

# ÜBER EINIGE INHALTSSTOFFE DER WOLFSMILCHGEWÄCHSE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER KREBSVERSTÄRKER

Dipl.-Phys. Dr. rer. nat. Volkhard Brückner

Department Medizinische Physik der Universität Stellenbosch (Tygerberg-Hospital, Parowvallei/Kapstadt), vormals  
Institut für Biophysik und Strahlenbiologie der Universität Hamburg (Universitäts-Krankenhaus Hamburg-Eppendorf)

## INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung .....	2
Kautschuk .....	4
Öle .....	4
Heilende Wirkstoffe .....	6
Reiz- und Giftstoffe .....	9
Krebsverstärker .....	13
Zusammenfassung .....	17
Summary .....	18
Literatur .....	19
Bildteil .....	21

### **Berichtigung**

**betr.: Dinteria Nr. 13 — Juli 1977:**

Leider wurde auf Seite 11 eine Auslassung übersehen; wir bitten, Zeile 7 hinter „Ohrensausen“ zu ergänzen: und Schwindel. Die Reizwirkung des Krantonöles auf Darm“

## EINLEITUNG

Die äußerst formenreiche und weitverbreitete Familie der Wolfsmilchgewächse (Euphorbiaceen) gehört zur Abteilung (zum Stamm) der Samenpflanzen, zur Unterabteilung der Bedecktsamer, zur Klasse der zweikeimblättrigen Pflanzen und zur Ordnung der Tricoccae. Hauptkennungsmerkmal ist jeweils der dreiblättrige und dreifächrige Fruchtknoten. Die in vieler Hinsicht noch unvollständig bekannte Pflanzenfamilie umfaßt annähernd 300 Gattungen mit insgesamt etwa 8 000 Arten. (Insgesamt gibt es rund 360 000 lebende Pflanzenarten, von denen etwa zwei Drittel zu den Samenpflanzen gehören. Zu einer Art zählt man alle Pflanzen – d.h. alle Einzelwesen einschließlich ihrer Vorfahren und Nachkommen –, die untereinander in sehr zahlreichen, insbesondere in allen wesentlichen Merkmalen übereinstimmen. Arten, die eine Reihe gemeinsamer Merkmale aufweisen – wie z.B. im Blüten- und Fruchtbau –, faßt man zu Gattungen, diese wieder nach ähnlichen Gesichtspunkten zu Familien, Familien zu Ordnungen, Ordnungen zu Klassen, Klassen zu Unterabteilungen und Unterabteilungen zu Abteilungen oder Stämmen zusammen. Das gesamte Pflanzenreich wird in sieben Abteilungen eingeteilt.) Die größten Gattungen der Euphorbiaceen sind jene von Wolfsmilch (*Euphorbia*) mit etwa 2 000 Arten und von Kroton mit etwa 700 Arten. Weitere Gattungen sind z.B. Hevea, Rizinus und Maniok. Die Wolfsmilchgewächse sind heute in allen gemäßigten und warmen Gebieten der Erde, vor allem in den Tropen verbreitet. Es handelt sich – je nach geographischer Lage – um krautige oder holzige oder dickfleischig-kaktusähnliche Pflanzen. Auch in Südwest- und Südafrika kommen u.a. die Gattungen *Euphorbia*, Kroton und Rizinus vor. So gehören z.B. die buntfarbige Wolfsmilch (*Euphorbia phylloclada* = *Euphorbia hereroense*) und die DINTERSche Wolfsmilch (*Euphorbia dinteri* = *Euphorbia virosa*) mit zu den eigentümlichsten Pflanzen der Namib. In trockenen Gegenden wie dieser konnten im Laufe der Zeit nur solche Euphorbien überleben, die sich den Gegebenheiten besonders angepaßt haben, bei denen also der Wasserverlust durch Verdunstung auf ein Minimum herabgesetzt ist. Dies geschah einmal durch Verringerung der Blattmenge, oder durch schwache oder fehlende Entwicklung der Blätter bzw. deren Umwandlung zu Dornen. Zum anderen entwickelten diese Pflanzen die Fähigkeit, Wasser in besonderen Wassergeweben zu speichern, wodurch bestimmte Teile besonders dick und fleischig-saftig wurden. Handelt es sich um Dickfleischigkeit der Sproßachse, wie z.B. bei *Euphorbia virosa*, so spricht man von Stammsukkulenz (vgl. Abbildung 1). Aber auch das Kapland ist berühmt wegen seiner zahlreichen sukkulenten Euphorbien. Sukkulente Euphorbien und Kakteen (Familie der Kaktusgewächse, Cactaceen; Ordnung: Centrospermae) sind jedoch nicht nahe miteinander verwandt. Viele Euphorbiaceen und insbesondere die Euphorbien zeichnen sich durch einen eigentümlichen, in schlauchförmigen Milchröhren als Ausscheidungsprodukt gebildeten und gespeicherten, meist weißen Milchsaft (Latex) aus, der nach Anstechen oder sonstiger Beschädigung der Pflanzen ausfließt, und an Luft gerinnt. Nach neueren Erkenntnissen soll der Milchsaft jedoch keinesfalls, wie früher angenommen, einen „Abfallplatz“ des Stoffwechsels darstellen, sondern selbst der Ort lebhafter Stoffwechsellvorgänge sein. Die brennende, ätzende und fast immer entzündungsauslösende Wirkung dieses Milchsaftes auf Häute und Schleimhäute führte zum Namen „Wolfsmilch“.

Die belebte Natur ist erstaunlicherweise durch nur relativ wenige Verbindungsklassen aufgebaut. Zu den wichtigsten gehören:

- i) die Zucker oder Kohlenhydrate (= Verbindungen, die aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff bestehen, mit den beiden letzten Elementen oft im Verhältnis von 2:1 wie bei Wasser, so daß diese Verbindungen größtenteils der allgemeinen Summenformel  $C_m(H_2O)_n$  entsprechen),
- ii) die Fette und fettartigen Stoffe,
- iii) die Isoprenabkömmlinge,

- iv) die Aminosäuren und die aus ihnen aufgebauten Eiweißstoffe (Eiweiße sind u.a. die Enzyme, die für den raschen Ablauf von chemischen Umsetzungen in lebenden Zellen verantwortlich sind),
- v) die Nukleinsäuren (= große Moleküle, die das Erbgut einer jeden Zelle speichern und übertragen),
- vi) die Alkaloide und
- vii) die Naturfarbstoffe, die ihrem Aufbau nach verschiedenen Verbindungsklassen angehören.

Die Terpene sind Isoprenabkömmlinge, deren Kohlenstoffgerüst sich formal in Bruchstücke mit dem Kohlenstoffgerüst des Isoprens (Summenformel  $C_5H_8$ ) zerlegen läßt. Die Terpene können ringförmige oder nichtringförmige Struktur haben, und die Anzahl der an ihrem Aufbau beteiligten Isopreneinheiten bestimmt den Namen der Verbindung: so sind z.B. Mono-, Sesqui-, Di-, Tri- und Polyterpene aus zwei, drei, vier, sechs und mehr als acht Isoprenresten aufgebaut. – Im Milchsaft aller milchsaftführenden Pflanzen – und somit auch der Wolfsmilchgewächse – kommen in Wasser gelöst vor:

- i) Zucker,
- ii) Gerbstoffe (= Verbindungen, welche tierische Haut zu Leder gerben, indem sie die Hauteiweiße durchdringen und sie mittels Brückenbildung vernetzen, so daß sie wasserunlöslich und unquellbar werden; Gerbstoffe führen zu einer Ausfällung der im Speichel gelösten Eiweiße, wodurch dieser seine Gleitfähigkeit verliert, was zu einem zusammenziehenden, stumpfen und trockenen Gefühl im Munde führt),
- iii) Glykoside (= Stickstoff-freie Verbindungen zwischen einem Zucker und einem Nichtzucker, wobei letzterer die für das Glykosid kennzeichnend wirksame Gruppe ist), mitunter
- iv) Alkaloide (= stickstoffhaltige Kohlenstoffverbindungen, die als Pflanzenbasen mit Säuren Salze bilden, und bei Mensch und Tier im allgemeinen auffällige physiologische Wirkungen zeigen),
- v) apfelsaurer Kalk (= das als Kalziummalat bezeichnete Kalziumsalz der Äpfelsäure; es ist ein saures Salz, da nur ein Teil des in der Äpfelsäure vorkommenden Wasserstoffes durch Kalzium ersetzt ist) und
- vi) eiweißspaltende Enzyme; weiter als Tröpfchen in Emulsionen (unter einer Emulsion versteht man die feinste Zerteilung einer Flüssigkeit in einer anderen, worin sie nicht löslich ist; ein bekanntes Beispiel für eine Öl-in-Wasser-Emulsion ist die Kuhmilch, in der die winzigen, etwa 4% ausmachenden Fettkügelchen in Wasser schweben, und ein solches für eine Wasser-in-Öl-Emulsion ist die Butter, in der Wassertröpfchen zu etwa 15% vorkommen):
- vii) ätherische Öle (= flüchtige, meist sehr wohlriechende, öartige Flüssigkeiten, die den Blütenduft verursachen; es handelt sich hauptsächlich um Gemische von Mono- und Sesquiterpenen),
- viii) Wachse (= fettähnliche Stoffe) und
- ix) Gummiharze, d.h. Gemische aus Harzen und Gummi (Harze sind feste, nichtflüchtige Körper; es handelt sich hauptsächlich um Gemische von Di- und Triterpenen; Lösungen von Harzen in ätherischem Öl nennt man Balsame; unter Gummi werden hier hauptsächlich schleimstoffähnliche Kohlenhydrate verstanden); die Polyterpene:
  - x) Kautschuk und
  - xi) Guttapercha; als feste Bestandteile:
  - xii) Stärke (= Vorratskohlenhydrat der Pflanzen), vielfach
  - xiii) Eiweißkörner; hier und da auch
  - xiv) Eiweißkristalle.

Im folgenden soll über einige Inhaltsstoffe der Euphorbiaceen – z.B. aus dem Milchsaft und den Samen – berichtet werden, die seit langem technisch oder medizinisch genutzt werden, oder deren pharmakologisch-toxikologische Auswertung für die Grundlagenforschung von Bedeutung ist.

## K A U T S C H U K

Die Wolfsmilchgewächse verdanken in erster Linie ihren im Milchsaft enthaltenen Kautschuktröpfchen ihre wirtschaftliche Bedeutung. Der Kautschuk, der aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften ein äußerst elastischer und sehr dehnbarer Stoff ist, stellt nämlich den unerläßlichen Rohstoff für die Gummierstellung dar. Das Kautschukmolekül ist ein langes Fadenmolekül, welches aus rund 8 000 – 30 000 aneinandergereihten Isoprenresten besteht, und somit ein Molekulargewicht von größenordnungsmäßig 500 000 – 2 000 000 besitzt. Die Molekülgröße schwankt demnach stark. Grundsätzlich kann aus jeder milchsaftspendenden Pflanze mit wechselnder Wirtschaftlichkeit Kautschuk gewonnen werden. Aus diesem Grunde versuchte man bereits in der Pionierzeit Südwestafrikas aus dem Milchsaft der hier vorkommenden Wolfsmilcharten Kautschuk zu gewinnen, was jedoch nicht gelang. Das Versagen beruhte darauf, daß die Harze nicht entfernt werden konnten, so daß der zunächst entstehende elastische Stoff nach einigen Tagen spröde wurde, und in eine bröckelige Masse zerfiel. Möglicherweise ist aber auch der Kautschukgehalt des Milchsaftes der südwestafrikanischen Euphorbien einfach zu gering. Immerhin wurde in der östlichen Kapprovinz Südafrikas der Milchsaft von *Euphorbia tetragona* und *Euphorbia triangularis* zur Herstellung minderwertigen Gummis verwendet.

Der wichtigste natürliche Kautschuklieferant ist jedoch die am unteren Amazonas und seinen Nebenflüssen wild vorkommende Art *Hevea brasiliensis*. In tropischen Kautschukplantagen wird dieser bis zu 20 Meter hohe Baum durch Anschnitte der Rinde angezapft. Der gesammelte Milchsaft, der eine feinste Verteilung der unlöslichen, nichtkristallinen Kautschuktröpfchen in Wasser darstellt (= Emulsion, bestehend aus im Mittel 33% Kautschuk und 65% Wasser), wird anschließend durch Säurezusatz zum Gerinnen gebracht und so der Rohkautschuk gewonnen. Ein *Hevea-brasiliensis*-Baum, der etwa 150 mal im Jahr angeschnitten wird, kann dabei bis zu 30 Liter Milchsaft und damit 10 Kilogramm Rohkautschuk liefern. Im Vulkanisationsprozeß, der von GOODYEAR bereits 1839 erfunden wurde, werden nun durch Schwefelzusatz die Materialeigenschaften des Kautschuks dahingehend verbessert, daß eine Vernetzung der Fadenmoleküle durch schwefelhaltige Atombrücken erfolgt. Der Schwefel wird nämlich an die Doppelbindungen der Kautschukmoleküle – jeder Isoprenrest besitzt eine Doppelbindung – angelagert, was einmal zur Festigkeit beiträgt, und zum anderen zu Vernetzungen, d.h. Querverbindungen zwischen den verschiedenen Molekülen führt. Der hierdurch entstehende Gummi besitzt je nach Vernetzungsgrad – Zusatz von etwa 4% Schwefel ergibt Weichgummi, von etwa 30% Schwefel Hartgummi – zwar eine geringere Elastizität als der Kautschuk, dafür aber eine größere Härte und somit eine wesentlich höhere Reiß- und Abriebfestigkeit. Außerdem ist er gegen Luft und Chemikalien wesentlich beständiger als der Rohkautschuk. – Es muß allerdings betont werden, daß die Bedeutung des Naturkautschuks und somit jene von *Hevea brasiliensis* aufgrund des künstlich hergestellten Kautschuks stark zurückgegangen ist. Immerhin betrug z.B. 1972 die Jahresweltproduktion an Plantagenkautschuk noch rund 3,1 Millionen Tonnen, wobei die Haupterzeugerländer Malaysia und Indonesien sind.

## Ö L E

Neben den Kautschukpflanzen haben vor allem auch die Ölpflanzen der Euphorbiaceen, vor allem *Ricinus communis*, wirtschaftliche Bedeutung erlangt. Pflanzenöle werden ganz allgemein zu Nahrungs- und Heilzwecken und in der Technik verwendet. Öle sind die bei Zimmertemperatur flüssigen Fette. Fette und somit Öle sind Veresterungsprodukte des dreiwertigen Alkohols

Glycerin ( $C_3H_5(OH)_3$ ) mit verschiedenen ringlosen Karbonsäuren ( $R-COOH$ ), den sog. Fettsäuren (Veresterung = Vorgang, bei dem aus einem Alkohol und einer Säure durch Wasserabspaltung eine neue Verbindung entsteht; Alkohole = Kohlenwasserstoffe, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch die OH-Gruppe ersetzt sind). Im allgemeinen sind dabei alle drei Hydroxylgruppen (OH) des Glycerins verestert, weshalb man auch von Triglyzeriden spricht. Sind in einem Triglyzerid alle drei Fettsäurereste völlig gleich, so spricht man von einem einfachen Triglyzerid, sind sie verschieden, von einem Mischglyzerid. Die Mannigfaltigkeit der fetten Öle wird nun hauptsächlich durch die große Zahl von Mischglyzeriden verursacht, wobei sich die Fettsäuren im wesentlichen nach statistischen Gesetzen auf die Hydroxylgruppen des Glycerins verteilen. Zum ganz überwiegenden Teil handelt es sich bei den pflanzlichen fetten Ölen um Rein- und Mischglyzeride von drei Fettsäuren, nämlich der Ölsäure ( $C_{17}H_{33}-COOH$ ), der Linolsäure ( $C_{17}H_{31}-COOH$ ) und der Palmitinsäure ( $C_{15}H_{31}-COOH$ ), wobei das Rizinusöl und das *Aleurites-fordii*-Öl allerdings Ausnahmen darstellen. Obwohl grundsätzlich alle Pflanzenteile einschließlich Stamm, Blatt, Wurzel und Blüte fette Öle enthalten können, werden diese Vorratsstoffe in höheren Gehalten nur in Früchten und Samen gespeichert. Im Gegensatz zu den meisten Pflanzenölen, die in erster Linie als Nahrungsmittel dienen, stehen die hier etwas näher beschriebenen, aus Wolfsmilchgewächsen gewonnenen Öle.

*Ricinus communis* ist eine äußerst wandelbare Pflanze, die wahrscheinlich aus dem tropischen Afrika stammt und seit den ältesten Zeiten sorgsam gepflegt wird. In gemäßigten Gegenden mit Winterfrösten ist sie einjährig (d.h. regelmäßig wiederkehrendes Absterben der Pflanze bei gleichzeitigem Überleben der widerstandsfähigen Samen), im subtropischen Klima wächst sie baum- oder strauchartig und erreicht gelegentlich Höhen bis zu 12 Meter. Gewichtsmäßig entfällt die Hauptmasse des Samens auf das mächtige Nährgewebe (Endosperm), das einen kleinen Keimling (Keimpflänzchen oder Embryo) umschließt. Etwa zwei Drittel des Nährgewebes besteht aus fettem Öl, dem Rizinusöl, der Rest aus Stärke und Eiweiß. Die Hauptfettsäure der das Rizinusöl bildenden Glyzeride bzw. Triglyzeride ist ein Abkömmling der Ölsäure, die Rizinolsäure ( $C_{17}H_{33}O-COOH$ ), welche 80 - 90 % der Fettsäurereste ausmacht. Für pharmazeutische Zwecke ist ausschließlich das kalt ausgepresste Öl zugelassen. Wird nämlich bei höheren Temperaturen ausgepresst, so gelangen nennenswerte Mengen des Giftstoffes Rizin mit in das Öl (s. Abschnitt über Reiz- und Giftstoffe). — Bereits im Altertum wurde Rizinusöl als Brennöl benutzt. Auch heute findet dieses nichttrocknende Öl hauptsächlich in der Technik Verwendung, obwohl es gleichzeitig ein hervorragendes Abfuhrmittel ist. In der Technik wird es z.B. als Schmiermittel für Flugzeugmotoren, zur Füllung von hydraulischen Pressen usw. benutzt. Die Eigenschaften, die dazu führten, sind u.a. seine im Gegensatz zu anderen fetten Ölen stehende Unlöslichkeit in Benzin (= Gemisch höherer Kohlenwasserstoffe, hauptsächlich von  $C_6H_{14}$ ,  $C_7H_{16}$  und  $C_8H_{18}$ ; es dient u.a. als Lösungsmittel für Fette, Öle und Harze), seine Löslichkeit in Alkohol (Äthylalkohol =  $C_2H_5-OH$ ) und das Noch-flüssig-sein bei tiefen Temperaturen (der Erstarrungspunkt liegt bei  $-10$  bis  $-18$  °C). Die hohe Zähflüssigkeit in Verbindung mit der guten Alkohollöslichkeit macht das Rizinusöl zu einem geeigneten und erwünschten Zusatz für zahlreiche Schönheitsmittel (es sei daran erinnert, daß z.B. Hautcremes und -lotionen Öl-in-Wasser-Emulsionen und Salben entweder reine Fette oder Wasser-in-Öl-Emulsionen — jeweils mit bestimmten, zugesetzten Wirkstoffen — sind). Die Jahresweltproduktion von Rizinussamen betrug z.B. 1972 rund 810 000 Tonnen, wobei die Haupteerzeugerländer Brasilien, Indien und China sind.

Auch die aus den Samen von *Aleurites fordii* und *Jatropha curcas* gewonnenen fetten Öle werden in erster Linie technisch verwendet. Das erstere, auch Holz- oder Tungöl genannt, ist ein stark trocknendes Öl, dessen Fettsäurereste der Glyzeride bzw. Triglyzeride zu 80% aus solchen der Alpha-Eläostearinsäure ( $C_{17}H_{33}-COOH$ ) bestehen. Die trocknende Eigenschaft beruht darauf, daß die Alpha-Eläostearinsäure-Reste mehrfach (3fach) ungesättigt sind, d.h. jeweils 3 Doppelbindungen besitzen, so daß sich dieses Öl von selbst und ziemlich rasch mit dem Luft-

sauerstoff verbindet, dadurch fest wird und somit trocknet. Dünn aufgetragen erzeugt es dementsprechend eine feste Schutzschicht (Firnis) und wird somit hauptsächlich zur Herstellung von Anstrichfarben und Lacken und als Isoliermaterial herangezogen. Ferner soll es aber auch als Lampenöl und zur Seifenherstellung benutzt worden sein. (Seifen sind Natrium- und Kaliumsalze der Fettsäuren, wobei die Natriumsalze die festen Kernseifen und die Kaliumsalze die weichen Schmierseifen sind. Die Seifen werden hergestellt, indem Fette mit Natron- oder Kalilauge (NaOH bzw. KOH) gekocht werden. Unter Wasseraufnahme werden die Fette dadurch zunächst wieder in Glycerin und Fettsäure gespalten, und die frei gewordene Fettsäure verbindet sich dann mit der Lauge (Base) zur Seife:  $R-COO^-H^+$  (Fettsäure) und  $Na^+OH^-$  (Natronlauge) ergibt  $R-COO^-Na^+$  (Seife) und  $H^+OH^-$  (Wasser).) Da *Aleurites-fordii*-Öl nicht nur abführend, sondern auch brechreizerzeugend wirkt, kommt es für Nahrungszwecke nicht in Betracht. Die Jahresweltproduktion von Tungöl verschiedener *Aleurites*-Arten betrug z.B. 1972 rund 114 000 Tonnen, wobei China das Haupterzeugerland ist. Aus dem *Jatropha-curcas*-Öl, welches ebenfalls als sehr wirksames Abführmittel fungiert, werden Seifen und Kerzen hergestellt; des weiteren wird es als Lampenöl und als Schmiermittel benutzt. (Wenn man die Fette bzw. Öle statt mit einer Lauge mit einer Säure unter Wasseraufnahme spaltet, dann fallen die unlöslichen, freien Fettsäuren aus. Diese werden von Glycerin und Wasser durch Auspressen befreit und dann zu Kerzen verarbeitet, die somit fast nur aus reinen Fettsäuren bestehen.)

*Croton tiglium* ist ein kleiner, immergrüner Baum des tropischen Asiens. Die Samen dieser Pflanze enthalten 50 - 60% fettes Öl, welches in üblicher Weise durch Auspressen oder Auszug gewonnen wird. Die Triglyzeride dieses Öles bestehen keineswegs aus auffallenden Fettsäureresten, sie enthalten solche der Öl-, Linol- und Myristinsäure ( $C_{13}H_{27}-COOH$ ), nach anderer Darstellung jedoch vor allem auch solche der Tiglinsäure ( $C_4H_7-COOH$ ). Die auffallend starke Wirkung des Krotonöles – es ist u.a. das am heftigsten wirkende aller Abführmittel und eines der stärksten Hautreizmittel – hat mit dem eigentlichen Öl, d.h. mit den Glyceriden bzw. Triglyzeriden, nichts zu tun, sondern ist an bestimmte Begleitstoffe geknüpft. Krotonöl soll zur Seifenherstellung benutzt worden sein. Weitere Angaben über eine technische Verwendung dieses Öles sind in der angegebenen Literatur nicht zu finden. Vom Krotonöl wird in den nächsten Abschnitten noch mehrmals die Rede sein.

## HEILENDE WIRKSTOFFE

Die Heilkraft vieler Pflanzen ist der Menschheit schon von frühesten Altertum an bekannt, wobei ihr Gebrauch auf Erfahrung beruhte. Auch heute noch spielt die auf Pflanzenmitteln beruhende Volksmedizin eine große Rolle.

Es wurde bereits erwähnt, daß die aus den Samen von *Aleurites fordii*, *Croton tiglium*, *Jatropha curcas* und *Ricinus communis* gewonnenen fetten Öle stark abführend wirken. Mit am besten untersucht worden ist in dieser Hinsicht das Rizinusöl, zumal dessen Abführwirkung seit dem 18. Jahrhundert ausgenutzt wird: Nach Einnahme von 15 - 30 Gramm Öl tritt die Wirkung innerhalb von zwei bis vier Stunden ein, also sehr rasch im Vergleich zu den meisten anderen Abführmitteln. Es entfaltet seine Wirkung nicht erst in den unteren Darmabschnitten, sondern bereits im Dünndarm. Das Öl selbst, d.h. die unversehrten Glyceride, ist unwirksam; die Wirkstoffe bilden sich erst im Dünndarm, wodurch es auch verständlich wird, daß der Durchgang des Mittels durch den Magen ohne Reizerscheinungen ertragen wird. Der eigentliche Wirkstoff, der sich bildet, ist die freie, örtlich reizende Rizinolsäure, welche aus den Glyceriden durch die verseifende Wirkung der Dünndarm-Lipasen freigesetzt wird (Verseifung =

umgekehrter Vorgang der Veresterung; Lipasen = Esterbindung-spaltende Enzyme). Durch die Reizwirkung der Rizinolsäure auf die Dünndarmwände wird eine verstärkte Darmbewegung ausgelöst, welche die Abführwirkung verursacht.

Aber auch andere Euphorbiazeen werden in der Volksmedizin verwendet, wobei entweder die ganzen Pflanzen, Teile oder bestimmte Stoffe aus ihnen unter den verschiedensten Zubereitungsformen auf verschiedene Art und Weise verabreicht werden. Hier soll jedoch nur ein kleiner Ausschnitt der wichtigsten bzw. häufigsten Anwendungen und vor allem solcher, die für die vorliegende Arbeit – die sich u.a. nicht nur mit der Geschwulstentstehung sondern auch mit der Geschwulstheilung befaßt – von Interesse sind, erwähnt werden. Insbesondere soll auch das südliche Afrika berücksichtigt werden. Hier werden von den verschiedensten Völkern Euphorbiazeen bzw. deren Bestandteile z.B. als Abführ-, Blutstillungs-, Brech-, Entzündungshemmungs-, Fieber-, Malaria- und Wurmmittel, ferner als Mittel gegen Atmungsbehinderung (Asthma), Bauchschmerzen, Blasen- und Magenbeschwerden, Blutarmut, Brustkastenbeschwerden wie z.B. Rippenfellentzündung, Durchfall, Furunkel, Gebärmutterleiden, Geschlechtskrankheiten wie harten Schanker und Tripper, bestimmte Hautkrankheiten, Kopf- und Zahnschmerzen, Magen-Darm-Blutungen, bestimmte Nervenschmerzen, Schlangenbisse, Schleimhautentzündung der Atmungsorgane (Katarrh), Wassersucht (= krankhafte Wasseransammlung in Geweben) und Zucker und als Mittel zur schnelleren Heilung von Knochenbrüchen und Verstauchungen benutzt.

Von den Euphorbia-Arten kommt hauptsächlich der kennzeichnende Milchsaft zur Anwendung. Die Zulus benutzen z.B. denjenigen von *Euphorbia ingens* als Abführmittel, wobei jedoch stets nur sehr geringe Mengen eingenommen werden. Auch der Milchsaft von *Euphorbia hypericifolia*, *Euphorbia procumbens*, *Euphorbia pugniformis* und *Euphorbia truncata* soll diesem Zwecke dienen. Als Abführmittel in Mitteleuropa wurden früher der eingedickte Milchsaft von *Euphorbia cyparissias*, aber auch die ölhaltigen Samen von *Euphorbia helioscopia* und *Euphorbia lathyris* benutzt. – Insbesondere wird der Milchsaft jedoch zur Bekämpfung von gutartigen (Warzen) und bösartigen Geschwülsten (hauptsächlich Hautkrebs) und gegen eine Reihe weiterer Hautkrankheiten eingesetzt, wobei er jeweils örtlich verabreicht wird. In dieser Hinsicht wird z.B. von den Xhosas der Milchsaft von *Euphorbia bupleurifolia* und *Euphorbia pugniformis*, in Osttransvaal jener von *Euphorbia clavarioides* und in der östlichen Kapprovinz jener von *Euphorbia gorgonis* benutzt. Zu ähnlichen Zwecken wird in Süd- und Ostafrika auch der Milchsaft von *Euphorbia candelabrum*, *Euphorbia helioscopia*, *Euphorbia heterophylla*, *Euphorbia hypericifolia* und *Euphorbia procumbens* herangezogen. Ferner dienen bestimmte Pflanzenbestandteile von *Euphorbia ingens* den Sothos und wahrscheinlich solche von *Euphorbia grandidens* den Zulus als Krebsheilmittel. Ähnliches über Euphorbien, d.h. Anwendung der Milchsäfte gegen Warzen und Hautkrebs, wird z.B. auch aus der Volksmedizin Brasiliens (*Euphorbia heterodoxa*, *Euphorbia phyllanthus*), Indiens (u.a. *Euphorbia hirta*, *Euphorbia nereifolia*, *Euphorbia tirucalli*), Mitteleuropas (*Euphorbia cyparissias*, *Euphorbia esula*, *Euphorbia palustris*, *Euphorbia peplus*), der Sowjetunion (u.a. *Euphorbia exigua*, *Euphorbia procera*) und Südeuropas (*Euphorbia chamaesyce*, *Euphorbia canescens*) berichtet. Aber auch der scharfe Milchsaft des Wolfsmilchgewächses *Excoecaria biglandulosa* wurde oder wird in Mittel- und Südamerika gegen Warzen eingesetzt. Gleiches gilt auch für den *Jatropha-gladulifera*-Milchsaft in Südostasien. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei eher um ein Wegätzen der Warzen und Hautkrebs (beruhend auf im Milchsaft befindlichen Harzen oder harzähnlichen Stoffen), als um einen durch echte Wachstums- bzw. Zellteilungshemmung hervorgerufenen Geschwulstuntergang.

Inwieweit diese geschwulstvernichtenden Wirkungen auch wissenschaftlich begründet bzw. untermauert sind, ist unbekannt; zumindest ist dem Verfasser keine Arbeit bekannt geworden, in der an geschwulsttragenden Versuchstieren frischer Euphorbienmilchsaft auf seine An-



tikrebswirkung hin geprüft wurde. Deshalb nimmt es auch nicht wunder, daß in dem Buch von MEEK über die Antikrebsstoffe natürlichen Ursprungs Euphorbiaceen und somit auch Euphorbien nicht erwähnt werden. In der Zusammenstellung von NEUSS et al. über hauptsächlich in Nordamerika gegen Krebs eingesetzte Pflanzen befinden sich ebenfalls keine Euphorbien, obwohl allein in den USA mindestens 100 Euphorbia-Arten vorkommen. Andererseits steht aber auch fest, daß noch lange nicht aus allen zu Heilzwecken verwendeten Pflanzen die Wirkstoffe bekannt sind. Außerdem ist bekannt, daß in vielen Fällen durch das Zusammenwirken der verschiedenen Stoffe in den Pflanzenbestandteilen – gerade der Milchsaft wäre ein gutes Beispiel hierfür – eine oft unvergleichlich bessere Heilwirkung als mit den künstlich rein dargestellten Arzneimitteln erzielt wird. – Derartige Erscheinungen – Vernichtung bzw. Wachstumshemmung von Geschwülsten durch Pflanzenmilchsaft – sind allerdings auch breiteren Kreisen bekannt. So gilt es z.B. in der Volksmedizin Europas als gesichert, daß der frische, alkaloidreiche Milchsaft des nicht zu den Wolfsmilch- sondern zu den Mohngewächsen (Papaveraceen, Ordnung Rhoeadales) gehörenden Schöllkrautes (*Chelidonium majus*) nach örtlicher Auftragung Warzen vernichtet. WEISS nimmt allerdings an, daß dieser Milchsaft nicht auf die Warzen selbst, sondern lediglich auf die sie hervorrufenden Viren einwirkt, sie hemmt oder abtötet (im Gegensatz zu bösartigen Geschwülsten werden Warzen ausschließlich durch Viren erzeugt). Interessehalber sei hier noch erwähnt, daß es russischen Ärzten sogar gelang, bei 60 Patienten Dickdarm-Polypen (= zunächst gutartige Geschwülste, die aber durchaus bösartig werden können) durch mehrere Einläufe mit *Chelidonium-majus*-Aufgüssen bzw. -Auszügen zu vernichten.

Bestimmte Bestandteile und Zubereitungsformen einiger Euphorbien (z.B. von *Euphorbia heterophylla* und *Euphorbia tirucalli*) sind in der Lage, im Experiment bestimmte krankheitserregende Mikroorganismen abzutöten. Interessant ist in diesem Zusammenhang weiter, daß im Reagenzglas einem Rizinuspflanzenextrakt ausgesetzte Krebszellen ihre Bösartigkeit eingebüßt haben sollen, was man durch anschließende Wiedereinspritzung in Mäuse festgestellt haben will. Mitte der fünfziger Jahre wurde bekannt, daß in bestimmten Gegenden der Tschechoslowakei der Aufguß von *Euphorbia-amygdaloides*-Blättern der dortigen Bevölkerung als – offenbar örtlich aufgetragenes – Krebsheilmittel dient. Daraufhin wurde diese Pflanze auf ihre angebliche Antikrebswirkung hin im Tierversuch geprüft. In diesem einem Fall konnte nun tatsächlich gezeigt werden, daß Wasser-, Alkohol- und Ätherauszüge der *Euphorbia-amygdaloides*-Blätter das Wachstum verschiedener Tiergeschwülste eindeutig hemmen (Alkohol dient als Lösungsmittel u.a. für Fette, Harze; Äther als solches für Fette, Öle u.a.). Da die Auszüge bzw. Wirkstoffe nicht örtlich verabreicht, sondern eingespritzt wurden, und sich gleichzeitig Leber-, Nieren- und Milzschäden bemerkbar machten, kamen die Forscher zu dem Schluß, daß ungeachtet der Antikrebswirkung eine Einspritzung dieser Wirkstoffe bei Krebspatienten nicht in Frage kommen kann. Die Anwendbarkeit der Wirkstoffe von *Euphorbia-amygdaloides*-Blättern gegen Krebs ist somit stark eingengt. – Interessehalber sei ebenfalls erwähnt, daß auch der Auszug von *Jatropha-gladulifera*-Blättern in Südostasien gegen Krebs eingesetzt wurde oder wird.

Die blasenziehende Eigenschaft des Krotonöles machte man sich früher bei der Behandlung bestimmter, hauptsächlich innerer Erkrankungen zunutze, indem man es als Ableitungsmittel verwendete. Bei diesem, zuerst von BAUNSCHEIDT um 1840 angewandten Verfahren, werden in die Haut oberhalb des vermuteten inneren Krankheitsherdes – z.B. der Gelenke – eine Reihe feiner, nicht zu tiefer Stiche angebracht, und in diese u.a. Krotonöl eingerieben. Anschließend wird diese Stelle mit Mull, Watte und dergleichen abgedeckt. Nach 1 - 2 Tagen zeigen sich auf der geröteten Stelle dicht stehende kleine Bläschen, die in den folgenden Tagen eiterig werden. Wichtig ist nun, daß man in diesen Vorgang nicht eingreift, sondern ruhig abwartet, bis die Eiterbläschen von selbst eingetrocknet sind, was gewöhnlich nach einer Woche der Fall ist. Gegebenenfalls muß dieses Verfahren einige Male wiederholt werden. Das blasenziehende Krotonöl soll demnach „zur Ableitung einer Entzündung nach außen“, d.h. zur Beförderung von

Krankheitserregern, Giftstoffen usw. vom Körperinneren an die Körperoberfläche und somit zu deren Ausscheidung führen, und sich so angewandt tatsächlich in einer Reihe von Krankheiten wie z.B. Nerven- und Gelenkentzündungen, Gelenkabnutzung, schmerzhafte Erkrankung der Gelenke, Muskeln, Nerven und Sehnen (Rheumatismus) bewährt haben. Da das BAUNSCHEIDT-Verfahren z.B. auch bei der Behandlung von Hautausschlägen des Gesichtes erfolgreich gewesen sein soll, wenn es auf dem Rücken angewandt wurde, kann es sich hierbei aber auch um eine unspezifische Reiztherapie handeln, wodurch das körpereigene Abwehrsystem angeregt wird, was den Heilungsvorgang beschleunigt oder erst ermöglicht. (Interesshalber sei außerdem erwähnt, daß von den Indern als äußerliches Mittel gegen Rheumatismus eine Zubereitung aus dem *Euphorbia-cattimandoo*-Milchsaft verwendet wurde oder wird.) – Selbst um Warzen leichter entfernen zu können, soll man früher Krotonöl auf die betreffenden Stellen aufgetragen haben\*). Durch die sich bildende Blase wurde die Warze nämlich angehoben und konnte somit leichter herausgeschnitten werden.

Abschließend sei noch bemerkt, daß auch den Zulus seit langem die Heilwirkungen der Krotonpflanzen bekannt sind. So werden von ihnen die in Natal heimischen Arten *Croton gratissimus* und *Croton sylvaticus* bzw. deren Bestandteile als abführende, entzündungshemmende und ableitende Mittel benutzt, wobei im allgemeinen nur die pulverisierte Krotonrinde zur Anwendung kommt. Wird sie mit Milch oder Brühe getrunken, so wirkt sie abführend. Zur Bekämpfung von Gebärmutterleiden bzw. -entzündungen wird eine Mischung aus diesem und einem anderen Pulver durch ein kleines, hohles Schilfröhrchen in die Gebärmutter geblasen. Bei einer Reihe von inneren Erkrankungen wie z.B. Lungen- und Rippenfellentzündung, Rheumatismus usw. wird von den Zulus die pulverisierte *Croton-gratissimus*- bzw. *Croton-sylvaticus*-Rinde in kleine Hauteinschnitte eingerieben. Dieses Verfahren ist jenem von BAUNSCHEIDT nicht nur ähnlich, sondern möglicherweise auch gleichwertig.

## REIZ - UND GIFTSTOFFE

Neben Kautschuk und Ölen, die hauptsächlich wirtschaftliches Interesse gefunden haben, und den heilenden Wirkstoffen, die in der Volksmedizin zur Anwendung kommen, spielen auch sämtliche Reiz- und Giftstoffe der Euphorbiaceen eine große Rolle, was aufgrund des Namens „Wolfsmilch“ auch nicht weiter verwunderlich ist.

Seit Jahrhunderten ist bekannt, daß die Milchsaft vieler Euphorbiaceen und insbesondere Euphorbien eine starke Reiz- und Ätzwirkung auf Häute und Schleimhäute ausüben, die oft zu starker Entzündung verbunden mit Blasen- und Geschwürsbildung, ja sogar zu völliger Gewebszerstörung führt. Hierfür sind in erster Linie Harze und/oder harzähnliche Stoffe – etwa vier- und fünffach-ringförmige Triterpene – verantwortlich zu machen. Da Harze zwar meist wasserunlöslich, aber stets fettlöslich sind, können sie nämlich durch das Fett des äußeren, hauptsächlich durch Schweiß- und Talgdrüsen gebildeten, Wasser-Fett-Mantels der Haut in diese eindringen, und somit ihre Reizwirkung entfalten. Gelangt der Milchsaft in die Augen, so sind Bindehaut- und Hornhautentzündung, vorübergehende oder dauernde Erblindung, oder sogar Verlust der Augen die Folgen. Besonders gefährlich ist in dieser Hinsicht z.B. der

---

\* ) Persönliche Mitteilung von Dr. U. Noster, Facharzt für Hautkrankheiten, Universitäts-Hautklinik, Hamburg-Eppendorf.

Milchsaft von *Euphorbia cooperi*, *Euphorbia grandidens*, *Euphorbia ingens*, *Euphorbia pugniformis*, *Euphorbia tetragona*, *Euphorbia tirucalli* und *Spirostachys africanus*, des Tamboti- oder Tambutibaumes, der u.a. auch im Nordosten Südwestafrikas vorkommt. Aus diesem Grunde umgeben einige asiatische und afrikanische Völker ihre Gehöfte mit Euphorbienhecken, um sich somit wirksam gegen Raubtiere und Plünderer zu schützen. Erwähnt seien hier z.B. die „Gummihecken“ aus *Euphorbia tirucalli* in Rhodesien. Von gleichem Gefährlichkeitsgrad ist aber auch der auf der Zunge scharf brennende und bitter schmeckende Milchsaft der in Mitteleuropa vorkommenden *Euphorbia cyparissias*, der innerlich aufgrund seiner örtlichen Reizwirkung Rötung und Brennen in Mund und Schlund, Brechreiz, Erbrechen, Magenschmerzen, heftige Durchfälle und schwere Vergiftung erzeugt. Diese Vergiftung äußert sich in Pupillenerweiterung, Schwindel, u.U. schweren Bewußtseinsstörungen, Krämpfen, Kreislaufschädigung und endlich Zusammenbruch unter Lähmung der Eingeweidenerven und Blutaustritten. Der Tod kann noch nach 2 - 3 Tagen eintreten. Auch nach Einnahme des Milchsaftes von *Euphorbia heterophylla*, *Euphorbia ingens* und *Euphorbia tirucalli* ist es zu Todesfällen bei Menschen gekommen. Obwohl auch die Weidetiere die unangenehme Eigenschaft des Milchsaftes kennen und deshalb diese Pflanzen im allgemeinen sorgfältig meiden, sind z.B. bei Schafen in Südwestafrika trotzdem gelegentlich Vergiftungen vorgekommen. Andererseits gibt es im südlichen Afrika auch wiederum mindestens 20 Euphorbia-Arten, die sowohl vom Vieh als auch vom Wild gefressen werden. In einigen Gegenden der Kapprovinz wie z.B. Clanwilliam, Laingsburg und Uniondale sind Farmer der Ansicht, daß bestimmte Euphorbien bei Rindern und insbesondere Schafen Blasensteinbildung und/oder Harnröhrenentzündung verursachen oder zumindest fördern. Des weiteren soll nach Euphorbienfraß die Milch von Kühen geschmacklich verändert sein.

Daß sich in Euphorbien Reiz- und Giftstoffe nicht nur im Milchsaft, sondern auch in anderen Pflanzenbestandteilen befinden, erkennt man an der Un genießbarkeit des Honigs einiger Euphorbia-Arten. So erzeugt der Honig, den die Bienen aus dem Blütensaft (Nektar) von z.B. *Euphorbia ingens*, *Euphorbia ledienii*, *Euphorbia triangularis*, *Euphorbia virosa* und möglicherweise *Euphorbia cooperi* herstellen, ein heißes, brennendes Empfinden in Mund und Hals, welches durch Wassertrinken eher verschlimmert als beseitigt wird. Es ist anzunehmen, daß dies durch einige Inhaltsstoffe des Blütensaftes verursacht wird.

Giftstoffe sind insbesondere auch in den Samen von *Croton tiglium*, *Jatropha curcas* und *Ricinus communis* enthalten. Beim Gift der Rizinussamen handelt es sich um das Rizin, welches ein Molekulargewicht von etwa 65 000 besitzt. Aufgrund seiner Zugehörigkeit zur Eiweißklasse der Albumine spricht man von einem Toxalbumin. Aufgrund des Rizingehaltes von bis zu 3% wirken bereits 6 eingenommene Samen tödlich für Kinder und etwa 20 für Erwachsene. Drei Samen verursachen bereits schwere Magen-Darm-Entzündung mit anhaltenden Erbrechen, krampfartigen Leibscherzen und blutigen Durchfällen, wobei die ersten Krankheitszeichen allerdings erst nach einigen Tagen nach Einnahme der Samen auftreten. Aus diesen Gründen ist es um so erstaunlicher, daß selbst noch in den zwanziger Jahren die Beseitigung von Rizinussträuchern aus Gärten und öffentlichen Anlagen von HEGI und LEWIN gefordert wurde. Besonders empfindlich gegenüber Rizinussamen sind auch Pferde und Gänse, wohingegen Hühner vergleichsweise widerstandsfähig sind. Rizinussamen enthalten außerdem bis zu etwa 0,2% das wenig giftige Alkaloid Rizinin. Von den Krotonsamen können 4 Stück einen Menschen, 8 - 10 einen Hund und etwa 15 Stück ein Pferd töten. Die ersten Krankheitszeichen treten hier bereits nach 5 - 10 Minuten ein und können binnen 4 - 12 Stunden zum Tode führen. Von den *Jatropha curcas*-Samen sollen ebenfalls bereits 4 - 5 Stück beim Menschen tödlich wirken. Bei den Giftstoffen der Kroton- und *Jatropha curcas*-Samen handelt es sich ebenfalls um Toxalbumine (Krotonin, Kurzin).

Auch das aus den Samen gewonnene Krotonöl ist äusserst giftig, so daß 20 eingenommene Tropfen bereits tödlich wirken. Als Abführmittel wurden daher etwa nur 0,5 - 1 Tropfen, die

zudem noch mit Rizinusöl verdünnt wurden, eingenommen. Da selbst die vorsichtigste Verabreichung dieses stark reizenden Krotonöles zu schweren Darmentzündungen führen kann, ist diese Anwendungsart in der Humanmedizin ganz fallengelassen worden. Auf der Haut erzeugt Krotonöl Brennen, Rötungen, Schwellungen, und nach etwa 12 – 24 Stunden Bläschen, deren Inhalt eiterig wird. Diese Eiterbläschen platzen oder trocknen ein, und hinterlassen keine Narben. Die Hautveränderung kann sich auch an anderen, weiter abgelegenen Körperstellen ausbilden. Krotonöl an das Auge gebracht, erzeugt heftige Entzündung, Ohrensausen (u.a. abführende Wirkung), Haut und Augen beruht auf harzartigen Giftstoffen, den Phorboldiestern, wobei der Polyalkohol Phorbol (= vierfach-ringförmiges Diterpen) selbst nicht hautreizend wirkt (s. Abschnitt über die Krebsverstärker). Auch Blätter und Wurzel von *Croton tiglium* sollen giftig sein.

Aus Wolfsmilchgewächsen wurden und werden Pfeilgifte bzw. Zusätze zu diesen, um die Wirkung zu verstärken bzw. den Wundzustand zu verschlimmern, hergestellt. So benutzen die Buschmänner zu diesem Zweck u.a. den Milchsaft von *Euphorbia candelabrum*, *Euphorbia virosa*, den eingedickten Pflanzensaft von *Euphorbia mauritanica* und die Samen von *Hyaeanche globosa*. Aufgrund ihrer hohen Giftigkeit werden mit letzteren auch Kadaver behandelt, um somit Hyänen und Schakale töten zu können. Die Herero-sprechende Bevölkerung des im äußersten Nordwesten Südwestafrikas gelegenen Kaokolandes verwendet die sukkulenten Euphorbien *Euphorbia subsala* und *Euphorbia virosa* ebenfalls zur Herstellung von Pfeilgiften und Giften gegen Raubtiere. Der Milchsaft von *Euphorbia virosa* wird hier zur Vergiftung von Hyänen und Schakalen benutzt.

Euphorbiazeen werden im Inneren des südlichen Afrikas auch zum Fischfang herangezogen. Hierbei werden bestimmte Pflanzenbestandteile, wie z.B. die Rinde von *Croton gubouga*, *Croton sylvaticus*, *Spirostachys africanus* oder der Milchsaft von *Euphorbia cooperi* und *Euphorbia ingens* auf verschiedene Art und Weise ins Wasser gebracht, wo deren Inhaltsstoffe innerhalb weniger Minuten ihre Wirkung entfalten. Ähnliches wird aber auch aus anderen Teilen der Welt, wie z.B. von Madeira, wo der Milchsaft von *Euphorbia piscatoria* und von der Riviera, wo jener von *Euphorbia dendroides* früher zum Fischfang benutzt wurde, berichtet. Hier wurden die Euphorbienzweige zunächst gebündelt und dann zerklopft, so daß der Milchsaft reichlich heraustreten konnte. Nun wurden an diese Zweigbündel Steine befestigt und alles wurde ins Wasser geworfen, wo die Giftwirkung auf Fische innerhalb kürzester Zeit erfolgte. Diese Giftwirkung auf Fische dürfte im wesentlichen auf Saponinen (= glykosidische Pflanzenstoffe, die sich in Wasser seifenähnlich verhalten) beruhen. Ähnlich wie Seifen setzen auch Saponine die Oberflächenspannung des Wassers (= Kraft, welche die Flüssigkeitsoberfläche zu verkleinern sucht) herab – beruhend auf der Tatsache, daß der eine Teil des Glykosidmoleküls (Zucker) wasserlöslich, der andere (Nichtzucker) fettlöslich ist – , wodurch die Durchlässigkeit der Kiemen (= Atmungsorgan der Fische, d.h. besondere Stellen der äußeren Haut, an denen außen das Atemwasser, innen das Blut vorübergeführt wird) krankhaft erhöht wird. Da nun das Blutplasma bestrebt ist, sich durch die Kiemen mit dem umgebenden Wasser ins Gleichgewicht zu setzen, kommt es infolgedessen zur Ausschwemmung lebenswichtiger kleinmolekularer Blutbestandteile (Elektrolyte) und somit zu einem erhöhten Wassergehalt des Blutes. Dies wiederum führt zur Lähmung bzw. Betäubung oder zum Tode der Fische, die infolgedessen an die Wasseroberfläche gelangen. Derart „vergiftete“ Fische können gefahrlos verzehrt werden.

Vielleicht sollte an dieser Stelle noch kurz etwas zu Saponinwirkungen beim Menschen gesagt werden. Saponine wirken örtlich geweber reizend (vgl.: die möglicherweise saponinhaltige *Croton-sylvaticus*-Rinde wird von den Zulus als Ableitungsmittel benutzt) und die meisten von ihnen setzen im Gewebe Histamin frei (s. in diesem Abschnitt den Absatz über Allergie). Infolgedessen kommt es am Auge zu Tränenfluß und Lidschwellung, in der Nase zu Niesreiz und schnupfenartiger Schleimvermehrung. Saponine lösen ferner Hustenreiz aus und steigern die Drüsenab-

sonderung in den Luftwegen. Im Magen-Darm-Kanal fördern sie ebenfalls die Drüsenabsonderung und rufen in größeren Mengen dort heftige Entzündungen hervor. Obwohl Saponine im allgemeinen kaum aufgenommen werden, können sie in einigen Fällen – möglicherweise erst nach starker örtlicher Reizung und Schädigung der Darmschleimhaut – doch in das Blut gelangen, wo sie dann ihre schädliche Wirkung entfalten. Aufgrund ihrer Moleküleigenschaft (stets ein wasser- und ein fettlöslicher Teil) zerstören sie die Zellwände der roten Blutkörperchen, so daß der Farbstoff Hämoglobin ins Blutplasma gelangt (Hämolyse). Letzteres ist die kennzeichnendste Eigenschaft der Saponine.

Selbst Maniok-Arten, die aufgrund des hohen Stärkegehaltes ihrer oft mehrere Kilogramm schweren Knollen (= fleischig verdickte, meist unterirdische Pflanzenteile, die Vorratsstoffe zum Überdauern ungünstiger Witterungsperioden und zur Erneuerung speichern) in den Tropen zu Nahrungszwecken herangezogen werden, sind von Giftstoffen nicht verschont. Erwähnt sei hier z.B. der relativ hohe, glykosidisch gebundene Blausäuregehalt von *Manihot utilissima*, der in einigen Pflanzenteilen – wie z.B. der Wurzelrinde – bis zu 0,25% betragen kann (Blausäure, mit der Summenformel HCN, ist eines der gefährlichsten Gifte; sie hemmt das Atmungsenzym in den Zellen und somit die innere Atmung, d.h. der vom roten Blutfarbstoff Hämoglobin angelieferte Sauerstoff kann vom Gewebe nicht aufgenommen werden und als Folge der entstehenden Sauerstoffarmut – insbesondere des Gehirns und Herzmuskels – tritt schon nach geringen HCN-Mengen sofortiger Tod ein). Erst wenn die Knollen beschädigt werden, kann ein darin enthaltenes Enzym das ungiftige Glykosid (Phaseolunatin oder Linamarin genannt) spalten und somit die giftige Blausäure freisetzen. Deshalb kommt ein Zerkauen der rohen Knollen auch nicht in Frage. Sie müssen vor dem Verzehr durch geeignete Maßnahmen, wie Schälen, Waschen, Kochen, Rösten, Dämpfen usw., wodurch die entstehende Blausäure entweicht, entgiftet werden. – Die Jahresweltproduktion von Maniokknollen betrug z.B. 1972 rund 105 Millionen Tonnen, wobei die Haupterzeugerländer Brasilien, Zaire und Indonesien sind (zum Vergleich sei angeführt, daß die Jahresweltproduktion 1972 von Kartoffeln, Reis und Mais jeweils etwa 300 Millionen Tonnen betrug).

Aufgrund des bisher Gesagten ist es nicht verwunderlich, daß bereits 1917 die bis dahin bekannten giftigen Euphorbiazeen von UEBERHUBER nach Chemismus und biologischer Wirkung der Gifte folgendermaßen eingeteilt wurden:

- i) Blausäure-abgebende Arten,
- ii) Arten, in denen krampfauslösende Gifte vorkommen (hierzu gehört insbesondere oder nur die u.a. bei Vanrhynsdorp in der Kapprovinz vorkommende Art *Hyaenanche globosa*; zu Krämpfen, d.h. unwillkürlichen, schmerzhaften, oft lebensbedrohlichen Muskelzusammenziehungen mit möglicherweise verbundenem Bewußtseinsverlust kommt es, da diese Krampfgifte auf bestimmte Teile des Zentralnervensystems, d.h. des Gehirns und Rückenmarkes einwirken),
- iii) Arten mit Giften, die offenbar zu einer Verklumpung von Blutzellen führen (z.B. die Toxalbumine von Kroton-, Rizinus- und wahrscheinlich auch *Jatropha-curcas*-Samen; nach neueren Untersuchungen soll das an bestimmte Bindungsstellen der Zelloberfläche angelagerte Rizin insbesondere auch die Eiweißbildung im Inneren einiger Zellsorten hemmen, was insofern interessant ist, da – wie bereits erwähnt – ein Rizinuspflanzenauszug Krebszellen im Reagenzglas ja unschädlich gemacht haben soll),
- iv) Arten mit örtlich heftig reizenden Harzen (z.B. die Harze bzw. harzähnlichen Stoffe des Krotonöles und der Euphorbienmilchsäfte) und
- v) saponinhaltige Arten, deren Inhaltsstoffe auf Fische und Würmer giftig wirken, wobei jedoch gesagt werden muß, daß auch die unter (iv) genannten Harze eine Giftwirkung auf Fische ausüben.

Angesichts dieser Vielfalt und noch mehr aufgrund der Größe der Familie der Wolfsmilchgewächse erscheint es verständlich, daß heute noch längst nicht alle Reiz- und Giftstoffe in chemischer Hinsicht aufgeklärt sind.

Zu den Reizstoffen der Wolfsmilchgewächse gehört auch der Blütenstaub (Pollen) von zumindest einer Euphorbia-Art. Bekannteste Zierpflanzen dieser Gattung sind der „Weihnachtsstern“ (*Euphorbia pulcherrima*), der „Christusdorn“ (*Euphorbia splendens*) und die Leuchtende Wolfsmilch oder „Korallenranke“ (*Euphorbia fulgens*). In jüngster Zeit ist nämlich in der Abteilung für Allergie und Immunologie der Universitäts-Hautklinik Hamburg-Eppendorf eine Allergie (= Überempfindlichkeit, d.h. starkes Ansprechen des Körpers nach Berührung, Einatmung oder Genuß bestimmter Umweltstoffe, die im allgemeinen Nichtkrankheitserreger sind) bekannt geworden, die durch den eingeatmeten Blütenstaub von *Euphorbia fulgens* hervorgerufen wird. Mehrere Gärtner bzw. Blumenzüchter zeigten jeweils während der Blütezeit von *Euphorbia fulgens* allergische Reaktionen, verbunden mit Augenjucken, Tränenfluß, Augenbindehautentzündung, Niesreiz, Nasenlaufen, Schnupfen, verstopfter Nase, Atembeschwerden, Atemnot und Kehlkopfentzündung. Aus diesen Gründen werden in einigen Gärtnereibetrieben beim Arbeiten mit *Euphorbia fulgens* sogar Atemschutzmasken getragen. Der Blütenstaub von *Euphorbia fulgens* fungiert somit als Inhalationsallergen, d.h. als Antigen, welches nach Einatmung und seiner Erkennung als körperfremd die Antikörperbildung des Organismus auslöst. Die von nun an bei erneuten Berührungen mit dem Blütenstaub vorwiegend im Bronchialbaum, in der Nasenschleimhaut und am Bindehautgewebe der Augen örtlich einsetzenden heftigen Antigen-Antikörper-Reaktionen und deren Folgen (u.a. Histamin-Freisetzung und dadurch hervorgerufene Erweiterung und Durchlässigkeitssteigerung von Blutgefäßen, Förderung der unwillkürlichen Muskelbewegungen und erhöhte Drüsenabsonderung wie z.B. Schleim- und Tränenbildung) verursachen den allergischen Krankheitszustand. Der Beweis, daß es sich um eine Allergie handelt, gelang dadurch, daß die bei allen drei Patienten mit einem selbsthergestellten Auszug aus *Euphorbia-fulgens*-Pollen durchgeführten Hautuntersuchungen („Intrakutantest“) positiv ausfielen, wohingegen Kontrollpersonen negativ reagierten. – Bestimmt ist dies nicht die einzige durch Euphorbiazeen hervorgerufene Allergie. So sei vollständigshalber erwähnt, daß z.B. auch Rizinussamen bzw. deren Stäube bei diesbezüglich empfindlichen Menschen schwere Allergien auslösen können.

Zu einer ganz besonderen Klasse von Reizstoffen der Wolfsmilchgewächse gehören Verbindungen, die zwar selbst nicht krebserzeugend wirken, die aber den von krebserzeugenden Stoffen ausgehenden Reiz zur Krebsentstehung verstärken. Diese, hier als Krebsverstärker bezeichneten Substanzen, werden im nun folgenden Abschnitt behandelt.

## KREBSVERSTÄRKER

Die Vermutung, daß zwischen Entzündung und Krebsentstehung ein Zusammenhang bestehe, veranlaßten BERENBLUM zu Beginn der vierziger Jahre zu einem Versuch mit dem stark reizenden Krotonöl an der Mäusehaut, welcher in der Folgezeit verändert und verbessert wurde. Hier konnte zum erstenmal gezeigt werden, daß das Krotonöl selbst zwar nicht krebserzeugend wirkt, wohl aber die Wirkung von bestimmten krebserzeugenden Stoffen verstärkt, vervielfacht und beschleunigt. Im einzelnen geschieht bei diesem, seitdem als BERENBLUM-Experiment bezeichneten Versuch, folgendes (vgl. Abbildung 2): Wird ein krebserzeugender Stoff (Krebserzeuger, Kanzerogen) in ausreichender Menge auf die Mäusehaut gepinselt bzw. getropft, so entstehen dort nach einer gewissen Zeit Geschwülste (Tumoren). Wird von diesem

Krebserzeuger nur eine geringe Menge verabreicht, so entsteht kein Krebs. Trägt man nun auf die gleiche Hautstelle eine ausreichend große Menge eines Stoffes, der selbst zwar nicht krebserzeugend wirkt, wohl aber die Wirkung von Krebserzeugern verstärkt (Krebsverstärker, Kokanzerogen), für sich allein auf – wie z.B. Krotonöl –, so entstehen keine Tumoren. Kombiniert man nun die Behandlung mit einer geringen Krebserzeugermenge, die also noch nicht ausreicht um Geschwülste zu erzeugen, mit einer ausreichend großen Krebsverstärkermenge, so entstehen wieder Tumoren, und zwar auch dann noch, wenn der Krebsverstärker erst zu irgendeinem späteren Zeitpunkt verabreicht wird. Hieraus geht hervor, daß bereits unterschwellige Krebserzeugermengen schädlich wirken, d.h. daß sich das Wort „Schwelle“ zwar auf die Krebsentstehung, nicht jedoch auf den hierfür ursächlichen Schaden bezieht. Für diesen gibt es entweder gar keine oder nur eine äußerst tiefe Schwelle. Außerdem gibt es für solche durch Krebserzeuger hervorgerufene Schäden grundsätzlich keine Erholungsmöglichkeit, so daß ein einmal gesetzter Schaden über die weitere Lebenszeit verlustlos erhalten bleibt. – Die selbst nicht krebserzeugenden Krebsverstärker verhelfen demnach unterschwelligen Krebserzeugermengen, die für sich allein also noch nicht zu Geschwülsten führen, zur Krebsentstehung (Verstärkung). Wird andererseits ein Krebsverstärker gemeinsam mit einer solchen Krebserzeugermenge verabreicht, die für sich allein bereits zur Krebsentstehung führt, so werden erstens mehr Tumoren pro Versuchstier gebildet (Vervielfachung), und zweitens erfolgt die Krebsentstehung schneller (Beschleunigung).

Diese oft bestätigten Befunde führten schließlich zu der allgemeinen Annahme, daß Krebs durch einen „Zwei-Schritt-Mechanismus“ entsteht. Hiernach wandelt in einem ersten Schritt ein Krebserzeuger normale Zellen in Krebszellen um, die aber noch nicht unbedingt zur Vermehrung zu kommen brauchen, weil z.B. die Krebserzeugermenge zu gering war, so daß vielleicht zuwenig Zellen krebsig entarteten. Erst durch einen zweiten Schritt entstehen dann mit Hilfe der Krebsverstärker Geschwülste, die ohne sie nicht entstanden wären. Nach dieser Annahme ist der erste Schritt der entscheidende, nicht umkehrbare Auslösevorgang auf zellulärer Ebene, der zweite jener, der zur Ausbildung der wachsenden Geschwulst führt. Neuerdings wird sogar – zumindest für die Mäusehaut – ein „Drei-Schritt-Mechanismus“ der Krebsentstehung in Erwägung gezogen (vgl. Abbildung 3). Hiernach werden in einem ersten Schritt normale Zellen durch Krebserzeuger lediglich in Zellen mit der Befähigung zu krebsiger Entartung umgewandelt („Initiation“, Einführung), im zweiten Schritt werden diese Zellen nun durch Krebsverstärker in gutartige Geschwulstzellen umgewandelt („Promotion“, Beförderung) und erst im dritten Schritt werden letztere durch noch unbekannte Faktoren in bösartige Geschwulstzellen umgewandelt („Progression“, Steigerung). Nach dem zweiten Schritt liegt also nur noch unkontrolliertes Zellwachstum vor, und nach dem dritten Schritt befinden sich die Zellen auch nicht mehr ausschließlich am Ursprungsort, denn sie können jetzt Absiedlungen bilden, die zu Tochtergeschwülsten führen. – Vollständigkeitshalber sei aber erwähnt, daß einige Forscher auch eine direkte krebserzeugende Wirkung des bislang lediglich als Krebsverstärker geltenden Krotonöles gefunden haben. Zum anderen haben die BERENBLUM-Experimente mit ihrer Verwirklichung der Krebsverstärkung keine Allgemeingültigkeit, sondern gelten vorwiegend nur für eine Tierart und ein Organ, nämlich für die Haut der Maus. Möglicherweise muß daher zu einem späteren Zeitpunkt die Vorstellung der „Kokanzerogenese“ zugunsten einer solchen der „Synkanzerogenese“, worunter man das einfache Zusammenwirken mehrerer Krebserzeuger versteht, fallengelassen werden.

Von den mehreren hundert chemischen Krebserzeugern, die von außen in unseren Körper gelangen können und die bis jetzt bekannt sind, seien hier lediglich einige der stärksten und somit gefährlichsten herausgegriffen (vollständigkeitshalber sei erwähnt, daß es wahrscheinlich auch solche Krebserzeuger gibt, die erst im Körper selbst gebildet werden). Demnach handelt es sich einmal um bestimmte mehrfach-ringförmige Kohlenwasserstoffe, wie z.B. das 3,4-Benzpyren und zum anderen um Aflatoxine, die in chemischer Hinsicht mehrfach-ringförmige

Kumarinabkömmlinge darstellen (vgl. Abbildung 4 und 5; Kumarin = bestimmter Pflanzenduftstoff). Physikalische und biologische Krebsreize sind u.a. ionisierende Strahlung und bestimmte Viren, wobei man heute jedoch annimmt, daß etwa 60 – 80% aller menschlichen Geschwülste durch chemische Krebsreize hervorgerufen werden. 3,4-Benzopyren (Summenformel  $C_{20}H_{12}$ ) kommt vorwiegend im Steinkohlenteer, daher auch im Straßenteer, ferner im Asphaltstaub, in Industrie- und Autoabgasen, im Rauch von Industrie- und Haushaltsfeuerungen, im Tabakrauch (Zigarettenraucher erkranken – je nach der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten – etwa 15 – 60 mal häufiger, Pfeifen- oder Zigarrenraucher etwa 5 mal häufiger an Lungenkrebs als Nichtraucher; alle Raucher zusammengenommen erkranken etwa 11 mal häufiger an Lungenkrebs als Nichtraucher und weisen zusätzlich eine erhöhte Krebsrate der Lippe, der Mundhöhle, der Zunge, des Rachens, des Kehlkopfes, der Speiseröhre, der Harnblase, der Niere und der Bauchspeicheldrüse auf), in geräucherten, gegrillten und gebratenen Eßwaren vor. Aflatoxine sind Gifte, die vom Schimmelpilz *Aspergillus flavus* gebildet werden; sie kommen infolgedessen in verschimmelten Eßwaren wie Brot, Nüssen, Erdnußbutter usw. vor.

Lange war unbekannt, auf welchen Inhaltsstoffen des Krotonöles seine Krebsverstärkerwirkung beruht. In den letzten Jahren ist es HECKER vom Institut für Biochemie des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg gelungen, die betreffenden Verbindungen abzusondern, rein darzustellen, und sie sowohl chemisch als auch biologisch vollständig zu kennzeichnen. Demnach handelt es sich hierbei um stark hautreizende 12,13-Diester des vierfach-ringförmigen Diterpens Phorbol. Die Fettsäurereste dieser Verbindungen sitzen also an den Stellen 12 und 13 des Phorbolgrundgerüsts, und jeder dieser Krebsverstärker besitzt einen lang- und einen kurzkettigen Fettsäurerest. Von den insgesamt 25 herausgetrennten, hautreizenden Krebsverstärkern des Krotonöles ist in Abbildung 6 lediglich der am stärksten wirkende Faktor  $A_1$  dargestellt. Da auch verschiedene Bestandteile von anderen Gattungen der Euphorbiaceen Hautreizung und Entzündung hervorrufen – insbesondere der Milchsaft vieler Euphorbien – , ging man nun auch hier auf die Suche nach Krebsverstärkern. Tatsächlich fanden ROE und PEIRCE, daß Azetonauszüge von Milchsäften verschiedener Euphorbien, darunter jene von *Euphorbia candelabrum*, *Euphorbia cooperi*, *Euphorbia grandidens*, *Euphorbia ingens*, *Euphorbia tirucalli* und *Euphorbia triangularis* an der Mäusehaut krebsverstärkende Wirkungen zeigten, wobei der Auszug des *Euphorbia-tirucalli*-Milchsaftes am stärksten wirkte (Azeton dient als Lösungsmittel, u.a. für Harze). Die Heraustrennung und Kennzeichnung einiger dieser krebsverstärkenden Verbindungen ist ebenfalls das Verdienst von HECKER und seiner Arbeitsgruppe. So gelang es ihm, aus dem hautreizenden Samenöl der in Südeuropa und Rußland vorkommenden Wolfsmilch *Euphorbia lathyris* und aus dem Milchsaft der südafrikanischen Wolfsmilch *Euphorbia ingens* einen völlig gleichen, hautreizenden Krebsverstärker abzusondern und zu kennzeichnen. Ihm liegt ein vom Aufbau des Phorbols stärker abweichendes vierfach-ringförmiges Diterpen Ingenol zugrunde. Bei diesem Faktor, welcher als  $I_1$  oder  $L_5$  bezeichnet wird, und den Abbildung 7 zeigt, handelt es sich um einen 3-Monoester des Ingenols mit einem langkettigen Fettsäurerest. Dieser Euphorbiafaktor wirkt auf der Mäusehaut jedoch weniger hautreizend und krebsverstärkend als der Krotonölfaktor  $A_1$ . Aber auch aus dem Milchsaft von *Euphorbia lathyris* wurde ein ähnlicher, stark hautreizender Faktor herausgetrennt – es handelt sich ebenfalls um einen 3-Monoester des Ingenols, jedoch mit anderem Fettsäurerest – , der ebenfalls in den Wurzeln von *Euphorbia jolkinii* vorkommt, und der möglicherweise auch krebsverstärkende Eigenschaften besitzt (dies ist offenbar noch nicht geprüft worden).

Da der Krotonölfaktor  $A_1$  mitsamt den anderen Phorboldiestern des Krotonöles und auch der Euphorbiafaktor  $I_1$  bzw.  $L_5$  sowohl hautreizend als auch krebsverstärkend wirken, war die ursprüngliche Vermutung, daß zwischen Entzündung (Hautreizung) und Krebsentstehung (Krebsverstärkung) irgendwie ein Zusammenhang bestehen müsse, also durchaus berechtigt.



Dies wird zusätzlich durch die Tatsache untermauert, daß einmal Phorbol selbst nicht hautreizend und somit auch nicht krebsverstärkend wirkt, und zum anderen daß die ebenfalls aus Krotonöl herausgetrennten Phorboltriestere nur schwach hautreizend und somit auch nur schwach krebsverstärkend wirken. Daß für Krebsentstehung hier nicht „Krebserzeugung“ sondern lediglich die bis dahin unbekannte „Krebsverstärkung“ steht, war ja BERENBLUMS große Überraschung bzw. Entdeckung. — Auch aus dem Milchsaft der im südlichen Afrika vorkommenden Wolfsmilcharten *Euphorbia cooperi* und *Euphorbia triangularis* gelang es HECKER acht verschiedene, den Phorboldiestern und -triestern des Krotonöles zwar ähnliche, aber weniger als der Krotonölfaktor A<sub>1</sub> hautreizende und wenn überhaupt so nur schwach krebsverstärkende Verbindungen herauszutrennen und ihren Aufbau aufzuklären. Daß die Beziehung zwischen Hautreizung und Krebsverstärkung hier möglicherweise nicht mehr so ausgeprägt ist, dürfte u.a. darauf beruhen, daß diese Verbindungen nur kurzkettige Fettsäurereste besitzen. Wahrscheinlich liegt hier auch die Ursache für die im Vergleich zum Krotonölfaktor A<sub>1</sub> hohe Giftigkeit dieser Stoffe.

Der Milchsaft von *Euphorbia triangularis* — aber auch von *Euphorbia tetragona* — soll zu bestimmten Zeiten in der östlichen Kapprovinz Südafrikas zur Herstellung von Kaugummi und Konfekt benutzt worden sein. Weiterhin ist unbekannt, in welchem Ausmaß der ohnehin wenig bekömmliche Honig von *Euphorbia cooperi*, *Euphorbia ingens* und *Euphorbia triangularis* von bestimmten Völkern verzehrt wurde oder wird. Daß der Milchsaft einiger Euphorbien — z.B. jener von *Euphorbia ingens* — in der Volksmedizin als Abführmittel eingenommen wird, wurde bereits erwähnt. In Mitteleuropa soll während des 1. Weltkrieges *Euphorbia lathyris* sogar als Ersatzmittel für Kaffee herangezogen worden sein. Aufgrund der vorhandenen Krebsverstärker in diesen und höchstwahrscheinlich noch anderen Euphorbia-Arten muß jedoch von einer weiteren Verwendung derartiger Nahrungs-, Genuß- und Heilmittel dringendst abgeraten werden. Entsprechendes gilt z.B. auch für den aus Zweigspitzen von *Croton flavens* zubereiteten Tee, welcher sich in Curacao und den Westindischen Inseln — einer Gegend mit erhöhter Speiseröhrenkrebsrate — großer Beliebtheit erfreut. Auch aus *Croton-flavens*-Zweigen konnten nämlich verdächtige Verbindungen abgesondert werden, die im Tierversuch zwar noch nicht auf ihre krebsverstärkende Wirkung hin untersucht wurden, die aber möglicherweise für die Entstehung des Speiseröhrenkrebses mitverantwortlich sind. Gleiche oder ähnliche Verbindungen wurden übrigens auch in den Fruchtschalen von *Aleurites fordii* gefunden — ein weiteres Beispiel also für die verwandtschaftlichen Beziehungen, die zwischen den einzelnen Arten der Wolfsmilchgewächse bestehen.

Im Abschnitt über die heilenden Wirkstoffe wurde gesagt, daß Euphorbienmilchsäfte in der Volksmedizin auch gegen bestimmte Krebsarten eingesetzt werden. Falls es sich hierbei tatsächlich um eine echte Antikrebswirkung handeln sollte, so stellt das Vorhandensein der sich im Milchsaft mancher Euphorbien befindenden Krebsverstärker nicht unbedingt einen Widerspruch dazu dar. Denn einmal sind Krebsverstärker ja noch keine Krebserzeuger, und zum anderen kann es sich bei den Inhaltsstoffen des Milchsaftes mit Antikrebswirkung durchaus um andere Verbindungen als um die Krebsverstärker handeln. Vollständigkeithalber sei allerdings erwähnt, daß es durchaus chemische Stoffe gibt, die Krebs sowohl hemmen bzw. vernichten als auch erzeugen können. Bei diesen, in der Klinik seit vielen Jahren zur Behandlung von Geschwülsten eingesetzten Stoffen („Alkylierende Verbindungen“), wird aufgrund ihres eigentümlichen Wirkungsmechanismus das Krebswachstum zwar kurzfristig gehemmt, was in vereinzelt Fällen sogar zum völligen Rückgang der Geschwulst führen kann, langfristig werden jedoch andere, normale Zellen in Krebszellen umgewandelt. Trotzdem erscheint die Anwendung dieser Verbindungen insbesondere bei älteren Krebspatienten u.a. deswegen gerechtfertigt, da die Zeit zwischen Krebswachstumshemmung und Krebserzeugung im allgemeinen mehrere Jahre beträgt, so daß damit zu rechnen ist, daß der Patient aufgrund seines fortgeschrittenen Alters die neue Krebsentstehung nicht mehr erlebt. — Wenngleich vor einer weiteren medizinischen

Anwendung von Wolfsmilchgewächs-Rohstoffen wie Samenölen (z.B. für das BAUNSCHEIDT-Verfahren oder als Abführmittel) und Milchsäften (z.B. zur Warzen- und Hautkrebsvernichtung) aufgrund der sich darin befindenden Krebsverstärker stark gewarnt werden muß, so würde einer Anwendung von herausgetrennten, reinen Heilstoffen dieser Pflanzenfamilie, von denen Tierversuche selbstverständlich bestätigen müßten, daß sie nicht krebsverstärkend wirken, natürlich nichts im Wege stehen. Bedenklich stimmt allerdings die Tatsache, daß sämtliche Krebsverstärker zugleich auch starke Hautreizmittel sind, und daß eine mögliche Heilwirkung gerade auf diesen Reizstoffen beruhen kann. Zum anderen besteht die Gefahr – wie es im Abschnitt über die heilenden Wirkstoffe bereits erwähnt wurde – , daß einzelne, abgesonderte Inhaltsstoffe im Vergleich zu Stoffgemischen wie Milchsäften und Samenölen möglicherweise weniger oder überhaupt nicht mehr heilend wirken.

Krebsverstärker kommen nicht nur in Euphorbiaceen, sondern auch in einigen anderen Pflanzenfamilien vor. Außerdem gibt es auch solche industrieller Herkunft, wobei jedoch keiner dieser Stoffe die Wirkung des Krotonöles bzw. seiner Faktoren übertrifft. Krebsverstärker bzw. die mit ihnen durchgeführten Versuche führten nicht nur zu der Vorstellung, daß die Krebsentstehung eine Folge von zwei bzw. drei Schritten sei, sondern durch ihre Verstärkerwirkung ist es in vielen Fällen überhaupt erst möglich geworden, geringe krebszeugende Eigenschaften mancher Verbindungen eindeutig zu erkennen. Krebseregende Reize der unterschiedlichsten Art kommen leider in unserer durch Industrialisierung und Zivilisation vielfältig veränderten Umwelt – insbesondere in Städten und Großstädten in bedrohlichem Ausmaß – vor, und wirken somit auf uns Menschen ein. Einmal können sich die Wirkungen von verschiedenen Krebszeugern vereinigen, zum anderen können sie durch Krebsverstärker in gefährlicher Weise verstärkt, vervielfacht und beschleunigt werden. Obwohl eindeutige Beweise für eine Krebsverstärkung bei Menschen noch nicht vorliegen, mahnt das BERENBLUM-Experiment mit der geradezu unheimlich erscheinenden Verwirklichung der Krebsverstärkung bei Mäusen doch zu äußerster Vorsicht und Achtsamkeit. Umwelthygiene und Präventivmedizin werden daher in Zukunft ihre Aufmerksamkeit nicht nur den Krebszeugern sondern insbesondere auch sämtlichen Krebsverstärkern widmen müssen (bisher sind etwa 700 – nach anderer Darstellung etwa 1 000 – chemische Krebszeuger und etwa 50 Krebsverstärker bekannt). Alles dient letztlich dem Ziel, Maßnahmen zu ergreifen, um die Belastung des Menschen mit diesen Stoffen und somit das Krebsrisiko so weit wie nur irgend möglich zu verringern. Zum anderen berechtigt die Tatsache, daß Krebsverstärker abgesondert und rein dargestellt und somit genaue Versuche durchgeführt werden können, zu der Hoffnung, daß es eines Tages gelingen wird, die molekularen Vorgänge der Krebsverstärkung und letztlich der gesamten Krebsentstehung aufzuklären. Erst dies wird höchstwahrscheinlich Voraussetzung für eine in allen Fällen erfolgreiche Krebsbehandlung sein. Warum die Beschäftigung mit allen diesen Fragen so wichtig ist, kann daran ermessen werden, daß die Krebskrankheit in den letzten Jahren in vielen Teilen der Welt derart zugenommen hat, daß sie heute mit an der Spitze aller schweren Erkrankungen steht: etwa jeder dritte Mensch erkrankt und jeder fünfte Mensch stirbt an Krebs. Als Hilfsmittel auf dem Weg zur endgültigen Entschlüsselung der Krebsentstehung werden die krebsverstärkenden Inhaltsstoffe der Wolfsmilchgewächse somit also auch weiterhin unentbehrlich sein.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über einige Inhaltsstoffe der Wolfsmilchgewächse (Euphorbiaceen) berichtet, die für die Technik oder in der Medizin Bedeutung erlangt haben, oder die aufgrund ihrer Giftigkeit bzw. Gefährlichkeit bekannt geworden sind. Der bedeutendste Inhaltsstoff ist der im Milchsaft von

hauptsächlich *Hevea brasiliensis* enthaltene Kautschuk, da er der Rohstoff für die Gummierstellung ist. Des weiteren werden viele Samenöle technisch genutzt, wie z.B. jenes von *Ricinus communis* als Schmiermittel und zur Herstellung von Schönheitsmitteln und jenes von *Aleurites fordii* zur Herstellung von Anstrichfarben und Lacken. Rizinusöl ist als Abführmittel gleichzeitig auch ein bedeutendes Heilmittel dieser Pflanzenfamilie. Die Milchsäfte vieler Euphorbiaceen und insbesondere der Euphorbien werden in der Volksmedizin als Ätzmittel gegen Warzen und Hautkrebs eingesetzt. Daß Reiz- und Giftstoffe der verschiedensten Art (u.a. Allergene, Blausäure, Harze, Krampfgifte, Krebsverstärker, Saponine, Toxalbumine) in Euphorbiaceen vorkommen, dafür zeugt allein schon der deutsche Name „Wolfsmilch“, den diese Gewächse tragen. Erwähnt seien hier z.B. die hochgiftigen Milchsäfte und das Krotonöl, welche Häute und Schleimhäute stark reizen und oft schwerste Entzündung hervorrufen. Äußerst giftig wirken nach Einnahme neben Milchsäften und Krotonöl auch Rizinus- und Krotonsamensamen. Reizstoffe ganz besonderer Art sind Krebsverstärker, die selbst zwar nicht kreberzeugend wirken, wohl aber im Tierversuch unterschweligen Krebserzeugermengen zur Krebsentstehung verhelfen, und in Samenölen (u.a. von *Croton tiglium*) und in Milchsäften (u.a. von *Euphorbia ingens*) der Wolfsmilchgewächse vorkommen. Diese Krebsverstärker spielen daher eine wichtige Rolle bei der noch ausstehenden endgültigen Aufklärung des molekularen Entstehungsvorganges des Krebses. Ferner sind sie für Umwelthygiene und Präventivmedizin von Interesse, da noch abgeklärt werden muß, welche Bedeutung diesen Verbindungen bei der Entstehung sämtlicher menschlichen Krebse zukommt. Dies wiederum hätte Einfluß auf Art und Ausmaß der gegen Krebs zu ergreifenden vorbeugenden Maßnahmen.

## S U M M A R Y

This is a report on some of the substances in the spurge family (Euphorbiaceae) which are of interest either to technology and medicine, or have become known through their poisonousness or dangerousness. The most important substance is caoutchouc, which is found mainly in the latex of *Hevea brasiliensis*, and is the raw product of rubber. Furthermore, several fatty seed oils are used for technical purposes, e.g. that of *Ricinus communis* as a lubricant and in the production of cosmetics; and that of *Aleurites fordii* in the production of paints and varnishes. Ricinus oil (castor oil) is used as a purgative and, as such, is a well known remedy in this plant family. In popular medicine the latices of many Euphorbiaceae, especially those of the genus *Euphorbia*, serve as a caustic against warts and skin cancer. Because of the existing irritants and toxins (e.g. allergens, cocarcinogens, convulsion-inducing toxins, hydrocyanic acid, resins, saponins, toxalbumins), the Germans gave the name "Wolf's milk" to this plant family. In this context, we must mention the highly toxic latices and croton oil, which irritate skin and mucous membranes, very often causing severe inflammation. Taken orally, latices and croton oil, as well as ricinus and croton seeds, are very poisonous. Irritants of a very special kind are cocarcinogens, which do not act carcinogenic by themselves but which help subthreshold doses of carcinogens to induce cancers in laboratory animals. These appear in seed oils (e.g. *Croton tiglium*) and in latices (e.g. *Euphorbia ingens*) of the spurge family. These cocarcinogens play an important role in the final solution of the molecular mechanism of cancer development, which has yet to be accomplished. Furthermore, these substances are of interest to environmental hygiene and preventative medicine, as it has yet to be clarified what part they actually play in the formation of all human cancers. This, again, would influence the type and extent of preventative measures which must be taken against cancer.

## L I T E R A T U R

- 1) AHLHEIM, K.H. et al. (Hrsg.): *Die Umwelt des Menschen*, Bibliographisches Institut, Mannheim-Wien-Zürich 1975.
- 2) BEHL, P.N. et al.: *Skin-Irritant and Sensitizing Plants Found in India*, Selbstverlag des Verfassers, Neu-Delhi 1966.
- 3) BERGER, A.: *Sukkulente Euphorbien*, Eugen Ulmer, Stuttgart 1907.
- 4) BIEG, S.: *Beiträge zur Kenntnis einiger Heilpflanzen aus Deutsch-Südwestafrika mit einer Liste der dort vorkommenden medizinisch verwendeten Pflanzen*, Stuttgart 1939.
- 5) BORNEFF, J.: *Hygiene*, 2. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart 1974.
- 6) BOß, G.: *Aus dem Pflanzenleben Südwestafrikas*, John Meinert, Windhuk 1934.
- 7) BOUTWELL, R.K.: *Cancer Res.* **36**, 2631 (1976).
- 8) BRYANT, A.T.: *Zulu Medicine and Medicine-Men*, C. Struik, Kapstadt 1970.
- 9) CLAYSON, D.B.: *Chemical Carcinogenesis*, Little, Brown and Company, Boston 1962.
- 10) CLAYSON, D.B.: In: Ambrose, E.J., Roe, F.J.C. (Hrsg.): *Biology of Cancer*, 2. Aufl., Ellis Horwood Ltd., Chichester 1975.
- 11) DE WIT, H.C.D.: *Knaurs Pflanzenreich in Farben*, 1. Band: *Höhere Pflanzen I*, Droemersch Verlagsanstalt AG, Zürich 1964.
- 12) DRAGENDORFF, G.: *Die Heilpflanzen der verschiedenen Völker und Zeiten*, Werner Fritsch, München 1967 (Reprografischer Neudruck der Ausgabe von 1898).
- 13) FRANKE, W.: *Nutzpflanzenkunde*, Georg Thieme, Stuttgart 1976.
- 14) FRIMMER, M.: *Biologische Grundlagen pharmakologischer Wirkungen*, F.K. Schattauer, Stuttgart-New York 1971.
- 15) GEBNER, O.: *Die Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa*, 2. Aufl., Carl Winter, Heidelberg 1953.
- 16) GILGES, W.: *Some African Poison Plants and Medicines of Northern Rhodesia*, The Rhodes-Livingstone Museum, Livingstone/Nordrhodesien 1955.
- 17) HALPERN, B.: *Die Allergie*, Deutsche Verlags-Anstalt, Stuttgart 1975.
- 18) HANELT, P.: In: *Urania Pflanzenreich, Höhere Pflanzen 2*, Harri Deutsch, Zürich-Frankfurt/Main 1974.
- 19) HAPKE, H.J.: *Toxikologie für Veterinärmediziner*, Ferdinand Enke, Stuttgart 1975.
- 20) HAUSEN, B.M.: *Untersuchungen über gesundheitsschädigende Hölzer*, Dissertation, Hamburg 1970.
- 21) HAUSEN, B.M., Ketels-Harken, H., Schulz, K.H.: *Dtsch. med. Wschr.* **101**, 567 (1976).
- 22) HECKER, E.: *Cancer Res.* **28**, 2338 (1968).
- 23) HECKER, E.: In: Wagner, H., Hörhammer, L. (Hrsg.): *Pharmacognosy and Phytochemistry*, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1971.
- 24) HECKER, E.: *Z. Krebsforsch.* **78**, 99 (1972).
- 25) HECKER, E.: In: Altmann, H.W. et al. (Hrsg.): *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Band VI, Teil 6, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1975.
- 26) HECKER, E.: *Definitions and Terminology in Cancer (Tumor) Etiology*. Manuskript 1976.
- 27) (Hecker, E.): *Umschau* **76**, 319 (1976).
- 28) HEGI, G.: *Illustrierte Flora von Mittel-Europa*, Band V, Teil 1, Carl Hanser, München 1965 (Unveränderter Text-Nachdruck der 1. Aufl. von 1925).
- 29) HEGNAUER, R.: *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Band 4, Birkhäuser Verlag, Basel-Stuttgart 1966.
- 30) HENSCHLER, D.: In: Forth, W., Henschler, D., Rummel, W. (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, S. 525, Bibliographisches Institut, Mannheim-Wien-Zürich 1975.
- 31) HERRMANN, F. et al.: *Biochemie der Haut*, Georg Thieme, Stuttgart 1973.
- 32) HIEGER, I.: *Carcinogenesis*, Academic Press, London-New York 1961.
- 33) HOPPE, H.A.: *Drogenkunde*, Band 1: *Angiospermen*, 8. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin-New York 1975.
- 34) KELKER, H. et al. (Hrsg.): *Das Fischer-Lexikon Chemie*, Fischer Bücherei GmbH, Frankfurt am Main 1968.
- 35) KINGSBURY, J.M.: *Poisonous Plants of the United States and Canada*, Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs/New Jersey 1964.
- 36) KLUG, T.: *Die Fette und Öle*, 6. Aufl., Walter de Gruyter und Co., Berlin 1961.
- 37) KÖRFGEN, G., Zimmermann, W.: *Hautkrankheiten und ihre biologische Behandlung*, Karl F. Haug, Heidelberg 1967.
- 38) KUSCHINSKY, G., Lüllmann, H.: *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie*, 4. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart 1970.
- 39) LAMPE, K.F., Fagerström, R.: *Plant Toxicity and Dermatitis*, The Williams and Wilkins Company, Baltimore 1968.

- 40) LEACH, L.C.: *Dinteria* 12, 1 (1976).
- 41) LEWIN, L.: *Gifte und Vergiftungen*, Georg Stilke, Berlin 1929.
- 42) LINDNER, E.: *Toxikologie der Nahrungsmittel*, Georg Thieme, Stuttgart 1974.
- 43) LIST, P.H., Hörhammer, L. (Hrsg.): *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Band IV, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1973.
- 44) MALAN, J.S., Owen-Smith, G.L.: *Cimbebasia (B)* 2, 131 (1974).
- 45) MANDELKERN, L.: *An Introduction to Macromolecules*, Springer, New York-Heidelberg-Berlin 1972.
- 46) MEEK, E.S.: *Antitumour and Antiviral Substances of Natural Origin*, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1970.
- 47) MERXMÜLLER, H. (Hrsg.): *Prodromus einer Flora von Südwestafrika*: 67. Euphorbiaceae, 17. Lieferung, J. Cramer, Lehre über Braunschweig 1967.
- 48) MÖNNIG, H.O., Veldman, F.J.: *Handboek oor Veesiektes*, 2. Aufl., Tafelberg-Uitgewers Beperk, Kapstadt 1975.
- 49) MORITZ, O., Frohne, D.: *Einführung in die Pharmazeutische Biologie*, 4. Aufl., Gustav Fischer, Stuttgart 1967.
- 50) MÜLLER-DIETZ, H., Rintelen, K.: *Arzneipflanzen in der Sowjetunion*, 2. Lieferung, Osteuropa-Institut, Berlin 1962.
- 51) MÜLLER-DIETZ, H., Kraus, E.M., Rintelen, K.: *Arzneipflanzen in der Sowjetunion*, 3. Lieferung, Osteuropa-Institut, Berlin 1966.
- 52) NEUMANN, H.G.: In: Forth, W., Henschler, D., Rummel, W. (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, S. 511, Bibliographisches Institut, Mannheim-Wien-Zürich 1975.
- 53) NEUMÜLLER, O.A.: *Römpps Chemie-Lexikon*, Band 3, 7. Aufl., Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart 1973.
- 54) NEUSS, N., Gorman, M., Johnson, I.S.: In: Busch, H. (Hrsg.): *Methods in Cancer Research*, Band III, Academic Press, New York-London 1967.
- 55) OLSNES, S.: *Naturwissenschaften* 59, 497 (1972).
- 56) RAAB, W.: *Hautfibel – Medizinische Kosmetik*, Gustav Fischer, Stuttgart-New York 1976.
- 57) ROE, F.J.C., Peirce, W.E.H.: *Cancer Res.* 21, 338 (1961).
- 58) ROITT, I.M.: *Essential Immunology*, Blackwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh-Melbourne 1972.
- 59) SCHMÄHL, D.: *Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner Tumoren*, 2. Aufl., Editio Cantor KG, Aulendorf i. Württ. 1970.
- 60) (SCHMÄHL, D.): *Umschau* 76, 244 (1976).
- 61) SCHNEIDER, G.: *Pharmazeutische Biologie*, Bibliographisches Institut, Mannheim-Wien-Zürich 1975.
- 62) SCHORMÜLLER, J.: *Lehrbuch der Lebensmittelchemie*, 2. Aufl., Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1974.
- 63) SCHRAMM, T., Berndt, H.: *Krebs – Wachstum wider das Leben*, 2. Aufl., Urania-Verlag, Leipzig-Jena-Berlin 1974.
- 64) SHONE, D.K., Drummond, R.B.: *Poisonous Plants of Rhodesia*, Ministry of Agriculture und Natural Resources Board of Rhodesia, Salisbury ohne Jahresangabe (Sonderdruck aus Rhodesia Agricultural Journal, Band 62, Nr. 4, 1965).
- 65) SIEBERT, C.: In: Jadassohn, J., et al. (Hrsg.): *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Band V, Teil 1, Julius Springer, Berlin 1930.
- 66) SOKOLOFF, B.: *Oncology* 22, 49 (1968).
- 67) STEINEGGER, E. Hänsel, R.: *Lehrbuch der Pharmakognosie*, 3. Aufl., Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1972.
- 68) STOCK, J.A.: In: Ambrose, E.J., Roe, F.J.C. (Hrsg.): *Biology of Cancer*, 2. Aufl., Ellis Horwood Ltd. Chichester 1975.
- 69) STRASBURGER, E. et al.: *Lehrbuch der Botanik für Hochschulen*, 28. Aufl., Gustav Fischer, Stuttgart 1962.
- 70) STRUGGER, S. (Hrsg.): *Das Fischer-Lexikon Biologie I (Botanik)*, Fischer Bücherei KG, Frankfurt am Main 1965.
- 71) TEUSCHER, E.: *Pharmakognosie, Teil I und II*, Akademie-Verlag, Berlin 1970.
- 72) TOUTON, K.: In: Jadassohn, J., et al. (Hrsg.): *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Band IV, Teil 1, Julius Springer, Berlin 1932.
- 73) VAN RENSBURG, S.J. et al.: *S. Afr. Med. J.* 48,2508a (1974).
- 74) VAN RENSBURG, S.J. et al.: *S. Afr. Med. J.* 49, 877 (1975).
- 75) WATT, J.M., Breyer-Brandwijk, M.G.: *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa*, 2. Aufl., E. and S. Livingstone Ltd., Edinburgh-London 1962.
- 76) WEISS, R.F.: *Lehrbuch der Phytotherapie*, 3. Aufl., Hippokrates Verlag, Stuttgart 1974.

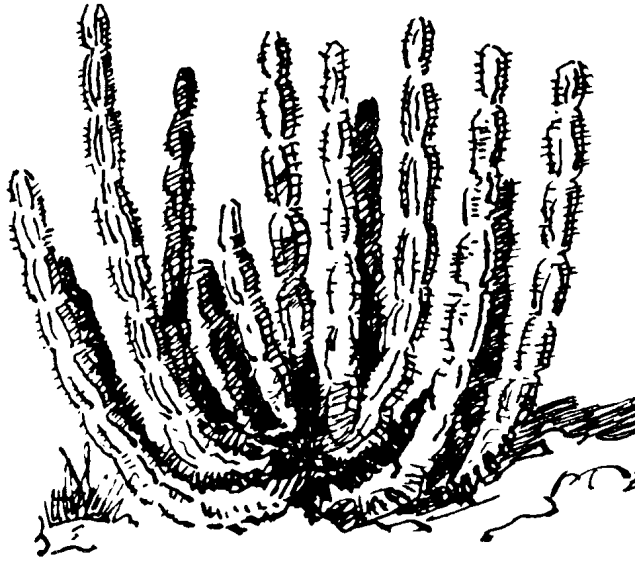


Abbildung 1: Beispiel eines kaktusähnlichen Wolfsmilchgewächses: die das Landschaftsbild prägende DINTERsche Wolfsmilch (*Euphorbia dinteri*) in der Namib (aus dem Buch von Boß, nach einer Zeichnung von Joh. Blatt)

### BERENBLUM - EXPERIMENT

Versuch Nr.	Einwirkung auf den Organismus	Ergebnis (Geschwülste)
1	■ ■ ■ ■ ■	+
2	■	-
3	□ □ □ □	-
4	■ □ □ □ □	+

■ Krebserzeuger      □ Krebsverstärker

Abbildung 2: Schematische Darstellung des BERENBLUM-Experimentes

## DREI-SCHRITT-MECHANISMUS DER KREBSENTSTEHUNG

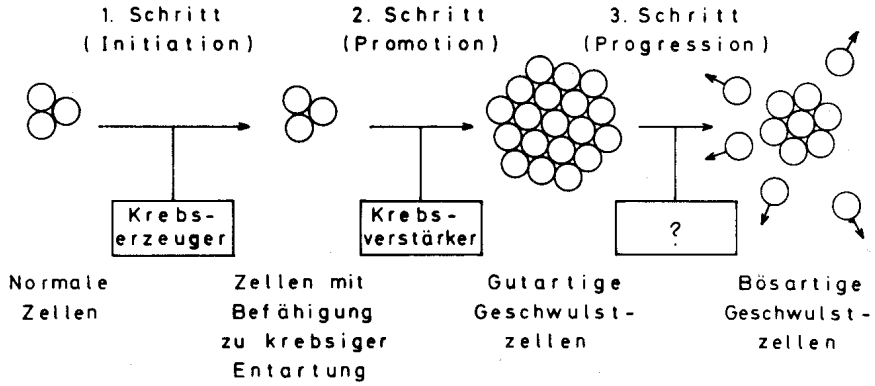
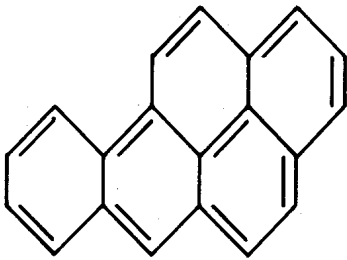
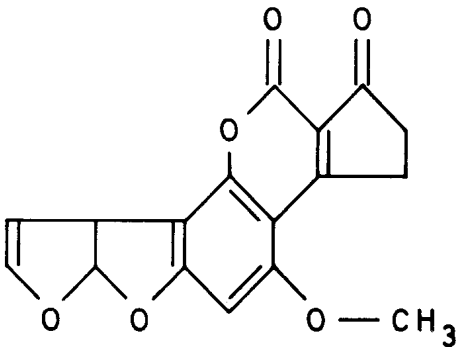


Abbildung 3: Derzeitige Vorstellung über den Ablauf der Krebsentstehung

## KREBSERZEUGER



3,4 - Benzpyren

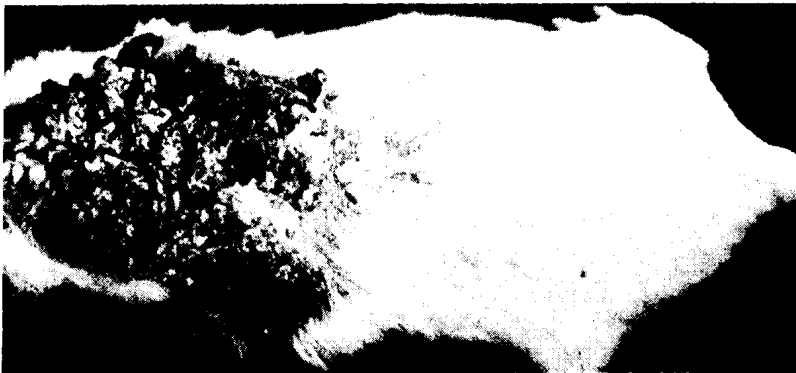


Aflatoxin B<sub>1</sub>

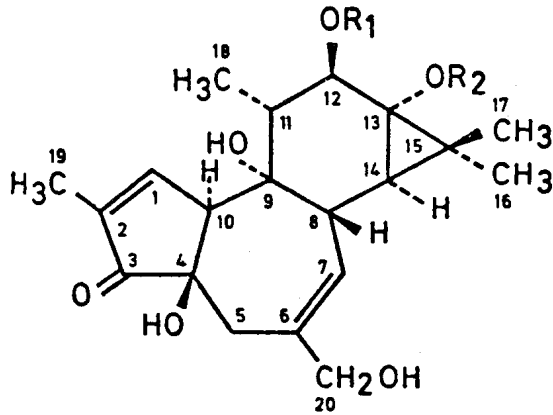
Abbildung 4: Zwei der gefährlichsten chemischen Krebs-erzeuger: 3,4-Benzpyren und Aflatoxin B<sub>1</sub>



Abbildung 5: a) Riesengeschwulst bei einer Ratte, 7 Monate nach Einspritzung von 3,4-Benzpyren unter die Haut; b) Hautkrebs bei einer Maus, nach örtlicher Bepinselung mit 3,4-Benzpyren (aus dem Buch von Schmähl, mit Genehmigung des Autors und des Verlages)

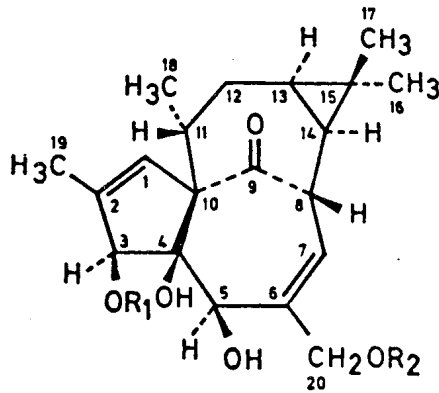






CROTONÖL FAKTOR A<sub>1</sub> (TPA) : R<sub>1</sub> = CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>,  
R<sub>2</sub> = COCH<sub>3</sub>,  
PHORBOL : R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

Abbildung 6: Hautreizender Krebsverstärker aus dem Samenöl von *Croton tiglium*: 12,13 Diester des Phorbols (nach Hecker 1972)



EUPHORBIA FAKTOR I<sub>1</sub> = L<sub>5</sub> : R<sub>1</sub> = CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H  
INGENOL : R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

Abbildung 7: Hautreizender Krebsverstärker aus dem Samenöl von *Euphorbia lathyris* und dem Milchsaft von *Euphorbia ingens*: 3-Monoester des Ingenols (nach Hecker 1972)