UNIVERSITÄT BREMEN

Information zu Energie und Umwelt Teil A Nr. 20

Projekt Herbizide:

Die Problematik von Wirkungsschwellenwerten in Pharmakologie und Toxikologie

Sabine Anker
Ingo Damm
Michael Faust
Jo Flügger
L. Horst Grimme
Klaus Kittelsen
Matthias Klinger
Bernd Littkemann
Margitta Paprotka
Thorsten Thielert
Barbara Zeschmar

Erläuterung:
Bei diesem Manuskript handelt es sich um den Bericht des Projektes, das im Fachbereich Biologie/Chemie der Universität Bremen vom Sommersemester 1979 bis zum Sommersemester 1980 stattfand.

Anschrift der Verfasser: c/o Prof. Dr. L. H. Grimme
Fachbereich 2 (Biologie/Chemie), Universität Bremen
Postfach 330 440, D-2800 Bremen 33

Redaktion: Prof. Dr. Inge Schmitz-Feuerhake
Eberhard Zamory

Herstellung: Druckerei der Universität Bremen

Vertrieb: Universität Bremen
Druckschriftenlager
Postfach 330 440
2800 Bremen 33

Unkostenbeitrag: 5,– DM (zzgl. Versandkosten)

1. Auflage, Bremen September 1983

ISSN 0720-3616

Universität Bremen

Information zu Energie und Umwelt

Teil A Nr. 20

Projekt Herbizide:

Die Problematik von Wirkungsschwellenwerten in Pharmakologie und Toxikologie

Sabine Anker
Ingo Damm
Michael Faust
Jo Flügger
L. Horst Grimme
Klaus Kittelsen
Matthias Klinger
Bernd Littkemann
Margitte Paprotka
Thorsten Thielert
Barbara Zeschmar

I N H A L T

		Seite
I.	ZUR ENTSTEHUNG DES PROJEKTES	1
II.	BERICHT ZUR ARBEIT IM PROJEKTPLENUM:	1
	Die kritische Analyse der wissenschaftlichen Begründung von Wirkungsschwellenwerten und ihrer Anwendung	
1.	Zusammenfassung	1
2.	Einführung in die Problematik der Existenz von Schwellenwerten der Wirkstoff-Konzentration in biologischen Systemen	2
2.1.	Die Bedeutung der Schwellenwerte in der Praxis	3
2.2.	Die wissenschaftliche Begründung für die Existenz von Schwellenwerten	5
3.	Thesen zur Kritik des Schwellenwert-Konzepts	7
3.1.	These: Das Schwellenwert-Konzept beruht auf einem nicht hinreichend definierten Wirkungsbegriff	7
3.1.1.	Der Wirkungsbegriff in der pharmakologischen Literatur	7
3.1.2.	Die Problematik der Definition von "Wirkung" in der Literatur zur Schwellenwerttheorie	8
3.1.2.1.	NEL und experimenteller Fortschritt	8
3.1.2.2.	No adverse effect	9
3.1.2.3.	No observed effect	1o
3.1.2.4.	No observed adverse effect	13
3.1.2.5.	Non adverse effect vs. adverse effect oder wie Quantität zur Qualität wird	13
3.1.3.	Fazit	17
3.2.	These: Die Vorstellung der Existenz von Schwellenwerten beruht auf einer ungenügend begründeten Rezeptor-Theorie	18
3.2.1.	Entwicklung der Rezeptor-Theorien	18
3.2.2.	Kritikpunkte	22
3.2.2.1.	Nebenwirkungen - Das Phänomen der unerwünschten Wirkungen	22
3.2.2.2.	Homöopathie	25
3.2.3.	Zusammenhang zwischen Rezeptor-Theorie und dem Schwellenwertkonzept	25
3.2.4.	Fazit	25

Seite

3.3. These: 26

Das Schwellenwert-Konzept wird bei gleichzeitiger Einwirkung einer Vielzahl von Stoffen untauglich

3.3.1. Energetischer Aspekt 26

3.3.2. Synergetischer Aspekt 26

3.3.3. Fazit 27

3.4. These: 28

Die Festlegung von Schwellenwerten schließt die biologischen Variabilitäten nicht ein

3.4.1. Variabilität des Individuums in der Zeit 28

3.4.1.1. Individualentwicklung (Ontogenie) 29

3.4.1.2. Biologische Rhythmen 3o

3.4.1.3. Schwangerschaft 31

3.4.1.4. Umweltvariable 32

3.4.1.5. Die Geschichte des Individuums 34

3.4.1.6. Die Verfassung des Individuums 34

3.4.1.7. Individuelle Variation und die Praxis von Toxizitätstests 35

3.4.2. Variabilität innerhalb der Population 35

3.4.2.1. Ökologische und populationsgenetische Grundlagen 36

3.4.2.2. Die genetische Struktur von Versuchstier-populationen 37

3.4.2.3. Die Größe von Versuchstierpopulationen 38

3.4.3. Variabilität zwischen Populationen und zwischen Arten 39

3.4.3.1. Variabilität zwischen Populationen 4o

3.4.3.2. Variabilität zwischen Arten 41

3.4.3.3. Unterschiedliche Wirkung bei Versuchstier und Mensch 42

3.4.4. Die Quantifizierung biologischer Variabilität: Sicherheitsfaktoren 45

3.4.5. Schwellenwerte und Ökosysteme 49

3.4.6. Fazit 54

4. Schlußfolgerungen: 55

Läßt die biologische Variabilität es überhaupt zu, Schwellenwerte zu definieren?

5. Literatur 59

Seite

III. ZUSAMMENFASSENDE BERICHTE ZU DEN EXPERIMENTELLEN ARBEITSVORHABEN (AV) 7o

AV 1 : Nahrungskette und Rückstandsanalytik 7o

AV 2 : Schwellenwert-Ermittlung 74

AV 3 : Einfluß des Herbizids Aretit^{R} auf die Knöllchen-Aktivität von Rotklee 75

Teil I : Zur Entstehung des Projektes 'Herbizide'

Die Lehrveranstaltung "Herbizide und Wachstumsregulatoren" im SS 1979 behandelte die Biochemie, Physiologie und ökologische Toxikologie wichtiger Wirkstoff-Gruppen der chemischen Agrartechnologie. Als Teilnehmer dieser Veranstaltung wollten wir ein Projekt zu diesem Themenbereich durchführen. Hierzu wollten wir in der Planungsphase des SS 79 folgende Fragen angehen:

Rückstände von Fremdstoffen in Lebensmitteln; Wirkungen der Herbizide auf Bodenmikroorganismen, Pflanzen, Tiere, Menschen; Regenerationsmechanismen der Kulturpflanzen nach Herbizid-Schädigung; Beeinflussung des Phytohormon-Musters durch Herbizide; subletale Wirkungen der Herbizide auf Pflanzen und mögliche Alternativen zur Herbizidanwendung.
Zu Beginn beschäftigten wir uns mit der "Entwicklung des chemischen Pflanzenschutzes", konnten aber das Thema "juristische Fragen des chemischen Pflanzenschutzes" aus Zeitgründen nicht mehr bearbeiten. Während der Planungsphase wurden drei Arbeitsvorhaben konzipiert:

AV 1 : Rückstandsanalyse von Herbiziden in Lebensmitteln (Milch)

AV 2 : Wirkungen der Herbizide auf Organismen: Ermittlung subletaler Wirkungen (No-effect-level)

AV 3 : Wirkungen der Herbizide auf Phytohormone.

Zum theoretischen Hintergrund jedes AV's sowie zu geeigneten Versuchsmethoden wurde Literatur erarbeitet.
Mit Beginn des WS 79/80 wurde als Thema einer Plenumsarbeit "Die kritische Analyse der wissenschaftlichen Begründung von Wirkungsschwellen-Werten und ihrer Anwendung" angegangen. Dieses Thema wurde gewählt, weil damit wesentliche Aspekte der Arbeit der 3 AV's ins Plenum eingebracht werden konnten. Das AV 1 führte Rückstandsuntersuchungen durch im Hinblick auf festgelegte Höchstmengen bestimmter Substanzen. Die Festlegung von Höchstmengen basiert auf dem wissenschaftlichen Konzept der Existenz von Wirkungsschwellen-Werten. AV 2 beschäftigte sich mit Wirkungsschwellen in Abhängigkeit eines bestimmten Umweltparameters (Lichtintensität). Nachdem das AV 3 keine geeignete Versuchsmethode zu dem ursprünglichn Thema finden konnte, wurde das Thema geändert. Es wurde die konzentrationsabhängige Wirkung des Herbizids Aretit® auf die Knöllchenbakterien der Leguminosen untersucht.
Im weiteren Verlauf der Plenumsarbeit befaßten wir uns genauer mit dem Umfeld des Begriffs "Wirkungsschwelle". Zuerst erarbeiteten wir die hierfür benutzten Definitionen und untersuchten die Bedeutung wichtiger Begriffe im Rahmen von Schwellenwerten, sowie zur Arbeitsplatz- und Umweltbelastung durch Chemikalien.

Unsere Informationen über Wirkungsschwellenwerte führten dann zur Entwicklung von Arbeitsthesen, die als Leitfaden für eine kritische Bearbeitung der wissenschaftlichen Begründung von Wirkungsschwellen dienten.

Teil II : Bericht zur Arbeit im Projektplenum

Die kritische Analyse der wissenschaftlichen Begründung von Wirkungsschwellenwerten und ihrer Anwendung

1. Zusammenfassung

Die Diskussion über die Problematik der Existenz eines "Schwellenwertes" in der Pharmakologie erbrachte 4 Thesen, wobei wir von der Bedeutung der Schwellenwert-Existenz in der Praxis und von seiner wissenschaftlichen Begründung ausgingen.
Die 1. These: "Das Schwellenwert-Konzept beruht auf einem nicht hinreichend definierten Wirkungsbegriff" befaßt sich mit der wissenschaftlichen Begründung von Schwellenwerten. Es konnte unter Rückgriff auf Ergebnisse des Projektes GePrEG II*

---

* = GePrEG : Die Getreideproduktion in der modernen Landwirtschaft der Europäischen Gemeinschaft

gezeigt werden, daß die Pharmakologie bisher nicht in der Lage ist, Wirkung hinreichend zu definieren. Folgerichtig bestehen in der Literatur zur Schwellenwert-Theorie enorme Probleme, 'Wirkung' von 'Nicht-Wirkung' zu unterscheiden, die nicht zuletzt daher rühren, daß wertende Adjektive ohne genaue Definition hinzugezogen werden.
Die 2. These, daß "die Vorstellung der Existenz von Schwellenwerten auf einer ungenügend begründeten Rezeptor-Theorie beruht", bezieht sich, wie die 1. These, auf die wissenschaftliche Begründung von Schwellenwerten, läßt aber die definitorischen Probleme beiseite und beschäftigt sich mit dem Theoriegebäude, welches die Wechselwirkung von Wirkstoffen mit Organismen auf molekularer Ebene zu erfassen sucht: der Rezeptor-Theorie, auf die sich Befürworter der Existenz von Schwellenwerten letztlich berufen.
Die 3. These macht einen Schritt hin zur realen Situation, in der eine Vielzahl von Stoffen auf einen Organismus gleichzeitig einwirken und stellt in Frage, ob das Schwellenwert-Konzept dieser Situation Rechnung trägt bzw. tragen kann.
Die 4. These schließlich befaßt sich mit der Tatsache, daß Lebewesen in vielfältigster Weise Variabilitäten unterliegen bzw. aufweisen. Es wird untersucht, ob die Festlegung von Schwellenwerten dieses berücksichtigt.
In den Schlußfolgerungen, die in Frageform mit der Umkehrung der 4. These überschrieben sind, nämlich ob es biologische Variabilität überhaupt zuläßt, Schwellenwerte zu definieren, werden die Ergebnisse der Diskussion zu den einzelnen Thesen verglichen und zusammengefaßt. Es wird vermutet, daß es möglich sein könnte, für einzelne definierte biologische Systeme einen pharmakologischen Schwellenwert festzulegen, dieser aber keinerlei Verallgemeinerung zuläßt und somit für die toxikologische und politische Risikobeurteilung wertlos ist. Es ist aufgrund der biologischen Variabilität unmöglich, Schwellenwerte im prinzipiellen Sinn eines NEL (no effect levels) zu definieren, und es ist unmöglich, handhabbare Schwellenwerte für bestimmte Effekte im Sinne der toxikologischen Praxis zu definieren.

2. Einführung in die Problematik der Existenz von Schwellenwerten der Wirkstoff-Konzentration in biologischen Systemen

In der Plenumsarbeit kamen wir über die Geschichte des chemischen Pflanzenschutzes und über die mengenmäßige Anwendung von Pestiziden (speziell von Herbiziden) zur Frage nach der Theorie, die der Anwendung von Herbiziden und ihrer gesetzlichen Handhabung zugrunde liegt.

Die heutige Landwirtschaft, oder treffender, Agrartechnologie, in den industrialisierten Ländern ist aus vielen Gründen (s.u.) auf die Anwendung von Pestiziden und speziell Herbiziden angewiesen. Eine gewisse Menge dieser Chemikalien gelangt, direkt oder über die Umwelt, in Pflanzen und Tiere und auch zum Menschen. Die von diesen Chemikalien vermutete bis sichere Gesundheitsgefährdung des Menschen, speziell der Verbraucher pestizidhaltiger Lebensmittel, ist ein Problem, zu dessen Lösung ein Konzept existiert, das versucht, den Interessen aller Beteiligten und Betroffenen gerecht zu werden. Dieses Konzept soll die Produktion und die Anwendung von Pestiziden in der Weise reglementieren, daß die Konsumenten pestizidhaltiger Lebensmittel vor gesundheitlichen Folgeschäden geschützt sind bzw. sich ein "kalkulierbarer Risikobetrag ergibt", den man nach Gefahren-Nutzen-Abschätzung (risk benefit assessment) in Kauf zu nehmen gewillt ist (DFG 1979).

"Die Verantwortung für die Zumutbarkeit an die eine oder andere Bevölkerungsgruppe, ein entsprechend der Risikoskala bestehendes Risiko in Kauf zu nehmen, diese Verantwortung trägt allein der Politiker, und die muß er auch der Bevölkerung gegenüber durchsetzen und eventuelle Folgen in Kauf nehmen" (KÖLBLE 1978, S. 121).

Die gesundheitspolitisch Verantwortlichen meinen, mit ihren Gesetzen - allen voran mit den Höchstmengenverordnungen - das Problem im Griff zu haben (Bundesgesundheitsministerin Antje Huber in "Bilanz", ZDF, Dez. 1980).

Getragen wird dieses Konzept von vielen Wissenschaftlern, die zugleich auch der Ansicht sind, daß auf die Anwendung von Pestiziden nicht verzichtet werden kann (DIERCKS 1976, BERAN 1976). Dieses Konzept, das eine begrenzte Anwendung von Pestiziden gestattet, basiert auf der Annahme, daß es für jedes Pestizid für jede Konzentration eine entsprechende "Antwort" (response) des damit belasteten Organismus gibt, d.h. daß dieser Organismus eine Wirkung (effect) zeigt (Dosis-Wirkungs-Beziehung). Weiterhin nimmt man an, daß für jeden Stoff eine Konzentration existiert, unterhalb derer keine Wirkung auftritt. Dieses sind die sog. Wirkungsschwellenwerte oder einfach Schwellenwerte (No-effect level).

Im folgenden betrachten wir den Begriff "Schwellenwert" unter zwei Aspekten:

- die Bedeutung von Schwellenwerten in der Praxis
- die wissenschaftliche Begründung der Schwellenwerte.

2.1. Die Bedeutung der Schwellenwerte in der Praxis

Die Landwirtschaft in den industrialisierten Ländern ist in den letzten 50 Jahren nicht nur voll mechanisiert und technisiert, sondern auch"chemisiert" worden. Der Übergang von der manuellen zur mechanisch-technischen Landwirtschaft zog gravierende Schritte nach sich. Die Mechanisierung lohnte nur bei großen Feldern mit gleichen Pflanzen ("Monokulturen"). Hier konnten sich Schädlinge aber enorm ausbreiten und vermehren, was den Einsatz von Insektiziden, Nematiziden, Molluskiziden, Fungiziden, Akariziden, Aviziden und Rodentiziden nach sich zog. Zum effektiven Einsatz von Maschinen mußten Konkurrenzpflanzen schon vor der Ernte vernichtet sein (Einsatz von Herbiziden). Andere Pflanzen, die aufgrund ihrer kleineren Blattfläche weniger durch den Herbizideinsatz betroffen waren, die "Ungräser" - entwickelten sich stärker und forcierten wiederum den Einsatz von Herbiziden. Um diesen enormen Input an Material wirtschaftlich rentabel zu machen, mußten die Ernten besonders gut sein. Eigens entwickelte Hochleistungssorten sollten dies gewährleisten. Diese hochgezüchteten Pflanzen brachten aber nur maximalen Ertrag bei maximaler Düngung, womit zugleich auch Unkräuter und Ungräser mitgedüngt wurden. Zudem waren die neuen Hochleistungssorten anfälliger für Krankheiten, vor allem Pilzbefall. Also gleichzeitiger Einsatz von Dünger und Pestiziden. Die hohe Nitrat-Düngung führte bei vielen Getreidesorten zur Halmerweichung und gefährdete so die Ernte. Daraufhin wurden Wachstumsregler - vor allem CCC - entwickelt, die zur Halmverkürzung und -festigung führten. Dies bewirkte aber auf der anderen Seite wiederum eine erhöhte Pilzanfälligkeit.
Die sich gegenseitig bedingenden Faktoren: Monokultur - Hochleistungssorten - mechanisch-technische Arbeitsweise erforderten einen hohen Input an Düngemitteln, Wachstumsreglern und Pestiziden. Bei einem derartigen Großeinsatz von Chemikalien gegen alles, was die Ernte gefährden könnte, ist es natürlich nicht verwunderlich, wenn nicht nur "Schädlinge" getroffen werden. Bei jedem Einsatz (auch bei geringen Konzentrationen) von Pestiziden wirken diese nicht nur auf die anvisierten Zielorganismen. Auch die Nutzpflanzen selbst und andere Lebewesen (z.B. Mikroorganismen im Boden, natürliche Feinde der Schädlinge),werden getroffen, ganz abgesehen davon, daß ein Teil dieser Chemikalien einem Verteilungsvorgang über den ganzen Globus unterliegt. Das "beste" Beispiel hierfür sind DDT und dessen Metaboliten, die in allen Teilen der Erde - auch z.B. in der Antarktis, in der DDT nie eingesetzt worden ist - wiedergefunden werden können.

Als Kompromiß zwischen Anwendung der Pestizide und dem Schutz des Menschen wurden Gesetze geschaffen, die den Verbraucher vor gesundheitlichen Schäden bewahren bzw. bestimmte Tiere schützen sollen, ohne den Einsatz der Pestizide aufzugeben.

Unter der Annahme, daß unterhalb einer bestimmten Konzentration eines Pestizids beim Menschen keine Wirkung auftritt, werden in verschiedenen Gesetzen die Anwendung von Pestiziden und deren daraus resultierende Rückstände in und auf Lebensmitteln geregelt.
Die wichtigsten Gesetze hierzu sind:
1. das Pflanzenschutzgesetz (1968, letzte Änderung 1978)

2. das Gesetz über den Verkehr mit DDT (1972)
3. die Bienenschutzverordnung (1972)
4. das Lebens- und Bedarfsmittelgesetz (1974)
5. Höchstmengenverordnung pflanzlicher Lebensmittel (1978)
6. Höchstmengenverordnung tierische Lebensmittel (1973, letzte Änderung 1978)
7. Die Giftverordnungen der Bundesländer (siehe MAK*-Werte)
8. das Chemikaliengesetz.

In diesen Gesetzen werden Schwellenwerte für Chemikalien genannt und festgelegt. Diese Schwellenwerte (gesetzliche "Toleranzen") basieren auf Toxizitätsprüfungen an Tieren. Zum einen müssen die Hersteller der Pestizide selbst Toxizitätsprüfungen mit ihren Chemikalien durchführen, bevor sie diese bei der Biologischen Bundesanstalt (BBA) anmelden und mit deren Genehmigung auf den Markt bringen. In der Regel übernimmt die BBA die Ergebnisse dieser Tests, ohne sie durch eigene Toxizitätsprüfungen zu kontrollieren, und gibt die entsprechenden Chemikalien für den Markt frei. Bei diesen Toxizitätsprüfungen wird die Toxizität eines Schadstoffes in Abhängigkeit von seiner Dosis an Tieren ermittelt. Nach den Ergebnissen dieser Tests werden vom Hersteller dann Dosierungs- und Anwendungsvorschriften erlassen, so daß bei vorschriftsmäßiger Anwendung - angeblich - keine gesundheitliche Gefahr für den Menschen besteht.
Zum anderen sind Toxizitätsprüfungen an Tieren die Basis für die Festlegung der "Toleranzen", also jener zulässigen Rückstands-Höchstmengen in tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln (Höchstmengenverodnungen), die auch bei täglicher Aufnahme durch den Menschen als ungefährlich gilt.

Im UMWELTGUTACHTEN 1974 wird die Ermittlung dieser Toleranzen wie folgt beschrieben (RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1974): Für jede Substanz wird im Tierversuch eine "höchste unwirksame Höchstdosis" (No-effect level, NEL) ermittelt, die bei lebenslanger Aufnahme mit der Nahrung keine erkennbare Schädigung bewirkt. Unter Einbeziehung eines Sicherheitsfaktors s, der von sog."Experten" festgelegt wird (meist s=1oo), wird die höchste duldbare Tagesdosis (acceptable daily intakte, ADI) für den Menschen berechnet:

$$\frac{NEL}{s} = ADI \quad \text{in mg Wirkstoff/kg Körpergewicht X Tag}$$

($\hat{=}$ duldbare tägliche Aufnahmemenge, DTA)

Aus den Verzehrgewohnheiten des "Normalverbrauchers" wird der durchschnittliche Tagesverzehr V (in kg Lebensmittel/Tag) einer bestimmten Lebensmittelgruppe errechnet (in der Regel 400 g). Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichtes von 70 kg (G) wird die maximal duldbare Rückstandsmenge (permissible level) für die jeweiligen Lebensmittel errechnet:

$$\text{permissible level} = ADI \times \frac{G}{V} \quad \text{(holländische Formel)}$$

in mg Substanz/kg Lebensmittel

"Der permissible level ist die Obergrenze für die Festlegung der geduldeten Rückstandsmenge (permitted level) oder TOLERANZEN, die bei sachgemäßer Handhabung und Anwendung des Herbizids eingehalten werden können" (RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1974). D.h.,die Toleranzen liegen nie über dem permissible level. Sie liegen meist darunter, können aber auch gleich sein. Wie schon erwähnt, obliegen Durchführung der Toxizitätsprüfungen, Festlegung der Sicherheitsfaktoren und Ermittlung der "höchsten unwirksamen Höchstdosis" (NEL) wissenschaftlichen Experten.

---

* = Maximale Arbeitsplatzkonzentration

Welches ist nun die wissenschaftliche Grundlage, auf der die Experten ermitteln, was eine Wirkung ist, was keine Wirkung mehr ist und welches die Konzentration ist, bei der die Quantität (Dosis) zur Qualität (Wirkung) wird?

2.2. Die wissenschaftliche Begründung für die Existenz von Schwellenwerten

Die wissenschaftliche Begründung von Schwellenwerten beruht auf dem Modell der Dosis-Wirkungs-Beziehung und der Annahme von wirkstoffspezifischen Rezeptoren in Zellen, die für das Auftreten einer Wirkung vom Wirkstoff besetzt sein müssen (Rezeptor-Theorie). Aufgrund experimenteller Befunde - vor allem in der Enzym-Kinetik, Radiobiologie und Pharmakokinetik - wird für die Dosis-Wirkungs-Beziehung ein sigmoider Kurvenverlauf bei semilogarithmischer graphischer Darstellung erwartet (FRIMMER 1971, S. 36, WELLHÖNER 1975, S. 13, KUTTER 1978, S. 17).

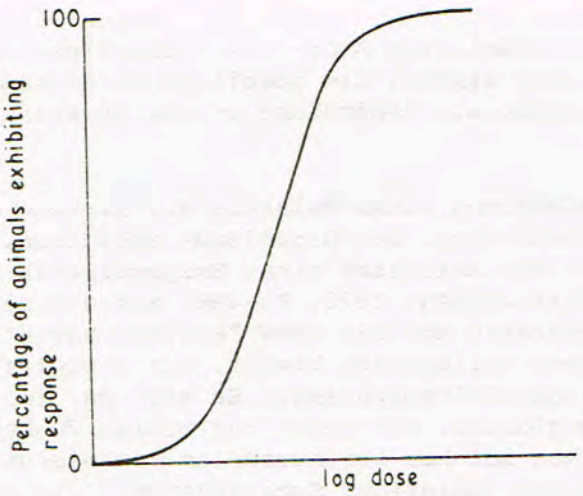


Abb. 1 : Schema einer log Dosis-Wirkungs-Beziehung (nach RICHARDS 1977)

KUTTER (1978, S. 17) erklärt den sigmoiden Kurvenverlauf der Pharmakon-Wirkung wie folgt:

"Im unteren Teil der Kurve sind zunächst nur wenige Arzneistoff-Moleküle für die Wechselwirkung mit dem Rezeptor verfügbar. Mit zunehmender Konzentration ist eine direkte Proportionalität zwischen log Dosis und Effekt zu beobachten. Wenn alle für einen maximalen Effekt notwendigen Rezeptoren besetzt sind, geht die Kurve in die Asymptote über. Die Wirkung kann dann durch weitere Dosiserhöhungen nicht mehr gesteigert werden."

Was KUTTER und andere verschweigen, ist die Tatsache, daß der Kurvenverlauf im unteren Bereich (geringe Dosis) nur postuliert wird und experimentell nicht eindeutig belegt ist. "Hier soll also etwas Negatives (nicht Meßbares) bewiesen werden - eine mit üblichen naturwissenschaftlichen Versuchskriterien im Grundsatz nicht lösbare Aufgabe" (HENSCHLER 1980). Trotzdem scheint bei den meisten Wissenschaftlern kein Zweifel daran zu bestehen, daß für die meisten Schadstoffe - mit Ausnahme vielleicht der Mutagene und Cancerogene - ein Wirkungs-Schwellenwert existiert. Angefangen bei PARACELSUS("Dosis sola facit venenum") bis in die heutige Zeit wird eine Nicht-Wirkung postuliert für eine Dosis, die nur klein genug sein muß (BORBÉLY 1970, S. 176). Dieser Wert an der Schwelle von der Nicht-Wirkung zur Wirkung ist der sog. NEL (no effect level).

Besondere Bedeutung haben Schwellenwerte für die Risiko-Abschätzung gesundheitsgefährdender und gesundheitsschädlicher Stoffe, nicht nur national (Toleranzen, MAK, MIK, ..., empfohlen von der DFG), sondern auch international (EG-Richtlinien, WHO/FAO-Empfehlungen). Es gibt allerdings keine einheitliche Theorie von Schwellenwerten, sondern nur einzelne - theoretische - Punkte, die die Annahme von der Existenz von Wirkungsschwellen stützen:

I.
Es muß ein gewisser Überschuß an Wirkstoff-Molekülen vorhanden sein (im Vergleich zur Anzahl der Rezeptoren),

a) damit ein Aufeinandertreffen und eine Reaktion von Wirkstoff- und Rezeptormolekül wahrscheinlich wird,
b) da ein Teil der Wirkstoff-Moleküle aufgrund von Konkurrenzreaktionen nicht für eine Wechselwirkung Rezeptor-Wirkstoff zur Verfügung steht.

II.
Nach Berechnungen von HUTCHINSON (1964) existiert eine untere Konzentration für die Wirkung essentieller Elemente, die bei $1o^4$ Atomen/Zelle liegt. DINMAN (1972, S. 496) errechnete die niedrigsten Atom- bzw. Molekülzahlen von SH-Enzym-Inhibitoren, in denen diese noch wirken, die ebenfalls in diesem Bereich liegen. Er sieht diese Übereinstimmung als Annäherung an die Existenz von Schwellenwerten.

III.
Auch die Konformationsänderung eines Moleküls als Wirkung eines Schadstoffs muß nicht zwangsweise die Zelle bzw. den Organismus schädigen, da durch diese Konformationsveränderung z.B. die Aktivität eines Enzymmoleküls nicht beeinträchtigt zu sein braucht. So führt DINMAN (1972, S. 496) als ein Beispiel die Bindung von Blei an Erythrocytenmembranen an, die ohne "wahrnehmbaren" Effekt auf das Verhalten der Membran gegenüber Kaliumionen bleibt. Ein weiteres Beispiel (DINMAN 1972, S. 496) ist der Hämoglobin-Polymorphismus. Es gibt ca. 1oo verschiedene Aminosäuresequenzen des Hämoglobins, von denen nur wenige funktionale Abweichungen zeigen. Mögliche Ursachen solcher strukturellen Veränderungen sind chemische oder physikalische Einwirkungen (Deletion, Substitution), die eine Veränderung der DNA-Basensequenz zur Folge hatten. Obwohl über evolutionäre Zeiträume sich erstreckend, haben sich die Strukturveränderungen nicht zwangsläufig funktionell als Schädigung ausgewirkt.

IV.
Die Wirkung eines Schadstoffs kann einem anderen biologischen Vorgang in der Zelle entgegenlaufen. Solange nicht die Schadstoffwirkung überwiegt (bis zu einer bestimmten Konzentration), kann man von einem NEL sprechen.

a) Entscheidend ist nicht der Verlust eines Enzymmoleküls, sondern die Frage, ob die Verlustrate die Neubildungsrate übersteigt. Sogar die irreversible Veränderung eines Membranproteins z.B. hat nach DINMAN (1972, S. 496) nicht zwangsläufig einen schädlichen Effekt zur Folge, weil alle Zellbestandteile ständig erneuert und ersetzt werden.

b) HENSCHLER (1973, S. 321) dehnt dieses Argument (ständige Erneuerung) auch auf das genetische Material der Zelle aus, so daß sogar für mutagene und cancerogene Chemikalien Grenzwerte postuliert werden könnten.

c) Es kann eine Metabolisierung bzw. eine Elimination des Schadstoffs auftreten. Letztere kann auch verhindern, daß die Wirkstoffmoleküle ihren Rezeptor überhaupt erreichen (HENSCHLER 1974, S. 64).

V.
Selbst der Tod einer Zelle muß nicht unbedingt eine Schädigung des Gesamtorganismus nach sich ziehen, da - bis auf Nervenzellen - abgestorbene Zellen ersetzt

werden können. Auch hier geht es letztlich darum, ob die Verlustrate die Erneuerungsrate auf Zellebene Übersteigt. HENSCHLER (1973, S. 322) spricht in diesem Zusammenhang von "Ausschöpfen der Regelbreite", BÄR (1975, S. 256) spricht von "Neutralisierung", KAGAN (1975, S. 56) von "Adaptation".

3. Thesen zur Kritik des Schwellenwert-Konzepts

3.1. These: Das Schwellenwert-Konzept beruht auf einem nicht hinreichend definierten Wirkungsbegriff

3.1.1. Der Wirkungsbegriff in der pharmakologischen Literatur

Die Pharmakologie bemüht sich, zur Rechtfertigung des Einsatzes von chemischen Wirkstoffen, eine Theorie der biologischen Wirkung aufzustellen. Ihr Ansatz geht von einer durch Wirkstoffe induzierten, beobachtbaren Wirkung aus, die in meßbare Faktoren zerlegt wird. SCHELER (1980, S. 24) unterscheidet 3 Komponenten des Begriffs Pharmakon: Stoff, Dosis und Biosystem. Die biologische Wirkung ist bei konstanten Milieubedingungen die Resultante dieser 3 Komponenten. Fallengelassen wird durch diese weitgehend reduktionistische Herangehensweise die ganzheitliche Betrachtung der biologischen Wirkung (GePrEG II).
Die Korrelation zwischen Dosis und Wirkung wird mit Hilfe von Dosis-Wirkungs-Kurven untersucht. Hierzu wird ein zu messender Effekt als Parameter festgelegt. Dieser Parameter stellt dann die "biologische Wirkung" dar. Hierbei setzt man das Wissen von der "richtigen" biologischen Wirkung schon voraus, obwohl sie sich definitionsgemäß (SCHELER, 1980) erst aus der zu analysierenden Wirkungsstärke (Quantität) und der Wirkungsqualität ergeben soll.
Zur Beantwortung der Frage nach der Wirkungsqualität werden Wirkstoff und Biosystem als zwei Faktoren zu einem System verschmolzen, einem System von "Reaktionspartnern". Das Biosystem wird reduziert zu einem winzigen Ausschnitt seiner selbst - zu einer Anhäufung einiger einzelner Moleküle, die als teilweise hochspezifische Rezeptoren für die Wirkstoffe dienen, mit ihnen in Wechselwirkungen treten und zu einer Wirkung führen (Rezeptortheorie). Diese Vorstellung kann beim Ziehen von Rückschlüssen auf das gesamte (übergeordnete) Biosystem den tatsächlichen Wirkungsauslösungen nicht gerecht werden, da die molekulare Betrachtungsweise sich nur auf in vitro durchgeführte Experimente beziehen kann. Begründet untauglich erscheint ein solches Vorgehen auch, wenn man das bekannte Phänomen von "Neben"wirkungen mit in diese molekulare Betrachtung einbezieht.
Im Gegensatz zu diesem aufgezeigten reduktionistischen Wirkungsbegriff der Pharmakologie gibt es eine ganzheitliche Anschauung zu diesem Gegenstand. Es wird dabei die Wechselwirkung zwischen einer chemischen Substanz und einem biologischen System vollständig zu beschreiben versucht.

So beschreibt GePrEG II, welche Faktoren und deren Relationen zueinander untersucht werden müssen, um den Anforderungen einer Theorie der biologischen Wirkung aus der Sicht des Systemganzen gerecht zu werden. Diese sind:

"1. Beschreibung des Ausgangszustandes des biologischen Systems

2. Beschreibung der Störgröße: Die Eigenschaften der Wirkstoffe

3. Beschreibung der Interaktion Stoff: Biosystem auf verschiedenen Systemebenen

4. Beschreibung der dadurch veränderten Zustände einschließlich des Endzustandes

5. Charakterisierung der Änderung des Systems, d.h. Ausmaß und Richtung der Veränderung

6. Beschreibung des weiteren Schicksals der Störgröße, z.B. Metabolisierung, Exkretion." (GePrEG II 1978, S. 11 und 12).

3.1.2. Die Problematik der Definition von 'Wirkung' in der Literatur zur Schwellenwerttheorie

In der Literatur, die sich mit der Schwellenwertproblematik befaßt, gibt es bisher kein einheitliches Verständnis der Begriffe 'Effekt' und 'Wirkung' bzw. 'Nicht-Wirkung'. Die folgende Gliederung o.ä. findet sich in dieser klaren Form in der Literatur nicht wieder, dort herrscht babylonische Sprachenvielfalt, die sich erst langsam zu vereinheitlichen beginnt.

3.1.2.1. "No effect level" (NEL) und experimenteller Fortschritt

Viele Autoren definieren oder beschreiben den NEL als Dosis, die gerade keine Wirkung mehr hervorruft (ROLL 1970, S. 4, GRIMME 1973, S. 55, DFG 1974a, S. 9, HEITEFUSS 1975, S. 206, VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE 1975, S. 101, ARIENS et al. 1978, S. 140, IPS, S. 195). Diese Definition läßt sich, auch nach Aussagen von Befürwortern des Schwellenwert-Konzepts, nicht aufrechterhalten, wenn man, wie DINMAN (1972, S. 495), das Wort 'Effekt' neutral auffaßt, weder Nutzen noch Schaden implizierend. Für DINMAN resultiert dementsprechend jede Interaktion zweier Moleküle in einem Effekt. Für BÄR (1969, S. 24) vollzieht sich bei jeder Dosierung eines chemischen Stoffes eine Reaktion im Zellbereich, es ist lediglich eine Frage der Zeit und der Verfeinerung der Versuchstechnik, zur Beobachtung oder Messung von Wirkungen zu gelangen.
Auch ZBINDEN (1979, S. 6), ZIELHUIS (1974, S. 7), NORDBERG & NORSETH (1976, S. 134) weisen auf die Abhängigkeit des NEL bzw. des Schwellenwertes von der Empfindlichkeit der Methode hin, die HATCH (1972, S. 134) klar darlegt: Das Auftreten einer 'zero response' sei kein sicheres Indiz für einen 'no-response', sondern reflektiere nur die Empfindlichkeit der zu messenden "Wirkung" (response).
Dabei basieren die Anstrengungen, eine höhere Sensitivität der Methoden zu erreichen, auf der Überlegung, daß die Wirkungen dem Weg - molekularer Bereich, Zelle, Gewebe, Körper - folgen, und daß Veränderungen zuerst biochemischer, dann funktioneller und schließlich morphologischer Natur sein werden (BÄR 1975, S. 255).

Zu einer ähnlichen Reihenfolge gelangt HATCH (1968, S. 575), der die zeitliche Entwicklung der untersuchten Effekte in der Toxikologie wie folgt sieht: death, gross pathology and frank illness, microscopic pathology, loss of physiological function, biochemical changes, psychophysiological impairment, psychological and subjective disturbance, transitory annoyance. STOKINGER (1972, S. 154) und BÄR (1975, S. 256) sehen sogar das Schwellenwert-Konzept durch die Entwicklung sensitiverer Methoden gefährdet. Für ZBINDEN (1979, S. 6) existiert im strengen Sinn des Wortes kein NEL, für TRUHAUT (1978a, S. 14) ist Null der einzig richtige NEL.
Der Begriff 'Effekt', neutral wie von DINMAN (1972) definiert, läßt das Schwellenwert-Konzept und die Idee eines NEL unhaltbar werden, wenn man insbesondere die Entwicklung immer empfindlicherer Methoden berücksichtigt.

Selbst oder gerade wenn man adaptive Mechanismen für den Nachweis der Existenz von Schwellenwerten heranzieht, wird das Schwellenwert-Konzept in der allgemeinen Form, ohne Definition von Wirkung, unbrauchbar. Die Induktion detoxifizierender Enzyme und Reparaturprozesse sind sicherlich Effekte, auch wenn die Einwirkung einer Substanz durch diese Mechanismen für den Organismus scheinbar ohne Folgen bleibt. Im molekularen Bereich existiert kein NEL. Diese eher banale Erkenntnis ist offensichtlich bei den betreffenden Toxikologen nicht sehr verbreitet, sonst würde die Definition des NEL als Dosis, bei der keine Wirkung hervorgerufen wird, nicht so häufig aufgestellt werden.

Der Aussagewert von Tierversuchen mit mehrmaligen Befunderhebungen während des Versuches gilt als besonders hoch, da dabei die Änderungen auch als eine Funktion der Zeit und so besonders Adaptationsphänomene erfaßt werden können. Es ist jedoch ein Widerspruch, wenn ein derartiges Verfahren gleichzeitig die Feststellung der höchsten unwirksamen Dosis sichern soll (DFG 1974, S. 13), da Adaptationsphänomene eben auch eine Wirkung darstellen. Es ist offensichtlich ebenso falsch, wenn HENSCHLER (1973, S. 321) von Grenzwerten auch für 'irreversible' Wirkungen spricht,unterhalb derer Fremdstoffe den Organismus wirkungslos durchlaufen sollen.

Wenn man Begriffe wie 'Schwellenwert' oder 'NEL' benutzt, gehört dazu zwingend eine Definition der Wirkung. Fehlt diese, kann man alle intermolekularen Wechselwirkungen als Wirkung verstehen und dem Schwellenwert-Konzept jeglichen Boden unter den Füßen entziehen. Aus diesem Grund sollte man nicht allzu sorglos mit diesen Begriffen umgehen. Dieses Problem stellt HATCH (1971, S. 688) dar:

> "Is it possible to distinguish between those kinds of response to toxic agents that have significant implications in respect to health and ill health and those that do not? Do such different categories exist, in fact; and is it possible to determine the point along the whole spectrum of increasingly sophisticated and sensitive indices of response beyond which the detection of change has no significance as a health threat, whatever other kind of disturbance it may portend?"

3.1.2.2. No adverse effect

Da ein NEL im strengen Sinn bis auf die Dosis Null nicht existiert, gibt es Versuche, diesen Begriff zu ersetzen und damit am Schwellenwert-Konzept festzuhalten.

Schon VAN ESCH (1966, S. 345) spricht von einem 'no toxic effect level', der den NEL unter bestimmten Umständen ersetzen muß. OSER (1971, S. 696) sagt, daß der NEL streng genommen ein 'no-observed-adverse-effect level' ist. KAGAN (1975, S. 63) möchte 'threshold of activity' durch 'threshold of harmful activity' ersetzen, ein Vorschlag, der in die gleiche Richtung zielt. Ein 'WHO Expert Committee' (WHO 1977, S. 35) schlägt vor, mit dem Begriff 'no-adverse-effect level' statt dem des NEL zu arbeiten. TRUHAUT (1978a, S. 14) möchte statt NEL 'no significant deletorious or toxic effect' bevorzugt sehen. ZBINDEN (1979, S. 6) möchte den Begriff NEL streng auf die klassischen Toxizitätsuntersuchungen (conventional clinical, gross pathologic and histopathologic methods in subacute and chronic animal studies) begrenzt wissen. ZIELHUIS (1974, S. 8) zieht aus der Arbeit von DINMAN (1972) folgende Erkenntnis:

> "It becomes increasingly clear that one cannot adhere to the old principle of no-effect level as determining acceptability. The meaningfullness of an effect in regard to health, is of primordial importance. One has to work with the 'no-adverse effect level' instead of 'no-effect level as such'. An effect as such is a neutral concept, an adverse effect has a meaning in regard to health."

Aufgrund dieser Erkenntnisse gibt es neben den erwähnten Autoren, die den NEL als Dosis betrachten, bei der keine Wirkung vorhanden ist, auch viele, die ungünstige, toxische oder schädliche Effekte miteinbeziehen (VETTORAZZI 1975 a, S. 31, 1975 b, S. 197, ELIAS 1978, S. 50, CLASSEN 1979, S. 191, UMWELTBUNDESAMT 1980, S. 114). Es gibt aber auch solche, die offensichtlich beiden Definitionen anhängen: FRÖHLICH (1979, S. 186) definiert NEL wie folgt:

> "Schwellenwert im Tierversuch mit chemischen Wirkstoffen, unterhalb dessen keine signifikante Wirkung (Hervorh.d. d.Verf.) beobachtet werden kann; Höchstmögliche Dosis eines Präparates (gemessen in ppm, bezogen auf das Körpergewicht in kg), die im Tierversuch verabfolgt wird, ohne das toxische Schädigungen (Hervorh. d. d. Verf.) (Vergiftungserscheinungen) sichtbar werden."

POULSEN (1978, S. 17) spricht vom NEL als Dosislevel, bei dem kein Effekt beobachtet wird, wenig später von einem 'adverse effect'. Der RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN (1978, S. 47) setzt 'unwirksame Dosierungen' gleich 'non adverse effect levels'. Nicht gerade durch Klarheit besticht ein 'WHO Expert Committee':

> "..... to estimate the no-effect level and the no-adverse-response level within the limitations posed by a specific experimental design" (WHO 1977, S. 19).
> "The effect or no-effect level is intimately tied to the criteria used for its determination and it is preferable to work with the 'no-adverse-effect level" (WHO 1977,S. 35).

Festzuhalten bleibt, daß der Begriff 'no-adverse-effect level' dem des NEL vorzuziehen ist.

3.1.2.3. No observed effect

Auch andere Gründe verbieten, von einem NEL zu sprechen.
Das 'Committee for the Working Conference on Principles of Protocols für Evaluating Chemicals in the Environment' stellt den Begriff 'NEL' aus statistischen Gründen in Frage. Das Ergebnis 'no-effect' sei statistisch bedeutungslos und nur von beschränktem Wert, da bei größerer Versuchstierzahl oder anderen Beobachtungsparametern durchaus ein positives Ergebnis herauskommen könnte. Ein wahrer NEL sei e x p e r i m e n t e l l nicht zugänglich; ein beobachteter NEL sei nur aussagekräftig bei Angabe der Versuchstierzahl bzw. Probengröße (NAS 1975, S. 83 und 86).

CORNFIELD et al. (1978, S. 143) stellen ebenfalls fest, daß der NEL von der Probengröße abhängt und zeigen eine Tabelle, in der die Wahrscheinlichkeit in Experimenten mit verschiedenen Probengrößen beim Dosislevel, welcher einer 1%-Wahrscheinlichkeit entspricht,einen Effekt zu produzieren (ED_{01}), keinen Effekt zu beobachten, aufgeführt ist (Tab. 1).

n	Probability
500	0,01
250	0,08
100	0,37
50	0,61
25	0,78
10	0,90
1	0,99

Tab. 1: Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines 'no effect' in einem Experiment mit der Probengröße n mit einem Agens das nur bei 1% einen Effekt hervorruft (aus CORNFIELD et al., 1978, S. 144).

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß sogar bei einer Probengröße von 50 Tieren eine höhere Chance als 1 : 1 besteht, keinen Effekt zu beobachten, oder daß in 37% der durchgeführten Tests bei 100 Versuchstieren ein Effekt, der in 1% der Tiere auftritt, nicht bemerkt werden kann.

ZBINDEN (1973, S. 18) stellt fest, daß es schwierig ist, seltene ungünstige Effekte in Tierexperimenten zu entdecken,da enorme Tierzahlen benötigt werden, selbst wenn man die gleiche Häufigkeit dieser Effekte, also gleiche Empfindlichleit in Mensch und Tier voraussetzt (Tab. 2):

Probability of toxic effects in man	Animals in Experiments* Probability 0,95	Probability 0,99
100	1	1
80	2	3
60	4	6
50	5	7
40	6	10
20	14	21
10	29	44
5	59	90
2	149	228
1	299	459
0,1	2'995	4'603
0,01	29'956	46'050
0,001	299'572	------

* Number of animals to be included in experiment in order to find at least one subject with the toxic effect (assuming identical incidence of toxic effect in animals and man). (Calculated by T. Marthaler, Biostatistics Center, University of Zurich)

Tab. 2: Number of animals in toxicity experiments (aus ZBINDEN 1973, S. 18).

BARNES & DENZ (1954, S. 221) diskutieren die Notwendigkeit, in der Versuchsgruppe die höchste Abnormitätsrate festzulegen, die vernachlässigbar ist, und das Risiko zu bestimmen, diese Abnormitätsrate zufällig nicht zu finden. Eine gute Übersicht über das Problem zeigt Tab. 3:

True frequency of occurrence of abnormally reacting animals	1 in 20			1 in 40			1 in 100		
Maximum permissible probability of failure to detect any abnormality (level of significance).....	0,05	0,01	0,001	0,05	0,01	0,001	0,05	0,01	0,001
Least number of animals neccessary	58	90	134	118	182	273	295	455	670

Tab. 3: Minimum number of animals necessary to control risk of failure to detect abnormals (aus BARNES & DENZ 1954, S. 222).

ÜBERLA (1972, S. 2051) stellt die Probleme des Statistikers beim Nachweis der Unbedenklichkeit von Arzneimitteln zusammen und weist u.a. auf die grundsätzlich verschiedene Erkenntnissituation beim Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsnachweis hin. Bei letzteren kann man nur durch Ausschluß, nie direkt beweisen, daß ein Stoff unschädlich ist, ein Problem, auf das auch FREUND (1976, S. 1971) hinweist.

> "Aber auch bei rationaler Bewertung der erstellten Expertisen wird es nicht möglich sein, eine absolute Sicherheit mit Hilfe von interpolierten Grenzdosen garantieren zu können. Trotz aller Sorgfalt ist mit unvorhergesehenen und nicht einzukalkulierenden Effekten zu rechnen. Die Ursache hierfür liegt im gegenwärtigen Stand der naturwissenschaftlichen Methodik begründet."

Anschaulich wird das Problem, wenn man am Beispiel chlorierter Kohlenwasserstoffe die sich bei verschiedenen Bezugspunkten ergebenden Konzentrationen ohne Wirkung aufzeigt (Tab. 4):

		K r i t e r i e n
A l d r i n	0,5 ppm	Zunahme des Lebergewichtes bei der Ratte
	2 ppm	pathologisch-histologische Veränderungen bei der Ratte
	3 ppm	Zunahme des Lebergewichtes beim Hund
	8 ppm	größere Sterblichkeit der Jungtiere im Vermehrungsversuch beim Hund
	12,5 ppm	Verringerung der Schwangerschaften bei der Ratte und größere Sterblichkeit der Jungtiere

D i e l d r i n	0,5 ppm	pathologisch-histologische Veränderungen bei Ratten
	0,5 ppm	Zunahme des Lebergewichtes bei der Ratte
	1 ppm	Zunahme des Lebergewichtes beim Hund
	2,5 ppm	Verringerung der Schwangerschaften bei der Ratte und größere Sterblichkeit der Jungtiere
	8 ppm	pathologisch-histologische Veränderungen beim Hund
	25 ppm	größere Sterblichkeit der Jungtiere im Vermehrungsversuch beim Hund
D D T	1 ppm bzw. 0,1 ppm	Speicherung im Fettgewebe
	1 ppm	pathologisch-histologische Leberveränderungen
	2 ppm	Induktion der mikrosomalen Epoxidierung von Aldrin zu Dieldrin bei der Ratte

Tab. 4: Konzentrationen ohne Wirkung (aus BÄR 1969, S. 24, vgl. HODGE et al. 1967).

Je nach untersuchtem Effekt ergeben sich völlig verschiedene NEL. Da niemand mit letzter Sicherheit die Effekte benennen kann, die zu untersuchen sind, man im Gegenteil oft davon weit entfernt ist, verbietet es sich, von einem NEL zu sprechen.
Aus diesem Grund, und weil prinzipiell ein NEL im Experiment aus statistischen Gründen nicht bestimmt werden kann, ist der Begriff 'no-observed-effect level' dem NEL vorzuziehen.

3.1.2.4. No observed adverse effect

Viele Autoren sprechen in Verbindung mit Schwellenwerten und dem NEL von beobachteten, beobachtbaren, ungünstigen, toxischen und/oder schädlichen Effekten. Viele unterlassen selbst diese Hinweise, so wird in der Literatur noch überwiegend vom NEL gesprochen. Die sprachlichen Ungenauigkeiten, Unrichtigkeiten, die Vielzahl der Definitionen und Erläuterungen sind ein Zeichen dafür, daß es eine allgemeine Schwellenwerttheorie oder zumindest ein allgemeines Verständnis von Schwellenwerten nicht gibt. Eine internationale Klärung erscheint dringend notwendig, da Welten zwischen einem NEL und einem 'no-observed-adverse-effect level' liegen, ein Terminus, der den NEL aus genannten Gründen ersetzen sollte.

3.1.2.5. Nonadverse effect vs. adverse effect, oder wie Quantität zu Qualität wird

Nach IZMEROV (1971, S. 54) ist es extrem wichtig, die Grenze zwischen physiologischer Adaptation die keinen Streß beinhaltet, und pathologischen Reaktionen zu bestimmen, welche die Kompensation gestörter Funktionen erfordert, um die normalen Wechselbeziehungen zwischen Organismus und Umwelt aufrechtzuerhalten. Für HATCH (1972 a, S. 152) sind Kriterien, die eine derartige Unterscheidung erlauben, erste Voraussetzung für das Erstellen der 'permissible level' von Fremdstoffen.

Die Fragen nach dem Unterschied zwischen einem 'adverse effect' und 'nonadverse effect', die sich nun zwingend anschließt, scheint geklärt zu sein, da der Begriff 'adverse effect' auf internationaler Ebene ohne nähere Erläuterung gebraucht wird (vgl. WHO 1974a, S. 17, WHO 1976, S. 18), ebenso wie in vielen anderen Arbeiten. Diesen Eindruck erwecken auch die vielen Kategorisierungsversuche biologischer Effekte.

Ein 'WHO Expert Committee on Atmospheric Pollutants' (Ref. s. IZMEROV 1971, S. 53) schlug 1963 als Maßstab für die Luftqualität vier Kategorien von Konzentrationen, Einwirkzeiten und entsprechenden Effekten vor. Das 'Joint ILO/WHO Committee on Occupational Health' (WHO 1969, S. 8) unterscheidet in ähnlicher Weise ebenfalls vier Kategorien:

Kategorie A : keine zum derzeitigen Wissensstand erkennbare Änderung im Gesundheitszustand exponierter Personen im gesamten späteren Leben

Kategorie B : schnell reversible Effekte auf Gesundheit und Wohlbefinden, die keine Schädigung hervorrufen

Kategorie C : mögliche Induktion einer reversiblen Schädigung

Kategorie D : irreversible Schädigung oder Tod.

Analog dieser Reihenfolge klassifiziert HATCH (1972b, S. 155) die entsprechenden Effekte: no effect - potentially adverse - adverse - serious/ fatal.

Auch nach der'Kommission für Pflanzenschutz-, Pflanzenbehandlungs- und Vorratsschutzmittel' (DFG 1974a, S. 13) müssen bei der Bewertung von Stoffwirkungen auf den Organismus grundsätzlich vier qualitativ verschiedene Phänomene unterschieden werden:

"a) Effekte im physiologischen Bereich (tendenzielle Abweichung von der Mittellage)

b) Kompensierbare Störungen (Abweichungen vom physiologischen Bereich)

c) Reversible Schädigung von Organen und Organsystemen (klinisch manifeste Vergiftungserscheinungen)

d) Irreversible Schädigungen von Organen und Organsystemen."

COLUCCI et al. (1973, S. 151) zeigen eine Abbildung, welche die verschiedenen Effekte von Schadstoffen aufzeigen soll (Abb. 2).

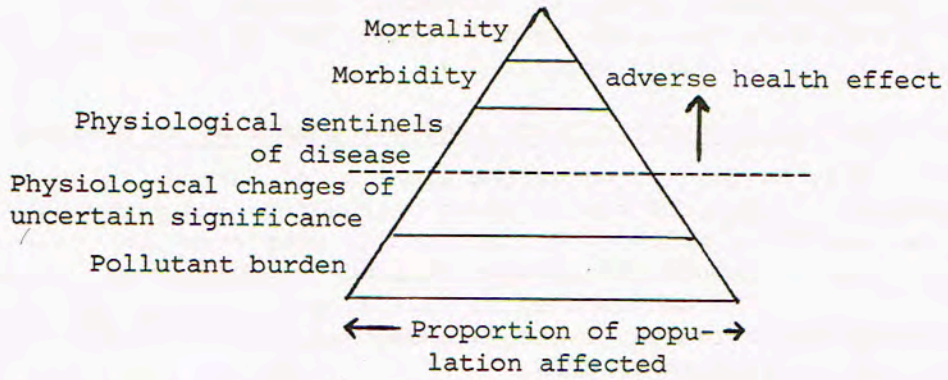


Abb. 2: Spectrum of biological response to pollutant exposure (aus COLUCCI et al. 1973, S. 151, geändert).

Die Kategorisierungsversuche lösen nicht die Frage nach dem Unterschied zwischen schädlichen und unschädlichen Wirkungen. Die verschiedenen Kategorien biologischer Effekte von Fremdstoffen erwecken den Anschein, als könne man diese klar und eindeutig zuordnen. Dieses ist in biologischen Systemen in diesem Zusammenhang weder bei den beiden Kategorien 'schädlich' und 'unschädlich' möglich, noch durch Hinzufügung weiterer Kategorien erreichbar, da einzig fließende Übergänge die Realität angemessen beschreiben würden.

Die Abbildung von COLUCCI et al. (1973) deutet an, daß die Reaktion auf bestimmte Schadstoffmengen in einer Population durchaus nicht einheitlich ist (vgl.3.4.2.) PFITZER (1972, S. 2) führt aus, daß ungünstige Effekte oft als außerhalb des normalen Bereiches liegend definiert werden, der üblicherweise anhand statistischer Größen beschrieben wird. Entsprechend gibt es statistische Definitionen von ungünstigen Effekten, die aber nur bei relativ homogenen Populationen unter relativ einheitlichen Umweltbedingungen anwendbar sind. Da diese Bedingungen für menschliche Populationen in der Regel nicht gegeben sind, ist man bemüht, 'adverse effect' nicht nur statistisch zu fassen, sondern auch biologische Überlegungen (Hervorh. d.d.Verf.) einfließen zu lassen (vgl. WHO 1978, S. 31).

Umfassendstes Beispiel dieser Art ist die Definition von 'adverse effect' durch das 'Committee for the Working Conference on Principles of Protocols for Evaluating Chemicals in the Environment' (NAS 1975, S. 124). Danach sind 'adverse effects' Veränderungen, die

1. bei zwischenzeitlicher oder kontinuierlicher Exposition in einer Beeinträchtigung funktionaler Kapazitäten oder in der Abnahme der Fähigkeit zur Kompensation zusätzlicher Belastungen resultieren,
2. während oder nach der Exposition irreversibel sind, wenn diese Veränderungen die Fähigkeit des Organismus zur Erhaltung der Homöostasie veringern,
3. die Empfindlichkeit des Organismus für schädliche Effekte anderer Umwelteinflüsse heraufsetzen.

'Nonadverse effect' wird praktisch in einer Umkehrung dieser Definition festgelegt.
Daneben gibt es einige Definitionen, welche die adaptive Fähigkeit der Organismen in den Vordergrund stellen, wie die von SANOCKIJ (1975a, S. 15), oder die der WHO (1978, S. 34).

In der Praxis helfen all diese Definitionen nicht, zu entscheiden, was Adaptation oder homöostatischer Prozeß ist und was nicht, denn das Problem der Adaptation ist das komplexeste aller biologischen Probleme (KAGAN 1975, S. 64), da"Adaptation an die Umwelt ... häufig ... durch bemerkenswerte morphologische und funktionelle Änderungen"[erkauft wird] (BÄR 1973, S. 189). Auf die damit zusammenhängenden Probleme weist das 'Committee for the Working Conference on Principles of Protocols for Evaluating Chemicals in the Environment' hin (NAS 1975, S. 95).

Wie schwer eine Grenze zwischen 'adverse' und'nonadverse effects' zu ziehen ist, zeigt die Enzyminduktion des glatten endoplasmatischen Retikulums der Leber, oder die reversible Hypertrophie der Leber. Beide Effekte werden in relativ geringen Dosen von vielen Chemikalien hervorgerufen und von manchen Autoren als adaptiv und gewöhnlich als nützlich für die Gesundheit betrachtet, von anderen hingegen als einen Schaden anzeigend betrachtet (HERMAN 1974, KUSTOV & TIUNOV 1970, PARKE 1975, alle aus WHO 1978, S. 33, VAN ESCH 1966, S. 345).

TRUHAUT (1978b, S. 371) erwähnt ebenfalls die Vergrößerungen der Leber (vgl. TRUHAUT 1978a, S. 15), morphologische Veränderungen wie das

Anschwellen der Mitochondrien und biochemische Veränderungen wie die Induktion bestimmter Enzyme, die adaptive Veränderungen oder erste Zeichen einer Schädigung sein können. Eine internationale Gruppe von Experten (WHO 1978, S. 32) stellt Empfehlungen sowjetischer Toxikologen zusammen, bestimmte metabolische und biochemische Veränderungen als 'adverse effects' zu betrachten. Die Schwierigkeit, 'adverse effects' und 'nonadverse effects' zu unterscheiden führt am Beispiel des Bleis zu folgender Klassifikation von Effekten einer 'WHO Study Group' (WHO 1975, S. 12):

> "1. Effects agreed by general consensus to be adverse, e.g. in lead exposure, an aminolaevulinic (ALA) level of 20 mg/litre in urine .....
>
> 2. Effects that may be considered to be adverse, although adequate epidemiological proof is not available, e.g., in exposure to lead, subclinical decrease of nerve conduction velocity .....
>
> 3. Effects possibly related to exposure and to health impairment, but about which there is no consensus, e.g., in lead exposure, change in hydroxyindole-acetic acid excretion ....."

Eine sich aus der Wertung von manchen Effekten als ungünstig ergebende Konsequenz für die Größe von Schwellenwerten stellen IZMEROV & SANOTSKI (1978, S. 365) dar. Danach meinen manche Autoren, daß vermutlich mit der Wissenszunahme die Schwellenwerte die Tendenz haben werden, geringer zu werden. Das sei aber nicht der Fall, zwar zeigten Schwellenwerte der initialen Interaktion von Substanzen mit Oberflächenstrukturen diese Tendenz, aber Schwellenwerte für schädliche Effekte auf Organismusebene zeigten mit Zunahme des Wissens über Toxikokinetik, um Adaptation und Regeneration die umgekehrte Tendenz.
Nach BÄR (1973, S. 189, vgl. KAGAN 1975, S. 63) bringt "das weite Eindringen in Details ..... die Gefahr der verminderten Übersichtlichkeit im Rahmen spezifischer und unspezifischer Mechanismen der Regulationsfähigkeit und des Adaptationsvermögens des von den Umweltbedingungen betroffenen Organismus".

Zusammengefaßt kann gesagt werden, daß es zwar allgemeine Definitionen von 'adverse effect' o.ä. gibt, daß diese Definitionen in der Praxis kaum zu beurteilen helfen, was ein 'adverse effect', was Adaptation oder homöostatischer Prozeß ist. Es gibt einige Argumente, die im Einzelfall für die theoretische Existenz von Konzentrationen ohne schädliche Wirkung sprechen, erlauben aber keine Festlegung derselben und schon gar nicht die von definierten Grenzdosen (Schwellenwerten), ab denen eine Schädigung eintritt, allein schon deshalb, weil niemand genau weiß, wann Veränderungen als schädlich zu betrachten sind, wann Quantität in Qualität umschlägt.
Es ist SANOTSKI & ULANOVA (1975, zit. in IZMEROV & SANOTZKI [1978, S. 365]) nur halb zuzustimmen, daß das Problem, zwischen 'Wirkung' und 'schädlicher Wirkung' zu unterscheiden, bis dahin ungelöst ist und ihrer Meinung nach eines der zentralen Probleme der präventiven Toxikologie ist. Eine derartige Unterscheidung der Effekte ist nicht ein, sondern das Problem der präventiven Toxikologie.
Bei der Beurteilung von Effekten etabliert sich aus dieser Unkenntnis heraus eine Grauzone, die verbietet, von Schwellenwerten zu sprechen. Die Beurteilung bleibt nach wie vor dem Sachverstand der Experten überlassen.

Somit würde sich am Prinzip der toxikologischen Risikobeurteilung von Umweltchemikalien nichts ändern, wenn man den NEL allgemein durch den 'no-observed-adverse-effect level' ersetzen würde. Dieser Begriff verdeutlicht nur die subjektiven Komponenten bei der Erstellung von Schwellenwerten.

3.1.3. Fazit

Der Wirkungsbegriff in der pharmakologischen Literatur wird nicht in seiner Ganzheit, d.h. als Ergebnis des vielschichtigen Zusammenwirkens von Stoffquantität und -qualität sowie des beeinflußten Biosystems verwendet, sondern bleibt auf wenige beobachtbare Effekte beschränkt (reduktionistischer Wirkungsbegriff).
Ein einheitliches Verständnis der Begriffe Wirkung bzw. Nicht-Wirkung fehlt in der Literatur.
Wirkung wird einerseits im Sinne jeglicher möglicher Reaktion, auf der anderen Seite nur im Sinne einer tatsächlich auch beobachteten Veränderung verstanden.
Damit wird das Problem der Empfindlichkeit von Beobachtungsmethoden offenkundig. Je höher deren Auflösungsvermögen, desto eher werden Vorgänge zur Wirkung, die mit einer gröberen Methode unsichtbar geblieben wären.

Konsequenterweise kann dann mit der weiteren Entwicklung (Fortschritt) der Meßmethodik eine Nicht-Wirkung (no-effect-level) erst bei der Dosis Null erreicht werden. Um diesem Dilemma zu entrinnen, daß Effekte in jedem Fall auftreten, werden den Begriffen Wirkung bzw. Nicht-Wirkung wertende Attribute wie beobachtbar, schädlich, toxisch u.ä. angefügt; neue Termini vergrößern die ohnehin vielfältige Begriffswelt und tragen nicht zur Klärung bei, da nicht eindeutig definiert ist, was z.B. als schädlich zu bewerten ist oder nicht.

Es bleibt die Feststellung, daß bei der Erstellung bzw. Beurteilung von Schwellenwerten nicht eine allgemeingültige Vorstellung oder Modell über die Wirkung, sondern subjektive Gesichtspunkte maßgeblich sind.

3.2. These

DIE VORSTELLUNG DER EXISTENZ VON SCHWELLENWERTEN BERUHT AUF EINER UNGENÜGEND BEGRÜNDETEN REZEPTOR-THEORIE

Aufgrund der ständig zunehmenden Belastung der Umwelt des Menschen mit Chemikalien und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer Risikobeurteilung kommt dem Schwellenwertkonzept eine immer größere Bedeutung zu. Im folgenden soll erörtert werden, inwieweit die diesem Konzept zugrundeliegenden Rezeptortheorien bei einer ganzheitlichen Betrachtungsweise ausreichend begründet sind.

Definitionen:

- Rezeptor: "Allgemein kann man sagen, daß ein Rezeptorsystem eine bestimmte biologische Einheit einer Zelle darstellt, welche durch spezifische Wechselwirkung mit einem Pharmakon einen meßbaren biologischen Effekt verursacht." (KUTTER 1978, S. 2)

- Pharmakon:
  - Wirkstoff-
  - Wirk-substanz-

  "Ein Pharmakon ist durch drei Eigenschaften eindeutig definiert: durch die molekulare Struktur, durch die Wirkung auf das biologische System und durch die Tatsache, daß diese Wirkung in molekulardisperser Form ausgeübt wird." (DETTLI 1970, S. 61 und 62)

- Arzneimittel: "Ein Arzneimittel enthält zwar (mindestens) eine Wirksubstanz, ist aber dadurch offensichtlich nicht genügend definiert. Vielmehr handelt es sich um ein zu prophylaktischen, diagnostischen oder therapeutischen Zwecken verwendetes Produkt, das nicht nur durch die molekulare Zusammensetzung, sondern überdies durch die Herstellungsspezifikation definiert ist." (DETTLI 1970, S. 62)

- Xenobiotika: "Bezeichnung für körperfremde Stoffe aller Art sowie für endogene Stoffe in nichtphysiologischen Dosen." (LIEDTKE 1980, S. 234)

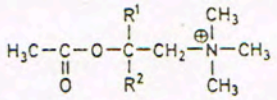
3.2.1. Entwicklung der Rezeptor-Theorien

Im wesentlichen sind es drei Überlegungen, die vermuten lassen, daß Wirkstoffe innerhalb eines Organismus mit spezifischen Strukturen (Rezeptoren) in Wechselwirkung treten:

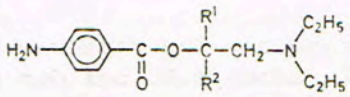
a) Wirkstoffe haben häufig ganz spezifische, scharf abgegrenzte "Angriffspunkte", wobei insbesondere funktionelle Strukturen beeinflußt werden.
   Beispiel: Das D-Tubocurarin, ein Curare-Derivat, wirkt blockierend an der motorischen Endplatte nur der quergestreiften Muskulatur.

b) Wirkstoffe weisen häufig eine hohe chemische Spezifität auf. Schon bei geringfügiger Änderung der Konfiguration eines Moleküls (Molekülgeometrie, Position von funktionellen Gruppen) kann die betreffende Substanz eine ganz andere Wirkung haben (vgl.Tab.5).

Tab. 5: Spezifität von Wirkstoffen ähnlicher Konfiguration (ARIENS et al. 1978, S. 46).



Verbindung	Stabilisierende Gruppen R^1	R^2	Relative Hydrolyserate durch Acetylcholinesterase
Acetylcholin	—H	—H	100
L(+)-Acetyl-β-methylcholin	—CH_3	—H	54,5
D(—)-Acetyl-β-methylcholin	—H	—CH_3	Hemmstoff der Acetylcholinesterase



Verbindung	Stabilisierende Gruppen R^1	R^2	Relative Hydrolyserate durch Humanserum
Procain	—H	—H	500
Methyl-Procain	—H	—CH_3	15
Dimethyl-Procain	—CH_3	—CH_3	0

c) Wirkstoffe wirken noch in sehr geringen Konzentrationen.
Beispiel: "Ein Mol eines Pharmakons enthält $6{,}02 \times 10^{23}$ Moleküle. Bei einem mittleren Molekulargewicht von 200 entfallen auf die normalerweise wirksame Dosis von 1 mg (Wirkstoff)

$$\frac{6 \times 10^{23}}{200 \times 10^{3}} = 3 \times 10^{18} \text{ Moleküle.}$$

Der menschliche Organismus besteht aus etwa 3×10^{13} Zellen, so daß - eine gleichmäßige Verteilung des Pharmakons vorausgesetzt -

$$\frac{3 \times 10^{18}}{3 \times 10^{13}} = 1 \times 10^{5}$$ Pharmakonmoleküle auf eine Zelle einwirken können.

Die Zahl der in einem Erythrozyten enthaltenen Moleküle wird auf 1×10^{10} geschätzt.
Unter der Annahme, daß die gleiche Zahl auch für jede Körperzelle gilt, stehen somit einem Pharmakonmolekül

$$\frac{1 \times 10^{10}}{1 \times 10^{5}} = 1 \times 10^{5} = 100.000$$ Moleküle des menschlichen Organismus gegenüber."
(KOROLKOVAS 1974, S. 275 und 276).

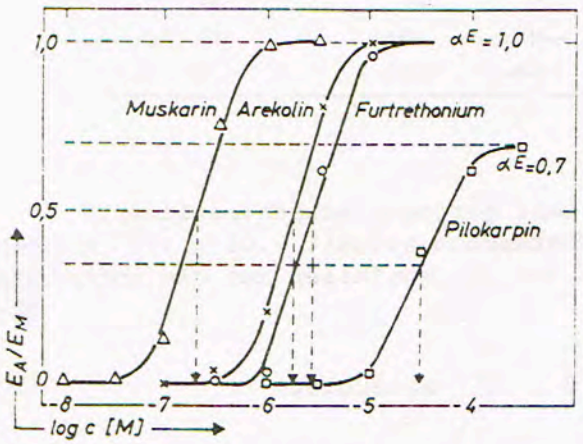
Die o.a. Befunde - spezifische "Angriffspunkte", chemische Spezifität (bzgl. der Konformation der Wirkstoffmoleküls) und geringe Wirkstoffkonzentration - führen zu der Überlegung, daß Wirkstoffe mit entsprechenden "Rezeptoren"

reagieren. Über die Art dieser "Wirkstoff-Rezeptor"-Wechselwirkung und die ihr zugrundeliegenden Mechanismen wurden verschiedene Theorien entwickelt.

Bereits im Jahre 1905 sprach LANGLEY aufgrund von Untersuchungen über den Einfluß von Nikotin und Curare auf die synaptische Erregungsübertragung von spezifischen "rezeptiven Substanzen". Im Jahre 1913 stellte EHRLICH den für die Rezeptor-Theorie grundlegenden Satz auf: "Corpora non agunt nisi fixata". "Eine Substanz (im phys. Sinne -Molekül-) setzt nichts in Bewegung, es sei denn, daß sie fest haften bleibt."

In seiner Okkupationstheorie präzisiert CLARK (1926) das Vorhandensein von Rezeptoren durch quantitative Berechnungen. Seine Theorie besagt, daß das Ausmaß einer pharmakologischen Wirkung direkt proportional der Anzahl der von einem Pharmakon besetzten Rezeptoren ist, das heißt, daß die Wirkungsstärke direkt von der Zahl von besetzten Rezeptoren abhängt. Sind alle Rezeptoren besetzt, ist die Maximalwirkung erreicht, die auch nicht mehr durch eine weitere Erhöhung der Wirkstoffkonzentration gesteigert werden kann. Nach der Okkupationstheorie müßten daher alle Wirkstoffe, die den gleichen Rezeptor haben, den gleichen Maximaleffekt hervorrufen können. Diese Theorie versagt jedoch z.B. bei der Untersuchung verschiedener Cholinergika:

Abb. 3: Dosis-Wirkungs-Kurven verschiedener Cholinergika am isolierten Ratten-Dünndarm. (SCHELER 1980, S. 487).



E_A = ausgelöster Effekt

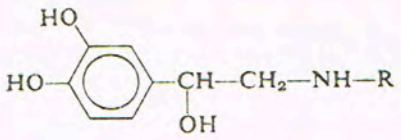
E_M = maximaler Effekt

Effekt: Muskelkontraktion

Selbst durch eine weitere Erhöhung der Pilokarpin-Konzentration kann der Maximalwert, der durch die anderen drei Cholinergika erzielt wird, nicht erreicht werden.

Gegen die Okkupationstheorie spricht weiterhin, daß innerhalb homologer Reihen, in Bezug auf einen bestimmten Effekt (und daher am gleichen Rezeptortyp angreifend), Wirkstoffe eine sehr große, andere eine geringe und wiederum andere überhaupt keine, bzw. sogar eine entgegengesetzte Wirkung besitzen (vgl.Tab.6).

Tab. 6: Änderung der Wirksamkeit innerhalb einer homologen Reihe (Blutdruck der Katze) (KOROLKOVAS 1974, S. 79).



R	blutdruck- steigernd	senkend
Wasserstoff	+ +	–
Methyl	+ +	–
Äthyl	+	+
Propyl	–	+
Isopropyl	–	+ +
Butyl	–	+ +
Isobutyl	–	+ +

Da solche Effekte u.a. mit der Okkupationstheorie nicht hinreichend zu erlären sind, führten ARIENS (1954) und STEPHENSON (1956) eine sog. Substanzkonstante (intrinsic activity) ein. Danach braucht eine chemische Verbindung nicht nur eine Affinität zu einem bestimmten Rezeptor - diese wäre durch eine geeignete Komplementärstruktur gewährleistet - , sondern sie muß auch eine sog. Wirkaktivität aufweisen. Diese gibt an, in welchem Ausmaß der Wirkstoff-Rezeptor-Komplex einen biologischen Effekt hervorrufen kann.

Nach PATON's "rate theory" (PATON & RANG 1966) ist die Aktivierung von Rezeptoren nicht proportional der Zahl der besetzten Rezeptoren, sondern der Gesamtzahl von Zusammenstößen zwischen Pharmakonmolekülen und Rezeptoren pro Zeiteinheit. Die pharmakologische Wirksamkeit ist also eine Funktion der Assoziations- und Dissoziationsgeschwindigkeit von Wirkstoff- und Rezeptor-Molekülen.

In den sechziger Jahren entwickelte KOSHLAND (1961) die "induced-fit"-Theorie. Er stützte sich dabei auf Erkenntnisse aus Untersuchungen an Enzymen. Bei diesen Untersuchungen wurde festgestellt, daß Milieufaktoren, wie z.B. Substrate oder Kofaktoren (Metall-Ionen z.B.) eine Konformationsänderung eines Enzyms herbeiführen können, aus der eine Veränderung der Stabilität, eine Aktivierung und vor allem eine Inaktivierung von Enzymen resultieren können. Durch eine solche Konformationsänderung können die katalytischen Gruppen eine "enzymatisch aktive" Orientierung erfahren.

"Der biologische Effekt ist somit nicht nur eine Folge der Bindung des Substrats an das Enzym, sondern resultiert vielmehr aus der Induktion einer geeigneten Konformationsänderung." (KOROLKOVAS 1974, S. 288)

Ein häufig zur Analyse von Bindungsstudien an isolierten Membranfraktionen verwendetes Rezeptormodell ist das Zwei-Zustands-Modell (two-state-Model) von KARLIN (1967) und CHANGEUX (1973). Nach diesem Modell existiert der Rezeptor in zwei alternativen Konformationszuständen, einem aktiven und einem inaktiven Zustand.

Man könnte eine Vielzahl weiterer Autoren anführen, deren Theorien zur Deutung des Wirkungsmechanismus von Pharmaka, alle in mehr oder weniger modifizierter Form den Grundgedanken von CLARK enthalten. Weiter wird bei allen diesen Theorien vorausgesetzt, daß die Bindungen zwischen Wirkstoff und Rezeptor reversibel sind und die Wechselwirkungen daher grundsätzlich mit dem Massenwirkungsgesetz beschrieben werden können. Bei einzelnen Theorien wird dieses Gesetz durch die Einführung zusätzlicher Konstanten und anderer Faktoren erweitert.

3.2.2. Kritikpunkte

Durch eine Vielzahl experimenteller Untersuchungen kann die Existenz rezeptiver Strukturen in biologischen Systemen als gesichert angesehen werden (z.B. Hämoglobin, Immunsystem, Neurotransmitter, Enzyme, Hormone (siehe hierzu BEDDELL 1976, BROWN & GOODFORD 1977)). Diese Rezeptoren sind Systemen zugehörig, die im Organismus einzelne Zellen, Gewebe, Organe, über den Austausch von Informationen untereinander verbinden. Sie stellen so erst das Funktionieren der Einzelglieder als Ganzes sicher. Um angesichts der Fülle der zu verarbeitenden Informationen zu gewährleisten, daß sich die miteinander kommunizierenden Systeme verstehen, besteht eine gewissen Spezifität der Signale und der "Empfänger". Nicht jedes Signal soll von jedem System verstanden werden; andererseits ist die Spezifität des Signals nicht als eine ihm eigene Bedeutung zu verstehen, es bedarf vielmehr einer besonderen Identifizierung des Signals durch den Empfänger.

Der Prozeß der Informationsübertragung unterliegt zusätzlich einer Vielzahl von Kontrollmechanismen (z.B. gen. Kontrolle, Regelkreisläufe), und erst hierdurch wird ein Signal zur Information und kann zu einer Reaktion (Effekt) führen.

Im Gegensatz hierzu gehen aber die Rezeptortheorien davon aus, daß allein die Reaktion eines Wirkstoffs (Signal) mit einem Rezeptor (Empfänger) ursächlich für die Auslösung eines Effektes ist, ohne dabei die Komplexität des Gesamtsystems zu berücksichtigen. Trotzdem werden die Erkenntnisse aus Untersuchungen von physiologischen Einzelfunktionen zur Grundlage allgemeiner Theorien gemacht, die dann auch zur Erklärung der Wechselwirkungen von körperfremden Stoffen (Xenobiotika) mit dem Organismus benutzt werden. Dabei wird nicht berücksichtigt, daß physiologische Rezeptoren sinnvoll für den Organismus sind, hingegen z.B. die "prophylaktische Biosynthese" von Rezeptoren für möglicherweise noch gar nicht entdeckte Arzneimittel durch einen Organismus kaum mit den Erkenntnissen der Evolutionsbiologie vereinbar erscheint. Zudem steht, bei der Anwendung von Pharmaka, das Auftreten von sog. "Neben"-Wirkungen im Widerspruch zu ihrer angeblich hochspezifischen Wirkung.

3.2.2.1. Nebenwirkungen - Das Phänomen der unerwünschten Wirkungen

Befaßt man sich mit der Verwendung von Wirkstoffen als Arzneimittel, so wird man feststellen, daß in der Folge deren Anwendung nicht eine, sondern in den meisten Fällen ein ganzes Spektrum an Wirkungen auftritt. Einige davon werden, wie man auf fast jedem Beipackzettel eines Arzneimittels lesen kann, als "Nebenwirkungen" bezeichnet.

Durch diese Formulierung wird dem Patienten ein gewisses Sicherheitsgefühl vermittelt. Es entsteht der Eindruck, daß alle Nebenwirkungen des betreffenden Präparates bekannt seien und demzufolge das Risiko solcher Nebenwirkungen kalkulierbar sei. Das Auftreten von Arzneimittelkatastrophen

("- wie die Thalidomidembryopathie und die pulmonale Hypertonie durch Menocil-; Contergan war bekanntlich eines der bestgeprüften Arzneimittel seiner Zeit", KIENLE 1974, S. 34) macht deutlich, daß schädigende Wirkungen trotz tierexperimenteller und klinischer Prüfungen nicht ausgeschlossen werden können.

Arzneimittel werden stets unter der Voraussetzung appliziert, daß ganz spezifische, erwünschte Wirkungen auftreten, mit dem Ziel, gewisse "ungünstige" Zustände eines Organismus zu verändern. Hierbei geht man von den Voraussetzungen aus, daß Pharmaka, wie eingangs erwähnt, innerhalb eines Organismus mit spezifischen, scharf abgegrenzten Strukturen (Rezeptoren) reagieren und dadurch die biol. Funktionen einzelner Subsysteme (Organe, Zellen, Organellen) verändert werden können.

Auf der Grundlage der Rezeptortheorien geht man davon aus, daß der Gesamtorganismus als die Summe einzelner, manipulierbarer Subsysteme, ähnlich wie eine Maschine, nur als sogenanntes Eigenschaftsbündel betrachtet werden kann. Man versucht also die Wirkung von Pharmaka auf solche Subsysteme zu interpretieren, läßt dabei jedoch außeracht, daß, wie durch das Auftreten von Nebenwirkungen bewiesen wird, immer der Gesamtorganismus beeinflußt wird. Am Beispiel oraler Kontrazeptiva, die "als sehr gründlich erforscht gelten" (Transparenz-telegramm 1980/81, S. 202), soll verdeutlicht werden, welches Ausmaß der Beeinflussung des Gesamtorganismus möglich ist, wenn, wie im Falle dieser Hormone, nur eine physiologische Funktion (Hemmung der Ovulation) "manipuliert" werden soll.

Tab. 7: Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva (Transparenz-telegramm 1980/81, S. 210)

Wirksubstanz	Nebenwirkungen	Wechselwirkung mit	Mögliche Folgen
Gestagen-Östrogen-Kombinationen	– Thromboembolien (Risiko unter Pilleneinnahme 4–6mal höher, durch Gravidität 15mal höher) Lokalisationen: Gehirn (migräneartige Symptome, apoplektiformes Krankheitsbild); Auge (Visusbeeinträchtigung, Doppeltsehen); Darm (unklare Leibschmerzen, paralytischer Ileus); Leber (Ikterus und/oder Leber- und Milzvergrößerung) – Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung – Kopfschmerzen, Hitzewallungen – Libidoveränderungen – Prämenstruelles Syndrom – Schmerzen in der Brust – Gynäkologische Blutungsstörungen: Schmier- und Zwischenblutungen, Hypomenorrhoe oder Ausbleiben der Abbruchblutung	Enzym-induzierende Medikamente, Antihistaminika, Rifampicin, Hydantoine, Meprobamat, Barbiturate, Sulfonamide, Sedativa, Tranquilizer, Phenylbutazon, Scopolamin, Orphenadrin	Stoffwechselbeschleunigung mit möglicher Beeinträchtigung der empfängnisverhütenden Wirkung
	– Vaginale Candidiasis – Infertilität nach Absetzen – Leberfunktionsstörungen, Ikterus – Diabetes (nur bei Prädisposition) – Blutdruckanstieg – Hautveränderungen: allergische Hautreaktionen, chloasmaartige Hyperpigmentierungen, Haarausfall (Haarschwund wie bei Männern oder diffuser Ausfall nach Absetzen des Mittels)	Ampicillin, Chloramphenicol, Isoniazid, Neomycin, Nitrofurantoin, Penicillin V	Erhöhtes Risiko von Durchbruchblutungen, unsicherer Empfängnisschutz
	– Verschlechterung einer Otosklerose – Pankreatitis – Depressionen – Gewichtszunahme (hochdosierte 19-Norsteroide) – Ödeme – Folsäuremangel-Anämie (längere Anwendung) – Zervikalepithel-Störungen – Hämolytisches urämisches Syndrom (selten)	Orale Antidiabetika, orale Antikoagulantien, trizyklische Antidepressiva, Antihypertensiva, Lipidsenker	Verminderte Wirksamkeit der verschiedenen Arzneimittelgruppen
	– Herabsetzung der Sehkraft, Augenmuskellähmungen mit Diplopie, Nystagmus, Zykloplegie und Mydriasis, Papillenödem, Verschluß der zentralen Netzhautarterie und -vene, retinale Perivaskulitis. Homonyme Hemianopsie, Halluzinationen sowie Auftreten von Skotomen, Neuritis n. optici.	Glukokortikoide	Verzögerter Metabolismus der Glukokortikoide, verstärkte Wirkung
	– Kontaktlinsen-Unverträglichkeit	Pethidin	Wirkungsverstärkung des Pethidins
	– Beeinflussung der Labordiagnostik Blutserum: Gesamteiweiß verändert, Albumin e niedrigt, Globuline – bes. Transportglobuline – erhöht, BSG, Hb und Hämatokrit erhöht, Serumlipide erhöht, Serumeisen u. Serumkupfer erhöht, Leberwerte: Transaminasen und alkalische Phosphatase erhöht (selten), Bromthaleinretention erhöht, Sorbithydrogenase und Leucinaminopeptidase erhöht (in 25% der Fälle), Cholinesterase gesenkt	Tuberkulin-Hauttest	Verminderte Empfindlichkeit des Tests
	– In der Schwangerschaft kontraindiziert		

"Bei 1 bis 10 % der Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, kommt es nach Absetzen der "Pille" zu einer sekundären Amenorrhoe (ein- bis zweimaliges Aussetzen der Menstruation bei 10%, längerfristige behandlungsbedürftige Amenorrhoen bei 1%). SHEARMAN (306) berichtet von über 96 Patientinnen mit"Pillenfrühmenopause". Aber auch organische Veränderungen fanden sich bei einer Kontrollstudie an 125 jungen Frauen, die Ovulationshemmer erhielten. MAQUEO (307) fand, daß kontrazeptiv wirkende Steroide bei jüngeren Frauen die Follikel in frühen Wachstumsphasen degenerieren und nicht ausreifen lassen. Auch die sogenannte "Therapeutische" Anwendung zur Behandlung oligo-amenorrhoischer Nullipara ist daher sehr problematisch (308).

M. FURUHJELM (309) führte systematische Erhebungen an 249 Frauen durch, die zwischen 1969 und 1971 wegen Amenorrhoe nach Absetzen von Ovulationshemmern untersucht worden waren: bei 134 Patientinnen setzte die Menstruation nach sechs- bis zwölfmonatiger Pause ein, bei 52 Frauen erst nach 15- bis 39monatiger Pause. Aufgrund genauer hormoneller Untersuchungen konnte bei 108 von 143 Patientinnen die Amenorrhoe als direkte Folge der Ovulationshemmer gesichert werden. Ein besonders hohes Risiko bestünde bei Frauen unter 25 Jahren, die ungünstigste Prognose hätten Patientinnen mit gleichzeitigem Gewichtsverlust. (KIENLE 1974, S. 32).

"- Die Pille kann das Wachstum von Mammakarzinomen beschleunigen. Obwohl viele Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen der Anwendung oraler Kontrazeptiva und Brustkrebs bestreiten, beunruhigen neue Studien des Krebsepidemilogen Dr. Ralph S. Paffenbarger von der Stanford University. Paffenbarger ermittelte ein um 38% erhöhtes Brustkrebsrisiko für Frauen,die länger als zwei Jahre Ovulationshemmer benutzt hatten. Andere haben solche Zusammenhänge inzwischen bestätigt.

- Die Pille läßt die Gefahr anwachsen, an bösartigen Geschwulsten des Gebärmutterhalses und der Gebärmutter zu erkranken. Bereits nach dreijähriger Anwendung liegt das Pillen-Risiko für Gebärmutterhalskrebs fünfmal höher als das von Frauen, die zum Beispiel die Spirale oder ein Pessar verwendeten. Eine Untersuchung von nahezu 18 000 Frauen in Kalifornien kam zu dem gleichen Ergebnis: Die Pille erhöht das Gebärmutterhalskrebs-Risiko um den Faktor 5,4. Außerdem ergab die Studie einen Zusammenhang mit bösartigen Hauttumoren (Melanome).

- Die Pille erhöht das Risiko, an gut- und bösartigem Leberkrebs zu erkranken, und zwar bereits nach relativ kurzzeitiger Anwendung. Eine diesbezügliche Überprüfung des Leberkrebs-Registers der University of California bestätigte 1979 den Zusammenhang. "Diese negativen Folgen der Pille sind ein weiterer Grund zur Besorgnis", resümierte der Gynäkologe Dr. E.D. Nissen seine Erhebung. Andererseits ist selbst ein hohes relatives Risiko bei seltenen Tumoren (wie jenen der Leber) ungleich weniger gravierend als ein kleines Risiko bei häufigen Krebserkrankungen (wie jenen der Brust)." (KOCH 1981, S. 269f)

Diese Beispiele zeigen deutlich, daß die Wirkung eines Pharmakons nicht ausschließlich als Interaktion des Pharmakons mit einen angestrebten Ziel angesehen werden kann, sondern, daß alle möglichen Wechselwirkungen im gesamten Organismus berücksichtigt werden müssen. Hierdurch wird also die Grundüberlegung in Frage gestellt, daß Pharmaka ganz spezifische und scharf abgegrenzte "Angriffspunkte" haben.

3.2.2.2. Homöopathie

Das Grundprinzip der Homöopathie besteht darin, daß "Ähnliches durch Ähnliches geheilt werde" (similia similibus curantur) (MÖSSINGER 1960). Die Homöopathie geht vom Wirkungsbild des Arzneimittels und seiner Deckungsgleichheit mit dem Krankheitsbild aus. Das heißt, daß beim Auftreten eines bestimmten Krankheitsbildes das Medikament verabreicht wird, das empirisch diese Krankheitserscheinung hervorzurufen im Stande ist. Hierbei werden die Wirkstoffe jedoch nicht in massiv substantieller Form gegeben, sondern speziell zubereitet und verdünnt ("potenziert").

Das Verfahren der "Potenzierung" besteht darin, daß eine Ausgangssustanz (z.B. ein Pflanzenauszug) mit einem Medium (Milch, Zucker, Wasser bzw. Alkohol) im Verhältnis 1:10 verrieben oder geschüttelt wird. Je nach erwünschter Potenzierung (D1, D2, ...) wird dieser Vorgang entsprechend oft wiederholt (bei C-Potenzierung wird 1:100 "verdünnt") (HUSEMANN & WOLFF 1974).

Durch umfangreiche klinische und experimentelle naturwissenschaftliche Untersuchungen wurde die Wirksamkeit homöopathischer Heilmittel bestätigt (s. z.B. MÖSSINGER 1973, HALTER 1944). Bemerkenswert an der homöopathischen Behandlung sind die Tatsachen, daß zum einen keine schädlichen Nebenwirkungen beobachtet werden, und zum anderen, daß selbst Potenzierungen über D23 gesicherte Wirksamkeit zeigen, obwohl von der Ausgangssubstanz mit großer Wahrscheinlichkeit kein Molekül mehr vorhanden ist (s. z.B. GUTMANN 1981).

Die Wirkungsweise der homöopathischen Behandlung, insbesondere im Verdünnungs-Bereich über die Loschmidtsche Zahl hinaus, ist naturwissenschaftlich (gemeint ist eine reduktionistische, auf physikalischen und chemischen Methoden beruhende Betrachtungsweise) nicht erklärbar. Daraus wird deutlich, daß die Erklärung des Phänomens "Wirkung" als Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkung mit Hilfe der Rezeptortheorien allein nicht ausreicht.

3.2.3. Zusammenhang zwischen Rezeptor-Theorie und dem Schwellenwertkonzept

Bei allen Rezeptortheorien geht man grundsätzlich von der Annahme aus, daß jeder beobachtbare Effekt mit einer Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkung im Zusammenhang steht und daß die einzusetzende Dosis, der resultierende Effekt und Art und Umfang der Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkung miteinander verknüpft sind. Immer dann, wenn bei Applikation einer entsprechend niedrigen Konzentration des Wirkstoffs dieser Effekt nicht auftritt, spricht man vom sog. Schwellenwert.

Dieser Wert ist also dann erreicht, wenn nicht genügend Rezeptoren "besetzt" sind, bzw. die Wirkstoffmoleküle diese gar nicht erst erreichen. Aufgrund dieser Annahmen stellt man, wie bereits in der Einleitung erwähnt, aus experimentell ermittelten Daten Dosis-Wirkungs-Kurven auf. Aus dem Verlauf dieser Kurven im unteren Bereich werden Schwellenwerte postuliert.

3.2.4. Fazit

- Es gibt mehrere Rezeptortheorien, von denen keine in der Lage ist, sämtliche Phänomene der Pharmakonwirkung zu erklären, noch andere Theorien zu widerlegen.
- Die Rezeptortheorien haben einen Aussagewert nur für die Organisationsebene, innerhalb derer der von ihnen beschriebene Mechanismus abläuft.
- Die Rezeptortheorien werden aufgrund ihres reduktionistischen Ansatzes einer ganzheitlichen Betrachtungsweise nicht gerecht.

- Die Existenz von sog. Nebenwirkungen macht deutlich, daß die Wirkung eines Pharmakons nicht ausschließlich als Interaktion des Pharmakons mit einem angestrebten Zielort angesehen werden kann.
- Angesichts der Wirksamkeit homöopatischer Präparate (gerade bei Potenzierungen über D23) ist eine naturwissenschaftliche Erklärung des Begriffes "Wirkung" mit Hilfe der Rezeptortheorien nicht möglich.
- Die Vorstellung von der Existenz von Rezeptoren auch für körperfremde Stoffe (Xenobiotika) findet in der Praxis ihren Niederschlag in der Handhabung dieser Substanzen. Dabei geht man davon aus, daß es dosisabhängige Schwellenwerte gibt, unterhalb derer die Wirkung auf den Gesamtorganismus vernachlässigbar ist.
  Die Beschränkung auf die Betrachtungsweise der Dosis-Abhängigkeit der Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkung verkennt jedoch die reale Belastungssituation des Menschen, der nicht nur einem, sondern einer Vielzahl von Stoffen und Faktoren unterhalb postulierter "Schwellendosen" ausgesetzt ist.

3.3. These:

Das Schwellenwert-Konzept wird bei gleichzeitiger Einwirkung einer Vielzahl von Stoffen untauglich.

Die gleichzeitige Einwirkung einer Vielzahl von Stoffen auf eine Zelle oder einen mehrzelligen Organismus kann man unter zwei Gesichtspunkten betrachten:

- dem energetischen Aspekt
- dem synergistischen Aspekt

3.3.1. Energetischer Aspekt

Viele Ansätze zur Herleitung der Exstenz von Schwellenwerten beruhen auf dem Konzept der Homöostasie, d.h. der dynamischen Aufrechterhaltung eines inneren Gleichgewichtszustandes in der Zelle (DINMAN 1972, HATCH 1972a). Die Aufrechterhaltung eines inneren Gleichgewichtszustandes kostet Energie, die dem Organismen aber nicht unbegrenzt zur Verfügung steht. Ihre Kapazität, ein im Rahmen der biologischen Regelbreite liegendes, zu ihrer Existenz notwendiges "Milieu interieur" unter Energieaufwand zu schaffen bzw. beizubehalten, ist begrenzt und ständigen individuellen Schwankungen unterworfen (Konstitution, bisherige Belastungen, biolog. Rhythmen, Ernährung,etc.). Bei wenigen Stoffen und (biologischen und physikalischen) Faktoren mag sich der zusätzliche Energieaufwand nicht nachteilig für die Zelle oder den gesamten Organismus auswirken - obwohl eine reale Belastung existiert - aber bei einer Vielzahl von Stoffen und Faktoren ist dies jedoch sicher der Fall. Wo die individuelle Grenze zwischen noch tolerierbarer bzw. beeinträchtigender oder schädigender Anzahl oder Kombination von Stoffen und Faktoren liegt, hängt nicht nur von den individuellen Vorgaben und der Intensität bzw. Konzentration der einzelnen Komponenten ab, sondern auch vom möglichen Zusammenwirken in Richtung einer Wirkungsverstärkung zweier und mehr Komponenten.

3.3.2. Synergistischer Aspekt

Für das Zusammenwirken zweier oder mehr Komponenten gibt es keine einheitliche Terminologie in der pharmakologischen und toxikologischen Fachliteratur. So wird auf der einen Seite jede Wechselwirkung zweier Komponenten als "Synergismus" bezeichnet (GADDUM nach LE BLANC 1974, S. 349). Auf der anderen Seite gebraucht man "Synergismus" nur für eine Wirkungsverstärkung. Diese Wirkungsverstärkung kann noch feiner unterteilt werden in Addition, Summation und

Potenzierung; Wirkungsabschwächung dagegen bezeichnet man als Antagonismus (LeBLANC 1974, S. 350).HENSCHLER(1978, S. 107) z.B. unterscheidet synergitische und coergistische Wirkung, wobei Coergismus kombinierte Einwirkung schlechthin bedeutet, Synergismus dagegen eine Wirkungsüberhöhung gegenüber dem Ausmaß der Wirkung der einzelnen Komponenten. Unabhängig von der Terminologie besteht die Tatsache, daß bei einer Vielzahl von Stoffen und Faktoren mögliche Wechselwirkungen existieren, die einen Effekt hervorrufen können, den man vorher nicht abschätzen kann.

Nach BÄR (1969, S. 25) wurde eine Steigerung der Toxizität experimentell an Ratten und Mäusen bei folgenden Pflanzenschutzmitteln beobachtet:

Lindan + Parathion-methyl oder Thiram
Coumaphos + Piperonylbutoxid
DDT + Tetrachlorkohlenstoff
Aldrin + Chlordan (nur bei Mäusen)
Endrin + Chlordan oder Aldrin
Aramit + Dioxathion, Diazinon oder Parathion
Methoxychlor + Chlordan, Dieldrin oder Dioxathion
Chlordan + Parathion + Malathion
Pyrethrine + DDT (Verstärkung der Leberveränderung)
Piperonylbutoxid + Freon (Treibmittel, Begünstigung der Tumorentwicklung bei Mäusen).

Angesichts der Vielzahl der z.Zt. produzierten chemischen Verbindungen (ca. 63.ooo Verbind. in der BRD; KOCH 1981), erscheint die Untersuchung über das Zusammenwirken von zwei oder drei Stoffen der Belastungssituation des Menschen nicht angemessen. EICHHOLTZ traf schon 1956 (S. 96) eine wohl heute noch immer gültige Feststellung:
"Die Frage der toxikologischen Resultante bei der Kombination von Dutzenden und Hunderten von chemischen Stoffen ist nämlich durchaus ungeklärt; diese unbekannte Wissenschaft muß erst noch begründet werden; kaum die Anfänge dazu für Kombinationen von 2 oder 3 solcher Stoffe sind vorhanden. Da die Wahrscheinlichkeit eines Antagonismus innerhalb dieser Stoffe (hier z.B. Lebensmittel-Zusätze) äußerst gering, die Gefahr einer Summation oder einer Potenzierung groß ist, kann für eine Kombination einer Vielfalt von Chemikalien derzeit nur gesagt werden, daß die Wahrscheinlichkeit einer gesteigerten Giftwirkung des einzelnen Stoffes durch einen zweiten Stoff - ... - um so größer ist, je mehr solcher Chemikalien hierbei ins Spiel kommen; ... ." EICHHOLTZ prägte hierfür den Begriff der "toxischen Gesamtsituation", die z.B. dazu beiträgt, daß eine an sich harmlose Chemikalie durch Addition oder Potenzierung gefährlich werden kann.

3.3.3. Fazit

BÄR (1973) faßt dieses Problem zusammen: "Ein individuell gesundheitlich annehmbarer Betrag einer Wasserverunreinigung, zusammen mit einer einzeln tolerierbaren Menge einer Luft- und Lebensmittelverunreinigung, zusammen mit einer erträglichen Lärmbelästigung können eine in der Gesamtheit gesundheitlich unannehmbare Umwelt schaffen".

Unter diesem Aspekt ist natürlich auch die experimentelle Ermittlung von Wirkungsschwellen und die Festlegung von Grenzwerten fragwürdig. RALL (1978) vom 'National Institute of Education, Health and Science' (USA) ist z.B. der Meinung, daß es bei krebserzeugenden Chemikalien (und wir meinen, auch bei anderen Schadstoffen) nicht um das Problem der Existenz oder Nichtexistenz von Schwellenwerten geht, sondern eher um das Problem, ob wir es uns leisten können, zum vorhandenen "Pool" krebserzeugender (und überhaupt schädlicher) Verbindungen neue hinzuzufügen. Er schließt nicht aus, daß ein gutes

Laboratorium in der Lage ist, einen Grenzwert für chemische Krebserzeuger im Experiment mit Mäusen nachzuweisen. Aber diese Mäuse rauchen nicht, sie atmen keine Schadstoffe durch Verbrennungsrückstände ein, sie nehmen keine Medizin, sie trinken keinen Alkohol und essen keinen Speck oder gut durchgebratene Hamburger. Es ist daher wichtig, die Gesamtheit der Belastungen mit krebserzeugenden Verbindungen zu betrachten.

Wir meinen, diese Überlegungen gelten nicht nur für cancerogene, sondern auch für nicht-cancerogene, aber toxische oder gesundheitsschädliche Stoffe, möglicherweise überhaupt für "fremde" Stoffe. Jede zusätzliche Belastung leistet - unabhängig von ihrer Größe - einen Beitrag zum Gesamtgesundheitsrisiko.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß das Schwellenwert-Konzept aus den folgenden Gründen nicht in der Lage ist, den Menschen, um den es ja letztlich geht, vor gesundheitlichen Schäden zu schützen:

1. Die Art der Kombination der belastenden Schadstoffe wechselt ständig.
2. Konzentration bzw. Intensität der belastenden Faktoren wechseln ständig.
3. Daraus resultierend sind auch die Wechselwirkungen zwischen den Belastungsfaktoren nie gleich.
4. Das Biosystem (menschlicher Organismus) verändert sich laufend.

3.4. These:

Die Festlegung von Schwellenwerten schließt die biologischen Variabilitäten nicht ein

Es ist eine fundamentale biologische Erkenntnis, daß alle Lebewesen Individualität besitzen und sich in der Zeit verändern, d.h. sich entwickeln. Dieses Kennzeichen des Lebendigen offenbart sich andersherum und umfassender als die Variabilität biologischer Systeme. Sie bedeutet in unserem Zusammenhang, daß die Reaktion auf chemische Stoffe und physikalische Agentien aus der Umwelt von Individuum zu Individuum, oder allgemeiner von Biosystem zu Biosystem, unterschiedlich ausfällt und sich in der Zeit verändert. Das Problem, daß die Festlegung von Wirkungsschwellenwerten diese biologischen Variabilitäten nicht miteinschließt, soll hier erörtert werden. Dazu wollen wir die Praxis der Ermittlung von Schwellenwerten (in Tierversuchen) den biologischen Erkenntnissen über die Variabilitäten in biologischen Systemen unterschiedlicher Komplexität gegenüberstellen. Die Untersuchung soll dabei auf vier Organisationsstufen des Lebendigen - Individuum, Population, Art, Ökosystem - erfolgen, wobei sich die Reihenfolge, entsprechend der hierarchischen Ordnung dieser Systeme, aus dem zunehmenden Komplexitätsgrad ergibt. Dieses Vorgehen wird bestimmt durch die folgende systemtheoretische Erkenntnis: "Die auf den 'niedrigsten' Stufen beobachtbaren Gesetzmäßigkeiten wirken bis zu den 'höchsten' Stufen hinauf, doch kommen bei jeder einzelnen Stufe neue, komplexere Eigenschaften (Systemeigenschaften) und Gesetzlichkeiten hinzu" (WUKETITS 1979, S. 74).

Da im Rahmen der Festlegung von Wirkungsschwellenwerten versucht wird, die Variabilität biologischer Systeme in Form von Sicherheitsfaktoren zu quantifizieren, ist ein gesonderter Abschnitt zu diesem Problem zwischengeschaltet (3.4.4.).

3.4.1. Variabilität des Individuums in der Zeit

Die Empfindlichkeit eines Individuums gegen einen Umweltfaktor (hier spez. "Umweltchemikalien") variiert in der Zeit hinsichtlich der Art der Reaktion

(Wirkungsqualität) sowie des Ausmaßes und der Stärke der Reaktion (Wirkungsintensität). Diese Empfindlichkeitsänderungen resultieren aus zahlreichen, zusammen wirksamen, endogenen (z.B. Alter, Biorhythmen) und exogenen (z.B. Ernährung, "Stress") Faktoren.

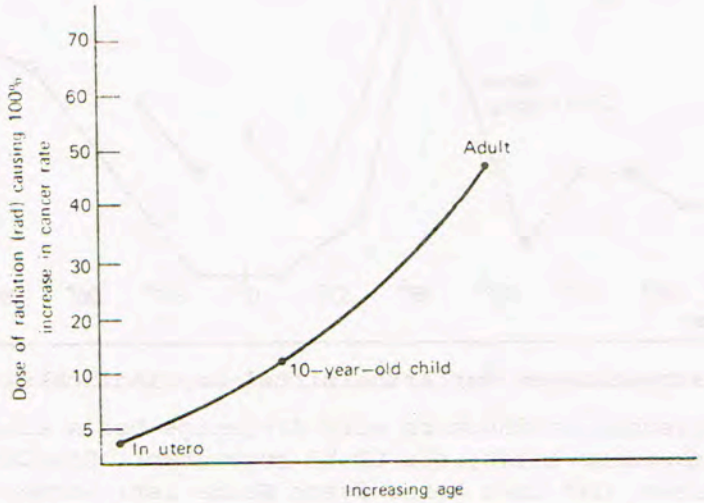
Diese Verhältnisse sollen im Folgenden verdeutlicht werden. Dabei werden zuerst die genetisch bedingten Faktoren von Variabilität, nämlich Ontogenie (Alter) und Biorhythmen dargestellt; gesondert behandelt wird der Faktor Schwangerschaft. Anschließend wird die Bedeutung der modifizierend in das Geschehen eingreifenden Umweltvariablen sowie deren zeitliche Dimension (Geschichte des Individuums) umrissen. Schließlich soll das Zusammenwirken der genannten Faktoren betrachtet werden (Verfassung des Individuums).

3.4.1.1. Individualentwicklung (Ontogenie)

Ein Kennzeichen der Lebewesen ist, daß sie im Verlaufe ihres Lebens, von der Zeugung bis zum Tod, einen ständigen "Gestalt- und Funktionswechsel" durchmachen, der auf einem "genetisch fixierten Entwicklungsprogramm" beruht(GALLING & HARDELAND 1975, S. 130f).
Innerhalb dieser Individualentwicklung können jeweils verschiedene Phasen unterschieden werden, z.B. Ei - Embryo - Juvenilstadien - Adultstadien - Seneszenz. Wenn die Ontogenie auch genetisch determiniert ist, so greifen doch Außenfaktoren entscheidend modifizierend in das Geschehen ein. "Ein gutes Beispiel gibt die Keimung von Samen, die von Temperatur, Wasser, Licht, Tageslänge, Sauerstoff und Bodentiefe abhängen kann" (TISCHLER 1976, S. 31). Je nach Entwicklungsstadium eines Organismus ändert sich auch seine Empfindlichkeit gegen "Umweltfaktoren". Generell gelten Jugend- und Altersstadien als besonders empfindlich. Dabei ist es häufig so, daß Jugendstadien gegen Belastungen solcher Art besonders empfindlich sind, die alte Individuen eher tolerieren können und umgekehrt. Hierzu jeweils ein Beispiel jugend- und altersbedingter erhöhter Empfindlichkeit:

Beispiel erhöhter Empfindlichkeit in der Jugend

Abb. 4: Age, Radiation Sensivity, and Cancer (aus: CALABRESE 1978, S. 33; die Werte gründen sich auf epidemiologische Untersuchungen)



The effects of age and radiation dose on the spontaneous rate of cancer incidence.
Source. Tamplin and Gofman, 1970.

Beispiel erhöhter Empfindlichkeit im Alter

Wie die Erfahrung zeigt, reagieren ältere Individuen oft empfindlicher auf die schmerzunterdrückende und betäubende Wirkung best. Pharmaka. So ist z.B. "der analgetische Effekt von Morphin ... direkt mit dem Alter korreliert: Je älter der Patient, desto wirksamer die Substanz" (COPER 1980, S. 467).

3.4.1.2. Biologische Rhythmen

Innerhalb des "Kontinuums" der Individualentwicklung "sind periodische Schwankungen meßbar, die man biologische Rhythmen nennt" (PLOOG & GOTTWALD 1974, S. 31). NIEDERMÜLLER (1980) unterscheidet nach der Dauer sowie nach Art und Ausmaß der Synchronisation mit exogenen Faktoren vier Arten von endogenen biologischen Rhythmen:

- Schwingungen im Sekunden- und Minutenbereich (z.B. Herzschlag oder die Schwingungen in den Geißeln von Flagellaten).
- Stundenrhythmen (wie z.B. Zell- und Kernteilungsrhythmen).
- Zirkadiane Rhythmen, deren Schwingungsdauer mit dem Tagesrhythmus synchronisiert ist (Aktivitäts- und Stoffwechselzyklus, wie der Wechsel von Wachen und Schlafen).
- Jahresperiodische Zyklen und die Gezeiten- oder Mondrhythmen (z.B. Fortpflanzungsrhythmen).

In unserem Zusammenhang ist wichtig, "daß biologische Zyklen auch Rhythmen des Ansprechens auf innere und äußere Faktoren, Medikamente, Gifte usw. bedingen" (NIEDERMÜLLER 1980, S. 42). Hierzu einige Beispiele:

Beispiel zur Tagesrhythmik

"Die Bestrahlung von Mäusen mit 900 r abends um 21 Uhr tötete innerhalb von 13 Tagen alle Tiere, während die Überlebenszeit der morgens um 9Uhr mit derselben Strahlenmenge behandelten Tiere 130 Tage betrug" (PIZARELLO et al. 1963; nach RECKZH & DONTENWILL 1969, S. 23).

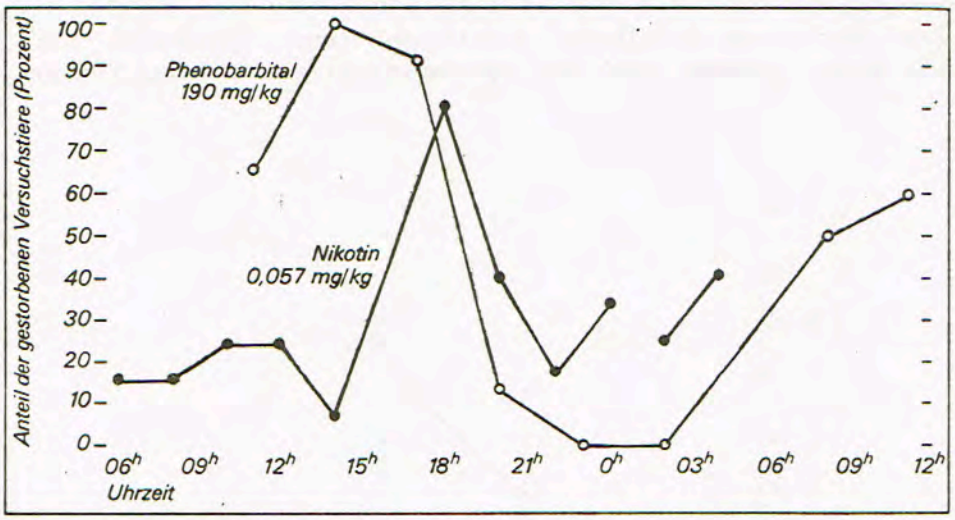


Abb. 5: Tagesschwankungen der Arzneimittel-Empfindlichkeit.

In pharmakologischen Lehrbüchern wird diejenige Dosis eines Wirkstoffes die 50% der Versuchstiere tötet, als LD 50 bezeichnet. Die Chronobiologie konnte jedoch nachweisen, daß dies keine feste Größe ist: Verabreicht man Ratten die für das Schlafmittel Phenobarbital angegebene LD 50 um zwei Uhr mittags, sterben sämtliche Tiere; zwölf Stunden später überleben dagegen alle. Der Zeitpunkt der höchsten Phenobarbital-Todesrate entspricht dem der diedrigsten Nikotin-Empfindlichkeit. Die zirkadianen Wirkungsunterschiede weisen ein für jedes Medikament spezifisches Muster auf (aus: STÖSSEL 1980 a, S. 78).

Beispiele zur Jahresrhythmik:

"Selisco und Mitarbeiter (161) stellten in einem über 500 Tage dauernden Versuch zur Bestimmung der LD_{50} von Nikotonbitartrat an Wistar-Ratten einen "gewissen Jahrgang" fest: die LD_{50}-Werte lagen in den Sommermonaten bei 0,28 bis 0,30 mg/kg und im Winter bei 0,33 bis 0,35 mg/kg. Bereits in früheren Experimenten war den Untersuchern aufgefallen, daß die LD_{50} von Kresol und Guajakolderivaten unter konstanten Versuchsbedingungen stark schwankten: sie lagen im Winter fast um 100% höher als im Sommer, so daß auf einen Jahresgang der pharmakologischen Wirkungsweise geschlossen wurde." (Reckzeh & DONTENWILL 1969, S. 26; unter Bezug auf SELISCO et al. 1963)

Biologische Rhythmen sind wiederum in unterschiedlichem Maße von Milieufaktoren abhängig. Weitgehende Konstanz zeigen dabei nach NIEDERMÜLLER (s.o.) insbesondere zirkadiane Rhythmen.

Ein besonderes Problem hinsichtlich der biologischen Rhythmen beim Menschen stellt deshalb die Verschiebung der Lebensaktivitäten, d.h. der Arbeitszeiten, gegen diese Rhythmen dar, wie dies insbesondere bei Schichtarbeitern der Fall ist. Es hat sich gezeigt, daß die durch diese Phasenverschiebung belasteten Menschen eine erhöhte Empfindlichkeit gegen die zusätzliche Belastung durch Umweltchemikalien aufweisen können (vgl. CALABRESE 1978 und STÖSSEL 1980b, dort weiterführende Literaturangaben).

3.4.1.3. Schwangerschaft

Im Gegensatz zu den Fortpflanzungszyklen in der Tier- und Pflanzenwelt tritt der Zustand der Schwangerschaft beim Menschen nicht mehr rhythmisch auf und soll deshalb hier gesondert erwähnt werden.

Während der Schwangerschaft finden zahllose physiologische Veränderungen im Organismus der Frau statt. Daraus resultierend kann eine im Vergleich zu Nicht-Schwangeren veränderte Reaktion auf Umweltbelastungen auftreten. Die folgende Tabelle zeigt einige Beispiele nachgewiesener erhöhter Empfindlichkeit gegen Schadstoffe bei Schwangeren:

Pollutant Toxicity Effected by Physiological Modifications of Pregnancy

Pollutants Causing Increased Risk	Physiological Modifications
Cadmium, lead, manganese	Increased dietary requirements of calcium and iron
Carbon monoxide (CO)	Excessive endogenous production of CO
Organophosphate insecticides	Hormonal alterations
Beryllium	Respiratory disease susceptibility

(aus CALABRESE 1978, S. 26)

3.4.1.4. Umweltvariable

Wie bereits angedeutet, wird das Phänomen "Biologische Wirkung", neben den genetisch fixierten Eigenschaften des Individuums, entscheidend von den jeweiligen spezifischen Umweltbedingungen (Milieu) beeinflußt. Durch die Änderung der Lebensbedingungen können Reaktionsweise und -intensität hinsichtlich eines speziellen Wirkstoffes unterschiedlich ausfallen.

Zur Beschreibung, Analyse und Quantifizierung des Komplexes "Umwelt" sucht man ihn in

EINZELNE UMWELTFAKTOREN

zu zerlegen. Man unterscheidet abiotische chemische und physikalische Faktoren (wie Temperatur, Licht, Feuchtigkeit, Lebensraumstruktur etc.) von biotischen intra- und interspezifischen Faktoren (Artgenossen, Beute (Nahrung), Feinde, Parasiten, Symbionten etc.), Im Hinblick auf den Menschen kommt hier noch die besondere Qualität der psychischen und sozialen Umwelt hinzu.

Im Folgenden nun zwei Beispiele zur Beeinflussung von "Wirkung" durch Variation einzelner "Umweltfaktoren":

Beispiel abiotische Umwelt:

Tab. 8: Einfluß der Umgebungstemperatur auf die Toxizität.
(aus RECKZEH & DONTENWILL 1969; dort nach WEIHE 1969)

Medikament	Tier	Anwendung	Temperatur °C	Dosis mg/kg	
Äthylalkohol	Ratte	ip.	8	18ooo	LD
			26	1223	
			36	8oo	
Chlorpromazin	Maus	sc.	13	11	Ld_{50}
			18	2o	
			23	12o	
			23	31o	
			28	33o	
			3o	29o	
			33	5o	
			38	3o	
Heparin	Ratte	ip.	8	18o	LD
			26	42o	
			36	12o	
Histamin	Maus	ip.	Raum	< 23	LD_{50}
			37	1	
Morphin	Maus	sc.	18	36o	MLD
			29	> 36o	
	Ratte	sc.	18	2oo	
			29	< 123	
			34	5o	
Pentobarbital-Na	Ratte	ip.	8	55	LD
			26	8o	
			36	1o	

Beispiel biotische Umwelt:

Einfluß der Besatzdichte von Käfigen auf die Toxizität von Amphetaminen im Tierversuch; (aus RECKZEH & DONTENWILL 1969, S. 34; dort nach CHANCE 1946).

Tab. 9: Einfluß der Besatzdichte auf die Toxizität

Mäuse pro Gruppe	Bodenfläche pro Tier in cm^2	Mortalität
32	18	94%
16	37	56%
8	74	35%
4	148	0
2	296	0

Bei der Analyse der Variation der individuellen Empfindlichkeit durch Umweltvariable ist zu beachten, daß wir es in der Realität immer mit dem

ZUSAMMENWIRKEN VON UMWELTFAKTOREN

zu tun haben. Das erfordert eine Untersuchung von "Wirkung" in Parameterfeldern, was u.U. zu stark veränderten Ergebnissen führen kann (vgl. hierzu These 3 und EICHHOLZ 1956: "Toxische Gesamtsituation").

Ein weiterer zu beachtender Gesichtspunkt ist der, daß die Variation eines Umweltfaktors die Variation eines anderen Faktors beeinflussen kann, also die Möglichkeit der

KORRELATION ZWISCHEN UMWELTFAKTOREN

besteht.

So bedingen sich unter natürlichen Verhältnissen z.B. die Faktoren Temperatur, Lichtmenge und Feuchtigkeit gegenseitig, wobei jedoch Art und Grad der Korrelation zeitlich und räumlich schwanken.

Aus der Kopplung von Umweltfaktoren ergeben sich

KOMPLEXE UMWELTBEREICHE

wie Boden, Klima, Wasser, Nahrung, deren Qualität sich nicht allein aus der Quantität ihrer Komponenten ergibt. (Zum Einfluß von Fehl- und Mangelernährung auf die Toxizität von Umweltchemikalien s. CALABRESE 1978, S. 93 ff.)

Letztendlich aber ist es die

GESAMTHEIT DER LEBENSBEDINGUNGEN,

die variiert und so - mit den genetisch fixierten Eigenschaften des Individuums - jeweils die Variabilität seiner Empfindlichkeit gegen bestimmte Wirkstoffe bedingt; diese Gesamtheit ist wiederum mehr als die Summe ihrer Einzel- und Komplexmerkmale.

Bleibt noch darauf hinzuweisen, daß schließlich nicht nur die Umwelt auf die einzelnen Organismen wirkt, sondern umgekehrt dieser auch wiederum seine Umwelt beeinflußt.
Es liegt also eine

WECHSELBEZIEHUNG ZWISCHEN ORGANISMUS UND UMWELT

vor, was auch gerade im Hinblick auf den Menschen von besonderer Bedeutung ist, der sie bewußt beeinflußt. Die Komplexität der Verhältnisse wird hierdurch weiter erhöht.

3.4.1.5. Die Geschichte des Individuums

Die wechselnden Einwirkungen der Umwelt im Laufe des Lebens gehen an den Individuen nicht spurlos vorüber, sondern schlagen sich in ihrer individuellen Entwicklung als "Erfahrungen" (im weitesten Sinne) nieder.

Besonders bedeutsam ist dies im ethologischen und kognitiven Bereich (hier seien nur Stichworte wie "Prägung", "Lernen", "Gedächtnis", "Sozialisation" genannt).

In unserem Zusammenhang interessiert mehr die "Prägung" (im übertragenen Sinn) im physiologischen Bereich. Das besagt, daß die Reaktion eines Individuums auf Umweltfaktoren (wie alle anderen phänotypischen Erscheinungen auch) "zu einem gegebenen Zeitpunkt von allen bis zu diesem Zeitpunkt aufgetretenen Einwirkungen auf das Individuum mitbestimmt werden" (CZIHAK et al. 1976, S. 685).

Als Beispiel seien hier Sensibilisierungs-Erscheinungen, wie das Phänomen der Arzneimittelallergie genannt:
"Die arzneimittel-allergischen Phänomene lassen sich im Prinzip wie andere Allergien auf bestimmte immunologische Vorgänge (...) zurückführen. Allerdings sind einige von ihnen bis heute noch nicht aufgeklärt. Sie unterscheiden sich von anderen Arzneimittelwirkungen und -nebenwirkungen durch folgende Kriterien: Das Fehlen einer einfachen Relation der Stärke der allergischen Reaktion zur Dosis des Antigens; das Fehlen einer Beziehung zwischen allergischen Symptomen und typischer pharmakologischer Wirkung; die Beschränkung der allergischen Symptome auf einen kleinen Prozentsatz der behandelten Patienten.... . Im Allgemeinen tritt nur dann eine Allergie gegen ein Arzneimittel auf, wenn der Patient vorher schon einmal mit diesem in Berührung gekommen ist. Es gibt jedoch sog. Gruppenreaktionen - [bzw. Kreuzreaktionen, bei denen die Sensibilisierung mit einem Agens gleichzeitig eine Allergie gegen best. andere chemische Stoffe bewirkt;Anm.Verf.] Unerwartete allergische Reaktionen kommen nicht selten dadurch zustande, daß der Patient ohne sein Wissen den Wirkstoff schon früher aufgenommen hat, entweder unter anderer Indikation und anderem Warenzeichen oder in Nahrungsmitteln, wie z.B. Penicillin in Milch oder Käse, Chinin in Tonic-Water, Parastoffe als Lebensmittelfarbstoffe oder Konservierungsmittel." GIERTZ 1980, S. 162 f)

3.4.1.6. Die Verfassung des Individuums

Aus der Gesamtheit der bisher genannten komplexen Faktoren - genetisch fixierte Eigenschaften, Entwicklungsgeschichte, Lebensbedingungen - resultiert zu einem gegebenen Zeitpunkt ein Gesamtzustand, nämlich die jeweilige Verfassung des Individuums (in der Physiologie spricht man hier von "Konstitution").

Diese Verfassung verändert sich kontinuierlich durch das ganze Leben: Variabilität des Individuums in der Zeit.

Sie variiert dabei in einem Spannungsfeld, das durch die Begriffe "Gesundheit" und "Krankheit" markiert wird. Gesundheit verstehen wir dabei im umfassenden Sinne, wie sie die WHO definiert hat: Health is "a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity".

Je nach Lage der individuellen Verfassung in diesem Spannungsfeld ändert sich die Reaktion auf belastende bzw. nicht optimale Umweltfaktoren. (Zur erhöhten Empfindlichkeit gegen Umweltfaktoren bei Herz-, Nieren-, Lungen und Lebererkrankungen s. CALABRESE 1978, S. 115 ff).

3.4.1.7. Individuelle Variation und die Praxis von Toxizitätstests

In Toxizitätsprüfungen zur Ermittlung von Schwellenwerten wird die Abhängigkeit der Toxizität eines Wirkstoffes von der Dosis (bzw. Konzentration), der Einwirkungsart (Kontaktart, bzw. Aufnahmeweg), der Einwirkungshäufigkeit und der Einwirkungs(gesamt)zeit untersucht (CLASSEN 1979; DFG 1974 a; HENSCHLER 1980). Der mit dem Wirkstoff interagierende Organismus wird dabei als "einheitliches Biosystem" (was immer das angesichts der Variabilität sein mag) aufgefaßt und nur noch als "molekularer Reaktionspartner" gesehen, was dem System"Organismus" nicht angemessen ist (GEPREG II, S. 7 und 9).

Prüfungen zur chronischen Toxizität eines Wirkstoffes erstrecken sich über mehrere Jahre bzw. die Lebenszeit der Versuchstiere (HENSCHLER 1980). Die Ontogenie als ein Faktor der individuellen Variation von "Wirkung" geht also, zumindest in gewissem Rahmen, mit in die Untersuchungen ein.

Ganz anders verhält es sich jedoch schon mit dem Faktor Biorhythmen: "Mit den Forschungsergebnissen der Chronobiologie bekommt auch die Frage nach dem Aussagewert von Tierversuchen eine neue Dimension: Bei den meisten Tests nämlich wird nicht angegeben, zu welcher Tageszeit sie stattfinden (...)". Die Chronopharmakologie hat "in ihrer noch jungen Geschichte der herkömmlichen Lehre von den Arzneimitteln(z.B. Dosis-Wirkungsbeziehungen; Anm. Verf.) gleichsam die Basis entzogen" (STÖSSEL 1980a).

Darüberhinaus werden die Tiere in den Versuchen hinsichtlich des physikalisch-chemischen, sozialen und mikrobiologischen Milieus sowie der Ernährung unter standardisierten, kontinuierlich idealen Bedingungen gehalten.

Die Variabilität des Individuums in der Zeit als wesentlicher Faktor von Wirkung wird somit weitgehend ausgeschaltet. Diese Praxis ist nötig, um überhaupt Schwellenwerte ermitteln zu können:

"Wie mehrfach betont, ist (...) die Standardisierung der physikalischen und biologischen Umwelt der Tiere ein wesentlicher Faktor zur Erzielung vergleichbarer und reproduzierbarer Ergebnisse. Die äußeren Bedingungen unter denen ein Versuchstier lebt, müssen zur Vermeidung von belastenden Schwankungen - die die Reaktionslage der Tiere unkontrolliert ändern - soweit wie möglich konstant, steuerbar und kontrollierbar gehalten werden. Voraussetzung dafür ist der Bau moderner Tierhäuser, die die Tiere vor flukturierenden Umweltbedingungen abschirmen und vor pathogenen Mikroorganismen schützen". (RECKZEH & DONTENWILL 1969, S. 6)

Hier stellt sich die Frage, welchen Wert in solchen Experimenten gefundene Grenzwerte - insbesondere im Hinblick auf die Anwendung beim Menschen - haben: da Menschen nicht nur einer, sondern einer Vielzahl von Belastungen ausgesetzt sind und, entsprechend individueller Entwicklung bestimmte Individuen der menschlichen Population besonders empfindlich sind (Schwangerschaft ...).

3.4.2. Variabilität innerhalb der Population

Nach der Betrachtung der Variabilität als Charakteristikum der einzelnen Organismen soll nun die gleiche Frage auf der nächst höheren Organisationsstufe des Lebendigen, der Ebene der Population gestellt werden.

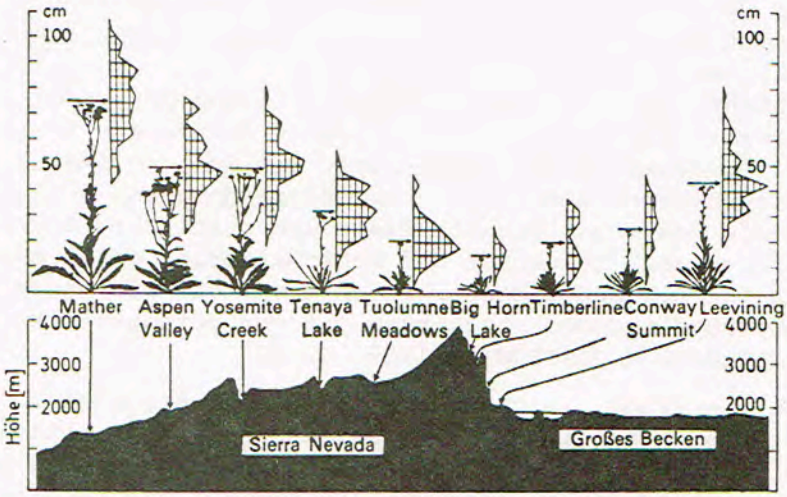
Hierzu folgt zunächst eine geraffte Darstellung der entsprechenden biologischen Grundlagen, des gegenwärtigen "gesicherten Lehrbuchwissens". Danach

soll untersucht werden, welche Bedeutung die genetische Struktur und die Größe von Versuchstierpopulationen bei der Ermittlung von Schwellenwerten haben.

3.4.2.1. Ökologische und populationsgenetische Grundlagen
(nach CZIHAK et al. 1976)

Alle Lebewesen existieren in Form größerer, mehr oder weniger scharf abgrenzbarer Struktureinheiten, die als "Fortpflanzungsgemeinschaften mit ständigem Genaustausch" definiert und als Population bezeichnet werden. Bei der Zuordnung von Organismen zu Populationen hat man zunächst nur die weitgehende Ähnlichkeit und Merkmalsübereinstimmung zwischen den einzelnen Populationsmitgliedern vor Augen. Bei näherer Analyse fällt jedoch die "Heterogenität der Populationsmitglieder" auf. Die genetischen Unterschiede zwischen den Populationsmitgliedern zusammen mit der oben dargestellten Variabilität der Individuen führen daher zu der Feststellung, daß gerade die Variabilität, oder anders ausgedrückt die Individualität der Populationsmitglieder "ein hervorragendes Merkmal jeder Population" ist. Variabilität kann deshalb gerade zur Beschreibung und Differenzierung von Populationen dienen, wie das folgende Beispiel zeigt (Abb. 6):

Abb. 6 (aus CZIHAK et al. 1976, S. 691)



Variabilität der Pflanzengröße in Populationen der Garbe Achillea lanulosa in Californien. Alle Populationen wuchsen unter gleichen Bedingungen in Feldern an der pazifischen Küste (Stanford), die Samen entstammten jedoch verschiedenen Gegenden der Sierra nevada. Die Variabilität innerhalb der Populationen beruht auf Umweltbedingungen und genetischen Unterschieden, die Unterschiede zwischen den Populationen sind genetischer Natur. Die abgebildeten Exemplare stellen Individuen mittlerer Größe dar, die Pfeile zeigen die Durchschnittsgröße an. (nach MacArthur)

Die "Gesamtvariabilität" einer Population resultiert "aus der Genotypzusammensetzung ('Genpool') und der umweltbedingten Streuung", d.h. jedes "Merkmal" (in diesem Zusammenhang die Empfindlichkeit gegen einen Umweltfaktor) und das Ausmaß seiner Variabilität in der Population "ist grundsätzlich von beiden Komponenten, Genetik und Umwelt, codeterminiert".

Für die von uns behandelte Problematik bedeutet das: "Die Schwellenwerte für die wirksamen Konzentrationen eines Schadstoffes im Organismus können von Individuum zu Individuum in weiten Grenzen verschieden sein" (RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1978, S. 43).

Die Bedeutung der Variation der Umweltbedingungen bei der Untersuchung von "Wirkung" haben wir schon im vorangegangenen Abschnitt dargestellt. Es bleibt noch, die populationsgenetische Komponente zu betrachten.

3.4.2.2. Die genetische Struktur von Versuchstierpopulationen

Bei der Ermittlung von Schwellenwerten (insbesondere in Tierversuchen) werden Zuchtrassen verwendet, die sich in ihrem Genbestand von anderen Populationen der gleichen Art unterscheiden; die genotypische Variabilität ist in Zuchtrassen gegenüber Wild-Populationen vermindert ("genetische Uniformität").

STOKINGER weist auf die daraus erwachsende Problematik hin: "... the thresholds that have been determined for toxic injury(...) represent an average response value on a genetically more homogeneous species than man; ..." (STOKINGER 1972, S. 155).

Die Durchführung von Toxizitätsprüfungen erfolgt an den üblichen Laboratoriumstieren wie Maus, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen, Katze und Hund (DFG, 1974 b). Dabei werden verschiedene Arten von Zuchtstämmen unterschieden, die sich u.a. im Ausmaß ihrer genetischen Variabilität bzw. Einförmigkeit unterscheiden (das Folgende nach RECKZEH & DONTENWILL 1969, S. 5f):

1. Auszuchtstämme (ohne Inzucht im strengen Sinne gehalten; sind genetisch variabel, haben aber einen konstanten Variabilitätsgrad; Einsatz im Screening-Programm für orientierende Versuche)

2. Inzuchtstämme (in mindestens zwanzig Generationen in Bruder-Schwester-Paaren gehaltene Stämme: Zustand der Homozygotie; besonders empfindlich gegen variable Umwelteinflüsse; da Inzuchtstämme spezifische Eigenschaften aufweisen, werden sie eingesetzt, "um gezielte Wirkungen zu testen".)

3. F_1-Hybriden (aus Kreuzung zweier Inzuchtstämme; hoher Grad von Heterozygotie, verbunden mit genetischer Einförmigkeit; zeigen im Gegensatz zu Inzuchtstämmen geringe Streuung in der Reaktion gegen Umweltvariable)

4. Mutanten (Stämme mit identifizierten Mutationen).

Eine Besonderheit stellen noch die sog. SPF-Versuchstiere dar, die im Gegensatz zu den Konventional-Tieren frei von spezifizierten pathogenen Keimen sind. Sie werden z.B. in chronischen Tierexperimenten eingesetzt.

"Heute gibt es eine große Anzahl von Inzuchtstämmen und Mutanten verschiedener Tierspezies, deren spezifische Charakteristika gut bekannt und genetisch fixiert sind (z.B. Infektionsempfänglichkeit, Tumorrate, Strahlenempfindlichkeit, Fertilität, Lebenserwartung, Agilität, Krampfbereitschaft usw.)" (RECKZEH & DONTENWILL 1969, S. 5).

Diese Liste wäre praktisch beliebig verlängerbar. Daher ist es in der Praxis nicht möglich, wie man vielleicht meinen könnte, einen Stoff an solchen Stämmen im vorhinein auf alle nur möglichen Wirkungsqualitäten zu prüfen.

Die Auswahl der Zuchtstämme ist zusammen mit der in 4.1. dargestellten Standardisierung der Umweltbedingungen ausschlaggebend für das Ergebnis von

Toxizitätstests (die zur Ermittlung von Schwellenwerten dienen):

> "Die Qualität der Versuchstiere und damit auch der Versuchsergebnisse wird durch Erbgut und Umwelt geprägt. Erst wenn genetisch uniformes Tiermaterial für die Versuche herangezogen wird, können sich standardisierte Umweltbedingungen als Stabilisator auswirken.
> Bei allen tierexperimentellen Testanordnungen, - bioassays and screenings - ist die Auswahl geeigneter empfindlicher Tierarten, Stämme und Unterstämme mit geringerer Streuung der Reaktion von ausschlaggebender Bedeutung für das Versuchsergebnis".
>
> und an anderer Stelle:
>
> "Genetische Standardisierung und Standardisierung der Umwelt, d.h. die Normung des 'Meßinstrumentes Versuchstier' sind daher Voraussetzung um vergleichbare und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen". (RECKZEH & DONTENWILL 1969, S. 4 und 1) (Hervorh.d.d.Verfasser).

Bleibt anzumerken, daß die "Auswahl geeigneter, empfindlicher Tierarten" (Zitat s.o.) bereits die Kenntnis der "Wirkung" des zu prüfenden Stoffes voraussetzt (?!).

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich:
Um gemäß dem Schwellenwert-Konzept "Wirkung" allein in Abhängigkeit von Dosis und Einwirkungsdauer analysieren zu können, muß in Toxizitätstests neben der Umwelt auch die genetische Variabilität der Versuchstiere standardisiert und eingeschränkt werden, nur so lassen sich Schwellenwerte ermitteln. Umgekehrt bedeutet dann jedoch die Erkenntnis der biologischen Veriabilität, daß die so am "Meßinstrument Versuchstier" (Zitat s.o.) erhaltenen Schwellenwerte streng genommen für keine andere als eben die jeweilig untersuchte Versuchstierpopulation Gültigkeit haben.

Aus den allgemeinen Ausführungen zur Bedeutung der Variabilität in Populationen könnte man schließen, daß zur Ermittlung von Schwellenwerten, die den Faktor Variabilität mitberücksichtigen, Wild-Populationen mit möglichst großem Genbestand verwendet werden sollten. Dem stehen jedoch zwei Punkte entgegen:

- Aus Gründen des Umwelt- und Tierschutzes ist es unbedingt erforderlich, in Toxizitätstests Zuchttiere zu verwenden (immerhin verbrauchte nach eigenen Angaben im Jahr 1977 allein die BAYER AG in der Bundesrepublik über 700 000 Versuchstiere, davon über 250 000 für toxikologische Prüfungen)/(STERN 1981, S. 177).
- Größere Variabilität in Versuchstierpopulationen bedingt auch eine große Versuchstierzahl, um zu statistisch absicherbaren Ergebnissen zu kommen. Hier stößt man insbesondere bei chronischen Toxizitätstests sehr schnell an praktische und ethische Grenzen.

Der zweite Punkt bringt einen weiteren zu betrachtenden Aspekt:

3.4.2.3. Die Größe von Versuchstierpopulationen

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von genetischen Varianten (von der "Reaktionsnorm" abweichende Typen, "Exoten") innerhalb einer Population nimmt mit der Anzahl der Individuen und der Zahl der Generationen zu.

Als Beispiel sei hier das Phänomen der sog. "Pestizidresistenz" bei Insekten genannt:
Setzt man Pestizide in "normalen" tödlichen Konzentrationen gegen Insektenpopulationen ein, so findet man unter einer Vielzahl von Individuen einige wenige, die zufällig über Mutationen verfügen, die ihnen eine (u.U. unterschiedlich bedingte) verminderte Empfindlichkeit (sog. Resistenz) gegenüber diesen Giften verleihen.
In bisher durchgeführten experimentellen Untersuchungen hierzu wurde die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten solcher Mutationen mit 1 : 10 bis 100 Milliarden (!) ermittelt (BEYE 1972). Ähnliche Werte erhält man bei der Untersuchung der "Antibiotikaresistenz" von Bakterien.

Es muß deshalb auch mit ähnlich seltenen Fällen einer gesteigerten Empfindlichkeit gegen Umweltfaktoren gerechnet werden:

> "If ten or a hundred human beings tolerate a given exposure to a chemical environmental agent, it is reasonable to assume that one thousand might also tolerate ist, but it is not proof" (PFITZER 1972, S. 10).

Immerhin waren allein bis 1975 beim Menschen 92 Arten genetisch bedingter Stoffwechselanomalien bekannt, die eine erhöhte Empfindlichkeit gegen bestimmte Umweltchemikalien bewirken (CALABRESE 1978, S. 34).
Als prägnantes Beispiel für extreme Fälle der Verschiedenheit der Reaktionsformen auf gleiche Substanzen innerhalb einer Population sei hier noch auf das Auftreten von Allergien verwiesen.

In der gegenwärtigen Praxis werden Tierversuche zur chronischen Toxizität in der Regel an Ratten, Mäusen oder Hamstern über 2-3 Jahre (bzw. Lebenszeit) mit jeweils 320 Tieren durchgeführt (IPS, S. 163).
Um selten auftretende Effekte zu erfassen, müßten Tierzahl und Versuchsdauer jedoch größer sein:
"... Schwierigkeiten (hinsichtlich der Aussagefähigkeit chronischer Tierversuche; Anm. Verf.) bestehen insbesondere dann, wenn als Bewertungskriterium nicht die Stärke des Effekts am Individuum dient, sondern die Incidenz des Ereignisses in einem Kollektiv, z.B. das Auftreten von Krebs oder Mutationen. Für die obere Grenze der Ereignishäufigkeit von nur 2$^{o}/_{oo}$ benötigt man bei einem Vertrauensindex von 90% ca. 1000 Tiere, bei 99,9% ca. 30 000 Tiere. Die praktische Relevanz ist klar: Zwei auf tausend bedeuten z.B. in der Bundesrepublik Deutschland bei der Bevölkerung jeseits des 45. Lebensjahres ca. 40 000 zusätzliche Krebsfälle oder fast 2000 pro Jahr. Die praktischen Möglichkeiten setzen hier dem Experiment und damit der Aussagefähigkeit natürliche Grenzen" (HENSCHLER 1973, S. 322).

Die Problematik des Schwellenwert-Konzeptes aus der Sicht der Statistik, die sich hier anschließt, haben wir bereits in den Ausführungen zur These 1,Punkt 2.3. angesprochen.

Aus dem Gesagten ergibt sich:
Allein schon die zur Erfassung seltener Effekte notwendigen großen Tier- und Beobachtungszahlen stellen für die Ermittlung von Schwellenwerten Schwierigkeiten dar, die nicht zu überwinden sind.

3.4.3. Variabilität zwischen Populationen und zwischen Arten

Nach der Betrachtung der genetisch und umweltbedingten Grundlagen der biologischen Variabilität auf den Ebenen Individuum und Population wollen wir nur auf die Unterschiede zunächst zwischen Populationen und dann zwischen den Arten eingehen.Da sich die Variablität zwischen den Arten in der Toxikologie

vornehmlich als das Problem der Extrapolation von Erkenntnissen am Versuchstier auf den Menschen darstellt, wird diese Frage dann noch in einem gesonderten Abschnitt speziell erörtert.

3.4.3.1. Variabilität zwischen Populationen

Schon aus den Ausführungen unter 3.4.2.1. wurde deutlich, daß Populationen mit unterschiedlichem Genbestand (Rassen, Subspecies) sich u.a. jeweils darin unterscheiden, wie sie auf bestimmte "Umweltfaktoren" reagieren, und sie so differenziert werden können.
Abb. 6 zeigt, daß das Ausmaß der Variabilität innerhalb einer Population jeweils wesentlich geringer ist, als die Variabilität der gesamten Art.
Da in unserem Zusammenhang insbesondere die Reaktion auf "Wirkstoffe" interessiert, soll hier zur Verdeutlichung noch ein Beispiel gegeben werden, das populationsgegetisch bedingte, rassenspezifische Unterschiede in der Wirkung von Pharmaka zeigt:

Beispiel Primaquin und Phenacetin

"Ein Beispiel (...) ist die Auflösung der roten Blutkörperchen (Hämolyse) nach Verabreichung des Anti-Malariamittels Primaquin: Die schwerwiegende Nebenwirkung dieser Spezialität tritt auf Grund einer genetischen Anomalie auf, die bei verschiedenen Populationen der Mittelmeerregionen, bei Iranern, Indern, und auch bei Philipinos vorzufinden ist. Wegen der angeborenen Anomalität im Fermentstoffwechsel ihrer roten Blutkörperchen reagieren diese sonst unauffälligen Populationen auch auf andere Arzneimittel mit einer Haemolyse - darunter auf das altbekannte heute in der Bundesrepublik noch ohne Rezept erhältliche Phenacetin" (FRIEDRICH et al. 1977, S. 244).

Tab. 10:
(aus KURZ et al. 1980, S. 6)

Rassenabhängige Verteilung der Empfindlichkeit von menschlichen Erythrozyten gegenüber Primaquin (nach Kalow[1]). Die höhere Empfindlichkeit ist durch einen Mangel an Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase bedingt und bewirkt eine Hämolyse der Erythrozyten.

Gruppe		% empfindliche Individuen
Neger		8,8–14,6
Italiener	Sardinien	13,1
	Ligurien	0
Griechen		10,0
Iraner		9,8
Peruaner		0
Juden	Spanien, Portugal	11,2
	Nord- und Mittel-Europa	0

[1] Pharmacogenetics, W. B. Saunders Co., Philadelphia, London (1962).

Aus der genetisch bedingten Variabiltät zwischen Populationen sowie der Bedeutung der Umwelt hinsichtlich des Phänomens "Wirkung" ergibt sich für den Aussagewert von Tierversuchen:
Die dort ermittelten Schwellenwerte haben nur für die jeweilig untersuchte Versuchstierpopulation und unter den jeweiligen spezifischen Lebensbedingungen

Gültigkeit; oder anders ausgedrückt; was für die Labormaus gilt, gilt noch lange nicht für die Kirchenmaus.
In der Toxikologie werden diese feinen Unterschiede allerdings nicht sonderlich genau genommen:
So wird beispielsweise bei der Evaluation toxikologischer Daten eines Stoffes zwecks Festsetzung von ADI-Werten einfach von der LD_{50} Maus oder dem NEL Ratte etc. gesprochen (vergl. z.B. WHO: 'Pesticide Residues Series' oder DFG (1974 b): "Arbeitsgruppe Toxikologie" der Kommission für Pflanzenschutz-, Pflanzenbehandlungs- und Vorratsschutzmittel).
Dies verwundert jedoch nicht, wenn man bedenkt, daß in der Toxikologie die an wenigen bestimmten Versuchstierpopulationen und unter standardisierten Bedingungen gewonnenen NEL-Werte als prinzipiell sogar auf andere Arten übertragbar angesehen werden. Diesen weitergehenden Aspekt wollen wir im folgenden Abschnitt betrachten.

3.4.3.2. Variabilität zwischen Arten

Ziel aller Tierversuche zur Bestimmung von Schwellenwerten ist die Ermittlung des gesundheitlichen Risikos durch körperfremde Stoffe für den Menschen.

Dieses Vorgehen setzt voraus, daß sich die Arten innerhalb einer systematischen Gruppe (hier die Klasse der Säugetiere) in ihrer Empfindlichkeit und Reaktionsweise gegen einen Umweltfaktor, insbesondere "Fremdstoffe", zumindest stark ähneln. Diese Annahme erscheint aus zwei Gründen zweifelhaft:

1. Die systematische Stellung einer Art sagt direkt nichts über ihre Reaktionsweise und Reaktionsbreite gegen einen bestimmten Umweltfaktor aus. So kann die "Reaktionsnorm" nahe verwandter Arten gegenüber bestimmten Faktoren in weiten Bereichen differieren, wie das folgende Beispiel zeigt:

Tab. 11:
Kälteresistenz zweier sehr nahe verwandter Kornkäfer
(aus: SCHWERTFEGER 1977, S. 106)

Niedrige Temperaturen und tödliche Expositionszeiten bei *Sitophilus oryzae* und *S. granarius*. Nach ROBINSON 1926

Temperatur °C	tödliche Expositionszeit in Stunden	
	S. oryzae	S. granarius
7,2.....	160	875
−1,1.....	98	545
−6,6.....	14	100
−12,2.....	3,5	70
−17,7.....	1,5	2,5

Insbesondere biotische Faktoren weisen oft eine mehr oder weniger starke taxonomische Spezifität von "Wirkung" auf. Als Beispiel seien hier Sexuallockstoffe bei Nachtfalterweibchen genannt, die jeweils nur auf die Männchen der eigenen Art und sehr nahe verwandte Formen eine anziehende Wirkung ausüben (CZIHAK et al. 1976, S. 679).

2. Die offensichtliche Ähnlichkeit oder Übereinstimmung in der Struktur und Funktion verschiedenartiger Organismen bestimmt sich aus Merkmalen, die sich im Laufe der Evolution in der Auseinandersetzung mit natürlichen Umweltfaktoren herausgebildet haben. Daraus kann deshalb nicht auf die Übereinstimmung oder Ähnlichkeit in der Reaktion gegen völlig neue anthropogene Umweltveränderungen und -belastungen geschlossen werden, an die die Organismen ja nicht adaptiert sein können. Gerade um solche Veränderungen geht es aber bei der Ermittlung toxikologischer Schwellenwerte.

Tatsächlich haben denn auch die bisherigen Erfahrungen mit Toxizitätstests "ungeahnte qualitative und quantitative Unterschiede der Tierarten untereinander und gegenüber dem Menschen zutage gefördert und erst die Größe des Problems erkennen lassen" (HENSCHLER 1973, S. 322).
Zunächst ein Beispiel für quantitative Unterschiede von "Wirkung" zwischen Arten am Beispiel des als Schlafmittel und Narkotikum verwendeten Pharmakons Hexobarbital:

Tab. 12:
Speziesunterschiede in Schlafdauer und biologischer Halbwertzeit für Hexobarbital. Die Hexobarbitaldosis beträgt 100 mg/kg KG. (Hunde 50 mg/kg KG). Werte nach Quinn et al.

Spezies	Schlafdauer in min	Halbwertzeit in min
Maus	12	19
Kaninchen	49	60
Ratte	90	140
Hund	315	260
Mensch	–	~ 360

[1] Biochem. Pharmacol. 1, 152 (1958).

(aus: KURZ et al. 1980, S. 6)

Hinsichlich der Unterschiede in der Qualität von "Wirkung" zwischen den Species ist wichtig, daß gerade die Entwicklung neuer chemischer Substanzen und die Praxis von Toxizitätstests gezeigt haben, daß es "Wirkungen" gibt, bei denen überhaupt keine Vergleichbarkeit zwischen den Arten vorliegt: cancerogene, mutagene, teratogene, allergene Wirkungen etc. Diese Wirkungsqualitäten zeichnen sich dadurch aus, daß die Existenz von Schwellenwerten zwar theoretisch postuliert wird, im Tierversuch jedoch nicht belegbar ist, und die Unterschiede in der Reaktion zwischen den Arten immens sind:

So ist u.B. "das stärkste bisher bekannte Carcinogen Aflatoxin, bei Schafen praktisch wirkungslos" (HENSCHLER 1973, S. 323).

Da sich die Frage der Vergleichbarkeit von "Wirkung" bei verschiedenen Arten in der Toxikologie in erster Linie hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Tierversuchen auf den Menschen stellt, soll dieses Problem im Folgenden noch näher betrachtet werden.

3.4.3.3. Unterschiedliche Wirkung bei Versuchstier und Mensch

Da die Ermittlung von Schwellenwerten im Tierversuch die zentrale Stellung bei der Festsetzung von toxikologisch duldbaren Höchstmengen(permissible level) von Schadstoffen für den Menschen einnimmt, sollen die "... durch Tierversuche gewonnenen Erkenntnisse repräsentativ für die biologische Wirkung eines Substanz sein..." (!?) (RECKZEH & DONTENWILL 1969, S. 3) (Hervorh. d.d. Verf.).
Ähnlich äußert sich auch die DFG: Die Ergebnisse sollen "allgemein gültig und zuverlässig sein" (DFG 1974 a) (Hervorh. d.d. Verf.). Abgesehen von der mangelnden Definition von "Wirkung" in diesem Anspruch (s. These 1), geht diese Forderung von der, wie wir gezeigt haben, allerdings falschen Prämisse aus, daß die "Wirkung" einer Substanz allein von Dosis und Einwirkungsdauer bestimmt ist:
Die Aufgabe von Toxizitätsuntersuchungen ist es, die "...Abhängigkeit der Toxizität von Schadstoffen von den jeweils aufgenommenen Dosen (im Tierversuch; Anm. Verf.) zu untersuchen. (...) Von den Ergebnissen dieser Versuche ausgehend muß dann auf möglicherweise beim Menschen vorkommende Wirkungen geschlossen werden" (RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1978, S. 43).

Um die Unsicherheit, die dabei aus der Variabilität zwischen den Arten resultiert, zu verringern, werden vier verschiedene Wege beschritten, die im Folgenden erläutert werden.

Erster Ansatz ist die Testung der Toxizität an mehreren verschiedenen Arten:
"Da artspezifische Unterschiede in der Empfindlichkeit und im Stoffwechsel möglich sind, sollen mindestens zwei Säugerspecies verwendet werden, von denen eine nicht zu den Nagern gehören sollte" (?!) (RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1974, S. 68) (Hervorh. d.d. Verf.).

Weder die Beschränkung auf zwei Arten, noch die Tatsache, daß "chronische Toxizität in der Regel an kleinen Nagern wie Ratte und Maus geprüft" wird (RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1978, S. 44), ist dabei wissenschaftlich begründet; hier sind vielmehr praktische und vor allem ökonomische Belange bestimmend. So kommt es, daß das Umweltgutachten 1978 feststellen muß: "Die meist empfohlene Untersuchung an einer zweiten Tierspecies wie Hund oder Affe wird wegen der langen Prüfzeit (bis zu 10 Jahren) nur selten durchgeführt" (RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1978, S. 44f).

Ein weiterer Ansatz zur Überwindung der Schwierigkeiten beim Vergleich von Versuchstier und Mensch ergibt sich aus folgender Anforderung, die HENSCHLER an Langzeit-Versuche mit Tieren stellt:

"... das Wirkungsprofil des geprüften Stoffes muß bei Mensch und Versuchstier weitgehend oder voll übereinstimmen, um auf den Menschen rückschließen zu können" (HENSCHLER 1973, S. 322).

Gerade in der Voraussage dieser Übereinstimmungen (prädiktiver Wert der Testmethode) liegen aber, wie wir schon in Abschnitt 3.4.3.2. gezeigt haben, enorme Probleme (vergl. auch LEHMANN & WOODARD 1956, S. 82). So stehen z.B. "für bestimmte Krankheitsbilder wie Agranulozytose und primäre Erscheinungen des Nervensystems (...) keine Testmethoden zu Verfügung" (BÄR 1969, S. 23).

Zur Verdeutlichung noch einige weitere Beispiele:

Beispiel Morphin
"Im Vergleich zwischen Mensch und manchen Tierarten kann sogar ein identischer Stoff völlig gegensätzliche Wirkungsweisen zeigen: Das Morphin z.B., das auf den Menschen beruhigend und euphorisierenden Effekt hat, bewirkt bei der Katze das Gegenteil, nämlich Erregung und Aggressivität; (...). (aus: FRIEDRICH et al. 1977, S. 245).

Beispiel Arsen
"... Arsen ist als krebserregendes Gift bekannt. (...) Zu Krebserkrankungen durch arsenhaltige Schädlingsbekämpfungsmittel ist es vornehmlich bei Winzern gekommen, die bis zu einem gesetzlichen Verbot solche gefährlichen Insektizide verwendeten" (KOCH & VAHRENHOLDT 1978, S. 68 und 335).

Die durch das Auftreten dieses Berufskrebses offenkundig gewordene carcinogene Eigenschaft von Arsen kann jedoch bis heute im Tierversuch nicht nachgewiesen werden (vergl. HENSCHLER 1980, S. 602).

Beispiel Thalidomid
Der unter dem Handelsnamen Contergan bekannte Wirkstoff Thalidomid galt wegen seiner geringen akuten Toxizität als ideales Schlafmittel. Seine teratogene Wirkung wurde erst offenkundig, als in den Jahren 1958-1961 insbesamt etwa 10 000 mißgebildete Kinder geboren wurden (HENSCHLER 1980, S. 408):

"Es gelingt nicht, das beim Menschen beobachtete Mißbildungssyndrom in gleicher Ausprägung unter vergleichbaren Bedingungen am Tier sicher zu erzeugen. Ein sicherer Ausschluß teratogener Risiken mit Hilfe des Tierversuchs ist also zur Zeit nicht möglich" (HENSCHLER 1973, S. 324).

Um die von HENSCHLER geforderte Übereinstimmung des "Wirkungsprofils" bei Mensch und Versuchstier dennoch zu erreichen, bleibt letztlich dann nur das Versuchstier Mensch, wie die folgenden Zitate zeigen:

- "Um eine optimale Voraussagbarkeit von toxischen Effekten oder auch von deren Ausbleiben beim Menschen zu gewährleisten, sucht man vor Beginn der aufwendigen chronischen Tierversuche diejenige(n) Tierart(en) aus, die dem Menschen diesbezüglich (bezüglich der Reaktion auf Fremdstoffe; Anm. d. Verf.) am ähnlichsten ist (sind). Im Hinblick auf Pharmakokinetik und Metabolismus gelingt das, wenn in möglichst frühen Stadien der Prüfung der Fremdstoffumsatz auch im Menschen geprüft wird" (HENSCHLER 1980, S. 576).

- "Die Auswirkungen eines Pflanzenschutzmittels auf Menschen, die sich aus dem Kontakt bei der Herstellung und Anwendung ergeben, liefern, soweit sie unter definierten Bedingungen erfolgt sind, besonders wichtige Kriterien zur Toxizität und Gefährlichkeit des Mittels. Hierzu sind analytische Untersuchungen der exponierten Menschen nötig ..." (DFG 1974 a, S. 12) (Zur Praxis der "Klinischen Tests" in der Pharmaforschung s.a. LANGBEIN et al. 1981, S. 117 ff).

Ein dritter Ansatz zur Verminderung der geschilderten Unsicherheiten zeigt sich im folgenden Zitat:

"Wenn die toxikologischen Tierversuche nach bestem Wissen und in hinreichender Form durchgeführt worden sind, kann man im allgemeinen die höchste Dosis, die bei der empfindlichsten Tierart nach dem empfindlichsten Test noch keine Wirkung hervorruft, als Maßstab festlegen" (ROLL 1970).

Zu der in dieser Aussage vorausgesetzten Forderung nach der Testung an der jeweils empfindlichsten Versuchstierart ist Folgendes zu sagen:

Abgesehen davon, daß die Auswahl der jeweils empfindlichsten Versuchstierart und des jeweils empfindlichsten Tests schon die Kenntnis der jeweils intendierten Wirkung beim Menschen (Übereinstimmung des "Wirkungsprofils") voraussetzt, beschränkt sich die Entscheidung für das eine oder andere Versuchstier in der Praxis aus ökonomischen Gründen auf die Auswahl eines der gängigen Labortiere wie Ratten, Maus, Hamster. Von einer Untersuchung der empfindlichsten Tierart kann also keine Rede sein.

Da derzeit keine allgemein akzeptierten Kriterien zur Beurteilung des Einflusses der Variabilität zwischen Arten auf die Extrapolierbarkeit der Ergebnisse aus Tierversuchen bestehen (vgl. RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1974, S. 68), wird zur Lösung dieses Problems schließlich die Zauberformel vom "Experten" herangezogen:
"Die ADI-Werte werden auf Grund aller vorhandenen experimentellen Daten von Expertengruppen der World Health Organisation (WHO) und der Food and Agriculture Organisation (FAO) festgelegt..." (RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1974, S. 68) (Hervorh. d.d. Verf.).
Aufgabe der Experten ist die "toxikologische Bewertung" der in Frage kommenden Stoffe.

"Die aufgezeigten Grenzen der Aussagekraft epidemiologischer und tierexperimenteller Methoden machen deutlich, daß eine absolute sichere Voraussage darüber, ob für bestimmte Stoffe eine toxische Wirkung beim Menschen erwartet werden muß oder ausgeschlossen werden kann, nicht möglich ist" (HENSCHLER 1973, S. 324).

Die "Experten" sollen das aus der Variabilität der Organismen erwachsende Risiko abschätzen und in Form sog. "Sicherheitsfaktoren" quantifizieren:

"In general the interpretation of toxicological data rests on the judgement of the experts and involves the identification of a no-effect level, based, preferably, and when available, upon long-term studies in animals. (...) When the toxicological information available on a specific chemical is abundant, the selection of a no-effect level from a particular investigation may require time-consuming study and long considerations on the part of the experts. To identify and discard poor data and unsound judgements is part of their tasks.
Once a no-effect level in one or a several animal species has been identified and agreed upon by the majority of the experts, the problem of extrapolating from a safe level found in animals to a safe level for human intake has to be accomplished. This is generally done by the application of a safety factor to the no-effect level found in animals" (VETTORAZZI 1975 b, S. 197; Hervorh. d.d. Verf.).
Die Problematik der Sicherheitsfaktoren soll noch in einem gesonderten Abschnitt (3.4.4.) behandelt werden.

Als Ergebnis der bisherigen Ausführungen läßt sich festhalten, daß die großen Unterschiede zwischen den Arten hinsichtlich ihrer Reaktion auf Fremdstoffe zusammen mit der individuellen und populationsgenetischen Variation von "Wirkung" die Extrapolation von Schwellenwerten aus Tierversuchen auf den Menschen nicht zulassen.

3.4.4. Die Quantifizierung biologischer Variabilität: Sicherheitsfaktoren

Wie wir gezeigt haben, hat gerade die Praxis der Toxikologie die großen Unterschiede zwischen den Arten (spez. zwischen Versuchstier und Mensch) und die unterschiedliche Empfindlichkeit der Individuen einer Art gegen Schadstoffe zutage gefördert. Um das Schwellenwert-Konzept in der Praxis dennoch aufrecht erhalten zu können, werden die Ergebnisse aus Tierversuchen zwecks Festsetzung von Toleranzen in der Regel nicht direkt, sondern unter Einschaltung eines sog. "Sicherheitsfaktors" (S) auf den Menschen übertragen; d.h. der ADI-Wert für den Menschen wird errechnet, indem man die NEL-Werte aus Tierversuchen durch den Sicherheitsfaktor dividiert (s. Einführung).
(Der Begriff Sicherheitsfaktor ist, so gebraucht, also u.U. irreführend, da es sich in Wahrheit um einen Dividenden handelt.)

"...bei der Extrapolation von Daten aus Tierversuchen ist die Anwendung eines Sicherheitsfaktors aus folgenden Gründen erforderlich; zur Berücksichtigung jeglicher Empfindlichkeitsunterschiede zwischen Tierarten und Mensch sowie innerhalb der menschlichen Bevölkerung; zur Berücksichtigung der Tatsache, daß die Zahl der getesteten Tiere klein ist im Vergleich zur Größe der möglicherweise exponierten menschlichen Bevölkerung" (VETTORAZZI 1975 b, S. 198; Übers. d.d. Verf.).

Weiterhin sollen Sicherheitsfaktoren "die größere Mannigfaltigkeit komplizierend wirkender Krankheitsprozesse in der menschlichen Bevölkerung, die Schwierigkeit der Abschätzung der menschlichen Aufnahmemenge und die Möglichkeit synergetischer Wirkungen von Chemikalien" abfangen (VETTORAZZI 1977, S. 211) (Übers. d.d. Verf.).

D.h. also, mit "Sicherheitsfaktoren" wird versucht die mögliche Variationsbreite biologischer Systeme zu quantifizieren (!?).

"Dieser Sicherheitsfaktor kann jedoch für jede Substanz je nach Risikoabschätzung unterschiedlich festgelegt werden" (RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1974, S. 68).

Fragt man nun nach den Kriterien für die jeweilige Höhe des Sicherheitsfaktors, so erfährt man:
"Es können keine starren und festen Regeln hinsichtlich des Umfangs von Sicherheitsfaktoren festgesetzt werden, da eine Vielzahl von Aspekten in Betracht gezogen werden muß, wie Artunterschiede, individuelle Variationen, Unvollständigkeit der verfügbaren Daten und eine Reihe anderer Gesichtspunkte wie die Erwägung der Tatsache, daß Pestizidrückstände von Menschen aller Altersgruppen und während der gesamten Lebenszeit aufgenommen werden können, daß sie ebenso von Kranken wie von Gesunden gegessen werden, und daß es große Unterschiede in den individuellen Ernährungsgewohnheiten gibt" (VETTORAZZI & MILES-VETTORAZZI 1975, S. 6) (Übers. d.d. Verf.).

Damit ist man zwar kaum schlauer als vorher, es wird aber deutlich, daß es bei den zuständigen "Expertenkommitees" keine allgemein akzeptierten, wissenschaftlich fundierten Kriterien für die Festlegung der Höhe von Sicherheitsfaktoren gibt !

"Um der Klarheit willen sollte an diesem Punkt beachtet werden, daß, egal welcher Sicherheitsfaktor bei der Extrapolation von Tiermodellen auf die menschliche Situation angewandt wird, die gewählten Faktoren notwendigerweise stets willkürliche Faktoren sein werden. Diese Tatsache unterstreicht die Kompliziertheit der Einschätzung der Gesundheitsgefährdung durch Chemikalien, selbst bei Nutzung der besten verfügbaren Methoden, und sie zeigt auf, daß ein gewisser Grad an Unsicherheit stets toxikologische Entscheidungen begleitet" (VETTORAZZI 1975 b, S. 198; Übers. d.d. Verf.).

GADDUM (1956) sowie MANTEL & BRYAN (1961) haben vorgeschlagen, die Höhe von Sicherheitsfaktoren in Abhängigkeit vom Verlauf der im Tierversuch ermittelten Dosis-Wirkungs-Kurve und ihrer Standardabweichung festzulegen (s. VETTORAZZI 1977, S. 211).

Praxis ist es gegenwärtig, einfach von einem Sicherheitsfaktor von 100 auszugehen, wie er erstmals 1957 vom ECFA (Joint FAO/WHO Expert Commitee on Food Additives) empfohlen wurde (WHO 1958).

"Nach internationaler Gepflogenheit wird als Sicherheitsfaktor S üblicherweise 1/100 des niedrigsten NEL als Berechnungsgrundlage genommen. Dem Faktor 1/100 liegt der einfache Gedanke zugrunde, man sollte unterstellen, der Durchschnittsmensch könne 10fach empfindlicher sein als das empfindlichste Versuchstier, ein besonders empfindlicher Personenkreis wiederum 10fach empfindlicher als der Durchschnittsmensch" (?!) (FREHSE 1970, S. 484; ebenso: RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1974, S. 68).

Fragt man nun weiter nach der Begründung für diese Annahme so findet man die folgenden haarsträubenden Argumente:

- Das ECFA hielt in seinem 6. Bericht den Sicherheitsfaktor von 100 deshalb für ausreichend, weil jegliche Evidenz für das Gegenteil fehle (WHO 1958).
- "The only reason for 100 and not 101 is because 100 has been widely used (VETTORAZZI 1977, S. 211).
- "Der Sicherheitsfaktor ist (...) nicht wissenschaftlich begründet, reicht aber für den praktischen Gebrauch aus" (!!)(FREHSE 1970, S. 484; Hervorh. d.d. Verf.).

Mit anderen Worten:

Die willkürliche Festlegung von Sicherheitsfaktoren ist reine Spekulation, die jeder wissenschaftlichen Absicherung entbehrt und mit biologischer Realität nichts zu tun hat. Sie erfolgt aus rein zweckorientierten Gesichtspunkten, damit "das Risiko für den Verbraucher in (dehnbaren) Grenzen gehalten wird, der Industrie aber gleichzeitig der Absatz ihrer Produkte ermöglicht" wird (GEPREG II 1978, S. 10).

Der als Richtlinie geltende Sicherheitsfaktor 100 wird in speziellen Fällen je nach Sachlage von den "Expertenkommitees an Hand wiederum willkürlich festgelegter Kriterien um bis zu einer Zehnerpotenz nach oben oder unten verändert. Diese Abwandlung erfolgt als Anpassung des Umfangs von Sicherheitsfaktoren an den Umfang der jeweils vorliegenden toxikologischen Untersuchungen, was den spekulativen Charakter belegt.

Hierzu einige Beispiele:

- "In Ausnahmefällen, das heißt bei Fällen, wo genügend Erfahrungen an Menschen zur Verfügung stehen, wird ein Sicherheitsfaktor von nur 10 angenommen. In Fällen aber, bei welchen der Stoff eine Organaffinität aufweist (Herz, Lunge, ...), wird der Sicherheitsfaktor auf 200-500 erhöht" (BORBÉLY 1968, S. 118; ähnl. BRAUN 1965, S. 89).
- Der "Sicherheitsfaktor kann, so sieht eine in Kanada gebräuchliche Regelung vor, bis auf 20 erniedrigt werden, wenn bei einer bestimmten Dosierung als einziges Symptom eine Hemmung der Plasma-Cholinesterase beobachtet wird; bei einer Hemmung der Erythrocyten-Cholinesterase wählt man dort den Sicherheitsfaktor 40. Bekanntlich ist die Cholinesterase ein äußerst empfindlicher Anzeiger für eine beginnende Intoxikation durch insbesondere Phosphorsäureester und Carbamate. (...)
  Wenn (...) die Pflanzenschutzpraxis den Einsatz eines Mittels so kurz vor der Ernte erfordert, daß höhere Rückstände auftreten können, als der toxikologisch errechnete Wert, werden die zuständigen Behörden meist zu Konzessionen innerhalb gewisser Grenzen bereit sein, zu denen ja der willkührlich festgesetzte Sicherheitsfaktor Spielraum läßt" (!) (NIESSEN 1966, S. 202).

Die Festlegung von juristischen Grenzwerten (Höchstmengen, Toleranzen) für Pestizide orientiert sich stets nicht nur an den Ergebnissen toxikologischer Untersuchungen, sondern vor allem auch an den bei Anwendung eines Pestizids unter praktischen Bedingungen auftretenden Rückstandsmengen in den Ernteprodukten. "So sind die Toleranzwerte nicht ausschließlich der zahlenmäßige Ausdruck der toxischen Eigenschaften des Wirkstoffs, sondern sie beinhalten auch die Flüchtigkeit und Zersetzlichkeit ihrer Rückstände" (BÄR 1969, S. 23).

Die sich in dem Zitat von NIESSEN andeutenden starken Einflüsse von wirtschaftlichen Interessen spielen generell bei der Festsetzung von Toleranzen in der Praxis eine entscheidende Rolle. Besonders deutlich wird dies "bei einem Vergleich der Beurteilung der beiden starken Cancerogene Äthylurethan (früher als mildes Schlafmittel für Kinder benutzt, HAUSCHILD) und Vinylchlorid (das beim Menschen als Berufskrankheit die Vinylchlorid-Krankheit auslöst): Da bei der Behandlung von Getränken mit Pyrokohlensäurediäthylester (Baycovin®) Spuren von Äthylurethan entstanden, wurde dieser Konservierungsstoff in den meisten Ländern verboten und der ADI-Wert entzogen; für Verpackungsmaterialien aus PVC hingegen, aus denen Vinylchlorid in Spuren in das Lebensmittel migriert, wurden Höchstgehalte festgelegt" (CLASSEN 1979, S. 193).

- "Wenn die toxikologischen Daten unvollständig sind, muß der Faktor kleiner sein (gemeint ist, daß der Dividend größer wird; Anm. Verf.); z.B. wenden die U.S.-Behörden den Faktor 1/2000 an, wenn nur subchronische 90-Tage-Versuche vorliegen" (FREHSE 1970, S. 485).

Insgesamt erinnert die Festlegung der Sicherheitsfaktoren doch eher an ein Pokerspiel, das da hinter den Kulissen der Wissenschaftlichkeit gemacht wird.

Dieses wird besonders deutlich, wenn man an die bereits in 3.4.3.2. und 3.4.3.3. behandelten cancerogenen, mutagenen, teratogenen, allergenen u.a. Wirkungen denkt, bei denen auch mit noch so hohen Sicherheitsspannen das Risiko groß bleibt!

Zur Verdeutlichung hier das Beispiel des cancerogenen Aflatoxins:

"So läßt sich z.B. für Aflatoxin B_1 nach WOGAN bei männlichen Fischer-Ratten ein klare Dosis-Wirkungs-Beziehung erstellen
- doch wo ist der no-effect-level anzusetzen? Wie hoch sollen, bei der Übertragung solcher Befunde auf den Menschen, hier Sicherheitsspannen veranschlagt werden?" (CLASSEN 1979, S. 192) (Hervorh. d.d.Verf.).

Tab. 13: (nach WOGAN): Dosis-Wirkungs-Beziehung für Aflatoxin B_1 an Fischer-Ratten

Aflatoxin B_1 in der Nahrung (ppb)	Versuchsdauer (Wochen)	Lebercarcinome	Praeneoplastische Leberveränderungen
0	70 - 109	0 / 18	0 / 18
1	78 - 105	2 / 22	7 / 22
5	65 - 93	1 / 22	5 / 22
15	69 - 96	4 / 22	13 / 22
50	71 - 97	20 / 25	5 / 25
100	54 - 88	28 / 28	-

(aus: CLASSEN 1979, S. 192)

Um Mißverständnissen vorzubeugen sei betont, daß hier keinesfalls gegen Sicherheitsfaktoren argumentiert werden soll: Solange das Problem der anthropogenen Umweltbelastung nicht grundlegend angegangen wird, sondern dieses vielmehr mit der Festsetzung von Toleranzen auf der Basis des Schwellenwertkonzeptes zu umschiffen versucht wird, stellt der Einbau von Sicherheitsfaktoren, insbesondere für Personenkreise mit erhöhter Empfindlichkeit, das einzige Mittel zur Verminderung des gesundheitlichen Risikos dar. Gerade weil ihr Ausmaß nicht wissenschaftlich fundiert ist, kann deshalb der Umfang der in Toleranzen eingebauten Sicherheitsspannen gar nicht groß genug sein! (vergl. CALABRESE 1978, S. 184 f).

Aus diesem Grunde ist es besonders bedenklich, wenn bestimmte Arten von Toleranzen direkt aus dem Tierversuch ohne Einschaltung eines Sicherheitsfaktors auf den Menschen übertragen werden, wie dies in der Bundesrepublik z.B. bei den MAK-Werten zumindest z.T. der Fall ist (vgl. DFG 1978) (MAK ="Maximale Arbeitsplatzkonzentration" für Schadstoffe).

Dabei wird oft in äußerst fragwürdiger Weise argumentiert, daß Arbeiter sich in einem relativ guten Gesundheitszustand befänden, was ihnen einen physiologischen Vorteil gegenüber anderen Personen sichere (vergl. HATCH 1973, S. 234).

"Die MAK-Werte sind für einen achtstündigen Arbeitstag vorgesehen, also für 40-50 Stunden in einer Woche von 168 Stunden. Es wird vorausgesetzt, daß sich der Arbeiter in der Freizeit wieder in reiner Luft erholen kann. Für die Gesamtbevölkerung außerhalb der Fabrik, die den Luftverunreinigern nicht ausweichen kann, die z.T. erheblich anfälliger ist (Kinder, Kranke, Alte) müssen also strengere Schutzbedingungen gelten" (MOLL 1973, S. 34).

Unter Einbeziehung der vorangegangenen Kapitel ergibt sich folgendes Fazit:

Schwellenwerte werden in der Toxikologie, ausgehend von einem reduktionistischen Wirkungsbegriff und einer nicht hinreichend begründeten Rezeptortheorie, unter Nicht-Berücksichtigung von Kombinationseffekten unter weitgehender Ausschaltung der biologischen Variabilitäten ermittelt. Bei der Übertragung dieser Werte auf den Menschen soll dann die gesamte Unsicherheit, die aus diesem falschen Vorgehen erwächst, durch die Einfürung von "Sicherheitsfaktoren" wieder aufgefangen werden.
Dabei schlägt das scheinbar so wissenschaftliche Vorgehen in Spekulation um. Der Einbau von Sicherheitsfaktoren bezeichnet das Nichtwissen um die zugrunde liegenden biologischen Phänomene:
"So-called 'margins of safety' should probably be considered as indicators of ignorance" (CALABRESE 1978, S. 184).

3.4.5. Schwellenwerte und Ökosysteme

In den bisherigen Ausführungen haben wir das Phänomen "Wirkung" stets nur als Folge des direkten Kontaktes eines Organismus mit einem "Wirkstoff" gesehen. Da jedoch alle Organismen Teile größerer Funktionszusammenhänge sind, die wir als Ökosysteme bezeichnen, mit ihrer Umwelt in Wechselbeziehung stehen und abhängig von den Leben ermöglichenden Eigenschaften dieses Milieus sind, muß als Wirkung, beispielsweise einer Chemikalie, auf einen Organismus auch die durch sie hervorgerufene Zustandsänderung seiner Umwelt in Betracht gezogen werden.

Die Frage, die sich in unserem Zusammenhang stellt, lautet deshalb: Schließt die Festlegung von Schwellenwerten (auf der Basis von Tierversuchen) die Wirkungen von "Umweltchemikalien" auf das Gefüge von Ökosystemen die biologischen Variabilitäten auf dieser Systemebene mit ein? Nun, die Antwort der Toxikologen selbst auf diese Frage ist ebenso knapp wie eindeutig:

"Eine Bewertung der Ergebnisse toxikologischer Tierversuche im Hinblick auf eine Störung des natürlichen Gleichgewichts der Umwelt des Menschen ist im allgemeinen nicht möglich" (DFG 1974 a, S. 16).

Demgegenüber steht jedoch die angesichts der zunehmenden Umweltproblematik erhobene Forderung nach der Bestimmung der Belastbarkeitsgrenzen für Ökosysteme: "Die Forschung der faktoren- und systemspezifischen Belastungswerte muß gefördert werden, da die Belastbarkeit von Ökosystemen sich bislang einer umfassenden quantifizierten Bewertungsskala entzieht" (RAT VON SACHVERSTÄDNIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1974, S. XIV).

So ist denn auch die Frage nach der "Belastung und Belastbarkeit von Ökosystemen" (GESELLSCHAFT FÜR ÖKOLOGIE 1972) im speziellen und den "Stabilitätsgrenzen biologischer Systeme" (Forschungsschwerpunkt Univ. Bremen) im allgemeinen zu einem gewichtigen Forschungsgegenstand geworden.

In diesem Abschnitt können lediglich einige Gedanken und Aspekte aus diesem Problemkreis im Zusammenhang mit dem Schwellenwert-Konzept zusammengetragen werden.

Wie sich aus den vorangegangenen Abschnitten dieses Berichtes unmittelbar ergibt, sagen toxikologische Untersuchungen an Laboratoriumstieren nichts über die Toxizität eines Stoffes für die vielen wildlebenden Spezies in Ökosystemen aus.
Selbst "Ergebnisse von Versuchen an wildlebenden Tierarten sind nur für die jeweilige Tierart oder -gruppe von Bedeutung" (DFG 1974 a, S. 16).

Aber selbst wenn man die Toxizitätsprüfungen auf sämtliche lebenden Spezies ausdehnen würde, bliebe immer noch ein wesentlicher grundsätzlicher Mangel bestehen:

Im Rahmen des Schwellenwertkonzeptes wird "Wirkung" nur in einem "Monosystem Organismus-Umwelt" (TISCHLER 1976) betrachtet.

Die Qualität (Struktur und Funktion) von Ökosystemen ergibt sich jedoch erst aus den komplexen Verknüpfungen zwischen ihren biotischen und abiotischen Komponenten und ist eben nicht allein über deren Quantität erfaßbar.

"Ökosysteme sind (...) durch die Wechselbeziehungen von Elementen charakterisiert, die durch Prozesse und Funktionen zu Systemen verbunden sind. (...) Wie in jedem System stellt die Verbindung dieser Elemente mehr dar als ihre einfache Summe (...). Da die Systemelemente variable Zustandsgrößen darstellen und in dynamischen Funktionsbeziehungen zueinander stehen, ergeben sich im Sinne der Thermodynamik offene Systeme (Fließgleichgewichte)" (MÜLLER 1976, S. 286).

"Die 'Physiologie' der Ökosysteme ist durch Materiekreisläufe gekennzeichnet, die unter Nutzung von Potentialdifferenzen von Energieflüssen angetrieben werden" (MÜLLER 1976, S. 287). Eine Beschreibung der Wirkung von "Umweltchemikalien", die in die Ökosphäre eingebracht werden, muß deshalb die Phänomene von Transport, Verteilung und Persistenz, abiotische und biotische Abbau- und Umweltreaktionen einschl. Kombinationseffekten, Anreicherungsphänomene in Nahrungsketten usw. miteinschließen (vgl. z.B. KORTE 1980; IAEA 1975). Dieses Erfordernissen wird die toxikologische Praxis allerdings nicht gerecht; auf der Ebene der Ökosysteme zeigt sich ganz krass, daß die Rezeptortheorie zur Wirkungsauslösung die "Interaktion eines Pharmakons mit einem Biosystem" (GEPREG II) nicht hinreichend beschreibt.

Die Vorstellung der Existenz von Belastungsgrenzwerten für Ökosysteme beruht auf der Feststellung, daß jedes Ökosystem in gewissem Umfang in der Lage ist, auf Störungen, z.B. Schwankungen von Temperatur oder Niederschlägen ausgleichend zu reagieren (Elastizität).

"Diese Selbstregulation zeigt sich in einem Pendeln der Artenzahl oder -dichte sowie der Stoffproduktion und des Stoffumsatzes um Mittelwerte, die als Kapazitätswerte aufzufassen sind und langzeitig erhalten bleiben können. Dieser durch eine gewissen Dynamik ausgezeichnete Zustand wird als ökologisches Gleichgewicht bezeichnet. (...) Unter Stabilität soll die Fähigkeit eines Ökosystems verstanden werden, nach einer Störung wieder zur Ausgangssituation zurückzufinden (...). Überschreitet eine Störung ein gewisses Maß, d.h. wird die Elastizität eines Ökosystems überfordert, ändert sich dessen Charakter völlig" (RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1978, S. 22) (Hervorh. d.d. Verf.).

Hinsichtlich der Frage der Stabilität und Belastbarkeit von Ökosystemen ist allerdings entscheidend, um welche Art von Störung es sich handelt: natürliche Schwankungen der Umweltbedingungen, "traditionelle" Belastung der Produktion der Ökosysteme (Landwirtschaft) oder die ständig größer werdenden "anthropogenen Verunreinigungen" (MALMER 1972) in Folge der industriellen und gesellschaftlichen Entwicklung seit dem Ende des 18. Jahrhunderts. LAMPERT (1978), der die Frage der Stabilität und Elastizität an Hand einiger Beispiele aus dem Bereich der aquatischen Ökosysteme diskutiert, kommt dabei zu dem Schluß:

"Jedes Ökosystem ist das Produkt der evolutionären Adaptation an die gegebenen Umweltverhältnisse. Schnelle Regeneration spielt unter 'instabilen' Bedingungen, wie sie (hinsichtlich der natürlichen physikalischen Bedingungen, z.B.) in kleinen Seen (unserer Breiten) gegeben sind, eine große Rolle. Es ist deshalb zu erwarten, daß diese Systeme eine höhere Elastizität besitzen als die an voraussagbare (relativ konstante) Bedingungen angepaßten(wie z.B. Korallenriffe oder Lebensgemeinschaften am Tiefseeboden). Man muß voraussetzen, daß auch klimatische 'Katastrophen' wie das Trockenfallen der Riffkronen (...) im Laufe der Evolution dieser Ökosysteme oft aufgetreten und deshalb langfristig gesehen 'einprogrammiert' sind.
Der moderne Mensch aber verursacht immer mehr Störungen,an die die Ökosysteme nicht adaptiert sein können. (...) Beispiele zeigen, daß die Folgen oft nicht voraussehbar sind. Die einzige Chance, besser Voraussagen zu erreichen, liegt in einem besseren Verständnis der Funktion der Ökosysteme und der Faktoren, die sie im Gleichgewicht halten. Die Ökosystemforschung muß die Grundlagen dafür erarbeiten, welche Grenzen dem Beharrungsvermögen und dem Regenerationsvermögen eines Systems gesetzt sind, und welche Mechanismen dafür verantwortlich sind, daß ein System elastisch ist oder nicht" (LAMPERT 1978, S. 41)(Einfüg.d.d.Verf.).

Dieser Anspruch steht im Gegensatz zum Vorgehen der Toxikologen, die "die experimentelle Zugänglichkeit mit pharmakologischen Methoden" (Dosis-Wirkungs-Beziehungen; Betrachtung molekularer Wechselwirkungen: Rezeptortheorie) "zum alleinigen Maßstab von Wirkung (...) machen" (GEPREG II, S. 10).

Die Variabilität biologischer Systeme zeigt sich auf der Ebene der Ökosysteme als "Vielfalt" der Arten.
Die Frage der Stabilität von Ökosystemen ist nun eng verknüpft mit der Frage nach der Bedeutung dieser Mannigfaltigkeit der Arten:

"In der Ökologie provoziert das Verhältnis zwischen Stabilität und Vielfalt häufig eine philosophische Debatte - die in viele Richtungen gehen kann, je nachdem wie man Stabilität und Vielfalt definiert. Beide Begriffe sind schwer erfassbar, doch gibt es einen gewissen Konsens zwischen Ökologen, daß die genetische Verarmung, entweder durch Verringerung der Artenzahl in einer Lebensgemeinschaft oder durch Verringerung der genetischen Vielfalt einer Population, dazu geeignet ist, die Lebensgemeinschaft zu destabilisieren. In der Verlängerung führt uns diese Argumentationskette in einen der vorherrschenden ökologischen Alpträume. ..."(GLOBAL 2000 1980, S. 1169).

Dessen Grundlage sieht folgendermaßen aus:

"Schließlich steht die Welt vor dem drängenden Problem des Verlustes an genetischen Ressourcen bei Pflanzen und Tieren. Eine für GLOBAL 2000 angefertigte Schätzung deutet daraufhin, daß bis zum Jahre 2000 zwischen einer

halben Million und 2 Millionen Arten - 15-20% aller auf der Erde lebenden Arten - ausgestorben sein können, vor allem auf Grund des Rückgangs unberührter Lebensräume, aber teilweise auch infolge von Umweltverschmutzung. Ein Artenrückgang dieses Ausmaßes ist in der Geschichte der Menschen ohne Beispiel" (GLOBAL 2000, 1980, S. 86).

"Eng verwandt mit dem Begriff von Stabilität und Vielfalt ist die Vorstellung ökologischer Puffer - im Grunde die Vorstellung, daß lebende und wachsende Dinge ebenso wie abgestorbene organische Materie die Trennfläche zwischen Luft und geologischer Oberfläche der Erde kissenartig bedecken. Pflanzen halten die Erde an Ort und Stelle und schützen sie vor den Wirkungen der Niederschläge. Der Boden saugt den Regen auf und verhindert, daß er in einer großen Überschwemmung abfließt. Pflanzen und Tiere binden Nährstoffe, die die Belastbarkeit der Umwelt senken, wenn sie nicht in genügenden Mengen zur Verfügung stehen, und verhindern gleichzeitig, daß diese Nährstoffe durch Regen ausgelaugt werden oder versickern und unter den oberen Bodenschichten eine harte Kruste bilden. (...)
Zwar sind die Einzelheiten komplex, doch reduziert die Verarmung eines Ökosystems tendenziell seine Kapazität als ökologischer Puffer ..." (GLOBAL 2000, 1980, S. 1170).

Da die Festlegung von Schwellenwerten, wie wir in den vorangegangenen Abschnitten dieses Berichtes gezeigt haben, die biologischen Variabilitäten nicht miteinbezieht, stellen diese Werte andersherum dann auch keinen Schutz vor den Gefahren dar, die aus der Beeinträchtigung eben dieser Variabilität (Vielfalt) durch "Umweltchemikalien" erwachsen.

Das Vorkommen einer Art in einem Ökosystem hängt von dem jeweils spezifischen Komplex von Umweltfaktoren ab. Umgekehrt kann dann die Beeinträchtigung der Lebensbedingungen einer einzigen Art - und innerhalb dieser wiederum des empfindlichsten Entwicklungsstadiums - schwerste Störungen für das gesamte Beziehungsgefüge mit sich bringen.
So werden z.B. oft "räuberische Insekten durch die Pestizidanwendung lokal ausgelöscht. Wenn diese räuberischen Insekten ausgerottet sind, vermehren sich die Pflanzenschädlinge rapide, was zu schwerem Schädlingsbefall führt" (GLOBAL 2000 1980, S. 610).
Ein anderes Beispiel ist die Massenentwicklung des Seesterns Acanthaster planci die gegenwärtig zur Zerstörung des Ökosystems am Großen Barriereriff vor Australien führt; sie wird auf die Ausrottung des einzigen wesentlichen Feindes dieses Seesterns, der Schneckenart Charonia tritonis zurückgeführt. "Wenn diese Hypothese stimmt, dann hatte hier ein subjektiv geringfügiger menschlicher Eingriff eine sehr starke Störung zur Folge" (LAMPERT 1978, S. 40).

Es dürfte klar sein, daß die toxikologische Festlegung von Schwellenwerten derartige Gefahren nicht berücksichtigt, da ihr theoretischer und methodischer Ansatz nicht systemorientiert ist.

Zur Veranschaulichung wollen wir die Problematik der Schwellenwerte für Ökosysteme noch an einem aktuellen Beispiel der Umweltbelastung betrachten: dem Problem der säurehaltigen Niederschläge.

"Saure Niederschläge sind ein Hauptkennzeichen der künstlichen Veränderungen im 'chemischen Klima' der Erde. Sie treten auf in städtischen und ländlichen Gebieten Mittel- und Nordeuropas, Nordamerikas und Japans. In den skandinavischen Ländern sind die sauren Niederschläge eines der größten Umweltprobleme ...

(...) Saure Niederschläge (...) werden verursacht durch Emissionen von Schwefeldioxid und Stickoxiden, die mit dem Wasserdampf der Atmosphäre Schwefel-

und Salpetersäure bilden. Diese Substanzen werden z.T. durch Luftströmungen über große Entfernungen transportiert und lagern sich auf der Erde, der Wasseroberfläche und der Vegetation ab.

(...) Die schädliche Wirkung saurer Niederschläge beruht auf einer ganzen Reihe unterschiedlicher Effekte.

Am unmittelbarsten sind die Pflanzen und die Erde betroffen .....
(...) Die Einflüsse saurer Niederschläge auf das Wassersystem sind naturgemäß besonders auffällig. In Südskandinavien hat man eine Änderung der Wasserqualität in den letzten Jahren beobachtet, die sich hauptsächlich in einer Erniedrigung des pH-Wertes bis auf fünf äußert, ferner in einer Verringerung der Pufferkapazität des Wassers .....

(...) Die Säurebelastung in Flüssen und Seen hat nicht nur unmittelbaren Einfluß auf die Wassertiere, sondern betrifft alle Glieder der Nahrungskette. ... Es herrscht eine geringe Artenvielfalt.....

(...) Hinzu kommt die Belastung durch die ebenfalls vorhandenen Schwermetallionen .....

(...) Die Mehrzahl der südnorwegischen Seen haben auf Grund ihrer Versäuerung ihre Fischpopulation bereits verloren" (ANONYM. 1981).

Betrachtet man dieses Beispiel, wie und wo sollten dann Schwellenwerte für SO_2 und NO_2 festgelegt werden? Wendet man einmal nicht den reduktionistischen Wirkungsbegriff der Toxikologen an, sondern bezeichnet als Wirkung die durch einen Wirkstoff hervorgerufenen "Zustandsänderungen in einem System" (GEPREG II), dann sieht man, daß sich das Fließgleichgewicht und die Milieubedingungen für die Organismengemeinschaft im Ökosystem mit jedem künstlich eingebrachten Säuremolekül ändert; ein Schwellenwert mithin nicht existiert!

Das Umweltgutachten 1978 kommt deshalb zu dem Schluß:
"Die Festlegung einer Belastungsgrenze müßte sich dementsprechend an vorgegebenen Zielvorstellungen orientieren: Eine sehr niedrige Belastungsgrenze wäre etwa festzulegen, wenn völliger Schutz des Arteninventars erstrebt wird" (RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1978, S. 26).

Dies hat dann allerdings mit einem Wirkungsschwellenwert im ursprünglichen Sinne nichts mehr zu tun, da es nur noch darum geht, bis zu welchem Ausmaß man Schädigungen zulassen will!

Im übrigen sollte man bedenken, daß "die Summe aller Schadwirkungen aus stofflichen Belastungen und den verschiedensten Eingriffen (...) in vielen Ökosystemen der Bundesrepublik so groß"ist, "daß sich erhebliche Verminderungen der Artenzahl bei Pflanzen und Tieren zeigen" (...). Daher "hat MÜLLER (1977) die Ansicht vertreten, daß hinsichtlich des Zieles der Erhaltung eines breiten genetischen Pools die Belastbarkeitsgrenze der mitteleuropäischen Ökosysteme erreicht ist" (RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 1978, S. 26)!

"...Leben zeichnet sich in erster Linie durch qualitative Merkmale und Vorgänge aus, die sich nur insoweit quantifizieren lassen, als man die Häufigkeit ihres Vorkommens ermitteln kann. Das Wesen einer Qualität läßt sich nicht durch Zahlen und Gleichungen ausdrücken. (...) Neben dem Messen, Zählen, Wiegen, muß man die Beziehungen zwischen den Teilen des Systems, den Zusammenhang einer Größe mit einer anderen ergründen, die Qualitäten der Komponenten kennen, situationsbedingte Reaktionen des Systems auf Änderungen

von Außen untersuchen und die Einmaligkeit des historisch Gewordenen in der Integrationsebene des Lebens berücksichtigen. (...) Biologie unterscheidet sich prinzipiell von Chemie und Physik dadurch, daß sie es mit viel komplexeren Ordnungszuständen zu tun hat. Der Anspruch, es ließen sich auch bei ihr alle Qualitäten auflösen, zeugt vom Unverständnis biologischen Denkens. Gerade diese falsche Einstellung führte zur Ausbeutung und Zerstörung der Natur, deren Ausmaß lange Zeit unterschätzt wurde ..." (TISCHLER 1976, S. 3 ff).

Unter "biologischem Denken" verstehen wir dabei ein 'ganzheitlich orientiertes Denken' in 'vernetzten Systemen',d. h. "daß sich das Verständnis der Systemkomponenten oder Subsysteme aus der Kenntnis des Systemganzen ergibt und nicht umgekehrt" (RICHTER 1972).

"Jede Beschreibung und Erklärung eines Lebewesens, die mit dem Anspruch auftritt biologisch zu sein, darf weder der bloßen Analyse seiner Subsysteme oder gar eines einzelnen Subsystems entspringen (Partikularismus), noch darf sie sich auf die Betrachtung des Gesamtorganismus allein (ohne Berücksichtigung seiner Teilsysteme beschränken (Holismus)" (WUKETITS 1979, S. 74).

Die ökologische Erkenntnis der Notwendigkeit einer qualitativen, ganzheitlich systemorientierten Betrachtungsweise bei der Erfassung des komplexen dynamischen und irreversiblen (Lebens-) Geschehens in Biosystemen steht offensichtlich in fundamentalem Gegensatz zur herrschenden Praxis der Toxikologie, Qualitäten im Lebensgeschehen ("Biologische Wirkung","Interaktion Biosystem-Pharmakon") nur als Interaktion von Molekülen zu begreifen (Rezeptortheorie), und ihre Analyse auf eine quantitative Seite zu reduzieren (Dosis-Wirkungs-Beziehungen) (GEPREG II, S. 8 f) und daraus dann Schwellenwerte abzuleiten.

3.4.6. Fazit

Das toxikologische Vorgehen zielt in der Praxis auf die Ermittlung "pharmakologischer Kenngrößen" wie LD_{50} und toxikologischer "Wirkungsschwellenwerte" ab. Diese Größen sollen die "biologische Wirkung von Pharmaka zahlenmäßig erfassen" (KARZEL & LIEDTKE 1977, S. 33) und die Toxizität eines Stoffes quantifizieren.Tatsächlich aber handelt es sich dabei, wie wir dargestellt haben, auf Grund der biologischen Variabilität jedoch nicht um feste Größen; vielmehr sind sie von Individuum zu Individuum verschieden und variieren in der Zeit in Abhängigkeit von einer Vielzahl genetisch- und umweltbedingter Parameter sowie deren Wechselwirkungen. Diese Erkenntnis macht die Angabe von "Normalwerten" fragwürdig, verleiht der Frage nach dem Aussagewert von Tierversuchen neue Dimensionen und hat der herkömmlichen Lehre von den Arzneimittelwirkungen (Dosis-Wirkungsbeziehungen) gleichsam die Basis entzogen (1).

Bei der Ermittlung von Schwellenwerten (in Tierversuchen) werden die biologischen Variabilitäten soweit wie möglich ausgeschaltet; bei der Festsetzung von Schwellenwerten für den Menschen wird dann über das mögliche Ausmaß der biologischen Variabilität in Form von Sicherheitsfaktoren willkürlich spekuliert.

---

(1) Verallgemeinerung der Aussage von STÖSSEL (1980a) zur Bedeutung der Chronobiologie.

Betrachtet man das Phänomen der biologischen Variabilität und die Frage der Schwellenwerte auf verschiedenen Organisationsstufen des Lebendigen, so wird mit zunehmender Komplexität der betrachteten Systemebene die Tragfähigkeit der Schwellenwerttheorie, die sich ja auf eine molekulare Theorie zur Wirkungsauslösung (Rezeptortheorie) gründet, immer fragwürdiger. Um zu einer angemessenen Betrachtungsweise für biologische Systeme zu kommen, hat - vor allem von der Ökologie forciert - das Systemdenken in die Biologie Eingang gefunden. Die grundlegenden Prämissen und Erkenntnisse dieser Systembetrachtung der Natur stehen im Widerspruch zur Praxis der Toxikologie, biologische Wirkung allein als molekulare Wechselwirkungen zu begreifen.

Intention dieses Abschnittes war es ja zu zeigen, daß die praktische Festlegung von Schwellenwerten die biologischen Variabilitäten nicht miteinschließt. Über diesen praktischen Gesichtspunkt hinaus legen aber die vorangegangenen Ausführungen nahe, daß die Erkenntnis der biologischen Variabilitäten vielmehr sogar grundsätzlich gegen die toxikologische "Philosophie von Grenzwerten, unterhalb derer Fremdstoffe den Organismus wirkungslos durchlaufen" (HENSCHLER 1973) spricht. Diese weitergehende Frage werden wir versuchen, im Rahmen des folgenden Abschnitts "Schlußfolgerungen" zu klären.

4. Schlußfolgerungen: Läßt die biologische Variabilität es überhaupt zu, Schwellenwerte zu definieren ?

In diesem Abschnitt wollen wir einige wesentliche Ergebnisse aus der Bearbeitung der vier Thesen zusammentragen. Im Rahmen dieser Gesamtbetrachtung wollen wir versuchen, die Frage zu beantworten, ob die biologische Variabilität es überhaupt zuläßt, Schwellenwerte zu definieren, wie wir sie am Ende der Ausführungen zur 4. These (Kap. 34) aufgeworfen haben.

Die pharmakologische Vorstellung von "Wirkung" geht nur von der Vorstellung des direkten Kontaktes eines Organismus mit einem Wirkstoff aus. Ausgehend von der biologischen Grunderkenntnis, das Lebewesen abhängig von den Leben ermöglichenden Bedingungen ihrer "Umwelt" oder ihres "Milieus" sind, ist es jedoch auch möglich, daß ein Stoff oder physikalisches Agens auf die Weise "wirkt", daß es eben dieses "Milieu" verändert. Auf diesen Gedanken kamen wir schon bei der Diskussion der Frage von Schwellenwerten für Ökosysteme, wobei deutlich wurde, daß die Rezeptortheorie besonders auf dieser Ebene das Phänomen "Wirkung" nicht angemessen und hinreichend beschreibt. Von dieser Vorstellung her ist aber beispielsweise auch die Wirkung eines Stoffes auf einen Embryo derartig denkbar, daß sein "Milieu", d.h. die Verfassung der Mutter, verändert wird. Ebenso ist jede Zelle eines Organismus auf ein Leben ermöglicherndes "extrazelluläres Milieu" bzw. organismisches "Milieu intern" angewiesen, dessen Änderung - z.B. der ionalen Zusammensetzung oder des osmotischen Wertes - Wirkung auf die Zelle hat.

Die Beispiele zeigen, daß es möglich ist, zu angemessenen Vorstellungen über das Phänomen "biologische Wirkung" zu kommen, ohne dabei in jedem Falle spezifische Rezeptoren postulieren zu müssen, auf deren hypothetischer Existenz für alle Stoffe sich ja das Schwellenwert-Konzept gründet.

Den Zusammenhang von Schwellenwert-Konzept und Rezeptortheorie haben wir in der 2. These (Kap. 3.2.) ausführlich diskutiert. Diese Theorie bezieht sich aber auf die molekulare Ebene, während die Belastung mit Schadstoffen auf Organismus- und Ökosystemebene stattfindet. Der in diesem Bericht schon wiederholt in verschiedener Form eingebrachte "Leitgedanke der Systemtheorie""Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile" (WUKETITS 1979), der für die Betrachtung der komplexen und

variablen biologischen Systeme sehr wesentlich ist, wird also schlichtweg ignoriert. Das toxikologische Schwellenwert-Konzept basiert somit auf einer einseitigen, reduktionistischen, d.h. nicht systemorientierten Denkweise:

> "Das größte Hindernis für das Verständnis der Organisation des Lebendigen liegt darin, daß es nicht möglich ist, sie durch eine Aufzählung ihrer Eigenschaften zu erklären. Sie muß vielmehr als Einheit verstanden werden" (MATURANA 1977, S. 4).

Die Ausführungen zum pharmakologischen Wirkungsbegriff unter der 1. These (Kap. 3.1.) haben schon gezeigt, daß ein Wirkungsschwellenwert nicht existiert, wenn man jeden Effekt, d.h. jede Zustandsänderung in einem biologischen System, als Wirkung begreift; Schwellenwerte könnten somit allenfalls hinsichtlich der Beobachtbarkeit eines bestimmten Effektes mit einer bestimmten Untersuchungsmethode definiert werden.

Die Betrachtung der biologischen Variabilitäten hat nur darüberhinaus gezeigt, daß die Reaktion auf chemische Stoffe und physikalische Agentien aus der Umwelt von Individuum zu Individuum oder allgemeiner von Biosystem zu Biosystem unterschiedlich ausfällt und sich mit der Zeit in Abhängigkeit von genetischen Variablen und Umweltfaktoren ändert.

Nimmt man nun beide Erkenntnisse zusammen, so bedeutet das für die Frage nach der Existenz von Wirkungsschwellenwerten:

Schwellenwerte können allenfalls in dem Sinne definiert werden, daß bei einem bestimmten Individuum (bzw. Biosystem) zu einem bestimmten Zeitpunkt in Abhängigkeit von den jeweils spezifischen Lebensbedingungen mit einer bestimmten Untersuchungsmethode ein bestimmter Effekt nicht beobachtet werden kann.

Ein so verstandener Schwellenwert hat aber zum einen nichts mit dem NEL im ursprünglich gemeinten Sinne zu tun - "Grenzwerte, unterhalb derer Fremdstoffe den Organismus wirkungslos durchlaufen" (HENSCHLER 1973) - und ist zum anderen für die pharmakologische, toxikologische und politische Praxis wertlos, da er nicht handhabbar ist; wichtige Anforderungen an Grenzwerte, die sich aus dem praktischen Einsatz toxischer Substanzen und Agentien ergeben, werden von diesem Schwellenwertbegriff nämlich gerade negiert:

- Durch Tierversuche gewonnene Erkenntnisse sind eben nicht wie gefordert "repräsentativ für die biologische Wirkung einer Substanz" (RECKZEH & DONTENWILL 1969, S. 3; Hervorh. d.d. Verf.); in Versuchen ermittelte Schwellenwerte sind nicht allgemein gültig.
- Die Festsetzung von Grenzwerten schützt nicht vor den Gefahren, die aus der chronischen Konfrontation der Lebewesen mit einer Vielzahl toxischer Substanzen unter realen, d.h. variablen Lebensbedingungen erwächst; diese sind durch das Zusammenspiel aller beteiligten Faktoren gekennzeichnet.
- Es ist nicht möglich, das Risiko, das aus der Produktion, Anwendung und Verbreitung von Schadstoffen entsteht, zu quantifizieren.

Konsequenterweise können diese Überlegungen nur zu der Forderung führen, die Schadstoffbelastung des Menschen und seiner Umwelt generell zu verhindern. Demgegenüber soll das herrschende toxikologische Schwellenwert-Konzept und die gegenwärtige Paxis der Höchstmengen-Verordnungen gerade die Handhabe dafür bieten, die bestehende Produktionsweise trotz der durch sie hervorgerufenen toxikologischen und ökologischen Gefahren aufrecht erhalten zu können.

Offensichtlich ist jedoch das Schwellenwert-Konzept nicht geeignet, den Konflikt zwischen einer Mensch und Natur ausbeutenden Produktionsweise und der durch sie hervorgerufenen Bedrohung des Menschen und seiner natürlichen Ressourcen - Agrarland, Fischgründe, Wälder, Rohstoffe, Energie, Luft, Wasser, ... - zu lösen.

Der Klarheit halber sei hier abschließend noch darauf hingewiesen, daß wir keineswegs die Erscheinung von Schwelleneffekten in Naturprozessen abstreiten wollen:

> "Bei fast allen Naturprozessen treten Diskontinuitäten auf, die an bestimmte Schwellenwerte gebunden sind. Ein simples Beispiel sind Veränderungen im Aggregatzustand: ein fester Körper wird bei Erwärmung graduell immer weicher; am Schmelzpunkt jedoch verändert sich der physikalische Zustand plötzlich und grundlegend. Solche Schwelleneffekte spielen auch in der Ökologie eine wichtige Rolle. Bäume können beispielsweise ein steigendes Maß von photochemischem Smog lange ertragen, bis eine an und für sich geringfügige Dosis auf einmal zu ihrem Absterben führt; ein See, in den jahrzehntelang Abwässer geleitet wurden, kann unversehens umkippen ....." (ENZENSBERGER 1973, S. 48 f).

Was wir aber zeigen wollen, und dies ist entscheidend für das toxikologische Schwellenwert-Konzept, ist das

1. keine Schwellenwerte für Nicht-Wirkung existieren (NEL), denn selbst in dem obigen Beispiel aus der Physik ändert sich der Zustand des Körpers "graduell" mit jeder zugeführten Energiemenge, und sei sie noch so gering.

Weiterhin ist zu sehen, daß

2. auch hinsichtlich der Schwellenwerte für bestimmte Effekte in biologischen Systemen niemals eine Dosis angegeben werden kann, bei der dieser Effekt mit Sicherheit nicht eintritt. Dies ergibt sich aus den fundamentalen Unterschieden zwischen physikalischen und biologischen Systemen: Letztere sind viel komplexer, variabel, immer einmalig und das Lebensgeschehen in ihnen ist grundsätzlich irreversibel!
   Wie aber sollten Schwellenwerte für einmalige und irreversible Vorgänge ermittelbar sein? Nimmt man den Anspruch der Pharmakologen ernst, als "Wirkung" die Wechselwirkung eines Agens mit einem biologischen System anzusehen (vgl. GEPREG II), so muß man deshalb feststellen, daß Schwellenwerte für bestimmte Effekte in biologischen Systemen ebenso variabel sind wie eben diese Systeme.

Noch gundsätzlicher aber ergibt sich daraus, daß

3. die biologische Wirkung eines Agens insgesamt auf Grund der Individualität und Variabilität der Lebewesen immer anders ausfällt und im Gegensatz zur Wirkung in physikalischen Systemen eben nie reproduzierbar und übertragbar ist. Die Praxis der Toxikologie setzt sich über die Erkenntnis der "Einmaligkeit des historisch Gewordenen in der Integrationsebene des Lebens", wie TISCHLER (1976) es ausdrückt, hinweg und operiert stattdessen mit der Vorstellung von einem "einheitlichen Biosystem" (vgl. GEPREG II, S. 7).

Zusammenfassend können wir sagen:

Die biologische Variabilität läßt es nicht zu, Schwellenwerte im prinzipiellen Sinn eines NEL zu definieren.
Die biologische Variabilität läßt es weiterhin nicht zu, handhabbare Schwellenwerte für bestimmte Effekte im Sinne der toxikologischen Praxis (Risikoquantifizierung, Übertragbarkeit) zu definieren.

Die Bedeutung des Schwellenwert-Konzeptes liegt darin, das es das wissenschaftliche Fundament für die Festsetzung von "juristischen" Toleranzen für Schadstoffe in der Umwelt darstellt.

Unsere kritische Analyse der wissenschaftlichen Begründung von Wirkungsschwellenwerten hat die mangelnde Tragfähigkeit dieser Grundlagen aufgezeigt. Tatsächlich wird mit der Praxis der Höchstmengen-Festsetzung das Nicht-Wissen um das Phänomen biologische Wirkung verschleiert. Angesichts der vielen Unsicherheiten bei der Beurteilung der biologischen Wirkung von Schadstoffen und der fehlenden Kenntnis ihres Verhaltens in der Ökosphäre können die Höchstmengenverordnungen die ihnen zugeschriebene Aufgabe des Schutzes der Gesundheit der Menschen und ihrer Umwelt nicht erfüllen. Dies wird immer dann besonders deutlich, wenn plötzlich neue, bis dahin auf Grund vorheriger Tests nicht erwartete Wirkungen eines Schadstoffes in katastrophaler Weise offenbar werden (Beispiel Contergan). Das Nicht-Wissen um biologische Wirkung hat in der Praxis eben leider "zur Folge, daß der Prozeß so lange bagatellisiert werden kann, bis es zu spät ist" (ENZENSBERGER 1973, S. 49).

Typisches Beispiel für eine solche Bagatellisierung und Verschleierung des Nicht-Wissens stellt die angesichts von Höchstmengen-Überschreitungen von Politikern, Behörden und Industrie stereotyp immer wieder gepredigte Standardformel dar, die da lautet: "Es bestand zu keiner Zeit eine Gefährdung der Bevölkerung".

Angesichts der Risiken der gegenwärtigen toxischen Gesamtsituation, der industriellen (insbesondere der chemischen) Produktionsweise, des Nicht-Wissens um die möglichen biologischen und ökologischen Auswirkungen und der bereits eingetretenen Zerstörung der Umwelt kann der Satz aus der Sicht eines Biologen richtig nur lauten:

Eine Gefährdung der Bevölkerung besteht zu jeder Zeit!

5. LITERATUR

ANONYM (1981): Säurehaltige Niederschläge: Einfluß auf die natürliche Umwelt.
In: Naturwiss. Rundschau 34, 209-210.
Nach: L.N. Overrein, 11. Weltenergiekonferenz, München, September 1980.

ARIËNS, E.J., MUTSCHLER, E., SIMONIS, A.M. (1978): Allgemeine Toxikologie.
Thieme, Stuttgart.

ARNDT, U. (1979): Schadstoffe in der Nahrungskette.
Einführung in die Problematik.
In: Daten und Dokumente zum Umweltschutz, Sonderreihe Umwelttagung, Nr. 23, Schadstoffe in der Nahrungskette, Dokumentationsstelle der Universität Hohenheim, Institut für Landeskultur und Pflanzenökologie der Universität Hohenheim (Hg.), S. 13-19.

BÄR, F. (1969): Die "Höchstmengen-Verordnung-Pflanzenschutz" unter dem Blickpunkt des Gesundheitsschutzes.
Bundesgesundheitsblatt 12: 21-27.

BÄR, F. (1973): Die toxikologische Situation in der modernen Zivilisation.
In: Ökologie und Lebensschutz in internationaler Sicht, H. Sioli (Hg.), Rombach, Freiburg, S. 165-195.

BÄR, F. (1975): Special problems of toxicology in the environmental field.
Environ. Qual. Saf. 4: 253-260.

BARNES, J.M., DENZ, F.A. (1954): Experimental methods used in determining chronic toxicity.
Pharmacological Reviews 6: 191-242.

BEDDELL, C.R., GOODFORD, P.J., NORRINGTON, F.E., WILKINSON, S., WOTTON, R. (1976): Compounds designed to fit a site known structure in human haemoglobin.
Br. J. Pharmacol. 57: 201-209.

BERAN, F. (1976): Chemischer Pflanzenschutz in Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft.
In: Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Bd. 3, R. Wegler (Hg.), Springer, Berlin, S. 1-38.

BERG, H.W., DIEHL, J.F., FRANK, H. (1978): Rückstände und Verunreinigungen in Lebensmitteln.
Steinkopff, Stuttgart.

BEYE, F. (1972): Insektizidresistenz bei Insekten.
Biologie in unserer Zeit 2: 149-156.

BORBÉLY, F. (1968): Überblick über die heutige toxische Gefährdung des Lebens und der Gesundheit.
Mitteilungen für die schweizerische Landwirtschaft 16: 113-119

BORBÉLY, F. (1970): Toxikologische Aspekte der Schädlingsbekämpfungsmittel-Rückstände in Lebensmitteln.
Zeitschrift für Präventivmedizin 15: 175-180.

BRAUN, H. (1965): Die Problematik der Pflanzenschutzmittel-Rückstände.
In: Mitteilungen aus der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Berlin-Dahlem, Heft 115, 35. Deutsche Pflanzenschutztagung, S. 83-91.

BROWN, F.F., GOODFORD, P.J. (1977): The interaction of some bis-arylhydroxysulphonic acids with a site of known structure in human haemoglobin.
Br. J. Pharmacol. 60: 337-341.

CALABRESE, E.J. (1978): Pollutants and high-risk groups.
Wiley, New York.

CHANGEUX, J.-P., MENNIER, J.-C., OLSEN, R.W., WEBER, N., BOURGEOIS, J.-P., POPOT, J. L., COHEN, J.P., HAZELBANER, G.L., LESTER, H.A. (1973): Studies on the mode of action of cholinergic agonist on the molecular level.
In: Drug Receptors, H.P. Rang (Hg.), Macmillan, London, S. 273-

CLARK, A. J. (1926): The reaction between acetyl-choline and muscle cell.
J. Physiol. (Lond.) 61, 530-547.

CLASSEN, H.G. (1979): Die toxikologische Beurteilung von Zusatzstoffen und Rückständen in Lebensmitteln.
In: Daten und Dokumente zum Umweltschutz, Sonderreihe Umwelttagung, Nr. 23, Schadstoffe in der Nahrungskette, Dokumentationsstelle der Universität Hohenheim, Institut für Landeskultur und Pflanzenökologie der Universität Hohenheim (Hg.), S. 187-194.

COLUCCI, A.V., HAMMER, D.I., WILLIAMS, M.E., HINNERS, T.A., PINKERTON, C., KENT, J.L., LOVE, G.J. (1973): Pollutant burdens and biological response.
Arch. Environ. Health 27: 151-154.

COPER, H. (1980): Grundlagen der Pharmakotherapie im Alter.
In: s. HENSCHLER (1980), S. 466-468.

CORNFIELD, J., CARLBORG, F.W., RYZIN, J.V. (1978): Setting tolerance on the basis of mathematical treatment of dose-response data extrapolated to low doses.
In: Proceedings of the first international congress on toxicology, G.L. Plaa, W.A.M. Duncan (Hg.), Academic Press, New York, S. 143-164.

CZIHAK, G., LANGER, H., ZIEGLER, H. (1976): Biologie.
Springer, Berlin.

DETTLI, L. (1970): Über die Bedeutung der Biopharmazeutik für die praktische Pharmakotherapie.
Helvetica Medica Acta, Suppl. 50: 57-63.

DFG (1974 a): Kriterien zur toxikologischen Bewertung von Pflanzenschutz-, Pflanzenbehandlungs- und Vorratsschutzmittel. Kommission für Pflanzenschutz-, Pflanzenbehandlungs- und Vorratsschutzmittel, Mitteilung VIII, Boldt, Boppard.

DFG (1974 b): Datensammlung zur Toxikologie der Herbizide. Arbeitsgruppe Toxikologie der Kommission für Pflanzenschutz-, Pflanzenbehandlungs- und Vorratsschutzmittel (Hg.), Verlag Chemie, Weinheim, 1. Lieferung 1974, 2. Lieferung 1976.

DFG (1978): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe; Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, D. Henschler (Hg.), Verlag Chemie, Weinheim, 6. Lieferung.

DFG (1979): Beiträge zur Beurteilung der Umweltwirksamkeit chemischer Stoffe. Senatsausschuß für Umweltforschung, Arbeitsgruppe Umweltwirksamkeit von Chemikalien, Boldt, Boppard.

DIERCKS, R. (1976): Chemische Pflanzenschutz - Rückstände und Toleranzen. Bayerisches landwirtschaftliches Jahrbuch Nr. 8: 903-919.

DINMAN, B.D. (1972): "Non-concept" of "no-threshold": Chemicals in the environment. Science 175: 495-497.

EHRLICH, P. (1913): Chemotherapeutics: Scientific principles, methods and results. Lancet 2: 455-

EICHHOLTZ, F. (1956): Die toxische Gesamtsituation auf dem Gebiet der menschlichen Ernährung. Springer, Berlin.

ELIAS, P.S. (1978): The acceptable daily intake for man (ADI) as a chronic toxicity index. In: Chemical toxicology of food, C.L. Galli, R. Paoletti, G. Vettorazzi (Hg.), Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, S. 47-54.

ENZENSBERGER, H.M. (1973): Zur Kritik der politischen Ökologie. Kleines methodologisches Glossar. In: Kursbuch 33, Ökologie und Politik oder Die Zukunft der Industrialisierung. Rotbuch, Berlin, S. 1-52.

FREHSE, H. (1970): Rückstände von Pflanzenschutzmitteln in Nahrung und Umwelt. Analytische, toxikologische und gesetzliche Fragen. In: Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Bd. 2, R. Wegler (Hg.), Springer, Berlin, S. 433-515.

FREUNDT, K.J. (1976): Schadstoffe in Lebensmitteln, Teil II. Med. Welt 27: 1968-1972.

FRIEDRICH, V., HEHN, A. ROSENBROCK, R. (1977): Neunmal teurer als Gold. Die Arzneimittelversorgung in der Bundesrepublik. Rowohlt, Reinbek.

FRIMMER, M. (1971): Biologische Grundlagen pharmakologischer Wirkungen. Schattauer, Stuttgart.

FRÖHLICH, G. (Hg.) (1979): Phytopathologie und Pflanzenschutz. Fischer, Stuttgart.

GADDUM, J.H. (1956): The estimation of the safe dose. Brit. J. Pharmacol. 11: 156-160.

GALLING, G. HARDELAND, R. (1975): Entwicklung. In: Allgemeine Biologie, L. Rensing, R. Hardeland, M. Runge, G. Galling (Hg.), Ulmer, Stuttgart, S. 131-169.

GEPREG II (1978): Die Getreideproduktion in der modernen Landwirtschaft der Europäischen Gemeinschaft. Projektbericht 2, unveröffentl. Manuskript, Universität Bremen, Studienbereich Biol./Chemie.

GESELLSCHAFT FÜR ÖKOLOGIE (1972): Belastung und Belastbarkeit von Ökosystemen. Tagungsbericht d. Ges. f. Ökol., L. Steubing, C. Kunze, J. Jäger (Hg.), Giessen.

GIERTZ, H. (1980): Histamin, 5-Hydroxytryptamin, Kinine, Slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A), Prostaglandine. Pharmakotherapie der Allergie; Arzneimittelallergie. In: s. HENSCHLER (1980), S. 139-164.

GLOBAL 2000 (Der Bericht an den Präsidenten) (1980): "The global 2000 report to the president". Hrsg. vom Council on Environmental Quality und dem US-Außenministerium, G. O. Barney, study director, U.S. Government Printing Office, Washington. Deutsche Ausgabe, Zweitausendeins, Frankfurt.

GRIMME, L.H. (1973): Sind Herbizide harmlose Biozide? Pharmazie in unserer Zeit 2: 51-55.

GUTMANN, W. (1981): Wirken Hochpotenzen? Allgemeine Homöopathische Zeitung 6, 241-252.

HALTER, K. (1944): Homöopathische Thalliumbehandlung bei Alopecia areata. Hippokrates 15: 151-154.

HATCH, T.F. (1968): Significant dimensions of the dose-response relationship. Arch. Environ. Health 16: 571-578.

HATCH, T.F. (1971): Thresholds: Do they exist? Arch. Environ. Health 22: 687-689.

HATCH, T.F. (1972 a): The role of permissible limits for hazardous airborne substances in the working environment in the prevention of occupational disease. Bull. Wld. Hlth Org. 47: 151-159.

HATCH, T.F. (1972 b): Permissible levels of exposure to hazardous agents in industry. J. Occup. Health 14: 134-137.

HATCH, T.F. (1973): Criteria for hazardous exposure limits.
Arch. Environ. Health 27: 231-235.

HEITEFUSS,R.:(1975): Pflanzenschutz.
Thieme, Stuttgart.

HENSCHLER, D. (1973): Veränderungen der Umwelt - Toxikologische Probleme.
Angew. Chem. 85, 1: 317-326.

HENSCHLER, D. (1974): New approaches to a definition of threshold values for "irreversible" toxic effects?
Arch. Toxicol. 32: 63-67.

HENSCHLER, D. (1978): In: Medizinische, biologische und ökologische Grundlagen zur Bewertung schädlicher Luftverunreinigungen. Sachverständigen-Anhörung, Berlin, 20.-24.2.78, Bundesministerium des Innern, Umweltbundesamt.

HENSCHLER, D. (1980): Wichtige Gifte und Vergiftungen.
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, Hg.), Bibliographisches Institut, Mannheim, 3. Auflage, S. 572-642.

HERMAN, R.S. (1974): Induction of liver growth by xenobiotic compounds and other stimuli. Crit. Rev. Toxicol. 3, 1: 97-158.

HODGE, H.C., BOYCE, A.M., DEICHMANN, W.B., KRAYBILL, H.F. (1967): Toxicology and no-effect levels of aldrin and dieldrin.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 10: 613-675.

HUSEMANN, F., WOLFF, O1 (1974): Das Bild des Menschen als Grundlage der Heilkunst.
Freies Geistleben, Stuttgart.

HUTCHINSON, G.E. (1964): The influence of the environment.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 51: 930-934.

IAEA (International Atomic Energy Agency) (1975): Origin and fate of chemical residues in food, agriculture and fisheries. Proceedings and report of two research co-ordination meetings organized by the Joint FAO/IAEA division of atomic energy in food and agriculture held in Vienna 5-9 november 1973 and 4-7 june 1974, Vienna.

IPS (Industrieverband Pflanzenschutzmittel) (Hg.): IPS-Kodex, o.J.

IZMEROV, N.F. (1971): Some biological aspects of air pollution.
WHO Chronicle 25: 51-57.

IZMEROV, N.F., SANOTSKI, I.V. (1978): General principles of preventive toxicology.
In: s. CORNFIELD et al. (1978), S. 359-368.

KAGAN, J.S. (1975): Accumulation and adaption processes in the action of chemical agents in the environment.
In: s. SANOCKIJ (1975), S. 56-74.

KARLIN, A. (1967): On the application of a 'plausible model' of allosteric proteins to the receptor for acetylcholine.
J. Theor. Biol. 16: 3o6-

KARZEL, K., LIEDTKE, R. (1977): Allgemeine Pharmakologie.
Fischer, Stuttgart.

KIENLE, G. (1974): Arzneimittelsicherheit und Gesellschaft.
Schattauer, Stuttgart.

KOCH, E.R., VAHRENHOLT, F. (1978): Seveso ist überall. Die tödlichen Risiken der Chemie.
Kiepenhauer & Witsch, Köln.

KOCH, E.R. (1981): Krebswelt.
Kiepenhauer & Witsch, Köln.

KÖLBLE, B. (1978): In: s. HENSCHLER (1978).

KOROLKOVAS, A. (1974): Grundlagen der molekularen Pharmakologie.
Thieme, Stuttgart.

KORTE, F. (Hg.) (1980): Ökologische Chemie.
Thieme, Stuttgart.

KOSHLAND, D.E. (1961): Biological specifitiy in protein small molecule interactions.
Biochem. Pharmacol. 8: 57.

KURZ, H., NEUMANN, H.-G., FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W. (1980): Allgemeine Pharmakologie.
In: HENSCHLER (1980), S. 1-72.

KUSTOV, V.V., TIUNOV, L.A. (1970): [Enzyme system activity as a means of estimating thresholds of the effects of toxins. Russ.].
In: Metody opredelenija toksicinosti i opasnosti himiceskih vescestev, Medicina, Moskau, S. 231-234.

KUTTER, E. (1978): Arzneimittelwirkung.
Thieme, Stuttgart.

LAMPERT, W. (1978): Stabilität, Elastizität und Regeneration aquatischer Ökosysteme.
Biologie in unserer Zeit 8: 33-41.

LANGBEIN, K., MARTIN, H.-P., WEISS, H., WERNER, R. (1981): Gesunde Geschäfte. Praktiken der Pharma-Industrie.
Kiepenheuer & Witsch, Köln.

LeBlANC, A.E. (1974): Drug interactions - Some first principles.
In: Behavioral Toxicology, C. Xintaras, B.L. Johnson, I. de Groot (Hg.), U.S. Department of Health, Education & Welfare, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C, S. 348-357.

LEHMANN, A.J., WOODWARD, G. (1956): Interpretation der Giftigkeit bei Tieren im Hinblick auf die mögliche Giftigkeit beim Menschen.
In: s. EICHHOLTZ (1956), S. 77-83.

LIEDTKE, R.K. (1980): Wörterbuch der klinischen Pharmakologie. Fischer, Stuttgart.

MALMER, N. (1972): Gesellschaftsentwicklung und Belastung von südschwedischen Ökosystemen. In: GESELLSCHAFT FÜR ÖKOLOGIE (1972), S. 109-115.

MANTEL, N., BRYAN, W.R. (1961): "Safety"testing of carcinogenic agents. J. Natl. Cancer Inst. 27: 455-470.

MATURANA, H.R. (1977): Biologie der Kognition. Autorisierte deutsche Fassung von W.K. Köck, P.M. Hejl, G. Roth, Paderborner Arbeitspapiere, FEoLL-Institut für Wissenschafts- und Planungstheorie (IWP).

MAUGH, T.H. (1978): Chemical carcinogens: How dangerous are low doses? Sci. 202: 37-41.

MOESSINGER, P. (1960): Gilt der homöopathische Ähnlichkeitssatz? Med. Welt 36: 1872-1876.

MOESSINGER, P. (1973): Die Behandlung des Ganglions mit Silicea. Allgemeine Homöopathische Zeitung 218: 162-171.

MOLL, W.L.H. (1973): Taschenbuch für Umweltschutz Bd. I: Chemische und technologische Informationen, Steinkopf, Darmstadt 1973.

MÜLLER, H.J. (1976): Wesen und Probleme der Agroökosysteme. Biol. Rdsch. 14: 285-296.

NAS (1975): Principles for evaluating chemicals in the environment. A report of the Committee for the Working Conference on Principles for Evaluating Chemicals in the Environment, the Environmental Studies Board of the National Academy of Sciences and the National Academy of Engineering, and the Committee on Toxicology of the National Research Council, National Academy of Sciences, Washington.

NIEDERMÜLLER, H. (1980): Zeit und Rhythmus in Biologie und Medizin. Naturwiss. Rdsch. 33: 458-465.

NIESSEN, H. (1966): Toxikologische, gesetzgeberische und analytische Fragen des Pflanzenschutzes. Pharmazeutische Zeitung 111: 201-206.

NORDBERG, G., NORSETH, T. (1976): Critical organ concept and indicators of early effects in evaluating and establishing dose-response relationships for toxic metals. In: Effects and dose-response relationships of toxic metals. G.F. Nordberg (Hg.), Elsevier, Amsterdam, S. 131-139.

OSER, B.L. (1971): Food additives: The no-effect level. Arch. Environ. Health 22: 296-298.

PARKE, D.V. (1975): Induction of the drug-metabolizing enzymes.
In: Enzyme induction, D.V. Parke (Hg.), Plenum Press, London, S. 207-272.

PATON, W.D.M. (1961): A theory of drug action based on the rate of drug-receptor combination.
Proc. Roy. Soc. Lond. B 154: 21-69.

PATON, W.D.M., RANG, H.P. (1966): A kinetic approach to the mechanism of drug-action.
Advanc. Drug Res. 3: 57-80.

PFITZER, E.A. (1972): Concepts of environmental toxicology.
In: Metallic contaminants and human health, D.H.K. Lee (Hg.), Academic Press, New York, S. 1-14.

PLOOG, D., GOTTWALD, P. (1974): Verhaltensforschung. Instinkt - Lernen - Hirnfunktion.
Urban, Schwarzenberg, München.

POULSEN, E. (1978): Toxicological aspects of food safety.
In: Toxicological aspects of food safety, B.J. Leonard (Hg.), Springer, Berlin, S. 15-21.

RALL, D.R. (1978): zitiert in MAUGH (1978).

RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN (1974): Umweltgutachten 1974.
Kohlhammer, Mainz.

RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN (1978): Umweltgutachten 1978.
Kohlhammer, Mainz.

RECKZEH, G., DONTENWILL, W. (1969): Versuchstier, Versuchstierhaltung und Tierversuch.
In: Wissenschaftliche Forschungsstelle im Verband der Cigarettenindustrie (Hg.): Zur Methodik der Untersuchung von Rauchkondensaten im Tierversuch, Hamburg, S. 1-56.

RICHARDS, W.G. (1972): Quantum pharmacology.
Butterworth, London.

RICHTER, J. (1972): Ökologie und System: I. Verallgemeinerung physikalischer Systeme.
In: GESELLSCHAFT FÜR ÖKOLOGIE (1972), S. 41-48.

ROLL, R. (1970): Pflanzenschutzmittel.
Verbraucherrundschau 11: 2-7.

SANOCKIJ, I.V. (1975): Investigation of new substances: Permissible limits and threshold of harmful action.
In: Methods used in the USSR for establishing biologically safe levels of toxic substances, WHO, Genf, S. 9-18.

SCHELER, W. (1969): Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie.
Fischer, Jena.

SCHELER, W. (1980): Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie.
Fischer, Jena, 2. Aufl.

SCHWERDTFEGER, F. (1977): Ökologie der Tiere. Bd. 1: Autökologie: Die Beziehungen zwischen Tieren und Umwelt. Parey, Hamburg, 2. Auflage.

STEPHENSON, R.P. (1956): A modification of receptor theory. Brit.J.Pharmacol. Chemother. 11: 379-

STERN, H. (1981): Tierversuche. Rowohlt, Reinbek.

STÖSSEL, J.-P. (1980 a): Chronobiologie I - Medikamente wirken unterschiedlich. Bild der Wissenschaft 17: 76-82.

STÖSSEL, J.-P. (1980 b): Chronobiologie II - Schichtarbeit macht die Menschen krank. Bild der Wissenschaft 17: 122-135.

STOCKINGER, H.E. (1972): Concept of thresholds in standards setting. Arch. Environ. Health 25: 153-157.

TISCHLER, W. (1976): Einführung in die Ökologie. Fischer, Stuttgart.

Transparenz-telegramm (1980/81), Arzneimittel-Informationsdienst (Hg.), Berlin.

TRUHAUT, T. (1978 a): Principles of toxicological evaluation of food additives. In: s. ELIAS (1978), S. 3-22.

TRUHAUT, R. (1978 b): Some remarks on general principles for prevention of toxic hazards. In: s. CORNFIELD et al. (1978), S. 369-380.

ÜBERLA, K. (1972): Nachweis der Unbedenklichkeit (Unschädlichkeit) und der theoretischen Wirksamkeit. Therapiewoche 25: 2046-2052.

UMWELTBUNDESAMT (1980): Was Sie schon immer über Umweltchemikalien wissen wollten. Berlin.

VAN ESCH, G.J. (1966): Die Beurteilung der Toxizität der Schädlingsbekämpfungsmittel. Deutsche Lebensmittel-Rundschau 62: 342-346.

VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE (1975): Umwelt und Chemie von A - Z. Herder, Freiburg, 3. Aufl.

VETTORAZZI, G. (1975 a): The role of the World Health Organization in pesticide research. Toxicology 4: 31-40.

VETTORAZZI, G. (1975 b): The safety evaluation of food additives: The dynamics of toxicological decision.
Lebensm.-Wiss. u. Technol. 8: 195-2o1.

VETTORAZZI, G. (1977): Safety factors and their application in the toxicological evaluation.
In: The evaluation of toxicological data for the protection of public health, W.J. Hunter, J.P.G.M. Smeets (Hg.), Pergamon Press, Oxford, S. 207-223.

VETTORAZZI, G, MILES-VETTORAZZI, P. (1975): Safety evaluation of chemicals in food: Toxicological data profiles for pesticides.
1. Carbamate and organophosphorus insecticides used in agriculture and public health.
World Health Organization, Genève 1975.

WELLHÖRNER, H.-H. (1975): Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.
Springer, Berlin.

WHO: Pesticide Residues Series, Genf.

WHO (1958): Procedure for the testing of intentional food additives to establish their safety for use.
Second Report of the Joint FAO/WHO Expert Commitee of Food Additives. WHO Techn. Rep. Ser., No. 144, Genf.

WHO (1969): Permissible levels of occupational exposure to airborne toxic substances.
Report of Joint ILO/WHO Committee on Occupational Health, WHO Techn. Rep. Ser., No. 415, Genf.

WHO (1974): Health aspects of environmental pollution control: Planing and implementation of national programmes.
Report of a WHO Expert Committee, WHO Techn. Rep. Ser., No. 554, Genf.

WHO (1975): Early detection of health impairment in occupational exposure to health hazards.
Report of a WHO Study Group, WHO Techn. Rep. Ser., No. 571, Genf.

WHO (1976): Health hazards from new environmental pollutants.
Report of a WHO Study Group, WHO Techn. Rep. Ser., Nr. 586, Genf.

WHO (1977): Methods used in establishing permissible levels in occupational exposure to harmful agents.
Report of a WHO Expert Committee with the participation of ILO, WHO Techn. Rep. Ser., No. 601, Genf.

WHO (1978): Principles and methods for evaluating the toxicity of chemicals, Part 1.
Environmental Health Criteria 6, Genf.

ZBINDEN, G. (1973): Progress in toxicology, Vol. 1.
Springer, Berlin.

ZBINDEN, G. (1979): The no-effect level, and old bone of contention in toxicology.
Arch. Toxicol. 43: 3-7.

ZIELHUIS, R.L. (1974): Permissible limits for occupational exposure to toxic agents.
Int. Arch. Arbeitsmed. 33: 1-13.

Teil III : Zusammenfassende Berichte zu den experimentellen Arbeitsvorhaben (AV)

Arbeitsvorhaben 1: NAHRUNGSKETTE UND RÜCKSTANDSANALYTIK

Teilnehmer: Michael F a u s t , Klaus K i t t e l s e n ,
Barbara Z e s c h m a r

Angesichts der ständig zunehmenden Belastung des Menschen durch Umweltchemikalien und der damit verbundenen Gesundheitsgefährdung kommt dem Nachweis solcher Chemikalien, folglich der Rückstandsanalytik, eine immer größere Bedeutung zu. Als eine ihrer wichtigsten Aufgaben ist die Überwachung der Qualität von Nahrungsmitteln anzusehen. Hierbei muß neben der Klärung der Frage nach Verteilung, Anreicherung und Metabolisierung von Xenobiotika geprüft werden, in welcher Weise das Eindringen einer chemischen Verbindung die arteigenen Inhaltsstoffe der z.B. behandelten Pflanze verändert und dadurch möglicherweise die Nahrungsqualität zerstört. Folglich ist der Aussagewert der Ergebnisse aus Rückstandsanalysen, ohne Berücksichtigung von physiologisch-biologischen Gesichtspunkten, wie bereits im Plenumsbericht dargestellt wurde, in Bezug auf die Interpretation der komplexen Wirkung eines Pharmakons und der damit zusammenhängenden biologisch-ökologischen Auswirkungen auf die Umwelt vergleichsweise gering. Dennoch sind sie im Hinblick auf die "Toxische Gesamtsituation" bei der Beantwortung der Frage, in welchen Mengen toxische Substanzen letztlich zum Verzehr gelangen, unerläßlich.

Am Beispiel eines im Futter-Mais-Anbau im Elbe-Weser-Raum häufig eingesetzten Herbizids, des Gesaprims, das den Wirkstoff Atrazin enthält, sollten im praktischen Teil des Arbeitsvorhabens die Probleme, die bei der Analyse von Rückständen auftreten, erarbeitet werden. Da es für die Endbestimmung einer chemischen Verbindung außerordentlich wichtig ist, daß die mitextrahierten Begleitstoffe abgetrennt werden können, ist ein wesentliches Kriterium bei der Entscheidung für ein Extraktionsverfahren die Auswahl einer entsprechend geeigneten chromatographischen Methode.

Begründet durch die relativ einfache Handhabung wurde ein Analyseverfahren ausgewählt, das auf einem dünnschichtchromatographischen Bestimmungsverfahren basiert. Darüberhinaus eignet sich die Dünnschichtchromatographie hervorragend für eine Weiterverarbeitung des nachgewiesenen Wirkstoffes, z.B. für eine quantitative Bestimmung in einem Gaschromatographen.

Im folgenden soll das von uns angewandte Analyseverfahren beschrieben werden, das im wesentlichen aus drei Phasen besteht:

1. Extraktion der Rückstände aus dem Analysenmaterial
2. Abtrennung der Rückstände von mitextrahierten Stoffen
3. Identifizierung und quantitative Bestimmung der Rückstände.

Verfahren zur Analyse von Milch auf Atrazin (nach PURKAYASTHA, 1971)

1. Zu 50 ml einer Milchprobe werden 2 ml Schwefelsäure und 100 ml Acetonitril gegeben und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt.

2. Das ausgefällte Casein wird mittels einer mit Acetonitril vorgewaschenen Kieselgurfritte (0,5 cm Dicke. Ø = 10 cm) und Unterdruck abfiltriert. Die Fritte wird mit 100 ml 35% Acetonitril nachgewaschen.

3. Das Filtrat wird mit n-Hexan (2 X 50 ml) in einem Scheidetrichter extrahiert.

4. Nach der Phasentrennung wird die Hexaphase mit 35% Acetonitril (2 X 50 ml) extrahiert, die Acetonitrilphasen vereinigt und die organischen Phasen verworfen.

5. Die wäßrige Acetonitrilphase wird mit Dichlormethan (2 X 100 ml) extrahiert. Um die Phasentrennung zu beschleunigen, wurde zentrifugiert.

6. Die Dichlormethanphase wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Natriumsulfat wird mit Dichlormethan nachgewaschen, Filtrat und "Waschlösung" vereinigt.

7. Im Rotationsverdampfer wird das Lösungsmittel bei 35°C unter Unterdruck entfernt.

8. Der Rückstand wird in 5 ml Aceton aufgenommen, in ein skaliertes Zentrifugenglas überführt und das Aceton mit Preßluft ausgeblasen.

9. Rückstand wird in 2 ml 1% Aceton in Hexan gelöst.

10. Auftrag auf eine Florisilsäule (20 g, 5% H_2O, Ø = 2,5 cm), die mit 2 cm Natriumsulfat bedeckt ist.

11. Die Säule wird mit 200 ml 1% Aceton in Hexan eluiert. (v = 5 ml/min.) Das Eluat wird verworfen.

12. Die Säule wird mit 300 ml 4% Aceton in Hexan eluiert und das Eluat wie unter Punkt 7 und 8 beschrieben eingeengt.

13. Der Rückstand wird in 50 µl Aceton aufgenommen und auf eine DC-Platte (Aluminium-Oxid) aufgetragen.

14. Nach der Entwicklung des Chromatogramms (Laufmittel: CH_2CL_2) wird mit Silbernitratlösung besprüht, und unter UV-Licht ausgewertet.

In Vorversuchen wurde zunächst die nachweisbare Grenzkonzentration des reinen Wirkstoffs auf DC-Platten ermittelt. Hierbei ergab sich, entgegen den Angaben der Vorschrift, daß auf Platten, die nicht mit Silbernitratlösung besprüht worden waren,eine geringere Substanzmenge (5 µg / spot) nachweisbar waren. Durch den Einsatz von DC-Platten mit einem Fluoreszenzindikator (F_{254}-Merck) konnte die nachweisbare Grenzkonzentration auf 2 µg Atrazin pro spot verbessert werden.

Nicht befriedigend hingegen war die Wiederfindungsrate bei Anwendung des beschriebenen Extraktionsverfahrens. Selbst bei Zugabe von 100 µg, welches einer Ausgangskonzentration von 10 ppm entspricht, konnte kein Atrazin nachgewiesen werden. Die ansatzweise geleistete Optimierung des Extraktionsverfahrens läßt sich in folgenden 3 Punkten zusammenfassen:

1. Hydrolyse des Atrazins durch die Schwefelsäure.
   Die zu Beginn des Extraktionsverfahrens zugefügten 2 ml Schwefelsäure (Punkt 1) bewirken einen derartig starken Abfall des pH-Wertes (von pH 6,7 auf pH 5,o), daß die Vermutung nahe liegt, daß ein großer Teil des Atrazins

hydrolysiert wird. (Für spektralphotometrische Bestimmungsmethoden wird Schwefelsäure zur Hydrolyse von Atrazin verwendet.) Alternativ erfolgte die Abtrennung der festen Bestandteile der Milch im weiteren Verlauf der Untersuchungen durch Zentrifugation (2 X 10 min. bei 5000 U/min.).

2. Quellen für Verunreinigungen

a) Lösungsmittelverunreinigungen

Um zu überprüfen, inwieweit Rückstände aus den Lösungsmitteln durch Überlagerung eine Identifizierung der Atrazin-Banden auf den DC-Platten erschweren könnte, wurden alle verwendeten Lösungsmittel in den für eine Extraktion entsprechenden Mengen im Rotationsverdampfer eingeengt, in Aceton aufgenommen und chromatographiert. Da die R_F-Werte, der so quantifizierten Lösungsmittelrückstände auch nicht annähernd im Bereich des R_F-Wertes für Atrazin lagen, konnten sie für die weitere Arbeit vernachlässigt werden.

b) Ölige Verunreinigungen der Preßluft.

Da nach dem Ausblasen des Acetons mit Preßluft (Punkt 8) bereits makroskopisch ölige Verunreinigungen festzustellen waren, und diese durch das Auftreten zusätzlicher Verteilungseffekte das Verhalten des Atrazins auf den DC-Platten beeinflussen könnte, mußte das Verfahren in diesem Punkt geändert werden.

Alternativ wurde der in 5 ml Aceton gelöste Rückstand in ein nach unten konisch zulaufendes, mit speziellem Ansatz für den Rotationsverdampfer versehenes Glas überführt und nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 50 µl Aceton gelöst, auf die DC-Platte aufgetragen und chromatographiert.

3. Atrazin wird bereits mit dem 1% Aceton in Hexan eluiert.
Durch Fraktionierung der Eluate (1-50 ml, 50-100 ml, etc.) wurde festgestellt, daß das Atrazin bereits mit den ersten 50 ml des 1% Aceton in Hexan eluiert wurde. Mögliche Ursachen hierfür konnten von den Teilnehmern des Arbeitsvorhabens nicht ermittelt werden.

Abschließend muß festgestellt werden, daß das selbstgesetzte Ziel, exemplarisch Rückstandsanalytik von Atrazin in Milch durchzuführen, nicht verwirklicht werden konnte; vielmehr blieb die Arbeit in methodischen Problemen stecken. Dies lag nicht zuletzt an den unzureichenden Vorkenntnissen der AV-Teilnehmer in analytischer Chemie und speziell chromatographischen Methoden. Deshalb verkannten wir, daß Problemlösungen in der Rückstandsanalytik niemals so einfach sind, wie Publikationen es vortäuschen, und verließen uns darauf, die in der Literatur gefundenen Methoden einfach "nachkochen" zu können. Die Notwendigkeit einer Optimierung des Extraktionsverfahrens erkannten wir zu spät und waren dann mit dem Anspruch ihrer eigenständigen Realisierung innerhalb relativ kurzer Zeit überfordert. Das in Projekt-AV's häufiger auftretende Problem, daß die experimentellen Schwierigkeiten zu sehr an Eigendynamik gewinnen und zeitweise dazuführen, daß man den Blick auf das Ganze des AV-Thema's verliert und dessen theoretische Erarbeitung zu kurz kommen läßt, bekamen auch wir nicht in den Griff.

Nichts destoweniger sind die Erfahrungen, die wir bei der selbständigen Planung und Durchführung der AV-Arbeit hinsichtlich Thematisierung, Eingrenzung

und Bearbeitungsorganisation eines wissenschaftlichen Problems, Labortechnik sowie kritischer Literaturauswertung gemacht haben,von großem Wert für uns und bilden nach unserer Einschätzung so erst die Voraussetzung um vergleichbare Problemstellungen in zukünftigen Arbeiten zielgerichtet und erfolgreich durchführen zu können. Das die AV-Arbeit angesichts des persönlichen Lernerfolgs von allen Teilnehmern somit insgesamt als außerordentlich positiv empfunden wird, wenngleich auch das gesteckte inhaltliche Ziel nicht erreicht wurde, liegt nicht zuletzt an der guten Zusammenarbeit innerhalb der Gruppe. Im übrigen wurde das Fehlen eines "vorweisbaren" Ergebnisses der AV-Arbeit bei weitem kompensiert durch den enormen Erkenntnisfortschritt, den wir aus der Plenumsarbeit gezogen haben; auf die Mitarbeit an dessen Darlegung in diesem Projektbericht haben wir uns deshalb konzentriert.

Zit. Literatur:

PURKAYASTHA, R. (1971): Simultaneous detection of the residues of atrazine and linuron in water, soil, plant, and animal samples by thin-layer chromatography.
Int. J. Environ. Anal. Chem. 1 (2): 147-158.

Arbeitsvorhaben 2 : SCHWELLENWERT-ERMITTLUNG

Teilnehmer: Ingo D a m m, Matthias K l i n g e r, Bernd L i t t k e m a n n, Thorsten T h i e l e r t

Ziel des Arbeitsvorhabens 'Schwellenwert-Ermittlung' war es, den NEL von Ametryn, einem spezifischen Photosynthese-Inhibitors, im empfindlichsten Zellstadium synchronisierter Kulturen von *Chlorella fusca* 211-15 in Bezug auf die O_2-Produktion mit der O_2-Elektrode bei verschiedenen Lichtintensitäten und Temperaturen zu bestimmen. Es sollte damit die Abhängigkeit des NEL von Umweltbedingungen untersucht werden und in Frage gestellt werden, ob es zulässig ist, von dem NEL zu sprechen, der bei der Festlegung von Höchstmengen eine zentrale Rolle spielt (Kap. 2.1.).

Die Synchronisation der nur als Dauerlicht-Kultur vorliegenden Grünalge, die zur Ermittlung des empfindlichsten Zellstadiums notwendig war, gelang aus technischen Gründen nicht. Trotzdem konnte mit homogenem Versuchsmaterial gearbeitet werden, da nach Lichtbeginn Autosporen mit nur sehr geringen Größenabweichungen vorlagen. Im Laufe der Lichtzeit nahm dieSynchronisationsschärfe stark ab.

Bei der Messung der O_2-Produktion unter Herbizideinfluß ergaben sich mehrere Probleme, welche die Bestimmung eines NEL unmöglich machten. So konnte erst ab der zweiten Minute nach Belichtungsbeginn in der O_2-Elektrode die O_2-Produktion bestimmt werden, da erst dann eine konstante O_2-Produktion gewährleistet war. Bei 10^{-6}M Ametryn zeigte sich aber, daß die Wirkung des Herbizids zeitabhängig ist, weil offensichtlich Aufnahme- und Akkumulationsprozesse eine Rolle spielen. Gleichzeitig trat bei geringeren Ametrynkonzentrationen, aber auch bei den Kontrollen ohne Herbizid, ein leichter Abfall der O_2-Produktion über die Meßzeit auf. Somit ist die Höhe eines ermittelten NEL von den Meßzeitpunkten und damit von der Methode zur O_2-Bestimmung abhängig. Außerdem ist es außerordentlich schwierig, physiologische Prozesse von Ametrynwirkung bei verlängerter Meßdauer in der O_2-Elektrode zu unterscheiden.

Es zeigte sich weiterhin, daß die Schwankungen der O_2-Produktion an verschiedenen Meßtagen die Herbizidwirkung bei geringen Konzentrationen ohne weiteres überdecken konnten. Nur eine Vielzahl von Versuchen zur statistischen Absicherung der Ergebnisse hätte hier weiter geholfen. Erschwerend kam hinzu, daß die Fähigkeit der Autosporen zur O_2-Produktion über den Meßtag relativ rasch abnahm, so daß nur wenige Messungen pro Meßtag möglich waren.

Aus den genannten Gründen war es uns nicht möglich, den NEL von Ametryn bei nur einer bestimmten Kombination von Lichtintensität und Temperatur zu bestimmen. Die Untersuchung der Abhängigkeit des NEL von Umweltparametern mußte zwangsläufig entfallen.

Arbeitsvorhaben 3: EINFLUSS DES HERBIZIDS ARETIT^{R} AUF DIE KNÖLLCHEN-AKTIVITÄT VON ROTKLEE

Teilnehmer: Sabine A n k e r , Jo F l ü g g e r , Margitta P a p r o t k a

Das Thema bezieht sich auf das ursprüngliche Projektanliegen (Wirkungsweise von Herbiziden) und versucht, zum Einfluß des Herbizids Aretit auf die Knöllchenaktivität von Rotklee am Beispiel der Nitrogenase-Aktivität experimentelle Hinweise zu gewinnen.

Das Ergebnis der Arbeit ist in einem Bericht⁂ niedergelegt. Es befaßt sich a) mit der Bodendüngung in der biologischen und konventionellen Landwirtschaft am Beispiel des Stickstoffs, b) mit der Gründüngung als Maßnahme der Bodenverbesserung, c) mit der biologischen Fixierung des Stickstoffs und d) mit der Untersuchung des Einflusses von Aretit auf Rotklee (Prinzip des Versuchs, Anzucht der Rotkleepflanzen, Acetylen-Reduktion und Analytik, Ergebnisse).

Im Mittelpunkt steht die experimentell bearbeitete Fragestellung, ob das Handelsherbizid ARETIT^{R}-flüssig (50%iges Emulsionskonzentrat des Wirkstoffs Dinosebacetat [3.5-Dinitro-6-butylphenol-acetat] der Fa. Hoechst AG), das als "selektives Kontakt-Herbizid" im Nachauflauf-Verfahren und in Aufwandmengen von 4-6 l/ha bei Getreide, Erbsen, Sommerwicken, Mais, Ackerbohnen und Kartoffeln zur Bekämpfung einjähriger, breitblättriger Unkräuter, insbesondere Vogelmiere und Klettenlabkraut eingesetzt wird, auf die N_2-Fixierungsleistung von Rotklee Einfluß nimmt.

Als Testsystem diente die gaschromatographische Bestimmung der Reduktion von Acetylen zu Acetylen von ganzen Wurzelsprossen von Trifolium pratense-Pflanzen, die mit Rhizobium trifolii beimpft und etwa 1oo Tage in autoclaviertem Vermiculit und Pflanzenperlite mit stickstoff-freier Nährlösung angezogen wurden (Phytotron: 16 h Tag, 19/14°C; Kontrollen, 1/5, 1, 5-fache Aretit flüssig-Menge.

Obwohl die Meßergebnisse sehr streuten, konnten folgende Unterschiede der Nitrogenase-Aktivität statistisch signifikant gegenüber den Kontrollen (1oo%) festgestellt werden:

Normale Aufwandmenge Aretit flüssig:	12,5%
Fünffache " " " "	3,4%
1/5 der normalen " " "	84 %.

Aretit ist unter den von uns eingesetzten Versuchsbedingungen ein starker Inhibitor der N_2-Fixierung von Rotklee.

⁂ Anker et al.: Einfluß des Herbizids Aretit^{R} auf die Knöllchen-Aktivität von Rotklee. Bericht zum Arbeitsvorhaben im Projekt Herbizide SS 1979-198o, Manuskript 44 S.

Erläuterungen

In dieser Reihe werden in unregelmäßiger Folge wissenschaftliche Arbeitsergebnisse in möglichst allgemeinverständlicher Darstellung vervielfältigt, die in den Projekten der Universität Bremen entstanden sind:

Wissenschaftliche Einheit	Kernstrahlungsmeßtechnik	Teil A
	Weserwasser	Teil B
	Kernenergie/Energie	Teil C

(Die fortlaufende Numerierung erfolgt für jede der Unterreihen A, B und C separat)

Gelegentlich werden auch Gerichtsurteile, Übersetzungen und Manuskripte von Autoren, die nicht der Universität Bremen angehören, gedruckt, wenn sie in einem inhaltlichen Zusammenhang mit den Projekten der Universität stehen, weitgehend unbekannt sind und wenn ihre Publikation im Interesse der zur Zeit stattfindenden allgemeinen öffentlichen Diskussion als sinnvoll angesehen wird.

Kritische Äußerungen der Leser zu den Texten sind der Redaktion erwünscht.

Einige Autoren sind bereit, den Lesern dieser Hefte im Bedarfsfall zu gestatten, ihre Texte ohne Honorarforderungen zu reproduzieren. Dies wird jeweils im Impressum vermerkt werden.

Interessenten, die einen ständigen Bezug der Publikationen wünschen, werden gebeten, ihre Anschrift der Vertriebsstelle anzugeben. Es können auch Einzelexemplare bezogen werden.