Ablesen“ Proteine produzieren und somit zum Erhalt der Zelle beitragen.



Nachdem Sequenzen aus G, C, A und T (durch RNA) gelesen wurden, werden sie in andere Moleküle umgewandelt, die schließlich zu Proteinen führen. Idealerweise ändert sich die DNA-Sequenz nicht, außer bei der Rekombination, die während der Reproduktion auftritt.

Jedoch ist die DNA in einen sehr dynamischen und anspruchsvollen Prozess der Zelle eingebunden, in dem Schäden auftreten können. DNA-Schäden treten regelmäßig im Rahmen des Zellprozesses auf, sowohl in dem normalen Zellablauf als auch bei Wechselwirkungen mit toxischen Substanzen. Glücklicherweise gibt es einen sehr robusten Reparaturmechanismus, der sehr schnell und exakt die DNA-Schäden repariert. Wenn aus irgendeinem Grund die DNA jedoch nicht richtig repariert wird, tritt eine Mutation auf. Diese Mutation betrifft Änderungen in den Bausteinen A, G, C oder T, die die DNA aufbauen.



Viele Mutationen haben keine Wirkung, andere haben geringfügige Auswirkungen und eine geringe Anzahl zeigt lebensbedrohende Effekte. Wenn eine Mutation an der falschen Stelle auftritt, beginnt die Zelle sich unkontrolliert zu teilen, wird maligne und verursacht Krebs. Findet eine Mutation in der Keimbahn statt, wird sie an Nachkommen weitergegeben. Muller verwendete Röntgenstrahlen, um Mutationen auszulösen, von denen einige die Keimbahnzellen trafen und somit an die nächste Generation weitergegeben wurden, die er dann untersuchen konnte.

Chemische Substanzen können die DNA schädigen und Mutationen induzieren. Substanzen, die Mutationen in der DNA induzieren werden Mutagene genannt und wenn diese Veränderungen zu Krebs führen, sind diese Substanzen karzinogen. Nicht alle Mutagene sind karzinogen und nicht alle Karzinogene sind mutagen, im Allgemeinen ist es aber am besten, Mutagene zu vermeiden. 1946 wurde gezeigt, dass Stickstoff-Lost (ein Derivat von Senfgas (welches zuerst vom Militär während des Ersten Weltkrieges (1917) verwendet wurde), Mutationen in Fruchtfliegen induzieren und das Tumorstadium in Mäusen reduzieren konnte. Als der Zusammenhang zwischen den Genmutationen und Krebs offensichtlich war, wurden in der genetischen Toxikologie Methoden entwickelt, um chemische und physikalische Einflüsse auf ihre mutagenen Eigenschaften zu testen. 1970 wurde dieser Test stark vereinfacht als Bruce Ames und andere einen Zell-basierten Test für genetische Mutationen entwickelten. Dieser Test wurde als Ames-Test bekannt. Ausgefeilte Änderungen dieses Tests sind inzwischen von vielen staatlichen Behörden vorgeschrieben, um Substanzen vor einem Einsatz auf Mutagenität zu testen. So ist es zum Beispiel unerwünscht, einen künstlichen Süßstoff zu haben, der auch nur in einer sehr geringen Rate zu Mutationen führt.

Oft ist es nicht die Ausgangsverbindung, die den Krebs verursacht, sondern ein Stoffwechselprodukt. Im Idealfall wird eine Fremdschubstanz im Stoffwechsel weniger toxisch, aber manchmal kann sie auch toxischer werden. Diese toxische Substanz kann dann mit zellulärer DNA oder Proteinen reagieren und zu bösartigen Zellen führen. Dieser Vorgang wird als Bioaktivierung bezeichnet. Es ist auch möglich, dass andere Substanzen die Bioaktivität fördern oder in Wechselwirkung treten, um die Entwicklung von Krebs zu beschleunigen. Dieses Wissen beeinflusst die Tests auf Substanzen, weil einige nicht mutagen sind, bis sie von Leberzellen metabolisiert werden. Viele Änderungen dieses Ames-Tests wurden entwickelt, die mit Leberzellen arbeiten, um den Lebermetabolismus zu simulieren und zu prüfen, ob eine Bioaktivierung zu Mutationen führt.

Bemühungen, die zugrunde liegende Biologie von Krebs zu verstehen, sind im Gange. Die Genomwissenschaften helfen zu erklären, warum manche Menschen anfälliger gegenüber Krebs sind als andere. Wir wissen inzwischen dass es viele Ursachen für Krebs gibt und dass wir die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Krebs senken können.

Was führt zu Krebs?

Die Ursachen sind vielfältig: viele sind bekannt, sehr wahrscheinlich mehrere unbekannt und nur wenige zufällige mit keiner spezifische Ursache. Wir sind ständig eine Vielzahl chemischer und physikalischer Beeinflussung ausgesetzt, die sowohl aus natürlichen Quellen als auch durch den Menschen verursacht sind und Krebs verursachen können. Da unser Wissen nicht vollständig ist, gibt es widersprüchliche Informationen über die Krebsursache was getan werden muss, um das Krebsrisiko zu verringern. Wir stehen erst am Anfang, die individuellen Einfluss des Erbgutes auf die Entstehung von Krebs und anderer genetisch basierter Krankheiten zu ergründen. In Zukunft werden wir mehr über die Umwelt und die Interaktion mit unserem Erbgut wissen, die zu Krebs führen kann (Tab. 19.2).

Tab. 19.2 Exposition gegenüber Krebs erregenden Stoffen

Ursache	Beispiel
Lebensgewohnheit	Tabakkonsum – Alkohol – Essgewohnheit
Umwelteinflüsse	Luft, Trinkwasser
Organische Chemikalien	Benzo(a)pyren (in coal tar), Benzol
Anorganische Chemikalien und Metalle	Arsen, Kadmium, Nickel
Fasern	Asbest
Strahlung	Sonne (UV), radioaktives Material
Medikamente	DES (Diethylstilbestrol)
Virus	Epstein-Barr Virus, AIDS, Papillomavirus
Genetik	Wachsende Wahrscheinlichkeit (Brustkrebs)

Lebensgewohnheiten sind Ursache für viele Krebsarten. Dies wird bei einem kurzen Blick auf die Korrelation zwischen Tabakkonsum und Lungenkrebs offensichtlich. Die altersbereinigt Inzidenz für Lungenkrebs bei Männern zeigt ein Höhepunkt in den späten 1980er Jahren und sinkt zusammen mit dem Rückgang des Rauchens ab. Aber bei Frauen wird das Maximum erst in den späten 1990 erreicht und beginnt erst jetzt abzufallen. Diese Daten belegen das verzögerte Einsetzen von Krebs und die Verbindung zum Tabakkonsum. Tabak ist wahrscheinlich verantwortlich für 25 bis zu 40% aller Todesfälle.

Die anderen Lebensgewohnheiten in Zusammenhang mit Krebs betreffen Ernährung und Alkoholkonsum. Alkohol erhöht die Inzidenz von Leberkrankheiten und Krebs. Die Ernährung hat eine Vielzahl Effekte zur Folge, einige gute und einige schlechte. Einige Wurstwaren haben höhere Konzentrationen an möglicherweise Krebs erzeugenden Substanzen. Andererseits kann eine vegetarische Ernährung möglicherweise die Inzidenz von Krebs reduzieren. Hohe Kalorienaufnahme und hoher Fettkonsum können das Auslösen von Krebs durch andere Substanzen fördern. Wie meistens der Fall führt auch hier eine größere Dosis zu stärkeren Reaktionen. In den meisten Fällen bewirkt eine höhere Dosis von Kalorien, Fett, Alkohol oder Tabak eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit von Krebs.

Von zahlreichen organische Arbeitsstoffe sind bekannt oder stehen im Verdacht, Krebs zu verursachen. In den 1930er Jahren wurde Benzo(a)pyren aus Steinkohlenteer isoliert und gezeigt, dass Hautkrebs verursacht wird. Weitere Untersuchungen brachten eine ganze Klasse von Krebs erzeugenden Verbindungen ans Tageslicht, die Krebs verursachen – die so genannten polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK). Die Zeit vor dem Zweiten Weltkrieg war die Zeit der chemischen Synthesen. So wurde bald entdeckt, dass Azofarbstoffe ebenfalls Krebs verursachen können. Natürlich vorkommende Verbindungen aus dem Mutterkornpilz (Aflatoxin) sind ein potentes Leberkarzinogen. Eine hohe Inzidenz des Leberkrebses trat auf als schlecht gelagertes Korn verwendet wurde und die Leute mit Lebererkrankungen, wie Hepatitis, vorbelastet waren. Menschen aus heißen und feuchten Gebieten in Afrika waren besonders gefährdet für Leberkrebs aus diesem Mutterkornpilz.

Anorganische Substanzen und Fasern sind ebenfalls Krebs erregend. Arsen stellt für den Menschen aufgrund der Trinkwasserbelastung hinsichtlich der Krebsentstehung eine besondere Belastung dar (vgl. Kapitel über Arsen). Cadmium, Chrom und Nickel sind alles Lungenkarzinogene. Die Eigenschaften des Asbestes macht es ideal für viele industrielle Anwendungen und für Isolationen im Heimbereich. Die außergewöhnlichen Eigenschaften des Asbestes machen ideal für viele industrielle Anwendungen und auch für die Isolationsstoffe im Heimbereich. Es wurde in Werften und in Bremsbelägen für Autos verwendet. Dieser weit verbreitete Einsatz führte zur Asbestexposition von tausenden Arbeitnehmern, die dann unter einer Reihe von Lungenkrankheiten – einschließlich Krebs – litten. Asbestexposition verursacht eine besondere Art des Lungenkrebses, das Mesotheliom. Mesotheliomen entstehen bei einer dauerhaften Reizung der Lunge durch Fasern, was zu einer Entzündung und zur Entartung der Zellen führen kann

Hormone regulieren viele wichtige Körperfunktionen und stehen auch im Zusammenhang mit Krebs in Verbindung. Ein erster Hinweis auf den Zusammenhang von Hormone bei Krebserkrankungen, war die Beobachtung, dass Nonnen eine höhere Inzidenz von Brustkrebs aufwiesen. Ursprünglich wurde dies darauf zurückgeführt, auf die Kinderlosigkeit der Nonnen, aber inzwischen wissen wir, dass dies möglicherweise auf zurückzuführen ist. Seit dieser Zeit gab es viele Studien über den Zusammenhang zwischen Geburtenkontrolle, der Geburt und in jüngerer Zeit Hormonersatz bei Krebs. Für Männer gibt es fortlaufende Studien über Hormone und Prostatakrebs. Obwohl es inzwischen unstrittig ist, dass Hormone und Krebs in Verbindung stehen können, ist die genaue Erklärung für diesen Zusammenhang bisher unklar.

Wir werden uns immer mehr bewusst, wie wichtig die Ernährung für die Krebsreduktion ist. Aus toxikologischer Perspektive ist es wichtig, die krebsfördernden Substanzen zu reduzieren. Wie das Nachlassen der physischen und geistigen Fähigkeiten, so ist auch Krebs altersabhängig und kann sogar als Folge dieses Alterungsprozesses aufgefasst werden. Wie auch immer, eine Exposition gegenüber krebsregenden Stoffen erhöht jedoch das Risiko oder die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Krebs.

Wer ist betroffen?

Wir sind alle anfällig für Krebs. Sonneneinstrahlung, die Hintergrundstrahlungen, natürliche und hergestellte Substanzen, sogar Sauerstoff, können unsere DNA schädigen und zu Krebs führen. Wir wissen, dass eine Exposition gegenüber bestimmten chemischen oder physikalischen Einwirkungen das Risiko für Krebs steigern kann. Es gibt viele Beispiele für Belastungen am Arbeitsplatz, die zu Krebs führen. Das Gas Radon in Kohle- und Uranminen kann Lungenkrebs verursachen. Asbest schädigte tausende Arbeitnehmer und führte zu Schadenersatzansprüchen gegenüber den Unternehmen. Natürlich würde auch das Nicht-Rauchen zur größten Verringerung der Krebserkrankungen und andere gesundheitlichen Auswirkungen des Tabakkonsums führen.

Die folgenden Abbildungen veranschaulichen die durch Krebs verursachte Todesrate von Frauen und Männern in den USA zwischen 1938 bis 1998. Die auffälligsten Veränderungen, sowohl für Männer als auch Frauen, betreffend die Lungenkrebstodesfälle, die auch die Veränderungen im Zigarettenrauchen widerspiegeln. Die Anstiege bei Lungenkrebs lassen sich mit der Verzögerung für die Entstehung des Lungenkrebs‘ nach Beginn des Rauchens erklären. Die Inzidenz für Lungenkrebs bei Männern ist – wie der Tabakkonsum – rückläufig, während bei den Frauen der Höchststand noch nicht erreicht ist.

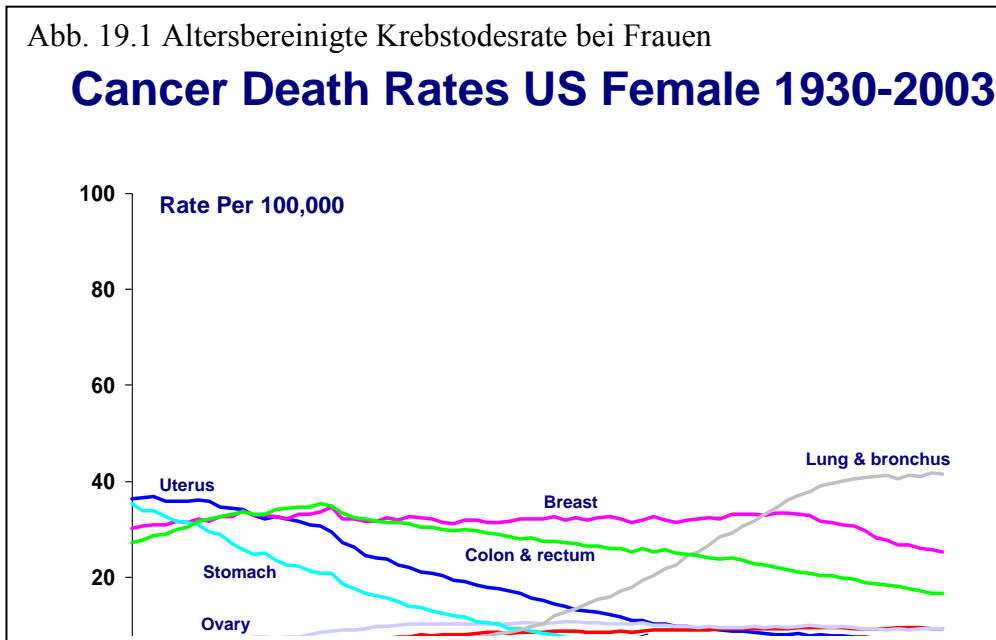
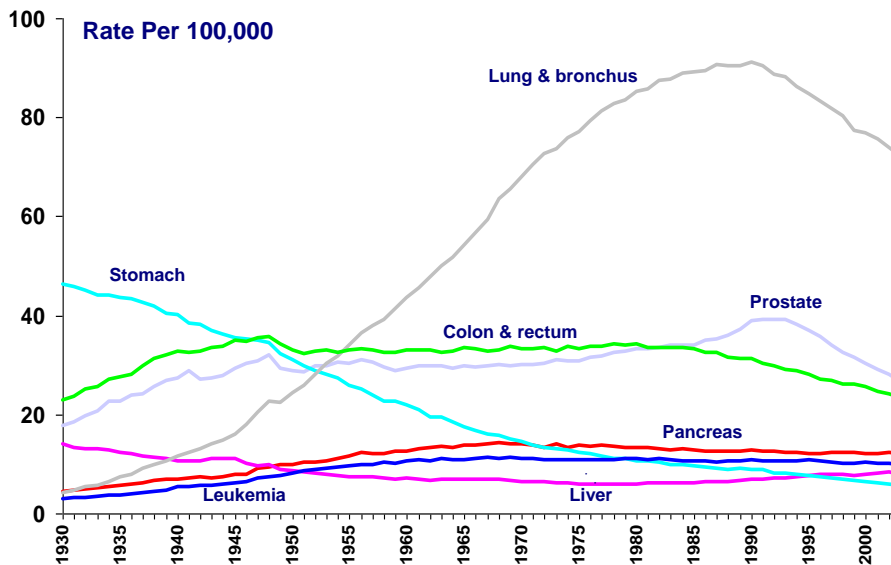


Abb. 19.2 Altersbereinigte Krebstodesrate bei Männer

Cancer Death Rates Male 1930-2003



*Age-adjusted to the 2000 US standard population.

Source: US Mortality Public Use Data Tapes 1960-2003, US Mortality Volumes 1930-1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2006.

Fortschritte in den Genomwissenschaften führen letztlich zur Erkenntnis über unsere Anfälligkeit gegenüber Krebs. Einige Krebsarten werden durch das Zusammenspiel von Genen und Umweltfaktoren ausgelöst. Dieses Wissen wird noch mehr zur Reduzierung und Kontrolle spezifischer Substanzexpositionen führen.

Gesetzliche Regelungen

Nationale und internationale Organisationen haben Systeme entwickelt, um Substanzen nach deren Wahrscheinlichkeit Krebs auszulösen, zu klassifizieren. Dies ist oft ein schwieriger Prozess, da die Informationen einer Substanz entweder unvollständig oder nicht eindeutig sein können. Daten aus humanepidemiologischen Studien werden bevorzugt ausgewertet erst im Anschluss daran tierexperimentelle Studien verwendet. Die internationale Behörde für Krebsforschung (IARC) entwickelte eine der umfassendsten Klassifizierungssysteme. Basierend auf die Auswirkungen bei Menschen und Tieren werden Substanzen von 1 bis 4 bewertet (Tab. 19.3). Andere Klassifikationsschemata werden von anderen Behörden ebenfalls verwendet.

Tab. 19.3 IARC Klassifikationsschema für Kanzerogenität beim Menschen

Gruppe	Hinweise	Beispiel
1. Substanz ist humankarzinogen	ungenügende Humandaten	Aflatoxin, Benzol, Arsen
2A. Substanz ist möglicherweise humankarzinogen	begrenzte Humandaten ausreichende Tierdaten	PCBs, Styroloxide
2B. Substanz ist möglicherweise humankarzinogen	Begrenzte oder unzureichende Humandaten ausreichende Tierdaten	Styreol, TCDD
3. Substanz ist nicht als humankarzinogen klassifiziert	Nicht genügend Human- oder Tierdaten	Diazepam
4. Substanz ist nicht humankarzinogen	Mangelhafte Human- und Tierdaten	

Die Behörden sind nicht immer gleicher Meinung über die Einstufung der Krebs erregenden Verbindungen und es gibt unterschiedliche Klassifizierungsmethoden, die bei unterschiedlichen Behörden eingesetzt werden. Protokolle für Tierstudien werden verwendet, um das Krebspotenzial einer Substanz zu ermitteln. Im Rahmen des Genehmigungsverfahrens für neue Verbindungen in der Lebensmittelversorgung verlangen die Behörden Tierversuche zur Ermittlung der Kanzerogenität. Wir wollen schließlich sicher sein, dass der neue Süßstoff kein Krebs verursacht.

Empfehlungen und Schlussfolgerungen

Der Kampf gegen Krebs ist lang und endlos. Obwohl Wissenschaftler große Fortschritte im Verständnis der Ursachen bei der Krebsentwicklung- und Behandlungen gemacht haben, bleibt immer ein Risiko für die Krebsentwicklung. Als Einzelne können wir versuchen, die Risiken einer Exposition gegenüber Krebs verdächtigen Substanzen zu vermeiden und Maßnahmen ergreifen, die Exposition zu senken. Aufgrund des Fehlens von Angaben der Inhaltsstoffe kann dies aber schwierig sein. Die Wahrscheinlichkeit an Krebs zu erkranken, hängt von der individuellen Ausstattung und der Dosis-Wirkungsbeziehung ab. Eine geringere Belastung bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit Krebs zu entwickeln geringer ist. Am wichtigsten ist aber, dass es eine bessere Kennzeichnungspflicht für Zutaten und einen leichteren Zugang zu Informationen über karzinogene Substanzen gibt.

Weitere Informationen und Nachweise

Cancer & Genetic Toxicology Repräsentationsmaterial und Nachweise sind im Internet verfügbar unter Toxipedia (<http://www.toxipedia.org> oder <http://toxipedia.org/wiki/display/toxipedia/Cancer>)

Europäische, asiatische und Internationale Behörden

- IARC - International Agency for Research on Cancer (IARC) - World Health Organization (WHO). Online: <<http://www.iarc.fr/>> (accessed: 07 July 2009). IARC's mission is to coordinate and conduct research on the causes of human cancer, the mechanisms of carcinogenesis, and to develop scientific strategies for cancer control.
- World Health Organization (WHO) - Cancer. Online: <http://www.who.int/health_topics/cancer/en/> (accessed: 07 July 2009). Site has information on international exposure to a wide range of compounds that cause cancer.
- Japan – National Cancer Center (English). Online: <<http://www.ncc.go.jp/index.html>> (accessed: 07 July 2009). Site has information on the treatment and cause of cancer for Japan (Japanese or English version available).
- Australia - SunSmart. Online: <<http://www.sunsmart.com.au/>> (accessed: 07 July 2009). An Australian site that focuses on skin cancer and its primary cause, the sun.
- Australia - Cancer Council Victoria. Online: <<http://www.cancervic.org.au/>> (accessed: 07 July 2009). “The Cancer Council Victoria is an independent, volunteer-based charity whose mission is to lead, coordinate, implement and evaluate action to minimize the human cost of cancer for all Victorians.”
- Asbestos Institute. Online: <<http://www.asbestos-institute.ca/>> (accessed: 07 July 2009). The Asbestos Institute is dedicated to promoting the safe use of asbestos in Canada and throughout the world. (French and English).
- CancerHelp UK. Online: < <http://www.cancerhelp.org.uk/>> (accessed: 07 July 2009). Provide a free information service about cancer and cancer care for people with cancer and their families.

Nordamerikanische Behörden

Generelle Informationen über Krebs

- US Food and Drug Administration (FDA). Office of Oncology Drug Products (OODP) Online: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm091745.htm>> (accessed: 07 July 2009).
Oncology Tools contains a variety of information related to cancer and approved cancer drug therapies.
- US Environmental Protection Agency (EPA). Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Online: <<http://www.epa.gov/ncea/cancer.htm>> (accessed: 07 July 2009).
EPA cancer risk assessment guidelines.
- US Environmental Protection Agency (EPA) - National Center for Environmental Assessment (NECA). Online: <<http://cfpub.epa.gov/ncea/>> (accessed: 07 July 2009).
Applying science to improve risk assessment and environmental decision making.
- US National Cancer Institute (NCI). Online: <<http://www.cancer.gov/>> (accessed: 07 July 2009).
The NCI, established under the National Cancer Act of 1937, is the Federal Government's principal agency for cancer research and training
- US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Online: <<http://www.cdc.gov/cancer/>> (accessed: 07 July 2009).
The CDC monitors cancer incidence and promotes cancer prevention and control.
- US National Cancer Institute - The Cancer Mortality Maps & Graph Web Site. Online: <<http://www3.cancer.gov/atlasplus/>> (accessed: 07 July 2009).
This site provides interactive maps, graphs (which are accessible to the blind and visually-impaired), text, tables and figures showing geographic patterns and time trends of cancer death rates for the time period 1950-1994 for more than 40 cancers.
- US Cancer Information Service (CSI). Online: <<http://cis.nci.nih.gov/>> (accessed: 07 July 2009).
A service of the US National Cancer Institute, CSI, is a “source for the latest, most accurate cancer information for patients, their families, the general public, and health professionals”.

Referenzen

Informationen über Benzol

- US Environmental Protection Agency (EPA). Online: <<http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/benzene.html>> (accessed: 07 July 2009). Hazard fact sheet on benzene.
- US Agency for Toxic Substance Disease Registry (ATSDR). Online: <<http://www.atsdr.cdc.gov/>> (accessed: 07 July 2009). See fact sheets and case studies in environmental benzene.

Informationen über Asbest

- US Environmental Protection Agency (EPA). Online: <<http://www.epa.gov/opptintr/asbestos/>> (accessed: 07 July 2009). Extensive information on asbestos.
- U.S. Cancer Information Service (CSI) - Facts of Asbestos. Online: <http://cis.nci.nih.gov/fact/3_21.htm> (accessed: 07 July 2009). Extensive information on asbestos.
- US Agency for Toxic Substance Disease Registry (ATSDR). Online: <<http://www.atsdr.cdc.gov/>> (accessed: 07 July 2009). See fact sheets and case studies in environmental asbestos.

Information über Radon

- US Environmental Protection Agency (EPA). Online: <<http://www.epa.gov/radon/index.html>> (accessed: 07 July 2009). USEPA has extensive information on radon exposure in the U.S.
- U.S. Geological Survey (USGS). Online: <<http://energy.cr.usgs.gov/radon/radonhome.html>> (accessed: 07 July 2009). Maps and supply information on radon in the United States

Regierungsunabhängige Organisationen

- The American Cancer Society (ACS). Online: <<http://www.cancer.org/>> (accessed: 07 July 2009).

The ACS is a nationwide community-based voluntary health organization dedicated to eliminating cancer as a major health problem by preventing cancer, saving lives, and diminishing suffering from cancer, through research, education, advocacy, and service.

- American Association for Cancer Research (AACR). Online: < <http://www.aacr.org/>> (accessed: 07 July 2009).
“AACR accelerates progress toward the prevention and cure of cancer by promoting research, education, communication, and collaboration.”
- Children’s Cancer Association. Online: < <http://www.childrenscancerassociation.org/>> (accessed: 07 July 2009).
Provides information and resources regarding childhood cancer.
- The White Lung Association. Online: <<http://www.whitelung.org/>> (accessed: 07 July 2009).
Non-profit web site on asbestos exposure.
- National Radon Safety Board (NRSB). Online: <<http://www.nrsb.org/>> (accessed: 07 July 2009).
“The NRSB seeks to encourage the highest standards of practice and integrity in radon services through the development of independent standards and procedures for certifying, approving and accrediting radon testers, mitigators, measurement devices, chambers and laboratories.”
- American Lung Association (ALA). Online:
<<http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=35395>> (accessed: 07 July 2009).
Site has information on radon in the home environment as well as tobacco and asthma.
- Environmental Mutagen Society (EMS). Online: <<http://www.ems-us.org/>> (accessed: 07 July 2009).
EMS fosters research on the basic mechanisms of mutagenesis as well as on the application of this knowledge in the field of genetic toxicology.
- Roswell Park Cancer Institute (PRCI). Online: < <http://www.roswellpark.org/>> (accessed: 07 July 2009).
PRCI is a comprehensive treatment center with a focus on prevention and education.