

# Immunsuppressive Wirkung von Chemikalien

Margarete Malter

Institut für Experimentelle Pathologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, D – 6900 Heidelberg

**Zusammenfassung.** Immunsuppressive Substanzen kommen in unserer Umwelt reichlich vor: Pestizide, Insektizide, Kunststoffhilfsstoffe, Polychlorierte Biphenyle. Drogen wie Alkohol, Zigaretten, LSD, Amylnitrit, Marihuana haben immunschädigende Wirkungen. In den meisten Fällen ist die immunsuppressive Aktivität nur eine Wirkkomponente von vielen; so sind Zytostatika wirksame Medikamente gegen Tumoren, aber die meisten von ihnen sind auch immunsuppressiv. Als Konsequenz eines Kontaktes mit immunsuppressiven Substanzen können vielfältige Defekte im Immunsystem auftreten: Verminderung der Antikörper, Reduktion der Killerzellen, Störung der Fresszellen (Makrophagen). Die Folge kann eine erhöhte Infektgefährdung sein, und es kann zu einer erhöhten Krebs-Ausbruchsrate sowie zu einer Beschleunigung des Krebswachstums kommen. Wenn immunsuppressive Verbindungen Hemm-Mechanismen innerhalb des Immunsystems beeinträchtigen (Suppressorzellen, acute phase proteins), dann können paradoxe Effekte auftreten: Immunsuppressive Substanzen steigern Immunreaktionen. Dadurch könnten Autoimmunkrankheiten ausgelöst und Allergien verstärkt werden. Die Erkennung immunsuppressiver Substanzen erfolgt über eine Reihe sehr verschiedener Testverfahren (z.B. Antikörperbestimmung, Killer-Helfer-Zell-Analysen, Hauttests, Analyse von Faktoren wie Interleukin . . .).

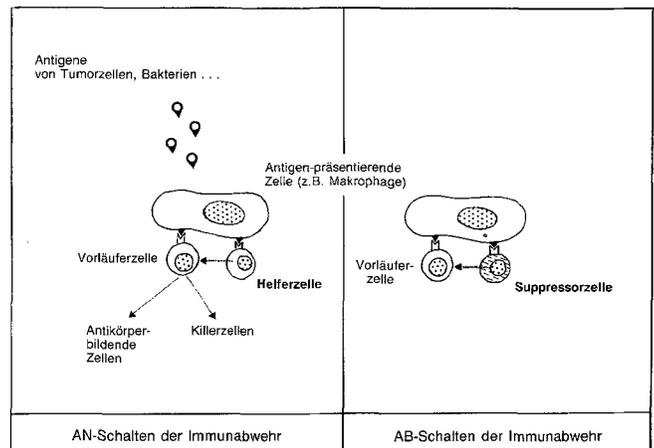


Abb. 1: An- und Ab-Schalten der Immunabwehr

## 1 Überwachungsstelle: Immunsystem

### 1.1 Testmethoden

Antikörper, „Killerzellen“ (Natürliche Killerzellen, T-Zellen), die vor allem gegen Tumorzellen gerichtet sind, und „Fresszellen“ (Makrophagen, Granulozyten) sind die wichtigsten Werkzeuge der Immunabwehr.

Antikörperproduzierende Zellen (B-Zellen) entstehen in einem langen Reifungsprozeß aus Knochenmarkszellen. Über Antigen-präsentierende Zellen (Makrophagen) und T-Helferzellen wird die Antikörperproduktion der B-Zellen angeschaltet, T-Suppressorzellen schalten die Bildung dieser antikörperproduzierenden Zellen wieder ab (→ Abb. 1). Memoryzellen bewahren die Erinnerung an diesen Aktivierungsvorgang.

Natürliche Killerzellen attackieren spontan Tumorzellen, ohne daß sie erst während einer Immunantwort gebildet werden müßten. Daneben gibt es aber auch T-Killerzellen mit der Spezifität von Antikörpern, die nur auf bestimmte Tumorzellen ansprechen, und die ebenso wie die antikörperproduzierenden Zellen in einem langen Prozeß gebildet

werden müssen. Auch dabei spielen die Antigen-präsentierenden Zellen und die T-Helferzellen eine wichtige Rolle.

Zwischen den verschiedenen Abwehrzellen und Hilfszellen vermitteln zahlreiche Faktoren: Interferone, Interleukine, Prostaglandine, Tumornekrosefaktoren.

Der Organismus verfügt über Mechanismen, die eine in Gang gekommene Immunreaktion „dämpfen“ können. Dazu gehören die sog. *acute phase proteins* (Haptoglobin, Alpha-Glykoprotein, Alpha-1-antitrypsin), die von der Leber gebildet werden. Diese Gegensteuerung ist wichtig, denn oft ist die Immunabwehr schädlicher als die Mikroben, die sie ursprünglich ausgelöst haben. Schließlich muß garantiert sein, daß die Zellen des eigenen Körpers von den „Attacken“ des Abwehrsystems verschont bleiben. Wie dies im einzelnen geschieht, ist nicht bekannt, doch scheinen Suppressorzellen mitzuhelfen, den Nichtangriffspakt gegen körpereigene Zellen durchzusetzen.

Der Vielfalt des Immunsystems steht eine Vielfalt von Methoden entgegen, um die Wirkungen immunsuppressiver Substanzen zu ermitteln:

1. Erste Hinweise ergeben schon sehr einfache Untersuchungen, wie das Wiegen der „Immun“-Organe. Reduzierte Milz- und Thymusgewichte weisen auf eine Schädigung lymphoider Organe hin.

2. Das **Auszählen weißer Blutzellen** nach Injektion eines Immunsuppressivum zeigt die Auswirkungen auf periphere Blutzellen. So sinkt nach einer einmaligen Applikation des Immunsuppressivums Cyclophosphamid die Zahl der Lymphozyten bis zum 12 Tage auf weniger als ein Drittel; nach 24 Tagen ist wieder die Ausgangszahl erreicht. Neutrophile Granulozyten sinken noch dramatischer ab [1].

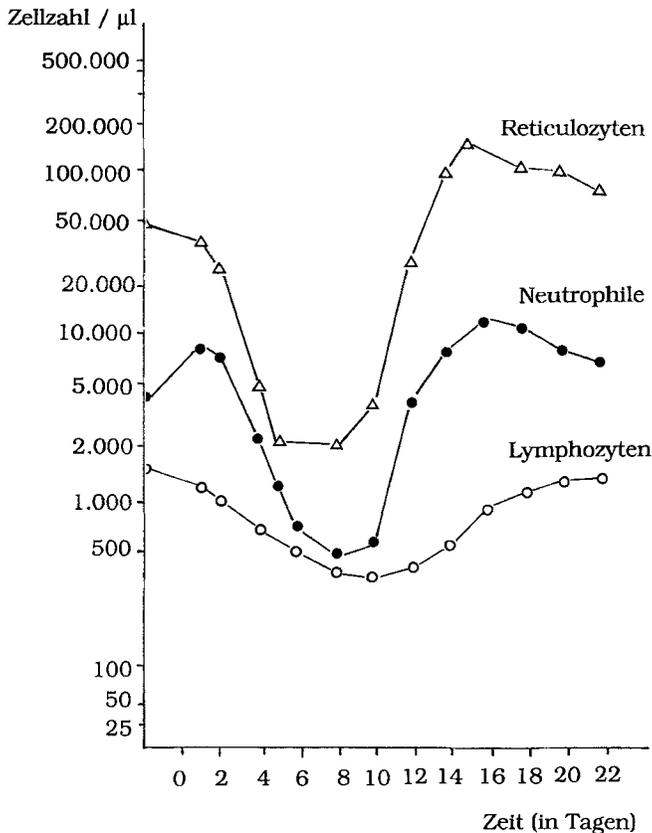


Abb. 2: Spezielle Testmethoden erfassen die geschädigten Teilbereiche

3. Die zelluläre Abwehr läßt sich z.B. mit einem **Hauttest** ermitteln. Die Tiere werden zunächst durch Injektion einer Suspension abgetöteter Tuberkelbazillen sensibilisiert. Nach zwei Wochen wird eine erneute Injektion von Tuberkelbazillen in die Haut vorgenommen (werden erneut Tuberkelbazillen in die Haut injiziert). Hatte das Tier zuvor eine Abwehr aufgebaut, wandern jetzt „sensibilisierte“ Lymphozyten zu dem Ort in der Haut, an dem erneut Fremdmaterial injiziert wurde. Es bildet sich eine leicht erkennbare Hautreaktion, deren Durchmesser und Größe vermessen werden können. Solche Hauttests lassen sich auch einfach am Menschen durchführen (z.B. der Multitest Mérieux, mit dem sieben Antigene, unter anderem auch das Streptokokken-Antigen und eine Kontrolle ausgetestet werden können). Mit diesen Antigenen kommen die meisten Menschen im Laufe ihres Lebens in Berührung. Sie werden mit einem „Stempel“ in die Haut eingedrückt, und nach 48 Stunden wird der Durchmesser der Hautreaktion vermessen. Ein positives Ergebnis liegt vor, wenn der mittlere Durchmesser > 2 mm beträgt.

4. **Transformationstest.** Dabei werden Lymphozyten aus dem Blut im Reagenzglas zur Teilung angeregt. Das gelingt zum Beispiel mit Concanavallin A, einer aus Bohnen isolierten Substanz. Die Lymphozyten reagieren auf Concanavallin A, als ob sie es mit einem fremden Antigen zu tun hätten: Sie teilen und vermehren sich. Um die Zellteilungen zu messen, gibt man zu den Lymphozytenkulturen radioaktives Thymidin, das in die Nukleinsäuren der sich teilenden Zellen eingebaut wird. In einem Szintillationszähler wird die Menge des eingebauten Thymidins bestimmt: je aktiver die Lymphozyten sind, um so mehr Thymidin wird eingebaut.

5. In jüngerer Zeit fügte man auch einen **Zytotoxizitätstest** in die Testbatterie für immunsuppressive Substanzen ein. Bei diesem Test werden Lymphozyten (z.B. aus dem Blut) auf ihre Fähigkeit überprüft, Tumorzellen im Reagenzglas abzutöten („Killerzell-Test“). Die als Zielzellen eingesetzten Tumorzellen werden mit radioaktivem Chrom markiert. Nach der Reaktion mit „zytotoxischen“ Lymphozyten geben die zerstörten Tumorzellen dieses Chrom ab. Aus der leicht meßbaren Menge freigesetzten Chroms läßt sich die Aktivität der Killerzellen ablesen.

6. Auch für die Beeinflussung der Antikörperproduktion durch immunsuppressive Substanzen stehen spezielle Testverfahren zur Verfügung. Einer Testmaus wird ein Testantigen injiziert. Nach 5 Tagen wird die Menge der gebildeten Antikörper (ELISA) oder die Zahl der antikörperproduzierenden Lymphozyten (Jerne-Test) gemessen:

a) Beim **ELISA** (Enzyme Ligand Immunosorbant Assay) werden die fremden Antigene auf den Böden einer Mikrotiterplatte fixiert. Dann werden die Seren dazugegeben, die auf Antikörper untersucht werden sollen. Enthalten sie Antikörper, so werden diese von den fixierten Antigenen festgehalten. In einem zweiten Schritt werden schließlich die Antikörper sichtbar gemacht: Antikörpermoleküle gegen Mausproteine lagern sich an die Mausantikörper an. Sie waren zuvor mit einem Enzym beladen worden, das aus einer farblosen Vorstufe einen Farbstoff herstellt. Je mehr Antikörper gebunden wurden, um so tiefer ist die Farbe. (es ist der gleiche Test, der als AIDS-Test weltweit angewendet wird).

b) Beim **Jerne-Test** werden z.B. Schafserythrozyten in Mäuse eingespritzt (Kontrollmäuse und immunsuppressiv behandelte Mäuse). Nach etwa 5 Tagen werden aus der Milz Lymphozyten präpariert und zusammen mit Schafserythrozyten in warmem Agar einer Petrischale „ausplattiert“. Der Agar erkalte, wird fest und fixiert die Zellen. Jeder Lymphozyt, der Antikörper gegen die Schafserythrozyten produziert, lysiert die Erythrozyten in seiner unmittelbaren Umgebung. Der undurchsichtige (deckfarbene) Erythrozyten-Teppich wird an diesen Stellen durchsichtig (Plaques = Löcher). Die Zahl der Plaques entspricht der Zahl der Antikörperproduzierenden Zellen.

7. Neben antikörperproduzierenden Zellen und Killerzellen spielen noch Makrophagen (Fresszellen) eine wichtige Rolle innerhalb des Abwehrsystems. Ihre Funktion läßt sich am Tier und im Reagenzglas testen. Injiziert man einer

Testmaus kolloidale Kohlenstoffpartikel in die Schwanzvene (z.B. chinesische Tusche), so werden sie innerhalb weniger Minuten aus der Blutbahn herausgefiltert. Dafür sind vor allem Makrophagen der Leber zuständig (Kupferzellen). In immungeschädigten Tieren kann dieser „Schutzfilter“ versagen. Die Aufnahme von Partikeln durch Makrophagen (Phagozytose) läßt sich auch im Reagenzglas studieren. In Tabelle 1 sind wichtige Testmethoden zusammengefaßt (→ Tabelle 1).

Tabelle 1: Funktionsteste des Immunsystems (Beispiele) [21, 22, 23]

Abwehr-Typ		Testverfahren
Zelluläre Abwehr	<i>in vivo</i>	Pathologie von Milz, Thymus (Gewicht, Histologie)
		Hauttest (verzögerte Hypersensitivität)
		Abstoßung von Hauttransplantaten
	<i>in vitro</i>	Mixed Lymphocyte Reaction
		Transplantationstumoren (B16F10 Melanom); Wachstumsbeschleunigung
		Transformation von Lymphozyten durch PHA und ConA
Humorale Abwehr (Antikörper)	<i>in vivo</i>	Natürliche Killerzellen (Zytotoxizitätstest, Monoklonale Antikörper)
		Helfer/Suppressorzellen (Monoklonale Antikörper)
		Resistenz gegen Streptococcus pneumoniae
Makrophagen (Phagozytose)	<i>in vivo</i>	Antikörperbildung (gegen Schafserythrozyten u.ä.) ELISA-Test; Plaquetest (Jerne)
		Kohlepartikel-Clearance
		Phagozytose (Bakterien, fixierte Erythrozyten)
		Bildung von Sauerstoffradikalen
		Interleukin-1 Produktion
		Prostaglandinproduktion

## 2 Beispiele immunsuppressiver Substanzen

### 2.1 Immunsuppression als Begleiteffekt

Die meisten „Gifte“ sind, vor allem in hoher Dosierung, immunsuppressiv. Voraussetzung ist lediglich, daß diese Gifte die Zellen des Immunsystems erreichen und genügend lange einwirken können. Puromycin z.B., ein Antibiotikum,

hemmt die Proteinsynthese; wenn dies in Immunzellen geschieht, hat es zur Folge, daß die Antikörperproduktion blockiert oder die Aktivität einer Killerzelle gedrosselt wird. Puromycin ist daher auch ein Immunsuppressivum.

Einige weitere Beispiele dafür, daß eine immunsuppressive Wirkung oft nur eine Wirkkomponente unter vielen ist:

- Chemische Karzinogene sind in erster Linie krebserzeugend, aber sehr oft auch immunsuppressiv.
- Bei den Polybromierten Biphenylen (PBB) steht eine neurologische Symptomatik und eine Schädigung der Leber im Vordergrund, doch PBB ist auch immunsuppressiv.
- Cannabinol ist in erster Linie ein Halluzinogen, aber es ist auch immunsuppressiv.

Zytostatika, also zellhemmende Medikamente gegen Krebs, sind ebenfalls auch immunsuppressiv. Dies hängt damit zusammen, daß Zytostatika ganz allgemein Zellen an der Teilung hindern; da aber bei jeder Immunantwort Zellteilungen ablaufen müssen, werden durch diese Medikamente nicht nur Krebszellen gehemmt, sondern auch Immunzellen, seien es Killerzellen oder antikörperproduzierende Zellen. Zu diesen Medikamenten gehören die alkylierenden Substanzen wie Cyclophosphamid, die Antimetabolite wie Mercaptopurin und Fluoro-Uracil. Es ist also durchaus zulässig, Cyclophosphamid und Mercaptopurin zweimal in der Roten Liste der Medikamente aufzuführen: Einmal als Zytostatika (gegen Krebs) und einmal als Immunsuppressiva (bei Organtransplantationen).

Als Immunsuppressiva sind diese Krebsmedikamente zwar sehr wirksam, aber alles andere als ideal. Einmal hemmen sie nicht nur Immunzellen, sondern z.B. auch die Zellen der Haarbälge und der Darmauskleidungen. Zum andern sind vor allem die alkylierenden Substanzen mutagen, d.h. sie können selber wieder Krebs erzeugen.

### 2.2 „Echte“ Immunsuppressiva

Diesen Nachteil haben die modernen Immunsuppressiva nicht, die bei der Nachsorge von Organverpflanzungen eingesetzt werden. Diese Medikamente gehören zu den monoklonalen Antikörpern und setzen ganz gezielt nur Zellen des Immunsystems außer Funktion. Sie reagieren z.B. mit dem Interleukin 2-Rezeptor auf Lymphozyten, die gerade eine Immunantwort vorbereiten. Alle „fertigen“ antikörperproduzierenden Zellen bleiben unbeeinflusst, natürlich auch alle Zellen, die keine Lymphozyten sind. Aus der AIDS-Forschung kommen Hinweise auf eine neue Möglichkeit, immunsuppressive Medikamente herzustellen. Ein Oberflächenmolekül des Immunschwächevirus (HIV) erwies sich als immunsuppressiv [2].

Zu den Substanzen, die in erster Linie immunsuppressiv wirken, gehören z.B. auch die Organozinnverbindungen. In strenger Abhängigkeit von der Kettenlänge der Alkylreste wird das Gewicht des Thymus auf ein Viertel reduziert [22].

So wird verständlich, daß die Tuberkulin-Reaktion vermindert ist, transplantierte Haut länger überlebt und die Antikörperproduktion beeinträchtigt ist. Auch im Reagenzglas hemmen Zinnverbindungen die Transformation von Milz-

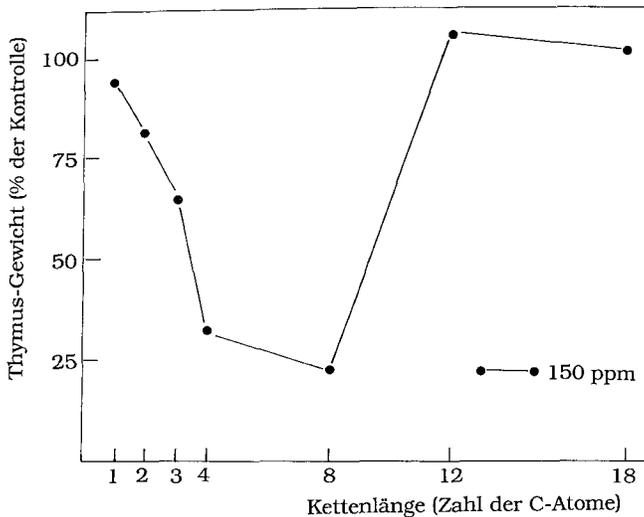


Abb. 3: Abhängigkeit Kettenlänge und Thymus-Gewicht

zellen durch Con A. Nur 0.1 Mikrogramm DBTC (Dibutylzinnchlorid) pro Milliliter Medium stoppten die Transformation völlig. Makrophagen blieben von den Zinnverbindungen unbeeinflusst.

Auch Quarzpartikel scheinen selektiv in das Immunsystem einzugreifen. Diese Partikel (vor allem solche der Größe  $5 \mu$ ) werden von den Makrophagen aufgenommen. Offensichtlich zerstören die scharfkantigen Partikel lebenswichtige Strukturen innerhalb der Zellen, da die Makrophagen innerhalb weniger Minuten absterben. Entsprechend der zentralen Stellung der Makrophagen innerhalb des Immunsystems kommt es nach einer „Vergiftung“ mit Quarzpartikeln zu Ausfällen in verschiedenen Bereichen der Abwehr: Die Bildung von Antikörpern ist gestört, die Empfindlichkeit gegenüber Infektionen ist erhöht, und Transplantate werden später abgestoßen [3].

Auch bei Bleiverbindungen kann die immunsuppressive Wirkung im Vordergrund der Vergiftungssymptomatik stehen. Mäuse sind gegenüber Gram-negativen Bakterien (wie *E.coli*) empfindlicher, wenn sie mit Blei vergiftet wurden. Ein besonderer Bestandteil dieser Bakterien (Endotoxin) scheint dabei eine Rolle zu spielen. Mit diesem Endotoxin kann man durch intravenöse Injektion eine Maus töten: etwa 100 Mikrogramm sind bei einer gesunden Maus erforderlich. Ganz anders bei einer Blei-behandelten Maus: Bei ihr genügt 1 Nanogramm Endotoxin, also 100 000 mal weniger. Um die Maus so extrem zu sensibilisieren, reicht eine sehr mäßige Bleivergiftung mit 5 mg Bleiazetat pro 100 Gramm Körpergewicht aus, eine Dosis, die eine Maus gut verträgt. Das Blei beeinträchtigt also in sensationeller Weise die Fähigkeit des Organismus, mit bakteriellen Endotoxinen fertig zu werden.

### 2.3 Immunsuppressive Verunreinigungen

Viele der organischen Chlorverbindungen, die als Pestizide (DDT, Dieldrin, Lindan), als Kühlmittel (PCB) oder als Flammschutzmittel (PBB) in Gebrauch sind oder waren, wirken immunsuppressiv. Zum Teil sind diese Substanzen

selber aktiv, zum Teil sind es herstellungsbedingte Verunreinigungen. So enthält das Agent Orange (Dichloressigsäureester), mit dem sich die amerikanische Luftwaffe den Blick auf den HoTschMinh-Pfad freilegte, Spuren von Dioxin (Sevesogift = TCDD). PCB, das tonnenweise als Kühlmittel für elektrische Transformatoren eingesetzt wird, ist zwar selber immunsuppressiv (vor allem das 3,4,5,3',4',5'-Hexachlorobiphenyl), aber es kann auch das extrem toxische 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofuran enthalten, einen Verwandten des Dioxins.

### 2.4 Ernährung und Immunsuppression

Unterernährung, Proteinmangel und Vitaminmangel setzen die Immunabwehr herab: Die Empfindlichkeit gegenüber Infektionen nimmt zu. Deutlich ist diese Hemmung des Immunsystems an einer Verkleinerung des Thymus abzulesen; man spricht von „nutritional thymectomy“, von ernährungsbedingter Thymusentfernung [4]. Doch auch Überernährung kann die Abwehr einschränken [5]. Im allgemeinen, d.h. bei mäßiger Unter- bzw. Überernährung, wird man allerdings nicht unbedingt mit Effekten auf das Immunsystem rechnen müssen [6].

Eine Reihe von Zusatzstoffen und auch von Verunreinigungen sind immunsuppressiv. Gerbsäure hemmt *in vitro* die Antikörpersynthese, doch ob Gerbsäure auch im Organismus irgendwelche Zellen des Immunsystems erreicht, ist fraglich. Phenolische Zusatzstoffe wie Butylhydroxytoluol, als Antioxydants, oder Hydroxybenzoesäure können sicher Immunzellen erreichen, und auch sie erwiesen sich als immunsuppressiv [7]. Auch der Vergleich zwischen Vegetariern und Nicht-Vegetariern läßt den Schluß zu, daß eine normale Ernährung immunsuppressiv sein kann [8]. Vegetarier besitzen mehr (oder aktivere) natürliche Killerzellen im Blut. Anders ausgedrückt: Die nicht-vegetarische Ernährung drückt die Abwehr, vielleicht wegen geringerer Vitaminzufuhr, vielleicht ist es das andere Fettspektrum.

### 2.5 Paradoxe Wirkungen von immunsuppressiven Substanzen

Bei der Beurteilung, ob eine Substanz immunsuppressiv ist oder nicht, muß man auch mit paradoxen Effekten rechnen. Bei hohen Konzentrationen hemmt Cyclophosphamid (Endoxan) die Immunabwehr. Bei niedriger Dosierung dagegen (3 mg/kg) kann Cyclophosphamid die Immunabwehr (gegen Tumorzellen) stimulieren. Dabei werden Suppressorzellen ausgeschaltet, die – im unbehandelten Tier – die Abwehr gegen die wachsenden Tumorzellen unterbinden.

Auch die Effekte des Rauchens auf die Immunabwehr können „gegenläufig“ sein. Langzeit-Behandlung mit Zigarettenrauch war bei Mäusen immunsuppressiv [9,10]. Immunglobuline der Klasse IgA im Speichel waren bei chronischen Rauchern verringert [11]. Die Makrophagen der Lunge verlieren unter Zigarettenrauch ihre Fähigkeit, zu phagozytieren (Partikel aufzunehmen) [12]. Aber auch über entgegengesetzte Befunde wurde berichtet: Die immundämpfenden „acute phase proteins“ waren bei Rauchern vermehrt [13]. Die Transformation von Lymphozyten durch PHA gelang bei Rauchern leichter. Die Autoren ver-

muten, daß Rauchen auch Suppressorzellen hemmen kann und so zumindest Teilbereiche der Abwehr stimuliert werden [14].

In Tabelle 2 werden vermutete und bekannte immunsuppressive Substanzen aufgeführt (→ Tabelle 2).

Tabelle 2: Beispiele für immunsuppressive Substanzen [24, 25, 26, 27, 28, 29]

Gruppe	Substanzklasse	Substanz
Medikamente	Zytostatika	Azathioprin Methotrexat Cyclophosphamid
	Antikörper	Antilymphozytenserum Anti-Interleukinrezeptor Anti-T-Zellrezeptor
	Antibiotika	Zyklosporin
	Hormone	Kortison Diethylstilböstrol
	Narkosemittel	Entzündungshemmer
Stäube, Fasern	Quarz, Kohle, Baumwolle, Asbest	
Luftverunreinigungen	Ozon Stickoxide Schwefeldioxid	
Metalle		Quecksilber, Selen Blei, Cadmium
Hilfsmittel der Kunststoffindustrie		Diisocyanate, Organische Zinnverbindungen, Vinylchlorid, Formaldehyd
Halogenierte Kohlenwasserstoffe		PCB, PBB Dioxine DDT Hexachlorbenzol Chlorphenole
Chemische Karzinogene	Benz(a)pyren u.a. aromatische KWS	
	Diethylnitrosamin	
	Diethylstilböstrol	
	Aflatoxin	
	Urethan	
Nahrungs- bzw. Futtermittel-Zusätze und Verunreinigungen	Antioxidantien	Butyl-Toluol
	Antibiotika	
	Mycotoxine	(Aflatoxine) (DDT)
	Pestizide	Vitamin A Vitamin E Jod Mehrfach ungesättigte Fettsäuren
Drogen	Zigaretten Alkohol, chronisch <sup>a)</sup>	
	Marihuana, chronisch	Amylnitrit LSD Cannabinol

Mehrfachnennungen in ( )

a) Vielleicht indirekt durch Mangelernährung

### 3 Konsequenzen der Immunsuppression

#### 3.1 Infektionen

Eine geschwächte Immunabwehr ist die Grundlage einer Vielzahl von Folgeerkrankungen. Verminderte Resistenz gegen Mikroorganismen; Durchbruch sog. opportunistischer Infektionen: die von AIDS bekannten Infektionskrankheiten lernte man auch schon bei Patienten mit einer chemisch induzierten Immunschwäche kennen.

#### 3.2 Krebs

Auch ein Zusammenhang zwischen Immunschwäche und Krebsentstehung scheint gesichert. Transplantationspatienten, die mit Immunsuppressiva zum Schutz des übertragenen Organs behandelt wurden, haben ein erhöhtes Krebsrisiko (→ Tabelle 3).

Tabelle 3: Erhöhte Krebsrisiken nach Organtransplantationen (Nieren) [30].

Krebsart	Studie	
	England/Australien (1982)	USA (1982)
Nicht-Hodgkin Lymphome	45.9	26.9
Leberkrebs (primär)	37.5	20.0
Melanome	8.7	2.5
Haut <sup>a)</sup>	24.0	keine Angaben
Kaposi Sarkom <sup>b)</sup>	200.0	keine Angaben
andere Krebsarten	1.3	1.7
Alle	2.8	2.8
Zahl der Patienten	5 213	16 739

a) Vor allem Plattenepithelkarzinome

b) In Europa extrem selten; seit seiner Erstbeschreibung vor über 100 Jahren wurden nur wenige hundert Fälle aufgefunden. 1969 der erste Fall bei einem Nierenempfänger [31]

Es fällt auf, daß es sich vor allem um Tumoren des lymphatischen Gewebes handelt, allerdings mit Hautkrebs und Kaposi Sarkom als Ausnahmen. Die großen Krebse wie Lungenkrebs, Darmkrebs und Brustkrebs fehlen. Vielleicht ist es eine Frage der Wachstumsgeschwindigkeit: die schnellen Krebse erreichen als erste nach einer Aufhebung der Immunbremse die Nachweisbarkeitsgrenze. Es wurde auch der Verdacht geäußert, daß nur virusbedingte Krebsarten unter einer wirkungsvollen Immunkontrolle stehen; dann können auch nur solche Krebsarten von einer Immunschwäche profitieren (begünstigt werden) [15].

Auch im Tierexperiment wurde immer wieder die Beobachtung gemacht, daß die Entstehung von Tumoren beschleunigt wurde, wenn die Tiere immunsuppressiv behandelt worden waren (Antilymphozytenserum, Entfernung des Thymus kurz nach der Geburt, immunsuppressive Medikamente) [16]. Es gab Ausnahmen, in denen keine Wirkung des Immunsystems auf die Krebsentstehung nachweisbar war; gelegentlich ließen sich sogar krebsfördernde Effekte von Immunzellen erkennen. Trotzdem kann festgehalten

werden, daß Immunzellen einen krebshemmenden Einfluß ausüben können [22].

Einen überraschend deutlichen Zusammenhang zwischen Auftreten von Krebs und chemisch induzierter Immunschwäche fand man bei Arbeitern, die mit der Herstellung von Benzidin beschäftigt waren [17]. Nur bei Arbeitern, die bei einem „Hauttest“ (Rötungs-Test auf ausgewählte, in die Haut eingeriebene Antigene) schlecht reagiert hatten, konnten Krebsvorstufen und auch Krebs diagnostiziert werden. Arbeiter mit einem normalen Hauttest waren bis dahin gesund geblieben. Der Hauttest zeigt, wie oben beschrieben, die Reaktionsbereitschaft der zellulären Abwehr an; gerade dieser Form der Abwehr wird bei der Eliminierung von Krebszellen eine besondere Bedeutung zugemessen.

Viele chemische Karzinogene sind auch immunsuppressiv. Chemische Karzinogene funktionieren daher nach einer Doppelstrategie: sie wandeln eine Normalzelle in eine Krebszelle um (Mutation?); zusätzlich sorgen sie noch dafür, daß die Überlebenschancen der entstehenden Krebszellen gegenüber dem Immunsystem erhöht werden.

### 3.3 Autoimmunkrankheiten

Neben Infektionskrankheiten und Krebs können auch – zumindest theoretisch – Autoimmunkrankheiten durch immunsuppressive Substanzen ausgelöst werden (rheumatische Erkrankungen?). Dieser zunächst paradox erscheinende Zusammenhang wird verständlich, wenn man annimmt, daß im gesunden Organismus die Autoaggression, die Zerstörung körpereigener Zellen durch das Immunsystem, durch Suppressorzellen verhindert wird. Diese Suppressorzellen sind Lymphozyten wie die Killerzellen auch. Eine immunsuppressive Substanz kann also auch (gelegentlich) Suppressorzellen ausschalten. Für das Medikament Dilantin (DPH) wurde eine solche immunsteigernde Wirkung behauptet [18]. Nach Injektion von DPH beispielsweise in die Hinterfüße von Mäusen kommt es zu einer starken Vermehrung lymphoider Zellen in den benachbarten Lymphknoten und zu erhöhter Antikörperproduktion. Diese Antikörper sind aber nicht gegen das Medikament gerichtet. – Der Gesamteffekt einer immunsuppressiven Substanz wird davon abhängen, ob mehr Helferzellen zerstört werden als Suppressorzellen. Im einen Fall wird die Immunantwort gefördert, im anderen gehemmt.

### Allergien

Schließlich könnte auch die Zunahme der Allergien [19] mit immunsuppressiven Substanzen unserer Umwelt in Verbindung gebracht werden. Sicher, die Überschwemmung unseres Lebensraumes mit fast täglich neuen Substanzen ist wohl eine wichtige Ursache für die steigende Zahl von Allergikern. Einige von diesen Substanzen verbinden sich mit Körperzellen und Strukturen ihrer Oberfläche. Gegen diese nun fremd erscheinenden Strukturen reagiert das Immunsystem und zerstört diese Zellen. Wenn die gleiche Verbindung dann ein zweites Mal in den Körper eindringt und die Zellen verändert, hat das Immunsystem schon seine passenden Abwehrzellen in Bereitschaft, es kommt zu einer heftigen Abwehrreaktion. Doch auch solche Allergien scheinen

zuzunehmen, die nicht durch neue Industriesubstanzen ausgelöst werden, sondern von Uralttschadstoffen wie Pollen, die es schon immer gab. Hier scheint eher eine erhöhte Reaktionsbereitschaft des Abwehrsystems die Ursache zu sein, und diese könnte wiederum von Suppressorzellen gesteuert werden. Im Normalfall unterdrücken diese Suppressorzellen eine Reaktion gegen Pollen, bei allergischen Personen sind die Suppressorzellen geschädigt, möglicherweise durch immunsuppressive Umweltchemikalien.

### Ausblick

Die Erforschung immunsuppressiver Eigenschaften von Umweltchemikalien wurde lange Zeit vernachlässigt. Doch seit den späten 70ern wurde die Bedeutung dieses Zweiges der Toxikologie erkannt. In der Zwischenzeit fand eine Reihe von Kongressen und Symposien statt, die das weitverstreute Material zusammengetragen und gesichtet haben. Mehrere Übersichtsartikel haben auf die Wichtigkeit einer xenobiotischen [20] Immunsuppression aufmerksam gemacht. Die kritische Analyse der virusbedingten Immunschwäche AIDS hat schließlich die Aufmerksamkeit auch auf chemisch-bedingte Immunschwächen gelenkt.

**Danksagung:** Herrn Dr. Rudolf Süß sei gedankt für kritische Diskussionen bei der Abfassung des Manuskriptes, Frau Dr. G. POSNER und Frau G. ELENZ für wertvolle Hilfe bei der Beschaffung von Literatur.

### Literatur

- [1] W. W. JEDRZEJCZAK, et al.: Patterns of Changes in Peripheral Blood Composition in the Course of Combination Chemotherapy, *Strahlentherapie* 152, 469–476 (1976), Fig. 3
- [2] J. DÜRKOP; R. KURTH, *Virologie*, in: AIDS und HIV-Infektionen, Diagnostik – Klinik – Behandlung, H. JÄGER (Hrsg.), Landsberg a.L., ecomed, Kap. II–2, (1988).
- [3] C. L. ÜBER; R. A. McREYNOLDS, *Immunotoxicology of Silica*. *CRC Crit. Rev. Tox.* 10, 303–319 (1982)
- [4] D. L. BRANDON: Interactions of Diet and Immunity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 177, 1984, S. 65
- [5] E. J. WING, et al.: Fasting Enhanced Immune Effector Mechanisms in Obese Subjects. *Am. J. Med.* 75, 91–96 (1983)
- [6] M. MALTER; G. SCHRIEVER: Natural Defense Systems of Fasting Rats. *Nutr. Cancer* 12, 127–134 (1989)
- [7] D. L. ARCHER: Immunotoxicology of Foodborne Substances: An Overview. *J. Food Prot.* 41, 983–988 (1978)
- [8] M. MALTER; G. SCHRIEVER: Natural Killer Cells, Vitamins, and other Blood Components of Vegetarian and Omnivorous Men, *Nutr. Cancer* 12, No 3, 271–278 (1989)
- [9] P. G. HOLT et al.: Immunosuppression in the Mouse by Long-Term Exposure to Cigarette Smoke. *Am. J. Pathol.* 90, 281–284 (1978)
- [10] C. V. JACOB: The Influence of Cigarette Tobacco Smoke Products on the Immune Response. *Immunology* 40, 621–7 (1980)
- [11] K. R. BENNET; P. C. READE: Salivary Immunoglobulin A in Normal Subjects and Tobacco Smokers. *Oral Surg* 53, 461–5 (1982)
- [12] M. HEITZ; H. HERZOG: Lungenerkrankungen beim alten Menschen. *Fortschr. Med.* 102, 477–482 (1984)
- [13] J. F. WEISS: Effects of Smoking and Age on Serum Levels of Immune-Reactive Proteins. *Cancer Detect. Prev.* 4, 211–7 (1981)
- [14] R. PAGANELLI. Maternal Smoking and Cord Blood Immunity Function. *Clin. Exp. Immunol.* 36, 256–9 (1979)

- [15] R. A. WEISS, in: Viruses and Cancer (P. W. J. RIGBY et. al. Hrsg.) Cambridge 1985, S. 1,
- [16] K. MILLER: Immunotoxicology. Clin. Exp. Imm 61, 219–223 (1985)
- [17] V. V. GORODILOVA; E. V. MANDRIK: The Use of Some Immunologic Reactions for Studying the Immune Response in Persons Presenting a High Oncological Risk. Sov. Med. 8, 50 (1978), zitiert nach K. MILLER, Zitat 20
- [18] E. GLEICHMANN et al.: Graft-Versus-Host Reactions. Immunology Today 5, 324–332 (1984)
- [19] G. R. F. KRÜGER: Klinische Immunpathologie. Stuttgart 1985, S. 258
- [20] Xenobiotisch = für das Leben fremd, also künstliche Chemikalien in unserer Umwelt
- [21] J. C. BLOOM, et al.: The Role of Conventional Pathology and Toxicology in Evaluating the Immunotoxic Potential of Xenobiotics. Tox. Path. 15, 283–293 (1987), Tabelle III
- [22] J. G. VOS: Immune Suppression as Related to Toxicology. CRC Crit. Rev. Tox. 5, 67–101 (1977)
- [23] J. H. DEAN; L. M. THURMOND: Immunotoxicology: An Overview. Tox. Path. 15, 265–271 (1987), Tabelle V
- [24] R. P. SHARMA: Overview of Known Chemical Immunotoxicants. Prog. Clin. Biol. Res. 161, 313–18 (1984)
- [25] J. H. DEAN; L. M. THURMOND: Immunotoxicology: An Overview. Tox. Path. 15, 265–271 (1987)
- [26] J. C. BLOOM, et al.: The Role of Conventional Pathology and Toxicology in Evaluating the Immunotoxic Potential of Xenobiotics. Tox. Path. 15, 283–293 (1987)
- [27] L. D. KOLLER: Immunotoxicology Today. Tox. Path. 15, 346–351 (1987)
- [28] S. WONG; C. NATARAJAN: Immunotoxicology, in: F. HOMBURGER et al., (Hrsg.), A Guide to General Toxicology. Basel, Karger, 1983, S. 79–91
- [29] G. R. F. KRÜGER: Klinische Immunpathologie. Stuttgart 1985, S. 239 ff
- [30] L. J.: KINLEN: Immunosuppressive Therapy and Cancer. Cancer Surveys 1, 565–583 (1982)
- [31] V. T. DEVITA et al.: AIDS, Etiology Diagnosis, Treatment, and Prevention. Philadelphia 1985, S. 192

## Kurznachrichten aus Forschung, Technologie und Gesetzgebung

### Kriterien zur Einstufung von Stoffen als „umweltgefährlich“

Sowohl national als auch im EG-Rahmen werden zur Zeit Modelle diskutiert, nach denen Chemikalien als „umweltgefährlich“ eingestuft werden sollen. Zur Einstufung werden in allen Fällen Stoffparameter verwendet, die in der Grundstufe des Chemikaliengesetzes geliefert werden (Fisch-, Daphnien-, Algentoxizität, biologische Abbaubarkeit, Bioakkumulationspotential).

Schwellenwerte und Verknüpfung der einzelnen Parameter differieren bei den verschiedenen Modellen; so erfolgt bei dem in der EG auf Expertenebene verabschiedeten Vorschlag eine Einstufung von Chemikalien als „umweltgefährlich“ immer dann, wenn

1. die aquatische Toxizität ( $LC_{50}$  bzw.  $EC_{50}$ )  $\leq 1$  mg/l ist, oder
2. bei nicht leicht abbaubaren Stoffen die aquatische Toxizität im Bereich zwischen 1 und 100 mg/l liegt, oder

3. bei leicht abbaubaren Stoffen mit hohem Bioakkumulationspotential ( $\log Pow \geq 3$ ) eine aquatische Toxizität von 1–10 mg/l vorliegt, oder

4. nicht leicht abbaubare Stoffe ein hohes Bioakkumulationspotential aufweisen.

Wenn man dieses Schema auf die in der Bundesrepublik Deutschland mit mehr als 1 000 t/a vermarkteten Chemikalien anwendet, so würden 40 % dieser Stoffe als umweltgefährlich eingestuft werden, was in etwa der Zahl an Einstufungen im Gesundheitsbereich entspricht. Allerdings läßt der EG-Vorschlag zahlreiche Entlastungsmöglichkeiten zu, wie z.B. Vorlage von Prüfergebnissen längerfristiger Tests, welche im übrigen die Einstufung auf eine sicherere Grundlage stellen würden. Hierdurch verringert sich die Zahl der eingestufteten Stoffe auf unter 30 %.

Dieser EG-Vorschlag kommt den im Umweltbundesamt erarbeiteten Vorstellungen sehr nahe.

Die Vertreter der chemischen Industrie plädieren dagegen für Schemata, die eine gerin-

gere Zahl an Einstufungen bewirken würden. In einer zu dieser Frage eingesetzten nationalen Expertengruppe wurde nach langer Diskussion ein *Kompromißvorschlag* verabschiedet. Er sieht vor, daß im obigen Schema eine Einstufung nach 4. nicht und nach 3. im Bereich einer aquatischen Toxizität zwischen 10 und 100 mg/l nur dann erfolgen soll, wenn der Stoff gleichzeitig ein hohes Bioakkumulationspotential aufweist. Dieses Schema würde die Zahl der Einstufungen bei den o.g. Altstoffen auf ca. 25 % begrenzen. Kritisch zu sehen ist, daß zahlreiche problematische Altstoffe, z.B. diverse Chlorkohlenwasserstoffe, nicht eingestuft würden.

Eine ausführliche Darstellung der *qualitativen* und *quantitativen* Auswirkungen verschiedener Modelle auf die Einstufung von neuen und alten Stoffen erfolgt in Heft 1, 2, 1990 dieser Zeitschrift.

Priv.-Doz. Dr. J. Ahlers  
Umweltbundesamt, Berlin

### TA Sonderabfall

Am 10. November 1989 hat der Bundesrat vier Regelwerke zur Abfallentsorgung mit einer Reihe von Änderungsvoten verabschie-

det (diese Regelwerke sind in den Ausgaben 1 und 3 1989 in dieser Zeitschrift vorgestellt worden). – Wegen der Änderungswünsche des Bundesrates müssen die Regelwerke nochmals im Bundeskabinett einer abschließenden Beratung unterzogen werden. Mit ih-

rer Veröffentlichung im Bundesgesetzblatt bzw. im Gemeinsamen Ministerialblatt werden sie bekannt gegeben; erst mit dem dort genannten Datum treten sie in Kraft.

Dipl.-Ing. K. Wagner  
BMU Bonn

Anm. d. Red.: Diese Regelwerke werden mit erläuternden Fachbeiträgen nach ihrer Veröffentlichung im „Handbuch der Abfallentsorgung“ erscheinen (ecom ed verlagsgesellschaft).