

Die realen und unrealen Gefahren der Dioxine

H. E. Müller

Staatliches Medizinaluntersuchungsamt Braunschweig

Nicht so sehr die Angst aus Unwissenheit als vielmehr die aus Partialwissen und falscher Information prägt die derzeitige Diskussion über zahlreiche »Umweltgifte«. Das »Supergift« Dioxin ist dafür ein klassisches Beispiel.

Das Problem ist nicht in erster Linie durch die Massenmedien entstanden, sondern zunächst durch wissenschaftliche Sekundärpublikationen von Fachwissenschaftlern. Diese stellten in Spezialistenmanier bald den einen, bald den anderen Aspekt von Dioxin insofern »objektiv« dar, als die angegebenen Daten an sich völlig korrekt waren. Doch die isolierte Beschreibung einzelner Detailfragen und das Eingehen auf spezielle Gefahrenmomente des Dioxins ohne Bezug zu anderen Risiken des täglichen Lebens hat leider nicht nur bei Laien, sondern gerade auch bei Ärzten zu erheblicher Verunsicherung geführt.

Ein weiterer Faktor der Verunsicherung geht von den sogenannten Grenzwerten aus: Diese sind keine Grenzwerte in des Wortes eigentlicher Bedeutung, und man sollte sie korrekter als Richt- oder Vorsorgewerte bezeichnen, weil sie keine reale Toxizitätsgrenze markieren. Ihre Festlegung erfolgt allein nach dem Prinzip des Besorgnisgrundsatzes und läßt das Gebot der Verhältnismäßigkeit außer acht. Damit wird zwar eine fast absolute Sicherheit garantiert, doch es fehlt jede vernünftige Relation zu anderen Risiken unseres täglichen Lebens. Das gilt besonders für die Dioxin-Belastung der Muttermilch und die daraus resultierenden ambivalenten Empfehlungen zum Stillen (8).

Tatsächlich ist der toxische Grenzwert des Dioxins für den Menschen nur höchst ungenau bekannt. Er liegt aber mit Sicherheit einige Zehnerpotenzen über dem Vorsorgewert (1 pg/kg · d). Im folgenden sollen daher die wichtigsten biologischen

Eigenschaften des Dioxins dargestellt werden, vor allem seine akute und chronische Toxizität sowie das Expositionsrisiko im Vergleich mit anderen Risiken.

Entstehung und Eigenschaften der Dioxine

Chemie der Dioxine. Als Dioxine bezeichnet man gemeinhin die Gruppe der chlorierten Dibenzoparadioxine. Ähnliche Eigenschaften und ähnliche biologische Bedeutung besitzen die chlorierten Dibenzofurane. In beiden Fällen können in einem Molekül bis zu acht Chloratome enthalten sein. Aus der Zahl der Chloratome und ihrer Molekülposition ergeben sich bei den Chlor-Dioxinen 75 Strukturisomere, bei den Chlor-Furanen sogar 210 (7, 12, 14, 22). Darüber hinaus ist theoretisch mit entsprechend vielen Fluor-, Brom- und Jod-Isomeren zu rechnen, sowie mit einem Vielfachen an Isomeren, die verschiedene Halogene in einem Molekül enthalten.

Ganz allgemein steigt zwar die akute Toxizität vom Fluor über das Chlor und Brom zum Jod an (23). Doch es gibt keine großtechnisch hergestellten Brom- oder Jod-Ausgangsverbindungen. Allenfalls ist aufgrund der Häufigkeit und Reaktionsfähigkeit von Brom mit sehr geringen Anteilen von Chlor-Brom-Isomeren zu rechnen. Sie mögen unter Umständen gelegentlich auftreten. Doch eine über den allgemeinen Rahmen der reinen Chlorverbindungen hinausreichende biologische Bedeutung besitzen sie sicher nicht: Dafür sind die Konzentrationen, in denen sie zusammen mit den anderen Isomeren auftreten, zu gering.

Bei allen diesen Chlordioxinen und -furanen handelt es sich zwar um synthetische Substanzen, auf die man zunächst durch spektakuläre Zwischenfälle in chemischen Industrie-Unternehmen aufmerksam wurde (14, Tabelle 1). Doch hier entstehen sie nur bei ganz wenigen chemischen Prozessen, die man aus diesem Grund inzwischen weitgehend vermeidet (13).

Industrie-Unternehmen	Ort	Jahr	Exponierte (n)	Tote (n)
Monsanto	New Jersey, USA	1949	< 100	-
BASF	Ludwigshafen	1953	55	1
Boehringer-Ingelheim	Hamburg	1955	< 100	-
Philips-Duphar	Amsterdam	1963	30	4 (fraglich)
Dow Chemicals	USA	1964	?	-
Caolite & Chemical Products	Bolsover, England	1968	79	-
Stickstoffwerke Linz	Linz, Österreich	1973	< 100	-
Bayer Uerdingen	Uerdingen	1974	< 100	-
ICMESA	Seveso, Italien	1976	735 (Zone A)	-
			4699 (Zone B)	-

Tab. 1 Die wichtigsten Zwischenfälle mit Tetrachlordibenzoparadioxin-Exposition von Beschäftigten in der chemischen Industrie

Entstehung der Dioxine. Die überwiegende Masse der heute unsere Umwelt belastenden Dioxine wird keineswegs in Chemie-Unternehmen produziert, sondern bei den vielen Verbrennungsprozessen, für die wir alle verantwortlich sind: Prinzipiell bilden sich diese Verbindungen bei jeder Verbrennung kohlenstoffhaltiger Substanzen in Anwesenheit von Chlor-Ionen. Dioxin ist also keineswegs ein modernes Chemiegift (18) (Abbildung 1).

Dioxine werden in ganz besonders hohem Maß bei der Verbrennung chlorierter aromatischer Kohlenwasserstoffe und in Anwesenheit von Kupfer als Katalysator gebildet. Deshalb werden vor allem bei Kabelverbrennungen sehr große Dioxinmengen freigesetzt. Auch die Verbrennung der in der Elektrotechnik wichtigen polychlorierten Biphenyle (PCB), die von kriminellen Händlern gelegentlich dem Heizöl beigemischt wurden, setzt reichliche Mengen an Dioxinen frei. Aber letztlich entstehen Dioxine auch beim Verbrennen von früher einmal mit Pentachlorphenol (PCP) behandelten Holz. Da

über die Jahrzehnte hin bis zum PCP-Verbot vor einiger Zeit etwa 7000 Tonnen PCP pro Jahr produziert und zur Holzbehandlung verbraucht wurden, könnten daraus noch viele Tonnen Dioxine entstehen. Doch schon seit Anfang der siebziger Jahre nimmt die Dioxin-Belastung der Umwelt ebenso wie die der Menschen deutlich erkennbar ab (19).

Toxische Äquivalentfaktoren. Die Dioxin-Belastung unserer Umwelt ist jedenfalls ein komplexes Geschehen. So ist auch die Beurteilung der toxischen Wirkungen dieser verschiedenen Substanzen recht schwierig. Um die Gesamtoxität aller bei Verbrennungsprozessen entstehenden chlorierten Dioxine und Furane zu beurteilen, werden sogenannte Faktoren toxischer Äquivalente (TE) verwendet. Die Toxizität der einzelnen Substanzen wird auf die wichtigste von ihnen bezogen, das 2,3,7,8-Tetrachlordibenzoparadioxin. Allerdings berechnet sie jede nationale Gesundheitsbehörde unterschiedlich, und so kommen Toxizitätsdifferenzen um den Faktor 10 zustande. Immerhin sind sich alle Beteilig-

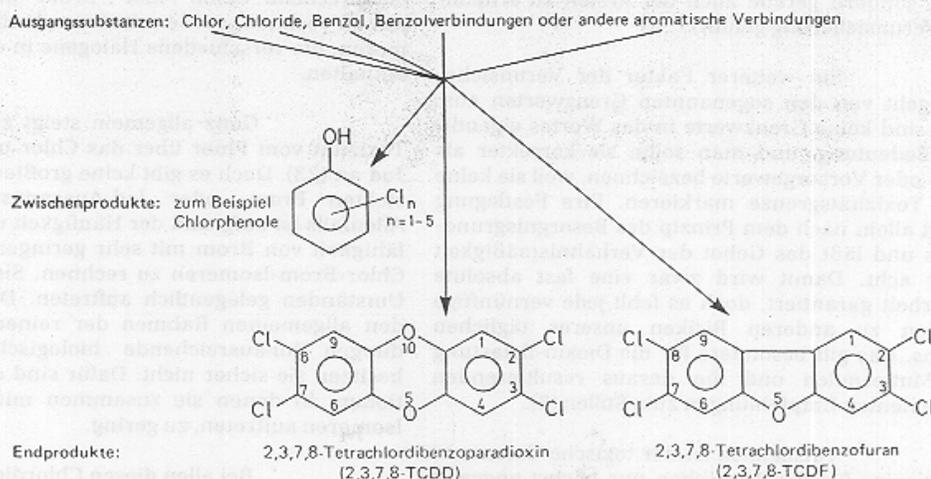


Abb. 1 Gemeinsame Strukturformel der Dioxine.

ten zumindest darin einig, daß diese TE mit größter Wahrscheinlichkeit zu hoch und sehr weit auf der sicheren Seite angesetzt sind (6, 7, 29).

Das 2,3,7,8-Tetrachlordibenzoparadioxin (TCDD) ist am bekanntesten und von den Dioxinen auch am giftigsten. Nur das 2,3,7,8-Tetrachlordibenzofuran ist für das Meerschweinchen um den Faktor 8,5 toxischer. Aufgrund seiner symmetrischen Molekülstruktur entsteht das TCDD besonders leicht und im Vergleich mit den anderen Chlordioxinen und -furanen in höherer Konzentration. Die übrigen Isomere sind weniger toxisch, und sie kommen in geringeren Konzentrationen vor (6,7).

Immission der Dioxine. Der derzeitige Immissionsgrenzwert wurde auf 10 ng/m^3 TE festgelegt. Kontrollierte Großfeueranlagen überschreiten diesen Wert eher selten oder gar nicht, wohl aber die zahlreichen kleinen Feuer. Hinzu kommt das Dioxin in den Auspuffgasen unserer Kraftfahrzeuge. Großstadtluft enthält daher unter ungünstigen Bedingungen bis zu $0,2\text{--}0,3 \text{ pg/m}^3$ TE, die hauptsächlich an Staubpartikel gebunden sind (16, 26). In der Luft werden die Dioxine allerdings relativ rasch durch OH-Radikale abgebaut. Die Halbwertszeit niedrig chlorierter Dioxine beträgt etwa 3 Tage, die der höher chlorierten ist etwas länger. Das nicht abgebaute Dioxin schlägt sich normalerweise mit dem Staub in der obersten Bodenschicht nieder. Hier ist die Halbwertszeit mit etwa 10–20 Jahren bedeutend länger. Die minimale Löslichkeit der Dioxine (sie beträgt für das TCDD in Wasser $2 \times 10^{-7} \text{ g/l}$ und vergleichsweise in Benzol $0,57 \text{ g/l}$) verhindert ihren Transport in die Tiefe und in das Grundwasser. Landwirtschaftlich bearbeitete Böden sind in der Regel weniger belastet, weil die mechanische Durchmischung zu entsprechender Verdünnung führt. Umgekehrt sind die höheren Werte in Waldböden einerseits durch die Staubfilterfunktion des Waldes und andererseits durch die Anreicherung in der obersten Humusschicht erklärbar, die bei niedrigerem spezifischen Gewicht im Vergleich zu Ackerböden ein hohes Volumen besitzt (16).

Aufgrund seiner extrem geringen Löslichkeit wird Dioxin von Pflanzen so gut wie gar nicht aufgenommen. Die Dioxin-Belastung pflanzlicher Nahrung erfolgt vielmehr durch die Luft. Blattgemüse sind naturgemäß stärker kontaminiert als Obst- oder Wurzelgemüse. Auch tierische Nahrungsmittel sind höchst unterschiedlich belastet (Tabelle 2). Als lipophile Substanz reichert sich Dioxin speziell im Fettgewebe an, und ähnliche Konzentrationen findet man entsprechend in der Milch (19, 28, 31).

Toxizität der Dioxine. Ein Teil der Mißverständnisse um Dioxine im allgemeinen und speziell um das TCDD stammt von der etwas irreführenden Feststellung, es handle sich um das »giftigste

Tab. 2 Dioxin-Konzentrationen als »toxische Äquivalente« (TE) in verschiedenen Umweltproben und Lebensmitteln

Material	TE (ng/kg = ppt)
Ackerboden (Normalwerte)	2– 8
mit Klärschlamm behandelter Ackerboden	7–13
Waldboden	20–30
Bodenproben der Seveso-Kontrollzone R	Mittel: 7 (maximal 79)
Bodenproben der Seveso-Zone B	Mittel: 25 (maximal 360)
Bodenproben der Seveso-Zone A	Mittel: 230 (maximal 5500)
Bodenproben um Kabelverbrennungen	116
Bodenproben um eine Kupferhütte	400
Bodenprobe an befahrener Straße	2800
Bodenprobe mit Papierschlamm-Rückständen belastet	6000
normale »unbelastete« Muttermilch	3– 7
andere Untersuchung	10–15
Muttermilch in den Niederlanden	bis zu 40
Muttermilch in Vietnam (während und kurz nach dem Vietnamkrieg)	40–50
Kuhmilch, bezogen auf das Fett	Mittel: 18
Rind-, Schaf-, Schweinefleisch, bezogen auf das Fett	Mittel: 1
Seefische, bezogen auf das Fett	20–40
Hühner, Eier, bezogen auf das Fett	Mittel: 1

Gift«. Richtig ist, daß das TCDD speziell für das Meerschweinchen eines der giftigsten niedermolekularen Gifte ist (Tabellen 3 und 4). Doch aus Tabelle 4 kann man auch erkennen, daß die akute Toxizität für den Menschen mindestens um den Faktor 10^3 geringer sein dürfte (14, 15, 17, 20, 30).

Die akute Toxizität von TCDD bei verschiedenen Arten ist invers und nahezu linear mit dem prozentualen, auf das Gesamtkörpergewicht bezogenen Fettgehalt korreliert. Fettgewebe besitzt insofern eine entgiftende Funktion (26). Mit einer Halbwertszeit von 7,1 Jahren wird TCDD aus dem menschlichen Körper wieder eliminiert (17, 30).

Tab. 3 Akute Toxizität einiger bekannter Gifte als minimaltödliche Dosis bezogen auf das Körpergewicht (nach 15)

Substanz	Toxizität ($\mu\text{g/kg}$)
Botulinus-Toxin A	0,00003
Tetanus-Toxin	0,0001
Ricin	0,02
Diphtherie-Toxin	0,3
Crototoxin (Schlangengift)	0,2
2,3,7,8-TCDD	1
Tetrodotoxin	10
Aflatoxin B ₁	10
Curarin	500
Strychnin	500
Nicotin	1000
Diisopropylfluorophosphat (Fluostigmin, DFP)	3000
Cyankali (KCN, bzw. NaCN)	10000
Phenobarbital	100000

Tab. 4 Akute Toxizität von Tetrachlordibenzoparadoxin als LD₅₀ für verschiedene Spezies bei oraler Applikation

Spezies	LD ₅₀ (µg/kg)
Meerschweinchen	2
Ratten	45
Hühner	50
Rhesus-Affen	50
Hunde	100
Kaninchen	115
Mäuse	130
Hamster	1100
Mensch (geschätzt)	≥ 1000

Die akute letale Dosis für den Menschen ist nicht genau bekannt. Doch bei den Unglücksfällen in der chemischen Industrie waren immerhin einige tausend Menschen mehr oder weniger hohen TCDD-Konzentrationen ausgesetzt. Nur ein Teil von ihnen erkrankte an Chlorakne. Ein einziger Todesfall ist sicher und vier weitere sind fraglich auf TCDD zu beziehen. Schon von daher ist der Schluß naheliegend, daß der Mensch zu den gegen Dioxin hoch resistenten Arten gehört.

Chlorakne. Die Inzidenz der Chlorakne ist in der Regel an relativ hohe TCDD-Spiegel gebunden. So erkrankten 1976 in Seveso 447 Personen an Chlorakne. Nach einigen Wochen waren die allermeisten wieder genesen, und 1987 litten nur noch drei an schwerer Chlorakne des Typs 4. Parallel mit der Chlorakne einhergegangene neurologische Symptome waren bereits 1981 verschwunden und sind seither nicht mehr nachweisbar.

Ein exakter Schwellenwert ließ sich dabei nicht festlegen. Die niederste TCDD-Serumkonzentration eines Chlorakne-Erkrankten lag bei 828 ng/kg oder ppt (parts per trillion). Die meisten Chlorakne-Erkrankten hatten allerdings Serumkonzentrationen von 10 000 ng/kg und mehr. Daraus ist zu schließen, daß sie insgesamt TCDD-Mengen in der Größenordnung von 1 mg aufgenommen hatten. – Die Konzentrationen in Serum und Fettgewebe der unbelasteten Normalbevölkerung liegen unter 20 ng/kg (5, 21).

Allerdings verursachen nicht nur das TCDD und andere chlorierte Dioxine und Furane eine Chlorakne. Bereits seit 1899 kennt man die Chlorakne als »Perna-Krankheit«: Damals wurde sie durch Perchlornaphthaline hervorgerufen. Andere auslösende Substanzen sind die Chlornaphthaline, die polychlorierten Biphenyle oder die polychlorierten Azo- und Azoxybenzole. Letztlich können alle niedermolekularen chlorierten aromatischen Kohlenwasserstoffe zu Chlorakne führen. Der auslösende Mechanismus ist in allen diesen Fällen eine erhöhte Keratinproduktion (15).

Andere Symptome einer akuten Dioxinvergiftung. Weitere, aber wesentlich seltener (etwa im Verhältnis 1:10) als die Chlorakne auftretende Symptome einer akuten Dioxinvergiftung sind Reizerscheinungen der Konjunktiven oder oberen Luftwege, Hyperpigmentation, Hirsutismus, Hepatomegalie mit Leberparenchymschaden, Lipidstoffwechselstörung, Porphyrie sowie periphere Neuropathie oder zentralnervöse Erscheinungen wie Reizbarkeit, Schlafstörungen und depressive Verstimmung. Dagegen treten das bei Versuchstieren zu beobachtende Wasting-Syndrom mit Abmagerung und Kachexie, Ödembildung oder ausgesprochen hepatotoxische Wirkungen bei Menschen nicht auf (20, 26).

Chronische Toxizität. Zweifelsohne existiert neben der akuten auch eine chronische Toxizität. Aus Tierversuchen wurden auch für den Menschen mutagene, karzinogene und teratogene Wirkungen abgeleitet und zur Stützung dieser Hypothese epidemiologische Beobachtungen herangezogen.

Teratogene Potenz. Ebenso wie die akute Toxizität ist auch die teratogene Potenz der Dioxine bei den verschiedenen Tieren höchst unterschiedlich ausgeprägt. So hat man einige Mäusestämme gefunden, für die das TCDD ein spezifisches Teratogen ist, doch andere Stämme reagieren darauf nicht. Bei Primaten dürfte die teratogene Wirkung von TCDD insgesamt nur gering sein (23).

Rhesus-Affen, denen über zwei Jahre 5 bzw. 25 ng/kg TCDD gegeben worden waren, hatten keinerlei Fertilitätsstörungen. Auch das Geburtsgewicht der Jungtiere war in allen Gruppen gleich groß. Lediglich während der Stillzeit erfolgte bei den belasteten Tieren eine etwas geringere Gewichtszunahme. Sie glich sich jedoch mit Zufüttern von fester Nahrung im Vergleich zu den Kontrolltieren rasch aus (9). Die hier angewandten Mengen lagen also um den Faktor 5000 bzw. 25 000 über dem Grenzwert, dessen Überschreitung man beim Menschen für »bedenklich« hält.

TCDD scheint erst bei Serumkonzentrationen von 500–1000 ng/kg Aborte zu induzieren, also bei einer um den Faktor 500 000 bis 1 Million höheren Applikation, als dem Vorsorgewert entspricht. Selbst hier ist anzumerken, daß bei Affen die Quote der Spontanaborte mit etwa 30% insgesamt sehr hoch liegt und die bei 500–1000 ng/kg beobachteten Wirkungen gerade nur den Rauschpegel der statistischen Ereigniswahrscheinlichkeit überschreiten (22, 23). Die wichtigsten Beobachtungen beim Menschen stammen aus Seveso (22). Aus Tabelle 5 geht hervor, daß die TCDD-Exposition in Seveso zu keiner das normale Maß überschreitenden Fehlbildungsrate geführt hat. Das entspricht den Erwartungen aufgrund der Versuche an Rhesusaffen.

Tab. 5 Beobachtete und (in Klammern) statistisch auch ohne Dioxin-Belastung erwartete Fehl- bzw. Mißbildungen in der Gegend um Seveso 1976–1980 [nach 22]

Fehlbildungen	Zone A + B + R (n)	Risikogruppe* (n)
Chromosomenaberrationen	4 (5,2)	3 (3,5)
Gesicht und ZNS	12 (12,7)	7 (8,6)
Hämangiome	50 (44,0)	43 (29,7)
Haut	6 (5,8)	4 (3,9)
Herz, Gefäße	8 (10,2)	5 (6,9)
Hüftluxationen	8 (7,3)	4 (5,0)
Hypospadien-Formen	8 (7,5)	4 (5,1)
Intestinaltrakt	3 (2,7)	3 (1,8)
Muskulatur, Skelett	6 (6,8)	5 (4,6)
Übrige	8 (11,0)	4 (7,4)

* in der Umgebung waren gehäuft Chlorakne-Fälle aufgetreten

Wirkung auf das Abwehrsystem.

Untersuchungen über den Einfluß auf das Abwehrsystem wurden sowohl bei Tieren als auch beim Menschen durchgeführt: Bei Mäusen wird die Infektionsresistenz bei Applikationen im Bereich von 100–5000 ng TCDD pro kg Körpergewicht reduziert, und bei Menschen, die Zwischenfällen mit hohen Dioxin-Konzentrationen ausgesetzt waren, stieg die Tuberkulin-Anergie-Quote von etwa 1 auf 10% an; auch andere Immunstörungen wurden beobachtet, aber diese Wirkungen wurden nicht quantitativ erfaßt (20, 21, 32).

Kanzerogene Wirkung. Eine kanzerogene Wirkung von TCDD beobachtete man bei Versuchen an Ratten. Bei einer Dosierung von 100 ng/kg (also um den Faktor 400 unterhalb der akuten LD₅₀) entwickelten sich Leberkarzinome und bei geringeren Dosen benigne Leberknoten und Tumoren (31).

Die Erfahrungen beim Menschen stützen sich bisher nur auf kleine Gruppen Exponierter in der Bundesrepublik. Aus der Todesursachen-Statistik der 1953 in Ludwigshafen exponierten Arbeiter und ähnlich aus einer weiteren zusammenfassenden Todesursachen-Statistik ließ sich eine etwa um den Faktor zwei erhöhte Rate bösartiger Neubildungen ablesen. Außerdem war die Selbstmordrate signifikant erhöht (25, 33, 34).

Ob die erhöhte Selbstmordrate nur auf die psychisch zweifelsohne belastende Chlorakne zu beziehen ist oder ob dabei, ähnlich wie inzwischen für erniedrigte Cholesterinspiegel bekannt, ein stoffwechselbedingtes Aggressionspotential besteht, dürfte vorläufig nicht zu klären sein.

Kürzlich erschien eine sehr ausführliche retrospektive Studie, in der die Mortalität von 5172 Arbeitern mit TCDD-Belastung aus zwölf US-amerikanischen Industriebetrieben untersucht wurde (13). Die Malignom-Mortalität lag in der

Gesamtgruppe um 15% und in der Hochrisiko-Gruppe um 46% über dem Niveau der Normalbevölkerung. Die in älteren Arbeiten mit kleineren Gruppen vermutete erhöhte Inzidenz von Neoplasmen des Magens, der Leber, der Nasenhöhle sowie von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen konnte nicht bestätigt werden. Erhöht war jedoch die Häufigkeit von Malignomen der Atemwege (42%) und von Weichteil-Sarkomen (922%). Die überraschend hohe Inzidenz von Sarkomen basiert allerdings auf sehr kleinen Zahlenwerten (Erwartungswert: 0,3; Beobachtungswert: 3). Schließlich konnte in dieser Studie weder ein Einfluß des Rauchens noch der von anderen Berufsnoxen ausgeschlossen werden, so daß das kanzerogene Potential der Dioxine mit großer Wahrscheinlichkeit eher noch niedriger einzuschätzen ist.

Der molekularbiologische Wirkungsmechanismus der Dioxine bietet jedenfalls keine Hinweise für die Annahme, daß sie karzinogene Eigenschaften besitzen. Er spricht vielmehr für eine gesteigerte Enzyminduktion: Dioxine binden sich zunächst an den sogenannten Ah-Rezeptor (»aromatic hydrocarbon receptor«). Dieser Komplex aktiviert Nucleinsäure. Dabei werden Enzyme induziert, die normalerweise inaktiv bleiben (11).

So ist unter anderem die Dioxinwirkung auf den Hormonhaushalt zu verstehen und möglicherweise auch die schwache kanzerogene Wirkung. Schließlich gibt es eine Reihe hormonabhängiger Tumoren. Dioxine wirken beispielsweise anti-östrogen, und sie können umgekehrt auch manche hormonbedingte Tumoren zum Schrumpfen bringen. Natürlich sind Dioxine damit noch keine Anti-Tumor-Substanzen, aber es wird klar, daß sie im strengen Sinn auch keine echten Karzinogene sind. Sie wirken nur in extrem hohen Dosen relativ schwach karzinogen, weil sie über den Ah-Rezeptor Enzymketten und damit Hormone induzieren oder die Zellproliferation erhöhen (4, 26, 27).

Konsequenzen für die menschliche Gesundheit

Die Dioxin-Belastung des Menschen erfolgt zu über 90% oral über die Nahrung und den Darm, zu weniger als 5% aerogen über Staub und die Lunge. Schließlich kann etwa 1% resorptiv über die Haut aufgenommen werden; dabei spielt der Fettgehalt der Haut eine wichtige Rolle (26).

Nach den bis jetzt bekannten Daten zur chronischen Toxizität und Kanzerogenität bei Ratten und Mäusen liegt der »no observed effect level« (NOEL-Wert) bei 1 ng/kg · d. Das Bundesgesundheitsamt versah diesen Wert mit einem Sicherheitszuschlag von etwa 1000 und setzte als Grenzwert einer lebenslangen Dioxinaufnahme 1 pg/kg · d fest. Daraus leitet sich die Wahrscheinlichkeit einer Krebsinzidenz von 10⁻⁶ ab (bei dieser Konzentration ist mit einem Krebsfall auf 1 Million [10⁻⁶] zu rechnen).

Dieser überaus vorsorgliche »Grenzwert« bleibt jedoch unverständlich und provoziert wie alles Unbekannte Angst, wenn man ihn nicht in Relation setzt zu anderen Kanzerogenen, denen der Mensch ausgesetzt ist oder denen er sich selbst bewußt aussetzt. Schließlich ist die Welt voller Karzinogene, und Dioxin ist keineswegs das einzige, noch nicht einmal ein besonders potentes. Spontan denken nun die meisten Menschen an die vielen anderen Chemikalien. Schließlich kennt man inzwischen etwa 10 Millionen synthetisch hergestellte chemische Verbindungen (24). Dennoch ist das ein Denkfehler: Denn die überwältigende Mehrzahl der Karzinogene, die der Mensch aus der Umwelt und meistens mit der Nahrung aufnimmt, sind keineswegs synthetische Verbindungen. Sie sind vielmehr in unserer natürlichen Pflanzennahrung enthalten (1, 2).

Tab. 6 Nahrungsstoffe, die im Tierversuch eine krebserzeugende Wirkung zeigten

Ananas	Honig	Pflirsisch
Anis	Honigmelone	Pflaumen
Apfel	Kaffee	Pilze
Aubergine	Kakao	Rettich
Banane	Karotten	Rosenkohl
Basilikum	Kartoffeln	Rosmarin
Birne	Kirschen	Salbei
Blumenkohl	Kopfsalat	Sellerie
Brokkoli	Kümmel	Senf
Endiviasalat	Mango	Sesamsamen (erhitzt)
Erdbeeren	Meerrettich	Thymian
Estragon	Muskatnuß	Weintrauben
Fenchel	Orange	Weißer Ruben
Gewürznelken	Pastinak	Weißkohl
Grapefruit	Petersilie	Zimt
Grünkohl	Pfeffer	Zuckermelone
Himbeeren		Zwetschgen

Karzinogene in der pflanzlichen Nahrung. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die bisher schon bekannten pflanzlichen Nahrungs- und Genußmittel, in denen karzinogene Stoffe nachgewiesen wurden (2). Weil sich aber die meisten Kanzerogenitätsstudien bisher fast ausschließlich für künstlich erzeugte Chemikalien interessierten und Pflanzeninhaltsstoffe erst ganz langsam in den Blickpunkt des Interesses rücken, kann diese Liste sicher nicht als abgeschlossen betrachtet werden.

In Zahlen ausgedrückt nimmt der Mensch etwa zehntausendmal mehr natürliche als künstliche Gifte auf. 99,99% aller krebserzeugenden Substanzen, die wir essen, trinken oder einatmen, sind in Gemüse, Gewürzen, Obst und Salaten enthalten (1, 4, 23). Das ist deshalb leicht verständlich, weil die Eigenschaft der Kanzerogenität, so wie sie heute durch Tierversuche festgestellt wird, keineswegs selten ist. Von etwa 400 bisher intensiver in Tierversuchen untersuchten Substanzen erwies sich etwa die Hälfte als karzinogen, unabhängig davon,

ob es sich um synthetische Substanzen aus der Retorte oder um natürliche Pflanzeninhaltsstoffe handelte (1–4). Es ist daher ein weit verbreiteter Irrglaube, die in Pflanzen natürlich gewachsenen Chemikalienmischungen seien eo ipso gesünder und weniger gefährlich als synthetische Substanzen.

Gefährdung durch Dioxin in Relation zu derjenigen durch andere Substanzen. So binden sich nicht nur Dioxine an den Ah-Rezeptor und aktivieren ihn, sondern auch viele andere Substanzen, beispielsweise die Flavone oder das Indol-Carbinol. Letzteres ist in Brokkoli in relativ hoher Konzentration (500 mg/kg) enthalten, darüber hinaus auch in Weiß- oder Rotkohl, Blumenkohl und anderen Gemüsepflanzen der Familie Brassica. Indol-Carbinol induziert am Ah-Rezeptor die gleiche Enzymkette wie Dioxin und dürfte daher das gleiche Gefährdungspotential besitzen (3, 4).

Doch setzt man die täglich von einem Erwachsenen aufgenommene Dioxinmenge, also nach dem Grenzwert von 1 pg/kg · d höchstens 70 pg/d, in Relation zu der Indol-Carbinol-Menge, die etwa in 100 g Brokkoli enthalten sind (das sind 5×10^{10} pg), so ergibt sich ein Faktor von 7×10^8 . Selbst unter Berücksichtigung der gegenüber TCDD etwa 8000fach geringeren Affinität des Indol-Carbinols zum Ah-Rezeptor dürfte ein Erwachsener täglich nicht mehr als 1 mg Brokkoli oder statt dessen höchstens wenige Milligramm Sauerkraut oder andere Kohlgemüse verzehren, wenn er die dem Dioxin beigemessene Gefahr konsequent auf diese üblichen Gemüse anwenden wollte.

Dioxin und Alkohol. Ames und Mitarbeiter (3) verglichen die schwache karzinogene Wirkung des Dioxins mit der ebenfalls schwachen karzinogenen Wirkung des Alkohols: Würde die Krebsgefahr durch Alkohol ebenso ernst genommen und ein entsprechender Grenzwert festgelegt, so würde dieser vom Dioxin auf den Alkohol übertragene Grenzwert etwa 70 ng/kg · d betragen. Das würde einem erwachsenen Menschen nur noch ein Bier (mit 15 g Alkohol) in 50 Jahren gestatten. Das gilt für den Dioxin-»Grenzwert« des Bundesgesundheitsamtes von 1 pg/kg · d. Nach dem Grenzwert der US-amerikanischen »Environmental Protection Agency« von 1985 wäre es sogar bloß 1 Bier in 8000 Jahren, nach dem von Kanada dagegen 1 Bier in 5 Jahren (3, 30).

Unstimmigkeit der Grenzwertfestlegung. Gleichgültig, ob man den derzeit vom BGA festgelegten Dioxin-Grenzwert auf Kohl oder Bier bezieht, er ist im Vergleich mit täglichen Nahrungs- oder Genußmitteln »vorsorglich« um einige Zehnerpotenzen zu nieder angesetzt. Man braucht keine besonderen Spezialkenntnisse, sondern lediglich gesunden Menschenverstand, um zu erkennen, daß hier etwas nicht stimmen kann.

Zweifel an der Validität der Grundlagen. Doch während der Dioxin-»Grenzwert« in weiten Kreisen der Bundesrepublik wie eine heilige Offenbarung betrachtet wird, hat das Problem in den USA bereits zu einer engagierten wissenschaftlichen Diskussion geführt, zumal es sich nicht nur um Dioxin allein handelt. Im Brennpunkt stehen die seit mehr als 15 Jahren durchgeführten Tierversuche an Nagern zur Erkennung der karzinogenen Potenz einer Substanz. Sie basieren auf den alten Vorstellungen, wonach es primäre Karzinogene oder Initiator-Substanzen, ferner Promotor-Substanzen und schließlich komplette Karzinogene gibt, die beide Funktionen der Karzinogenese vereinen (15). Doch dieses Modell ist zu wenig differenziert (10). Eine Konsequenz daraus dürfte die Revision in der Risikobeurteilung verschiedener Substanzen hinsichtlich ihrer Kanzerogenität sein (1, 2). Das gilt für Dioxin ebenso wie für Formaldehyd und viele andere sogenannte krebserzeugende Substanzen.

Beispielsweise ist bei einem vorsorglichen Dioxin-»Grenzwert« von $1 \text{ pg/kg} \cdot \text{d}$ mit einem Krebsrisiko von 10^{-6} zu rechnen. Er legt eine krebserzeugende Konzentration von $100 \text{ ng/kg} \cdot \text{d}$ bei der Ratte bzw. einen NOEL-Wert von $1 \text{ ng/kg} \cdot \text{d}$ zugrunde und entsteht durch eine lineare Extrapolation des Krebsrisikos der gegenüber dem Menschen mindestens 20mal empfindlicheren Ratte um den Faktor $1000 \times 20 = 20000$. Damit kommt der Extrapolationsfaktor bereits in den Größenbereich des Risikowertes, und es ist sehr unwahrscheinlich, daß ein derartig spekulativer »Grenzwert« irgendwelche reale Bedeutung besitzt.

Die theoretischen Überlegungen führen somit zum gleichen Ergebnis wie die hypothetischen Grenzwertberechnungen von Alkohol oder Kohl-Gemüsen. Sie machen deutlich, daß vorsorgliche Grenzwerte irrelevant sind, wenn sie in Tierversuchen mit unphysiologisch hohen Substanzmengen ermittelt wurden. Dabei wurde außerdem der Wirkungsmechanismus dieser Substanzen nicht berücksichtigt, insbesondere die Frage, ob es gentoxische und in vivo mit DNA reagierende Substanzen sind oder nicht, ferner ob sie mit spezifischen Zellrezeptoren reagieren oder nicht (10).

Bei mutagenen Substanzen ist daher eine Schwellendosis sicher nicht berechtigt, wohl aber bei vielen anderen (2, 10), etwa Dioxin oder Formaldehyd. Schließlich wird die Gefahr immer größer, daß wir in der Flut angeblich krebserzeugender Substanzen die tatsächlichen »Killer« – Alkohol und Rauchen – aus den Augen verlieren und Ressourcen zur Minimierung von Risiken verschwenden, die es nur in der Einbildung, nicht aber in Wirklichkeit gibt.

Literatur

- Abelson, P. H.: Testing for carcinogens with rodents. *Science* 249 (1990), 1357.
- Ames, B. N., L. S. Gold: Too many rodent carcinogens. Mitogenesis increases mutagenesis. *Science* 249 (1990), 970.
- Ames, B. N., R. Magaw, L. S. Gold: Ranking possible carcinogenic hazards. *Science* 236 (1987), 271.
- Ames, B. N.: Umweltverschmutzung und Krebsentstehung. *Fusion* 11 (1990), 47.
- Anonymus: Preliminary report. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Exposure to humans – Seveso, Italy. *Morbidity Mortality Wkly Rep.* 37 (1988), 733.
- Barnes, D.: TEQ's and EPA's risk assessment. *The Toxicology Forum. Health Effects and Safety Assessment of Dioxins and Furans* (Kongreßband: Karlsruhe 1990), 536.
- Beck, H.: Dioxine in Lebensmitteln. *Bundesgesundheitsblatt* 33 (1990), 99.
- Behrends, H.-B.: Dioxin und Stillen. *Niedersächs. Ärztebl.* 20 (1990), 16.
- Bowman, R. E.: Reproductive and behavioral effects in monkeys. *The Toxicology Forum. Health Effects and Safety Assessment of Dioxins and Furans* (Kongreßband: Karlsruhe 1990), 95.
- Cohen, S. M., L. B. Ellwein: Cell proliferation in carcinogenesis. *Science* 249 (1990), 1007.
- Denison, M. S.: Molecular mechanisms of dioxin action. Mediation and modulation by the Ah receptor. *The Toxicology Forum. Health Effects and Safety Assessment of Dioxins and Furans* (Kongreßband: Karlsruhe 1990), 243.
- Ende, M.: Dioxine als Umweltschadstoffe. *Niedersächs. Ärztebl.* 13 (1986), 18.
- Fingerhut, M. A., W. E. Halperin, D. A. Marlow et al.: Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *New Engl. J. Med.* 324 (1991), 212.
- Forth, W.: Das Unglück von Seveso. *Dtsch. Ärztebl.* 74 (1977), B2617.
- Forth, W., D. Henschler, W. Rummel: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 5. Aufl. (Bibliographisches Institut: Mannheim-Wien-Zürich 1987).
- Hagenmeier, H.: Importance of source levels in air, sewage sludge and water. *The Toxicology Forum. Health Effects and Safety Assessment of Dioxins and Furans* (Kongreßband: Karlsruhe 1990), 356.
- Houk, V. N.: Environmental contamination and human exposure. *The Toxicology Forum. Health Effects and Safety Assessment of Dioxins and Furans* (Kongreßband: Karlsruhe 1990), 202.
- Huntzinger, O.: Description of sources. *The Toxicology Forum. Health Effects and Safety Assessment of Dioxins and Furans* (Kongreßband: Karlsruhe 1990), 334.
- Jensen, A. A.: Monitoring exposure. *The Toxicology Forum. Health Effects and Safety Assessment of Dioxins and Furans* (Kongreßband: Karlsruhe 1990), 218.
- Kimbrough, R.: Species variation and health effects of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-dioxin. *The Toxicology Forum. Health Effects and Safety Assessment of Dioxins and Furans* (Kongreßband: Karlsruhe 1990), 26.
- Mocerelli, P.: Findings from the Seveso incident. *The Toxicology Forum. Health Effects and Safety Assessment of Dioxins and Furans* (Kongreßband: Karlsruhe 1990), 132.
- Neubert, D.: Teratogenes Risiko durch Dioxine? Eine differenzierende Beurteilung. *Dtsch. Ärztebl.* 82 (1985), B821.
- Neubert, D.: Developmental toxicity of polyhalogenated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in experimental animals and in man. *The Toxicology Forum. Health Effects and Safety Assessment of Dioxins and Furans* (Kongreßband: Karlsruhe 1990), 67.
- Rall, D. R.: Carcinogens and human health. *Science* 251 (1991), 10.
- Rohleder, F.: Studies on TCDD exposed workers in the FRG (II). *The Toxicology Forum. Health Effects and Safety Assessment of Dioxins and Furans* (Kongreßband: Karlsruhe 1990), 152.

