Kongreßbericht

20th Congress of the European Society of Toxicology, Berlin 25. – 28. Juni 1978

Der Kongreß hatte drei Schwerpunktthemen, die in Symposien behandelt wurden:

Organotropie als toxisches Phänomen

Induktion adaptiver und maligner Wachstumsvorgänge in der Leber durch Pharmaka und Umweltstoffe

Der Einfluß des neuroendokrinen Systems auf die Toxizität von Hormonen und anderen Substanzen

In allen Symposien stand die Frage nach den Mechanismen der induzierten und spontanen Karzinogenese im Vordergrund aller Schwerpunktthemen. Die Möglichkeit von Steroidhormonen und anderen Stoffen, die Tumorentwicklung zu fördern oder zu hemmen, der Mechanismus dieser Effekte einschließlich hormonaler und neuroendokriner Regulation, die Frage nach der Übertragbarkeit tierexperimenteller Ergebnisse auf menschliches Tumorwachstum – alle diese Themen wurden in Referaten abgehandelt, denen ausgedehnte experimentelle Ergebnisse zugrunde lagen.

1. Sind Sexualhormone karzinogen?

Forsberg (Bergen, Norwegen) berichtete über die Problematik der Bedeutung der Östrogene für die Tumorentstehung, sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen. Das Interesse war durch zwei Beobachtungen ausgelöst worden: die Entwicklung von Adenokarzinomen des Uterus bei Mädchen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit dem synthetischen Oestrogen Diethylstilbestrol behandelt worden waren und der nur vermutete Zusammenhang zwischen Östrogen-therapie in der Postmenopause und steigender Häufigkeit von Uteruskarzinomen. Die Frage, ob Diethylstilbestrol (DES) ein Karzinogen ist, wird von dem Referenten auf Grund eigener Versuche bejaht. Im Tierversuch verhält es sich wie ein klassisches Karzinogen im Gegensatz zu Östradiol, Äthynylöstradiol und Transstilben. Die Tumormanifestation betrifft aber beim Menschen gewöhnlich die Wirkungsorgane der Östrogene, nämlich Vagina, Uterus und Brustdrüse (Metzler). Der Referent berichtete, daß in diesen Erfolgsorganen reaktive, tumorfördernde Metabolite des DES gebildet werden.

Wesentlich komplexer stellte sich die Frage nach dem Einfluß von Östrogenen auf Wachstum und Entwicklung von Neoplasmen. Meites (Michigan) zitierte klinische Beobachtungen, die die differente Wirkung der Östrogene bei der Frau demonstrierten. Die Ovariectomie setzt das Risiko der Entstehung von Brustkrebs herab und führt bei Frauen mit Brusttumoren zur Remission. Andererseits sind die Berichte über die Wirkung einer Östrogen-Langzeittherapie bei Frauen mit Brustkrebs kontrovers, doch konnte in der Mehrzahl der Fälle eine Hemmung des Tumorwachstums erzielt werden. Weitere Daten zur Frage der toxischen Wirkung oder nicht, die Östrogene und andere Steroide auf weibliche Organe ausüben, trug Drill (Chicago) vor. Östrogene haben keinen allgemein gültigen Effekt auf das Tumorwachstum im Tierversuch. Sie steigern die Häufigkeit des Auftretens von Uteruskarzinomen beim Kaninchen und der Maus, nicht aber bei anderen Tieren. Bei schon vorhandenen Tumoren wird das Wachstum durch Östrogene eher gehemmt. Dagegen ist die Östrogenbehandlung bei Frauen in der Menopause und Postmenopause mit einem erhöhten Risiko der Entstehung von Uterustumoren verbunden.

Progesteron und Progestine dagegen wirken antagonistisch. Progestine allein hemmen das Tumorwachstum oder führen sogar zu einer Regression des Tumors. Zwischen Tumorentstehung und Gebrauch kombinierter oraler Antikonzeptiva ließ sich kein Zusammenhang herstellen, so daß die Entstehung von Uterus-Karzinomen durch kombinierte Antikonzeptiva unwahrscheinlich ist. (Drill).

Die Stimulierung des Tumorwachstums im Tierversuch ist abhängig vom Vorhandensein von Hypophysenvorderlappenhormonen, besonders von Prolaktin. Das Zusammenwirken von Prolaktin und Östrogenen ist erforderlich, um im Tierversuch spontan oder karzinogen-induziert Brusttumoren zu erzeugen. Andererseits hemmen hohe Prolaktindosen die Karzinogenese und den Effekt von Karzinogenen im Tierversuch, während bei Frauen über dem Einfluß des Prolaktin bisher wenig bekannt ist (Meites).

Schuppler und Günzel (Forschungslaboratorien der Scheringwerke Berlin) berichteten über Langzeitstudien, in denen sie die karzinogene Wirkung verschiede-

ner Progestogene und Östrogene an der Leber von Mäusen und Ratten testeten. Hepatozelluläre Karzinome und Adenome traten bei behandelten und Kontrolltieren in gleicher Häufigkeit auf, obgleich Dosen verabreicht wurden, die diejenigen der Kontrazeptiva um das 200–400fache überschritten. Einige Steroide führten allerdings zu einer gehäuften Entstehung von Adenomen: Norethisteron, Norethynodrel, sowie Norethisteron in Kombination mit Mestranol und Megestrolacetat plus Äthinylöstradiol. Für die karzinogen wirkenden Steroide werden folgende Wirkungsmechanismen diskutiert:

- Stimulierung des Wachstums präneoplastischer Läsionen
- Vermehrter Anfall von exogenen und endogenen Karzinogenen durch Metabolisierung von Präkarzinogenen infolge Induktion von Monooxygenasen
- Sensibilisierung proliferierender Leberzellen gegen andere Karzinogene oder größere Häufigkeit von Spontanmutationen.

2. Molekulare Mechanismen der induzierten Karzinogenese

Zahlreiche Referate berichten über morphologische und biochemische Befunde, insbesondere ultrastrukturelle Veränderungen und Stoffwechselabläufe im Rahmen der Karzinogenese.

Zahlreiche Beobachtungen sprechen für eine Rolle des Hypothalamus-Hypophysen-Systems im Verlauf der Karzinogenese. Bei der Induktion von Nierentumoren bei Hamstern durch Östrogene wurde in der Hypophyse eine Vermehrung Prolaktin-sezierender Zellen mit Abnahme der Somatotropin-sezierenden Zellen gefunden (Hamilton et al., Leeds, Großbritannien). Im Serum kam es zu einem Anstieg des melanotropen Hormons. Bei Ratten geht das Auftreten von Spontanumoren parallel mit einem Anstieg der Katecholamine und Abfall des Serotonin im Hypothalamus (Meites).

Unter der Wirkung „xenobiotischer“ Stoffe, zu denen Phenobarbital und verschiedene Steroidhormone gehören, kommt es bei Tieren auch zur Entwicklung von Lebertumoren. Sie stimulieren die Aktivitäten von Leberenzymen, das Leberwachstum und die Multiplikation des endoplasmatischen Retikulums (Schulthe-Hermann, Marburg). Die biochemische Untersuchung zeigt einen Anstieg des DNA-Gehalts der Zellen, eine gesteigerte DNA-Synthese und mitotische Aktivität im Leberparenchym. Die Homeostasemechanismen der Kontrolle des Wachstums sind intakt. Der Referent diskutiert die Hypothese, daß die Tumorbildung in der Leber auf der Basis bereits vorhandener karzinogener Gewebsläsionen entsteht, die durch die exzessive Wachstumssteigerung beeinflusst werden.

Bannasch, Hacker und Mayer vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Abteilung Zyto-

pathologie berichteten über die Entdeckung früher biologischer Marker der Leberkarzinogenese. Die morphologische Untersuchung zeigt vakuolisierte basophile und acidophile Zellen, sowie Zellen mit breiten Glykogenzonen und Reduktion des granulären endoplasmatischen Retikulums; die biochemische Testung ergibt exzessive Glykogenspeicherung, der im Frühstadium eine Steigerung der Aktivität der Leberphosphorylase parallel geht. Präneoplastische Gallengangszellen speichern im Überschuß saure und neutrale Mukopolysaccharide, die im weiteren Verlauf der Karzinogenese wieder abgebaut werden. Die Verfasser betrachten die hepatische Glykogenose und die cholangiozelluläre Mukopolysaccharidose als wichtige Marker zur Erkennung präneoplastischer Zellen.

Die sich auf zellulärer Basis abspielenden Phänomene der Karzinogenese lassen sich am besten beobachten mit Hilfe von Pharmaka, die zu einer Wachstumsstimulierung der Leber mit Möglichkeit der malignen Transformation führen (Kunz et al., DKFZ Heidelberg). Diese Pharmaka führen zunächst zur Induktion spezifischer Enzyme, dann zum Anstieg weiterer Enzymaktivitäten verbunden mit einer starken Stimulierung des Zellwachstums. Ursache ist eine Enzymneubildung durch beschleunigte Transkription von m-RNA. Die maligne Transformation beginnt mit einer Reaktion des Karzinogens oder seiner Metabolite mit den DNA bestimmter genomischer Regionen, die für die Regulierung der Zellregeneration verantwortlich sind. Diese Bindung an DNA oder einfachsträngige DNA-Bruchstücke gilt allgemein als Maß für das Vorhandensein präneoplastischer Prozesse. Eine weitere Beobachtung ist die Korrelation zwischen Größe und Häufigkeit von ATPsearmen Zellarealen und Fortschreiten des malignen Prozesses.

Zellwachstum und präneoplastische und maligne Transformation sind demnach nicht gekoppelt, noch sind sie durch gleichartige Stoffwechselprozesse vorhanden. Jedoch muß die durch bestimmte Pharmaka induzierte Steigerung des Zellwachstums als wichtige Ursache des malignen Prozesses betrachtet werden.

Sonstige Themen der Symposien

Die weit gestellte, in Einzelvorträge aufgefächerte Thematik der Symposien kann an dieser Stelle nicht erschöpfend dargestellt werden. Teilthemen waren beispielsweise: Neuroendokrine Wirkungen neuropsychotroper Pharmaka – toxische Wirkungen von Steroidhormonen – Wachstumshemmstoffe in der Kontrolle des Leberwachstums – organotrope Mutagenese durch Karzinogene.

Die Referate, die zunächst nur als Kurzfassungen vorliegen, werden als Supplement zu „Archives of Toxicology“ im Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York veröffentlicht.