

Biozide - Krebserkrankung durch gemischte Expositionen und Schadstoffe

Laudatio für Prof. Dr. Irene Witte anlässlich der Verleihung der Rachel-Carson Medaille von Prof. Dr. med. Rainer Frentzel-Beyme, Bremen

Schon lange war aus der praktischen Präventivmedizin der Ruf laut geworden, die kombinierten Wirkungen und Effekte von Bioziden und Schadstoffen im Laborversuch und vor allem beim Menschen näher zu erforschen und Grenzwerte neu festzulegen. Am Beispiel der Lösungsmittel war das besonders aktuell, weil diese zumeist als Gemische im Arbeitsumfeld vorkommen – in Form von Testbenzinen, Verdünnern, Kaltreinigern und sogar als Lösemittel für die Biozide – seinerzeit von Rachel Carson erstmalig zum Thema der Umweltforschung erhoben.

Historisch waren komplexe Mischungen wie Ruß bei Schornsteinfegern, Teer und Zigarettenrauch schon lange mit erhöhter Krebssterblichkeit beim Menschen in Verbindung gebracht worden. Benzpyren wurde dann als Prädiktor für die krebs-erzeugende Potenz solcher Mischungen bei Expositionsmessungen als Leitsubstanz erfasst.

Aber ab welcher Dosis war ein Effekt zu erwarten?

Im Jahre 1995 legte Frau Witte eine Habilitationsschrift vor, die das Thema „*Mechanismen* toxischer Kombinationswirkungen“ betraf.

Zuvor hatte sie nach dem Studium in Berlin die wissenschaftliche Formierung am DKFZ, Heidelberg, begonnen, wo sie die sachlich-fachlichen Voraussetzungen für ihre spätere Forschungsarbeit, aber auch toxikologisch relevante Belastungen am eigenen Körper „erwarb“.

Kombinationen von Wirkungen in einem Experiment zur Krebsentstehung, das Untersuchungskonzept war sogar in Krebsforschungseinrichtungen eine Seltenheit, weil monokausales Denken und Forschen im Vordergrund stand. Und jeder Experimentator wollte den anderen übertrumpfen mit Wirkstoff-Wirkungsnachweisen, wie höheren Krebsraten bei den Tieren mit geringen Dosen, bis hin zu einer Krebsinduktion auch bei den Nachkommen von Ratten, die im Uterus exponiert worden waren. Es klappte auch vorzüglich und die Tiere gehorchten bzw. erfüllten die Erwartungen und wiederholt wurden die Ergebnisse am Beispiel der Nitrosamine bestätigt. Kombinationswirkungen fehlten.

Frau Witte hatte sich nach dem Aufenthalt in Heidelberg im Fachbereich Biologie der neu gegründeten Carl von Ossietzky Universität in Oldenburg etabliert und empfand die Atmosphäre dort erstaunlich liberal. Sie durfte unabhängig forschen - die Uni Oldenburg hat erlaubt, was heute undenkbar ist - und sie hatte freie Hand. Ihre 150 Diplomanden und Doktoranden ermöglichten in den Jahren der fruchtbaren Forschung zahlreiche Publikationen.

Die Leistung der Organisation und der Abfassung der Arbeiten für die Veröffentlichung lässt die Disziplin und Schaffensfreude erkennen, mit der die Mutter zweier Kinder ihre Professur angestrebt und dann ausgefüllt hat. Monokausale Forschung war in und blieb die Präferenz im Forschungsalltag allenthalben, weil man ja reine experimentelle Bedingungen brauchte, um die Dosis zu finden, die noch Wirkungen hervorruft bei den verschiedenen Spezies. Gewöhnlich werden Forschungsanträge, aber auch Diplomarbeiten und Dissertationen wieder mit den monokausalen Modellen begonnen, weil damit möglichst schnell zu gewinnender *eineindeutiger* Datenschatz und *unzweideutige* Interpretation im Vordergrund zu stehen hatten.

In der Einleitung ihrer Schrift schreibt die Habilitandin 1995 zutreffend: „Die Vielfalt der Kombinationsmöglichkeiten allein in dem Spezialgebiet der Kanzerogenese wird schon in der Begriffsbildung deutlich: antikanzerogen, kokanzerogen, synkanzerogen, promogen, synergistisch - hinter diesen Begriffen stehen komplexe Reaktionskaskaden aufgrund von Kombinationen zwischen unterschiedlich wirkenden Stoffen.“ Eine ansehnliche Liste solcher Forschungsansätze, die sie einleitend zitiert und die dem Ziel der Bestimmung solcher Effekte gewidmet waren, ließ Frau Witte nicht zurückschrecken, das Thema von einer grundsätzlichen Seite her anzugehen.

Sie konnte sich auf die „überadditiven Wirkungen zweier karzinogener Prinzipien“ auf Grund der Epidemiologie wie z.B. Asbest und Tabakrauch beziehen.

Nun waren damals gerade die chlorierten Phenole und Biphenyle und deren unerwünschte Derivate in Form der Dioxine im Fokus der Krebsforschung. Die DNA-Schäden - [Strangbrüche] - durch einen Metaboliten des Pentachlorphenol wurden von Frau Witte 1985 nachgewiesen, was ein Fortschritt für das Verständnis des Krebsrisikos war.

Die Arbeitsgruppe der damals 40-jährigen Frau Witte hatte bereits seit 1985 wiederholt auf dem Gebiet der Metabolisierung von chemischen Substanzen im Säugtierzellkultursystemen beachtliche Veröffentlichungen produziert. Die Zellkulturen erlaubten eine präzise und vielfach modifizierte Exposition dieser empfindlichen Systeme mit der Möglichkeit einer sorgfältigen Quantifizierung der Beobachtungen.

Was Prof. Witte nachwies, war nicht hypothetisch. Sie lieferte praktische Ergebnisse, auf denen aufgebaut werden konnte. Die zahlreichen Publikationen mit ihrer Handschrift alle zu würdigen, würde den Rahmen sprengen, der hier gesteckt ist - die Einladungen auf viele Kongresse und Vorträge zu wissenschaftlichen Tagungen sprechen nicht nur für sich, sondern sprechen für die unermüdliche Forschung insbesondere auch nach der Habilitation vor 16 Jahren. Frau Witte's Namen verbreitete sich über Oldenburg hinaus und brachte neue Hoffnung all denen, die aus beruflichen Gründen multipel belastet wurden, aber aufgrund monokausaler Kriterien für eine Berufskrankheit immer wieder abgetan wurden als nicht kategorisierbar und deshalb schicksalhaft erkrankt.

Frau Witte hat dieses Terrain gründlich beeinflusst, und zwar so, dass eben nicht mehr als schicksalhaft oder genetisch bedingt - also selbstverschuldet - hingestellt werden kann, was toxisch bedingt zu Stoffwechseldefiziten mit fehlender Elimi-

nation der Toxizität und gelähmter Induktion von Genfunktionen führt. Was genetisch angelegt wurde, ist nicht immer wirksam - wenn bspw. die Funktion der entsprechenden und vorhandenen Gene nicht induziert wird und damit die toxische Wirkung schon dort ansetzt, wo eigentlich eine gesunde Reaktion möglich gewesen wäre. Das ist zwar ein weites Feld, aber man muss darüber forschen und beginnen, die anachronistische Berufskrankheitenverordnung als völlig überholt zu verlassen und vor allem nicht Richtern die Entscheidung überlassen, wo sich deutlich ein völliges Ungleichgewicht der Gutachter und Experten zuungunsten der Betroffenen ergibt, abgesehen von der ungleichen Qualifikation, unverhohlenen Parteilichkeit und Willkür im Bereich der Begutachtungen.

Insoweit bewegte sich Frau Prof. Witte - weil gesellschaftlich brisant - auf ähnlich riskantem Terrain, wie Rachel Carson, Namensgeberin der heute zu verleihenden Medaille. Zunächst war diese nämlich eine sehr seriöse, in Baltimore ausgebildete Wissenschaftlerin, die nach dem zweiten Weltkrieg in den USA durch ihr ungewöhnliches Vorgehen auf die zunehmenden Umweltbelastungen nach ungezügelm Einsatz biozid wirkender Chemieprodukte hingewiesen hat.

Rachel Carson betreute Singvögel bzw. registrierte deren Ausbleiben und schaute in Nester am lichten Tag. Was sie auszeichnete war, dass sie als whistleblower Alarm geschlagen hat und sogar erhört werden musste - ohne verdächtigt zu werden als Einzelmeinung, „Alarmist“ oder Querulantin - weil sie plausible Ergebnisse hatte.

Frau Carson hat in einem durchweg konformistisch industriefreundlichen und -gläubigen Umfeld und stark durch die Industrie geprägten Land, das allerdings auch die absolute Freiheit der Forschung vertritt, ohne großen Laboraufwand die Zusammenhänge zwischen Pestizidanwendung und Vogelsterben durch reine Beobachtung relevanter Ereignisse und deren Analyse aufgedeckt. Quantitative Zusammenhänge wurden deutlich, die auch statistischen Nachprüfungen standhielten.

Und eines sei festgestellt, Biologisch plausible Zusammenhänge sind auch dann relevant, wenn sie wegen zu geringen Stichprobengrößen (noch) nicht signifikant sind. Metaanalysen und Pooling von Daten helfen dann dem Mangel der zahlenmäßigen Stichprobenprobleme ab.

Frau Carson hat darüber hinaus unbeirrt für eine Veröffentlichung in Buchform dessen gesorgt, was sie beobachtet hatte - und ließ sich nicht durch akademische Mätzchen davon abbringen, dass ein gesetzmäßiger Zusammenhang mit dem ausbleibenden Nachwuchs der Singvögel bestehen müsste, seit die Pestizide in die Umwelt eingebracht wurden.

Die beobachtenden Wissenschaften haben ihre Stärke darin, dass sie natürliche Experimente oder Abläufe registrieren und deuten, wobei viel Geld gespart werden kann, wenn man es methodisch richtig macht. Beispiel dafür sind die respektierten Wissenschaften Astronomie oder Geologie. Auch die Epidemiologie zählt zu den beobachtenden Wissenschaften.

Nur wenn Interessen gefährdet werden, die zumeist finanzielle Einbußen mit sich bringen, beginnt der wissenschaftliche Streit mit oft unlauteren Methoden und Motiven. Dieses Thema ist der Deutschen Gesellschaft für Umwelt und Human-toxikologie, ihrem Vorstand und dem Beirat weidlich bekannt.

Weitere Ähnlichkeiten der Lebenswerke von Rachel Carson und Irene Witte sind bei Betroffenen und deren zunehmend sich bildenden Verbänden schnell zirkulierende relevante Erkenntnisse, und im Fall der Carson'schen Hypothesen blieb bald kein Zweifel mehr an dem Gehalt der deskriptiv gewonnen Erkenntnisse. So blieb nichts anderes übrig, als die Gefährdung der Natur und der Menschen anzuerkennen und Konsequenzen zu ziehen.

Weshalb es den vielen *Männern* in der Wissenschaft nicht gelang, die doch für die Erfindung, Synthese und Produktion der Substanzen soviel Wissen und Energie aufgewendet hatten, sich für die Aufdeckung der Risiken einzusetzen, ist unerschwer zu erraten.

Aber so war auch in Deutschland eine Frau dabei, sich intensiver der systematischen Wirkungsforschung von Kombinationseffekten zu widmen, ohne immer und uneingeschränkt die Anerkennung zu finden, die ihre sorgfältigen Experimente und abgesicherten Ergebnisse verdient hätten. In Betroffenenkreisen dagegen wurde sehr schnell bekannt, dass sich endlich jemand mit unerschütterlichen Beiträgen um dieses mit voller Absicht vernachlässigte Gebiet verdient machte und das Manko durch die Forschungslücke erinnerte. Bis heute wird in der Arbeits- und Sozialmedizin in jedem Einzelfall gestritten, ob eine beruflich und durch nichts anderes verursachte Spätfolge und Krankheit mit berechtigtem Anspruch auf Entschädigung denn sein könne, wenn mehrere Substanzen gleichzeitig eingewirkt haben. Daher wohl die auf Substanzen reduzierte statt einer *Berufskrankheitenliste*.

Die zunehmende Zahl und ständig wachsende Wahrscheinlichkeit gemischter Expositionen waren sehr spät erst Thema von heißen Debatten - denn ein Dammbruch wäre zu befürchten, wenn alle einschlägig nachgewiesenen Krebserkrankungen auch entschädigt würden.

Die Kommission „Krebs am Arbeitsplatz“, geleitet von Prof. Norpoth und Prof. Weitowitz, hatte sich des Themas in vorbildlicher Weise angenommen, doch versickerte diese Aktivität zum Bedauern des damaligen Gesundheitsministers Seehofer plötzlich (er wurde kurz darauf bedrohlich krank und zog sich zurück). Ein warnender Ausspruch von Prof. Norpoth mag dabei nicht ganz unwesentlich gewesen sein: Wenn wir alle gemeldeten und nachgewiesenen Entschädigungsfälle anerkennen müssten, würde das gesamte System der Berufsgenossenschaften und der Berufskrankheitenkompensierung zusammenbrechen (auch das Wort Dammbruch wurde kolportiert).

Logische Konsequenz war dann jedoch, dass eine neu zusammengesetzte Kommission des Arbeitsministers die Berufskrankheit 1317 einführte, die den *Gemischen* von organischen Lösungsmitteln als potenziertem Berufsrisiko gerecht werden sollte, wenn auch nur Enzephalopathien und Polyneuropathien - und nur solche, die von Arbeitsmedizinern anerkannt wurden bzw. von „bewährten“ Neurologen und Psychiatern, die notorisch wegen ihrer geringen Vorstellung von den Substanzen am Arbeitsplatz kaum in der Lage sind darüber zu entscheiden, wer anerkannt wird. Die Psychiatrisierung - etwas „schicksalhaft“ verursacht - hielt dann auch schnell Einzug in die Verfahren. Das führte dann sogar zu der höhnischen Nachfrage des kürzlich verstorbenen ehemaligen Erlanger Ordinarius Prof. Lehnert auf einer Tagung der Betriebs- und Werksärzte in Friedrichshafen, in der ich zur BK 1317 etwas aus Sicht der Forschung sagen sollte, „wie viele Entschädigungsfälle inzwischen anerkannt worden“ seien - wohlweislich überzeugt davon, dass man in der Schaffung der Voraussetzungen alles getan hatte, die Anerkennung möglichst zu verhindern und die Betroffenen zu psychiatrisieren als fixiert an ihre irrigen Vorstellungen, an somatisierte Formen psychischer Deviationen leidend und unter Simulations- und Aggravationsverdacht, wenn sonst kein Ablehnungsgrund vorlag.

Vor allem die zu geringe Dosis und die unbegründeten, da wiederholt zurückgenommenen und abgesenkten Grenzwerte, die merkwürdigerweise in TAB-Berichten immer *unterschritten* wurden, werden immer wieder als Ablehnungsgründe vorgebracht. Das gleiche wurde in der beruflichen Krebskausalität in vollkommen widersinnigen Gutachten versucht.

Hier schließt sich nun der Kreis zum Lebenswerk von Frau Witte. Nicht nur, dass die gesamte theoretische Krebsentstehung mit Initiation und Promotion diese kombinierte Wirkungen zwingend (chemische Promotion nach initiiender Strahlendosis) bedingen muss. Ebenso wichtig sind die metabolischen und genetischen Fähigkeiten des Wirtsorganismus, die durch Substanzen beeinflusst und gelähmt werden können, die in der Evolution nie vorgekommen sind. Vorhandene, genetisch definierte Fähigkeiten werden ausgeschaltet, wenn die Induktion von Funktionen durch Anschaltung der vorhandenen Spezialgene gehemmt werden kann. Gewiss ein weites Feld, aber diese Fortsetzungen der fortschrittlichen Arbeiten von Frau Witte stehen weitgehend noch aus, da in Zellkulturen solche kombinierte Wirkungen gar nicht ausreichend simuliert werden können. Forscher lassen sich nicht durch langwierige Streitereien und administrative Hürden aufhalten. So hat sich auch erwiesen, dass Prof. Witte keinerlei Neigung zeigte, den modernen Trend zur Gentoxizität als Forschungsfeld wegen irgendwelcher Limitierungen zu verpassen. In ‚*Mutation Research*‘ findet sich 2009 der Beleg dafür, dass sie dran bleibt.