

BK-Report 2/2006

Synkanzerogenese – insbesondere Asbeststaub und PAK

Fachgespräch des HVBG und der DGAUM
am 25. und 26. November 2005 in Hennef

Synkanzerogenese

Workshop der DGAUM
am 25. und 26. Februar 2004 in Berlin



Redaktion: Edith Kamrad
Dr. Andreas Kranig
Alexandra Rothenbücher

Herausgeber: Hauptverband der gewerblichen
Berufsgenossenschaften (HVBG)
Alte Heerstraße 111, D – 53754 Sankt Augustin
Telefon: 0 22 41 / 2 31 - 01
Telefax: 0 22 41 / 2 31 - 13 33
Internet: www.hvbg.de
– September 2006 –

Satz und Layout: HVBG, Kommunikation

Druck: Plump OHG, Rheinbreitbach

ISBN: 3-88383-707-5

Kurzfassung

Bei den meisten Krebserkrankungen, die als Berufskrankheit (BK) anerkannt werden können, kommt es nicht auf die Erfüllung eines Dosisgrenzwertes an. Ist die Einwirkung mehrerer Noxen gesichert, bleibt zu beurteilen, ob eine als wesentliche Ursache für die Entstehung der Krebserkrankung in Betracht kommt.

Problematisch ist die Beurteilung des Zusammenwirkens mehrerer krebserzeugender Stoffe in solchen Fallkonstellationen, für die das Berufskrankheitenrecht Dosisgrenzwerte enthält und die ermittelten Einwirkungen der Noxen unterhalb des jeweiligen Dosisgrenzwertes liegen. Das ist der Fall bei Lungenkrebserkrankungen nach Exposition gegenüber Asbeststaub (Dosisgrenzwert nach BK-Nr. 4104: 25 Faserjahre) und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats: Dosisgrenzwert 100 BaP-Jahre).

Mit der grundsätzlichen medizinisch-wissenschaftlichen Aufarbeitung der Synkanzerogenese-Problematik hatte sich bereits ein Workshop der DGAUM am 25. und

26. Februar 2004 in Berlin befasst. BK-rechtliche Konsequenzen waren als Ergebnis der Veranstaltung nicht festgehalten worden. Vor dem Hintergrund der offenen Fragen war es das erklärte Ziel des Fachgesprächs in Hennef am 25. und 26. November 2005, im interdisziplinären Gespräch die aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse und deren rechtliche Einordnung im Hinblick auf ihre Bedeutung für den Ordnungsgeber, die Rechtsanwendung der UV-Träger und der Gerichte zu erörtern. An dem Fachgespräch haben neben Vertretern der für die Fragestellung maßgeblichen medizinischen Fachdisziplinen Vertreter des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales, des Bundessozialgerichtes, der Landessozialgerichte, der Berufsgenossenschaften, der Sozialpartner in der Selbstverwaltung des HVBG sowie der Rechtsvertreter der Versicherten teilgenommen.

Die Broschüre enthält die Beiträge beider Veranstaltungen. Die ausführliche Darstellung erlaubt es, die zum medizinischen Erkenntnisstand und zur juristischen Beurteilung vorgetragenen Argumente nachzuvollziehen.

Abstract

In most cancers that can be recognised as industrial diseases it is not a matter of meeting a dose limit value. If the impact of several noxious substances has been ascertained, it remains to assess whether one of them can be considered a key cause of the cancer occurring.

What is problematic is assessing the interaction of several carcinogenic substances in case constellations for which legislation on industrial diseases contains dose limit values and the effects of the noxious substances detected are below these dose limit values. This is the case with cases of lung cancer after exposure to asbestos dust (dose limit value according to industrial disease No. 4104: 25 fibre years) and polycyclic aromatic hydrocarbons (recommendations of the Medical Advisory Council of Experts: dose limit value 100 BaP years).

A DGAUM workshop held in Berlin on 25 and 26 February 2004 dealt with the basic medical treatment of the problem of

syncarcinogenesis. No consequences under industrial law legislation were recorded as a result of the events. Against the background of the outstanding questions the declared aim of the specialist talks in Hennef on 25 and 26 November 2005 was to discuss in interdisciplinary talks the current medical and scientific findings and how to integrate them legally with regard to their importance for the legislator, the legal application of the accident insurers and the courts. In addition to representatives of the medical specialists relevant to the issue, representatives of the Federal Ministry for Employment and Social Affairs, the Federal Social Court, the Land Social Courts, the employers' liability insurers, social partners in the Central Association of Employers' Liability Insurers and the legal representatives of the insured took part in these specialist talks.

The brochure contains the contributions from both events. The detailed presentation allows readers to understand the arguments put forward on the level of medical knowledge and the legal assessment.

Résumé

Pour la plupart des maladies cancéreuses, pouvant être reconnues comme maladie professionnelle (MP), ce n'est pas la limite de dose qui importe. Si l'influence de plusieurs agents nocifs est prouvée, il reste à évaluer si un de ces agents peut être considéré comme cause principale de l'apparition du cancer.

L'évaluation de l'interaction de plusieurs substances cancérigènes pose problème dans les configurations de cas pour lesquelles la législation en matière de maladies professionnelles prévoit une limite de dose et dans les cas où les expositions aux agents nocifs se situent en dessous de la limite de dose correspondante. C'est le cas des cancers du poumon après une exposition à la poussière d'amiante (limite de dose pour la MP N° 4104 : 25 années – fibres) et à l'hydrocarbure polycyclique aromatique (recommandations du comité d'experts médicaux : limite de dose 100 années de BaP).

Un atelier organisé par la Société allemande de médecine du travail et de médecine environnementale (DGAUM) a déjà examiné les 25 et 26 février 2004 à Berlin la mise à jour médico-scientifique de la problématique

de la syncancérogénèse. Aucune conséquence en matière de législation des maladies professionnelles n'a été retenue comme résultat des réunions. Au vu des questions restées ouvertes, l'objectif déclaré de l'entretien d'experts, ayant eu lieu à Hennef les 25 et 26 novembre 2005, était de discuter, lors d'un entretien interdisciplinaire, les connaissances actuelles médico-scientifiques et leur intégration dans la législation selon leur importance pour l'exécutif, l'application du droit des organismes d'assurance accident et les tribunaux. Ont participé à cet entretien d'experts des représentants des disciplines médicales compétentes pour les questions posées, les représentants du Ministère du travail et des affaires sociales, les représentants du tribunal du contentieux social, des tribunaux sociaux régionaux, des organismes d'assurance et de prévention des risques professionnels, les partenaires sociaux de l'autogestion de HVBG, ainsi que les représentants juridiques des assurés.

La brochure comprend des articles des deux réunions. L'exposé détaillé permet de comprendre les arguments exposés concernant l'état des connaissances médicales et l'évaluation juridique.

Resumen

En la mayoría de las enfermedades cancerosas susceptibles de ser reconocidas como enfermedades profesionales (BK), no se trata de cumplir un valor límite de dosis. Si la acción de varios agentes nocivos está comprobada, queda por evaluar si uno de los mismos entra en cuestión como causa fundamental de la generación de la enfermedad cancerosa.

La evaluación de la interacción de varias sustancias cancerígenas es problemática en aquellas constelaciones de casos en que la legislación sobre las enfermedades profesionales contiene valores límite de dosis y las acciones comprobadas de los agentes nocivos se encuentran debajo del respectivo límite de dosis. Este es el caso de las enfermedades de cáncer del pulmón en consecuencia de una exposición al polvo de amianto (límite de dosis según BK N° 4140: 25 años de exposición a fibras) e hidrocarburos aromáticos policíclicos (recomendación de la comisión de expertos médicos: valor límite de dosis: 100 años de dosis de benzo(a)pireno).

El estudio médico-científico fundamental de la problemática de la sincancerogénesis ya había sido el tema de un workshop del DGAUM, celebrado del 25 al 26 de febrero

de 2004 en Berlín. No se habían retenido consecuencias como resultado de los eventos. Ante el fondo de las cuestiones pendientes, fue el objetivo declarado de la conferencia técnica en Hennef el 25 y 26 de noviembre de 2005 de discutir en una conferencia interdisciplinaria los conocimientos médico-científicos actuales y su clasificación jurídica con vistas a su significado para el legislador, la aplicación jurídica para los seguros de accidentes y los tribunales. En la conferencia técnica participaron, además de los representantes de las disciplinas médicas relevantes para el problema, representantes del ministerio federal de trabajo y asuntos sociales, del tribunal federal de asuntos de seguridad social, de los organismos de seguros y prevención de riesgos profesionales, de los agentes sociales en la administración autónoma de la confederación de organismos de seguros y prevención de riesgos profesionales (HVBG), así como el representante legal de los asegurados.

El folleto contiene los artículos de ambos eventos. La exposición detallada permite comprender fácilmente los argumentos presentados con respecto a los conocimientos médicos actuales y la evaluación jurídica.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Teil I	
Synkanzerogenese – insbesondere Asbeststaub und PAK	11
Fachgespräch des HVBG und der DGAUM am 25. und 26. November 2005 in Hennef	
Programm	13
Synkanzerogenese – Stand der Rechtsprechung	17
<i>Keller</i>	
Synkanzerogenese – Einführung	31
<i>Prof. Hallier</i>	
Erörterung des Konsensuspapiers der DGAUM zur Synkanzerogenese.....	37
<i>Dr. Schürmann</i>	
Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier	47
Leitung: <i>Dr. Mehrtens</i>	
Rechtliche Umsetzung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 9 Abs. 1 und Abs. 2 SBG VII aus Sicht der Berufsgenossenschaften	73
<i>Dr. Kranig</i>	
Synkanzerogenese – eine Übersicht zum wissenschaftlichen Erkenntnisstand	83
<i>Prof. Greim</i>	
Diskussion	89
Leitung: <i>Prof. Piekarski</i>	
Synkanzerogenese aus Sicht der Arbeitsmedizin.....	95
<i>Prof. Letzel</i>	

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Nicht-synergistische Kombinationen kanzerogener Arbeitsstoffe <i>Prof. Rüdiger</i>	107
Aussagefähigkeit der Epidemiologie zur Synkanzerogenese: PAK und Asbest <i>PD Dr. Morfeld</i>	117
Kanzerogenität von Asbest <i>Prof. Müller</i>	133
Erkenntnisse zur Aussagefähigkeit von Tierversuchen und In-vitro-Versuchen zu Kombinationswirkungen von PAK und Asbest <i>Prof. Heinrich</i>	143
Podiumsdiskussion Leitung: <i>Prof. Schlüter</i>	161
Zusammenfassung der Ergebnisse des Fachgesprächs <i>Prof. Piekarski</i>	189
Referenten und Moderatoren	191
Teil II	
Synkanzerogenese Workshop der DGAUM am 25. und 26. Februar 2004 in Berlin	193
Programm	195
Pathomechanistische Erkenntnisse der Toxikologie zur Synkanzerogenese..... <i>Prof. Brüning</i>	199

	Seite
Dosis-Wirkungs-Beziehungen und Betrachtungen zum Schwellenwertproblem <i>Prof. Bolt</i>	207
Synkanzerogenese – Übertragbarkeit vom Tier auf den Menschen <i>Prof. Schlüter</i>	211
Synergistische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht <i>PD. Dr. Morfeld</i>	223
Antagonistic combinations of occupational carcinogens..... <i>Prof. Rüdiger</i>	255
Arbeitsbedingte synkanzerogene Einwirkungen am Beispiel des Lungenkrebses <i>Prof. Woitowitz</i>	269
Asbest und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – tierexperimentelle synkanzerogene Evidenz? <i>Prof. Heinrich</i>	283
Asbest und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – epidemiologisch-synkanzerogene Evidenz <i>PD Dr. Straif</i>	287
Arbeitsbedingte Synkanzerogenese bei K1-Stoffen aus toxikologischer Sicht <i>Prof. Henschler</i>	289
Wirkungen kombinierter Expositionen von ionisierenden Strahlen und Substanzen..... <i>Prof. Streffer</i>	297

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Radon – Folgeprodukte und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – begründeter Vorschlag zur Verursachungswahrscheinlichkeit im Hinblick auf die Synkanzerogenese <i>Dr. Brüske-Hohlfeld</i>	311
Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen in der Synkanzerogenese – tierexperimentelle und epidemiologische Evidenz <i>Prof. Raithel</i>	327
Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems..... <i>Prof. Thielmann</i>	351
Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Haut..... <i>Prof. Letzel</i>	405
Synkanzerogenese durch berufliche und außerberufliche Faktoren im Bereich des Kehlkopfes <i>PD Dr. Bolm-Audorff</i>	429
Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Harnblase?..... <i>Dr. Nasterlack</i>	441
Referenten- und Moderatoren 2004.....	449

Teil I
Synkanzerogenese – insbesondere
Asbeststaub und PAK
Fachgespräch des HVBG und der DGAUM
am 25. und 26. November 2005 in Hennef

Programm

1. Tag
Freitag, 25. November 2005

Erörterung des Konsensuspapiers der DGAUM zur Synkanzerogenese

- | | |
|-----------|---|
| 14.00 Uhr | Begrüßung
<i>Prof. Scheuch und Dr. Kranig</i> |
| 14.15 Uhr | Synkanzerogenese – Stand der Rechtsprechung
<i>Keller</i> |
| 15.00 Uhr | Einführung
<i>Prof. Hallier</i> |
| 15.15 Uhr | Fragen zum Konsensuspapier aus Sicht der Unfallversicherung
<i>Dr. Schürmann</i> |
| 16.30 Uhr | Beantwortung der Fragen
<i>Prof. Hallier und Mitglieder der DGAUM</i> |
| 17.30 Uhr | Diskussion im Plenum |

Programm

2. Tag
Samstag, 26. November 2005

Praxisrelevante Fallkonstellation: Synkanzerogenese durch Asbeststaub und PAK

- 09.00 Uhr Rechtliche Umsetzung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach
§ 9 Abs. 1 und Abs. 2 SGB VII aus Sicht der Berufsgenossenschaften
Dr. Kranig
- 09.30 Uhr Synkanzerogenese – eine Übersicht
zum wissenschaftlichen Erkenntnisstand
Prof. Greim
- 10.30 Uhr Synkanzerogenese aus Sicht der Arbeitsmedizin
Prof. Letzel
- 11.00 Uhr Nicht-synergistische Kombinationen kanzerogener Arbeitsstoffe
Prof. Rüdiger
- 11.30 Uhr Aussagefähigkeit der Epidemiologie zur Synkanzerogenese,
insbesondere bei PAK und Asbest
PD Dr. Morfeld

- 13.00 Uhr Kanzerogenität von Asbest
Prof. Müller
- 13.30 Uhr Erkenntnisse zur Aussagefähigkeit von Tierversuchen
und In-vitro-Versuchen zu Kombinationswirkungen
von PAK und Asbest
Prof. Heinrich
- 14.00 Uhr Podiumsdiskussion
Prof. Schlüter
- 16.00 Uhr Zusammenfassung und Schlussworte
Prof. Piekarski

Synkanzerogenese – Stand der Rechtsprechung

Wolfgang Keller

Richter am Landessozialgericht Rheinland-Pfalz

I. Einleitung

Die rechtliche Bewältigung des Zusammenwirkens mehrerer Ursachen (Multikausalität) ist nach wie vor ein Dauerbrenner im Berufskrankheitenrecht. Zumeist geht es um Krebskrankheiten im Sinne einer Synkanzerogenese. Dabei sollte aber nicht vergessen werden, dass sich die grundsätzlichen Probleme zum Teil auch bei anderen Berufskrankheiten stellen. Karzinomerkrankungen stehen im Mittelpunkt der Diskussion, weil die betreffenden Einzelschicksale besonders tragisch und deshalb öffentlichkeitswirksam sind. Einige wichtige Fragen tauchen zudem speziell im Rahmen bestimmter Krebsleiden auf, da die einschlägige Berufskrankheit Nr. 4104 ein sog. Dosismodell enthält.

Die Thematik der Synkanzerogenese wurde bereits 2001 im Rahmen des von der Berufsgenossenschaft der keramischen und Glasindustrie in Bad Reichenhall veranstalteten „Arbeitsmedizinischen Kolloquiums“ [1] behandelt. In der Zeit danach haben sich mehrfach Obergerichte mit derartigen Fallgestaltungen befasst, zuletzt das Landessozialgericht (LSG) für das Land Nordrhein-Westfalen in seinem Urteil vom 7. Juli 2004 [2].

II. Vorgang der Kausalitätsprüfung

Im Berufskrankheitenverfahren ist zunächst zu prüfen, ob der berufliche Faktor eine Ursache

des Krankheitsbildes im naturwissenschaftlichen Sinne [3] ist, d.h. ob die Gesundheitsstörung in genau dem gleichen Zustand auch ohne ihn vorhanden wäre. Dies ist eine aufgrund naturwissenschaftlicher Erkenntnisse zu beantwortende Frage, für deren Bejahung die Wahrscheinlichkeit [4] ausreicht. Ergibt dieser erste Schritt der Kausalitätsprüfung, dass der ursächliche Zusammenhang im naturwissenschaftlichen Sinne zwischen den beruflichen Einwirkungen und der Erkrankung nicht wahrscheinlich ist, ist die Prüfung beendet und der Entschädigungsantrag des Versicherten abzulehnen.

Wenn sowohl hinsichtlich der beruflichen Einwirkungen als auch in Bezug auf weitere Faktoren (z.B. eine körpereigene Anlage zur Verursachung dieser Krankheit) die Ursächlichkeit im naturwissenschaftlichen Sinne wahrscheinlich ist, kommt man zum zweiten Prüfungsschritt. Dann ist wertend zu entscheiden, ob die Gesundheitsstörung trotz des Vorhandenseins der nicht dem versicherten Bereich zuzurechnenden Faktoren in den Schutzbereich der gesetzlichen Unfallversicherung fällt. Dies erfolgt mithilfe der Lehre der wesentlichen Bedingung. Nach dieser sind nur die Bedingungen rechtserheblich, die für den Eintritt des Erfolges im Verhältnis zu anderen Mitbedingungen wesentlich sind [5]. Dies ist hinsichtlich Einwirkungen aus der versicherten Tätigkeit dann nicht der Fall, wenn eine/mehrere Mitbedingung(en) aus

Synkanzerogenese – Stand der Rechtsprechung

Wolfgang Keller
Richter am Landessozialgericht Rheinland-Pfalz

dem unversicherten Bereich von so übertragender Bedeutung ist (sind), dass die in den versicherten Bereich fallenden Bedingungen ganz in den Hintergrund gedrängt werden [6].

Umstritten ist, ob die Mitbedingungen aus der versicherten Sphäre im Verhältnis zu anderen Mitbedingungen von zumindest annähernd gleichwertigem Gewicht sein müssen. Diese Frage ist zu verneinen [7]. Die gesetzliche Unfallversicherung dient der Haftungsablösung des zivilrechtlichen Schadensersatzanspruchs des Arbeitnehmers gegen seinen Arbeitgeber. Im zivilrechtlichen Schadensersatzrecht findet ausgehend von der dort geltenden Adäquanztheorie i.d.R. nur bei ganz unwahrscheinlichen und nach dem gewöhnlichen Ablauf der Dinge außer Betracht zu lassenden Abläufen eine Zurechnung nicht statt [8]. Würde man im Unfallversicherungsrecht eine annähernde Gleichwertigkeit fordern, würde die Latte so viel höher als im zivilrechtlichen Schadensersatzrecht gelegt, dass dies dem Schutzzweck der gesetzlichen Unfallversicherung nicht mehr entsprechen würde.

Zur Beurteilung, ob den beruflichen Einwirkungen der Stellenwert einer wesentlichen Mitursache zukommt, wird, vor allem in der arbeitsmedizinischen Literatur, vielfach Krasney [9] zitiert, der in „vorsichtiger Annäherung“ an eine prozentuale Wertigkeit als

„Faustregel“ folgende Differenzierungen vorgeschlagen hat: Rechtlich nicht wesentlich sei eine Bedingung, die neben anderen Bedingungen an der Entstehung des Gesundheitsschadens nur zu 10 v.H. beteiligt ist. Rechtlich wesentlich sei dagegen eine Bedingung, welche mindestens den Wert von einem Drittel aller sonst zu berücksichtigenden Umstände (in ihrer Gesamtheit) erreicht. Im Grenzbereich zwischen 10 v.H. und einem Drittel sei besonders sorgfältig zu prüfen, ob die zum versicherten Bereich gehörende Bedingung noch als wesentlich anzusehen ist; i.d.R. sei in diesen Fällen, sofern nicht besondere Umstände vorliegen, eine wesentliche Mitursächlichkeit zu verneinen.

Die Forderung einer exakten prozentualen Einschätzung der jeweiligen Verursachungsanteile der Krankheit wäre jedoch regelmäßig mit einer Überforderung des medizinischen Gutachters verbunden. Dies berücksichtigt auch Krasney, dem zufolge vermieden werden sollte, in den Entscheidungen der Verwaltungen und Gerichte irgendwelche Verursachungsprozente anzuführen. Der Verdienst des Vorschlages von Krasney ist darin zu sehen, den Ärzten, Sachbearbeitern der Unfallversicherungsträger und Gerichten zu verdeutlichen, dass die Einwirkungen durch die versicherte Tätigkeit nicht unbedingt eine annähernd gleichwertige Bedeutung im Verhältnis zu den übrigen Verursachungsfaktoren haben müssen, um

eine wesentliche Mitursächlichkeit zu bejahen. Klarzustellen ist im Übrigen, dass sich die *Krasney'sche* Faustregel nicht, wie zuweilen von ärztlicher Seite fälschlich angenommen wird, auf den ersten Prüfungsschritt, die Feststellung der wahrscheinlichen Kausalität im naturwissenschaftlichen Sinne, bezieht.

III. Fallgruppen

1. Gleichartige Einwirkungen sowohl aus dem versicherten als auch aus dem unversicherten Bereich

Hat auf den Versicherten dieselbe in der Berufskrankheitenliste bezeichnete Noxe sowohl bei der versicherten Tätigkeit als auch im unversicherten Bereich eingewirkt (z.B. berufliche und außerberufliche Dioxineinwirkungen), ist eine quantitative Gegenüberstellung erforderlich. Besondere Probleme stellen sich, wenn in der Liste eine Dosis-Wirkungsgrenze bestimmt ist, wie es bei der Berufskrankheit Nr. 4104 („Lungenkrebs ... bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren...“) der Fall ist. Das Bundessozialgericht (BSG) hat dazu in seinem Urteil vom 4. Dezember 2001 [10] entschieden, dass die in der Liste geforderte Dosis (25 Faserjahre im Falle der Berufskrankheit Nr. 4104) in vollem Umfang aus der versicherten Tätigkeit stammen müsse.

2. Einwirkungen durch unterschiedliche Noxen

Noch schwierigere Probleme entstehen oft, wenn unterschiedliche Einwirkungen, z.B. verschiedene chemische Substanzen, als Ursachen der Erkrankung in Betracht kommen. In der Liste bezeichnete chemische Substanzen können gerade wegen eines synergetischen [11] Effekts wesentlich sein.

Zum Zusammenwirken mehrerer Listenstoffe hat das BSG in seinem Urteil vom 12. Juni 1990 [12] Stellung genommen. Im dortigen Fall war der Versicherte, bei dem eine Lungenfibrose festgestellt wurde, Einwirkungen durch Quarz (vgl. Berufskrankheit Nr. 4101), Aluminium (vgl. Berufskrankheit Nr. 4106) sowie Titan und anderen Hartmetallen (vgl. Berufskrankheit Nr. 4107) ausgesetzt gewesen. Wie das BSG zu Recht entschieden hat, genügt bei solchen Fallkonstellationen für eine wesentliche Mitursächlichkeit, dass die verschiedenen Noxen jedenfalls im Zusammenwirken den Körperschaden wesentlich verursacht haben; dies gilt auch für Krebserkrankungen. In diesen Fällen sind die betreffenden Nummern der Berufskrankheitenliste nebeneinander erfüllt, wobei die Nummer vorrangig ist, der die am schwerwiegendsten einwirkenden Substanzen entsprechen. Lässt sich eine solche Wertigkeit nicht feststellen, ist nach den Regeln der sog. Wahlfeststellung vorzugehen, d.h., bei der Feststellung der Berufskrankheit kann offen

Synkanzerogenese – Stand der Rechtsprechung

Wolfgang Keller
Richter am Landessozialgericht Rheinland-Pfalz

bleiben, welche von den in Betracht kommenden Nummern der Liste einschlägig ist. In solchen Fällen werden die synergetisch zusammen wirkenden Noxen letztlich als Einwirkungseinheit betrachtet und gewertet [13].

Eine weitere Fallgestaltung ist dadurch gekennzeichnet, dass nur eine Noxe einer Listenerkrankung entspricht und sich die übrigen Einwirkungen nicht unter eine solche subsumieren lassen. Bei einer derartigen Sachlage kann den beruflichen Expositionen auch deshalb ein wesentliches Gewicht zukommen – mit der Folge, dass sie eine wesentliche Mitursache darstellen –, wenn sie gerade wegen des gleichzeitigen Vorliegens des berufsunabhängigen Faktors bedeutsam sind. Dies wurde vom LSG Rheinland-Pfalz [14] bei einem dioxinexponierten Versicherten bejaht, weil die Dioxineinwirkungen gerade in Anbetracht des Rauchens des Versicherten von besonderer Bedeutung gewesen seien. Ebenso ist eine wesentliche Mitursächlichkeit zu bejahen, wenn im konkreten Fall Einwirkungen durch eine in der Liste erfasste Noxe ohne Dosisgrenze (z.B. ionisierende Strahlen i.S.d. Berufskrankheit Nr. 2402) deshalb einen erheblichen Stellenwert haben, weil gleichzeitig in Belastungen, die einer Berufskrankheit mit einer Dosisgrenze zuzuordnen sind, unterhalb der Dosisgrenze (z.B. Asbesteinwirkungen von 10 Faserjahren) vorlagen [15].

IV. § 9 Abs. 2 SGB VII

Besondere Schwierigkeiten entstehen, wenn es darum geht, ob beim Zusammenwirken mehrerer Noxen die Voraussetzungen des § 9 Abs. 2 SGB VII erfüllt sind.

§ 9 Abs. 2 SGB VII erfordert nach allgemeiner Ansicht [16]:

- (1) Es müssen über den Einzelfall hinausgehende Erkenntnisse darüber vorhanden sein, dass die Erkrankung durch besondere Einwirkungen verursacht wird (generelle Geeignetheit).
- (2) Diesen Einwirkungen müssen bestimmte Personengruppen durch die Arbeit in erheblich höherem Maße als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sein (Gruppentypik).
- (3) Die Erkenntnisse müssen „neu“ i.S.d. § 9 Abs. 2 SGB VII sein. Nach der Rechtsprechung ist dies der Fall, wenn medizinische Erkenntnisse gewonnen wurden, zu denen sich der den Bundesminister für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS) beratende Ärztliche Sachverständigenbeirat noch nicht dahingehend geäußert hat, dass sie (noch) nicht ausreichen, um die Krankheit in die Liste aufzunehmen. Ist der Ärztliche Sachverständigenbeirat nach Prü-

fung zu dem abschließenden Ergebnis gelangt, dass die Voraussetzungen für eine Aufnahme der Krankheit in die Berufskrankheitenliste (noch) nicht gegeben seien, liegen „neue“ Erkenntnisse nur vor, wenn die Erkenntnisse nach dieser Prüfung gewonnen wurden oder sich zur Berufskrankheitenreife verfestigt haben [17].

- (4) Zusätzlich zu 1) bis 3) ist erforderlich, dass im Einzelfall der ursächliche Zusammenhang zwischen den Einwirkungen und der Krankheit wahrscheinlich ist; diesbezüglich ist nach den oben bei II. dargestellten Grundsätzen zu verfahren.

Zur Anerkennung als Quasi-Berufskrankheit (§ 9 Abs. 2 SGB VII) müssen alle vier Voraussetzungen erfüllt sein.

Das Hessische LSG hatte in seinem Urteil vom 31. Oktober 2003 [18] über folgenden Sachverhalt zu entscheiden: Bei einem an Lungenkrebs leidenden Versicherten hatten berufliche Asbesteinwirkungen bestanden, die nach sachkundigen technischen Berechnungen eine kumulative Asbestfaserstaub-Dosis von 14,6 Faserjahren ergaben. Zudem hatten bei dem Versicherten berufliche Einwirkungen durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) von 39 Benzo[a]pyren (BaP)-Jahren vorgelegen. Die 14,6 Faserjahre unterschreiten die in der

Berufskrankheit Nr. 4104 festgelegte Mindestdosis von 25 Faserjahren. Auch hinsichtlich der PAK-Einwirkungen waren, für sich betrachtet, die Anforderungen für eine Anerkennung als Versicherungsfall nicht erfüllt. Bereits im Februar 1998 hat der Ärztliche Sachverständigenbeirat, der damals noch für den Bundesminister für Arbeit und Sozialordnung tätig war, für Belastungen durch PAK eine Aufnahme in die Liste unter der Voraussetzung von 100 BaP-Jahren vorgeschlagen [19]. Bis der Ordnungsgeber dieser Empfehlung gefolgt ist [20], sind entsprechende Erkrankungen nach § 9 Abs. 2 SGB VII zu entschädigen. Da aber in dem vom Hessischen LSG zu entscheidenden Fall keine 100 BaP-Jahre zu ermitteln waren, schied eine Entschädigung nach § 9 Abs. 2 SGB VII, die allein auf der PAK-Belastung beruhte, aus. Für den Ausgang dieses Rechtsstreits war daher entscheidend, ob ein Entschädigungsanspruch wegen der Asbest- und PAK-Einwirkungen in ihrer Gesamtheit und ihrem Zusammenwirken bestand.

Über einen ähnlichen Fall hat das LSG Rheinland-Pfalz in seinem Urteil vom 13. Oktober 2003 [21] entschieden. Bei dem betreffenden Versicherten waren nach dem Tatbestand dieses Urteils „höchstens“ 18,6 Asbestfaserjahre und 47,7 BaP-Jahre errechnet worden, also höhere Einwirkungen als im Fall des Urteils des Hessischen LSG vom 31. Oktober 2003. Demgegenüber

Synkanzerogenese – Stand der Rechtsprechung

Wolfgang Keller
Richter am Landessozialgericht Rheinland-Pfalz

waren die Expositionen im Fall des Urteils des LSG Nordrhein-Westfalen vom 7. Juli 2004 [22] geringer gewesen. In diesem Fall, der einen Versicherten betraf, der in Zimmerei- und Bauunternehmen sowie als LKW-Fahrer beschäftigt war, hatte ein medizinischer Sachverständiger eine Belastung von 7,0 Asbestfaserjahren und 28,35 BaP-Jahren angenommen. Das LSG hielt es für fraglich, ob diese Werte unter Beachtung der für die Feststellung der arbeitstechnischen Voraussetzungen einer Berufskrankheit geltenden Beweisanforderungen nachgewiesen waren oder ob von niedrigeren Werten auszugehen war, ließ dies jedoch im Ergebnis offen.

Das LSG Rheinland-Pfalz hat im Anschluss an Koch [23] in dessen grundlegendem Vortrag anlässlich des Arbeitsmedizinischen Kolloquiums in Bad Reichenhall 2001 die Auffassung vertreten, in Anbetracht der ausdrücklichen Grenzziehung in der Berufskrankheit Nr. 4104 in Form der 25 Faserjahre und in der Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats in Form der 100 BaP-Jahre könne § 9 Abs. 2 SGB VII nicht mit der Begründung angewandt werden, außer der einzelnen Noxe hätten noch andere schädigende Einwirkungen vorgelegen, die ebenfalls für sich genommen nicht unter eine Nummer der Berufskrankheitenliste zu subsumieren sind. Wenn sich die Bundesregierung als Verordnungsgeber der BKV bzw. zuvor der

Ärztliche Sachverständigenbeirat für einen bestimmten Dosiswert entschieden habe, könne diese Festlegung nicht auf dem Wege über § 9 Abs. 2 SGB VII im Hinblick auf ein synergetisches Zusammenwirken mehrerer Einwirkungen unterlaufen werden.

Das Hessische LSG ist demgegenüber in seinem Urteil vom 31. Oktober 2003 zu dem Ergebnis gelangt, § 9 Abs. 2 SGB VII komme auch bei einem solchen Zusammenwirken mehrerer Noxen in Betracht, wenn die sonstigen Voraussetzungen dieser Vorschrift erfüllt sind. Dem ist zu folgen. Wie dargelegt hat die Nichtaufnahme in die Liste nur dann eine Sperrwirkung in Bezug auf § 9 Abs. 2 SGB VII zur Folge, wenn der Ärztliche Sachverständigenbeirat eine Prüfung der betreffenden Fragestellung mit dem abschließenden Ergebnis vorgenommen hat, die Aufnahme der Krankheit in die Liste nicht vorzuschlagen. Es gibt keinen überzeugenden Grund, bei Berufskrankheiten, denen ein Dosismodell zugrunde liegt, anders zu verfahren. Der Ärztliche Sachverständigenbeirat hat aber, wie das Hessische LSG zu Recht betont hat, im Rahmen seiner Empfehlung, die Berufskrankheit Nr. 4104 um die 3. Alternative (25 Faserjahre) zu erweitern, nicht abschließend mit negativem Ergebnis geprüft, ob im Zusammenwirken mit anderen Noxen aus der versicherten Tätigkeit eine niedrigere Asbestfaserdosis ausreichend ist. Entsprechendes gilt für die Erörterungen des

Ärztlichen Sachverständigenbeirats in Bezug auf die PAK. Auch wenn die 3. Alternative der Berufskrankheit Nr. 4104 (25 Faserjahre) und die Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats hinsichtlich der PAK (100 BaP-Jahre) der Art nach jeweils nur eine Einwirkungsart zum Gegenstand haben und daher monokausal ausgestaltet sind, ist damit nicht automatisch ein Ausschluss der Anerkennung als Quasi-Berufskrankheit (§ 9 Abs. 2 SGB VII) im Falle der Synkanzerogenese verbunden. Davon ist zu Recht auch das BSG in seinem Urteil vom 4. Juni 2002 [24] (Vorinstanz des Falls des Urteils des Hessischen LSG vom 31. Oktober 2003) ausgegangen [25]. Ich halte die im Urteil des LSG Rheinland-Pfalz vom 13. Oktober 2003, an dem ich mitgewirkt habe, vertretene gegenteilige Auffassung nicht aufrecht.

Koch [26] wendet gegen einen Anspruch nach § 9 Abs. 2 SGB VII ein, es sei fraglich, ob bei Interaktionen im unter dem Dosisgrenzwert liegenden Niedrigdosisbereich mit wissenschaftlichen Methoden überhaupt noch eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des jeweiligen Kausalbeitrags möglich sei und der Nachweis eines synkanzerogenen Effekts erbracht werden könne, was dafür spreche, die Grenzziehung dem Ordnungsgeber zu überlassen. Davon, dass gesicherte Erkenntnisse über solche Zusammenhänge ausgeschlossen sind, kann jedoch keine Rede sein. Ob

solche vorliegen, hängt von der jeweils einschlägigen Einwirkungskombination (hier: Asbest und PAK) ab.

Mit der Feststellung, dass § 9 Abs. 2 SGB VII bei der Kombination von Asbest- und PAK-Einwirkungen nicht von vornherein ausscheidet, beginnen aber erst die eigentlichen Probleme. Das BSG hat in seinem Urteil vom 4. Juni 2002 unter Berücksichtigung der bisherigen Rechtsprechung wichtige Grundsätze herausgearbeitet:

1. Voraussetzung für eine Entschädigung nach § 9 Abs. 2 SGB VII sei die Feststellung der generellen Geeignetheit des Zusammenwirkens von Asbest und PAK zur Verursachung von Lungenkrebs. Insoweit müsse sich eine herrschende Meinung im einschlägigen medizinischen Fachgebiet gebildet haben. Die Annahme einer gruppentypischen Risikoerhöhung könne nämlich nur durch die Dokumentation einer „Fülle gleichartiger Gesundheitsbeeinträchtigungen und einer langfristigen Überwachung derartiger Krankheitsbilder“ begründet werden [27]. Dies entspricht den Anforderungen des § 9 Abs. 2 SGB VII in Fällen, in denen es nicht um multikausale Wirkungen geht.
2. Erforderlich sei außerdem eine verallgemeinerungsfähige Aussage zur Wechselwirkung der einzelnen Substanzen,

Synkanzerogenese – Stand der Rechtsprechung

Wolfgang Keller
Richter am Landessozialgericht Rheinland-Pfalz

d.h. zur Frage der jeweiligen Dosis-Wirkungsbeziehung. Ohne Erkenntnis über die Wirkungsweise des schädigenden Zusammenwirkens von Asbestfaserstaub und PAK im Niedrigdosisbereich wäre eine systemgerechte Einordnung dieses Phänomens in Bezug auf bereits fixierte bzw. verordnungsreife Berufskrankheiten nicht möglich. Da hinsichtlich einer Asbestfaserstaubbelastung von mindestens 25 Faserjahren und einer PAK-Belastung von mindestens 100 BaP-Jahren eine gruppentypische Risikoerhöhung anerkannt ist bzw. sich in der Vorstufe zur Anerkennung befindet, müsse für den Fall des Zusammenwirkens beider Substanzen geklärt sein, inwieweit der feststehende Schwellenwert der einen oder der anderen Krankheit unterschritten werden darf, um dennoch in Wechselwirkung mit der anderen Noxe eine gruppentypische Risikoerhöhung feststellen zu können. Ohne entsprechende Erkenntnisse würde nämlich eine auf einer Synkanzerogenese beruhende Anerkennung als Quasi-Berufskrankheit (§ 9 Abs. 2 SGB VII) bei Unterschreitung der festgelegten Schwellenwerte von Asbestfaserstaub und PAK einen Widerspruch zu den den anerkannten bzw. anzuerkennenden Berufskrankheiten zugrundeliegenden, wissenschaftlich fundierten Dosisbeobachtungen darstellen. Nur mit diesem Wissen könne ein Gleichklang zwischen syner-

getischen Erscheinungsformen und den ansonsten monokausal ausgerichteten Dosiskonzepten erreicht werden.

3. Das BSG ist im Urteil vom 4. Juni 2002, entsprechend den Feststellungen der Vorinstanz, davon ausgegangen, dass es keine Studien an Beschäftigten gibt, die während ihrer beruflichen Tätigkeit einer arbeitsbedingten Exposition sowohl gegenüber Asbest als auch (nur) PAK, aber nicht noch anderen Noxen gegenüber ausgesetzt waren. Es hat dennoch die Übertragbarkeit der vorhandenen Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien, Tierversuchen, molekularbiologischen Forschungen und gutachtlichen Fallbefragungen auf den Personenkreis der unterhalb der beiden Dosisgrenzwerte belasteten Beschäftigten nicht ausgeschlossen. Ferner hat es betont, dass die Feststellung der generellen Geeignetheit von Asbest und PAK unterhalb der vorhandenen Dosisgrenzwerte zur Verursachung von Lungenkrebsleiden nicht nur aufgrund epidemiologischer Studien erfolgen könne. Das Gesetz verlange nämlich – so das BSG – allein medizinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse und schreibe nicht vor, mit welchen wissenschaftlichen Methoden die Überhäufigkeit des Auftretens bestimmter Erkrankungen bei einer bestimmten Personengruppe festzustellen ist.

In Anwendung dieser Grundsätze hat das Hessische LSG in seinem Urteil vom 31. Oktober 2003 [28] entschieden, der Versicherte habe zu einer Personengruppe gehört, die bei ihrer Arbeit in einem erheblich höheren Maße als die übrige Bevölkerung gesundheitsschädigenden Einwirkungen ausgesetzt war, die geeignet waren, eine Lungenkrebs-erkrankung zu verursachen. Es lägen in rechtlich ausreichendem Umfang gesicherte Erkenntnisse über eine synkanzerogene Kombinationswirkung von Asbest und PAK vor. Bei Erkrankungen, die multifaktoriell auf mehrere Kausalfaktoren zurückgingen, wäre die Forderung des Nachweises einer statistisch-epidemiologischen Risikoerhöhung bezogen auf die konkret vorliegende Einwirkungskombination, also 14,6 Asbestfaserjahre und 39 BaP-Jahre, durch entsprechende Forschungsergebnisse gerade für diese spezielle Kombination erkenntnistheoretisch und praktisch offenkundig eine Überforderung der realen Möglichkeiten der medizinischen Wissenschaft. Der Senat halte deshalb den von *Voitowitz* vorgeschlagenen Lösungsansatz des Konzepts der Verursachungswahrscheinlichkeit multifaktoriell verursachter Erkrankungen für stichhaltig, wonach eine mathematisch-statistisch errechnete Risikoverdoppelung ausreichend ist. Eine solche Risikoverdoppelung sei bei dem zu entscheidenden Sachverhalt gegeben. Dieser Lösungsansatz sei hinsichtlich des Zusammenwirkens von Asbest und PAK sachgerecht, zumal nach der

weit überwiegenden Zahl der medizinisch-wissenschaftlichen Untersuchungen eine multiplikative oder sogar übermultiplikative Interaktion zwischen den krebserzeugenden Stoffen des Tabakrauchens, d.h. insbesondere PAK, und Asbest bestehe. Hinsichtlich der Gruppentypik der beruflichen Belastungen komme es nicht auf eine eingegrenzte Berufsgruppe allein an, sondern auf alle Versicherten, bei denen arbeitsbedingt diese beiden für den Menschen genotoxisch gesichert krebserzeugenden Noxen ausreichend lang und intensiv eingewirkt haben.

Das LSG Nordrhein-Westfalen hat in seinem Urteil vom 7. Juli 2004 unentschieden gelassen, ob dieser Lösungsansatz der heutigen herrschenden Meinung im einschlägigen medizinischen Fachgebiet entspricht, ob dieser Ansatz den rechtlichen Vorgaben des BSG genügt und ob es sich um neue medizinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse im Sinne der BSG-Rechtsprechung handelt. Denn selbst unter Zugrundelegung des Verdoppelungsansatzes seien die Voraussetzungen des § 9 Abs. 2 SGB VII nicht erfüllt, da die Verursachungswahrscheinlichkeit sowohl nach dem additiven als auch nach dem multiplikativen Modell unter 0,5 liege.

Bei der Würdigung des Urteils des Hessischen LSG auf seine Überzeugungskraft muss die rechtliche Bedeutung der Verdoppelungsrate beleuchtet werden. Nach der Rechtspre-

Synkanzerogenese – Stand der Rechtsprechung

Wolfgang Keller
Richter am Landessozialgericht Rheinland-Pfalz

chung des BSG hängt die Aufnahme von Krankheiten in die Berufskrankheitenliste zwar rechtlich nicht vom Erreichen oder Überschreiten der Verdoppelungsrate ab [29], was dafür spricht, dass dieses Kriterium nicht einschränkungslos allein entscheidend für die Bejahung oder Verneinung der Anforderungen des § 9 Abs. 2 SGB VII ist. Dennoch kann es als ausschlaggebender Gesichtspunkt im Rahmen der Prüfung der generellen Geeignetheit herangezogen werden, wenn das Abstellen auf die Verdoppelungsrate bei der jeweiligen Einwirkungskombination (also z.B. Asbest und PAK) der herrschenden medizinischen Lehrmeinung nicht widerspricht [30]. Unter dieser Voraussetzung steht das Kriterium der Verdoppelungsrate im Einklang mit der Forderung des BSG nach allgemeiner Klärung, inwieweit der jeweils feststehende Schwellenwert unterschritten werden darf, um dennoch in Wechselwirkung mit der anderen Noxe eine relevante Risikoerhöhung durch die versicherte Tätigkeit feststellen zu können.

Ob es genügend wissenschaftliche Erkenntnisse gibt, um das Konzept der Risikoverdoppelung im vorliegenden Zusammenhang anzuwenden, ist letztlich eine Frage, die in die Kompetenz der medizinischen Experten fällt. Richtig ist allerdings die Aussage des Hessischen LSG, dass die Forderung nach gesicherten Erkenntnissen speziell über die im Einzelfall vorliegende Kombination – wie z.B. im Fall des Urteils des Hessischen LSG

vom 31. Oktober 2003: 14,6 Asbestfaserjahre und 39 BaP-Jahre – unerfüllbar wäre. Zudem ist zu beachten, dass der Ärztliche Sachverständigenbeirat sowohl im Rahmen der 3. Alternative der Berufskrankheit Nr. 4104 als auch bei der Empfehlung hinsichtlich der 100 BaP-Jahre zumindest im Ansatz auf die Verdoppelungsrate abgestellt hat, was für die Relevanz dieses Kriteriums bei der Kombination beider Einwirkungen spricht, ohne dass die Frage damit abschließend beantwortet wäre.

Wenn die medizinischen Erkenntnisse ausreichend sind, um die Risikoverdoppelung als Abgrenzungskriterium heranzuziehen, genügt dieser Ansatz den Anforderungen des Urteils des BSG vom 4. Juni 2002. Dann liegen neue Erkenntnisse i.S.d. § 9 Abs. 2 SGB VII vor, weil der Ärztliche Sachverständigenbeirat noch nicht abschließend die Voraussetzungen des § 9 Abs. 2 SGB VII im Falle der Synkanzerogenese geprüft hat. Soweit Koch [31] beanstandet, das Hessische LSG habe die Sperrwirkung [32] einer noch aktiven Beratung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats über die in Rede stehende Problematik nicht beachtet, ist festzuhalten, dass das Gericht keine konkreten Anhaltspunkte für laufende Beratungen hatte. Das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung hat mir im Übrigen in einem Schreiben vom 4. Oktober 2005 mitgeteilt, das Thema „Synkanzerogenese“ sei

zwar informell mit einzelnen Mitgliedern des Ärztlichen Sachverständigenbeirats in einem eintägigen Gespräch erörtert worden, aber bisher nicht Gegenstand von Beratungen des Beirats selbst gewesen.

Am Merkmal der Gruppentypik fehlt es bei Fallgestaltungen wie dem Sachverhalt des Urteils des Hessischen LSG nicht. Betroffen sein muss eine „bestimmte Personengruppe“ (§ 9 Abs. 2 i.V.m. Abs. 1 Satz 2 1. Halbs. SGB VII). Dies erfordert jedoch nicht, dass bei allen Angehörigen der Berufsgruppe (also z.B. allen Dachdeckern) eine erhöhte Gefährdung vorliegt [33]. Es muss lediglich eine Gruppe gebildet werden, bei der aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse eine erhöhte Gefährdung infolge konkreter berufstypischer Einwirkungen zu verifizieren ist [34]. Daher ist es für die Gruppentypik ausreichend, dass die Beschäftigten innerhalb der Berufsgruppe (z.B. der Dachdecker), bei denen das Kriterium der Verdoppelungsrate erfüllt ist, einer besonderen berufsspezifischen Gefährdung unterliegen.

Das Konzept der Risikoverdoppelung verlangt, dass das Risiko der Entstehung eines Lungenkrebsleidens bei der gegebenen Einwirkungskombination um wenigstens das Doppelte gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt erhöht ist. Liegt der Grad der Risikoerhöhung demgegenüber darunter, ist eine Entschädigung ausgeschlossen, auch

wenn der Grenzwert fast erreicht ist [35]. Insoweit kann nichts anderes gelten, als wenn bei Einwirkungen allein von Asbest 24,9 Faserjahre errechnet würden. Im Grenzbereich der Verdoppelungsrate ist aber der Sachverhalt besonders eingehend darauf zu prüfen, ob wirklich alle beruflichen Belastungen hinreichend berücksichtigt sind. Im Einzelfall kann im Gerichtsverfahren die Einholung eines technischen Sachverständigen-gutachtens sachgerecht sein, in dem der Umfang der Schadstoffexposition eingeschätzt und bewertet wird.

Ist im Rahmen der Prüfung der generellen Geeignetheit das Kriterium der Risikoverdoppelung erfüllt, impliziert dies nicht per se die Bejahung des wahrscheinlichen Ursachenzusammenhangs im Einzelfall. In diesem Fall werden sich aber i.d.R. keine Gründe finden lassen, die es rechtfertigen, die Wahrscheinlichkeit des Ursachenzusammenhangs zu verneinen. Der zusätzliche Faktor „Rauchen“ reicht dafür regelmäßig nicht aus, zumal Einwirkungen von Asbest und PAK bei Rauchern eine besondere Gefährdung bewirken.

Zeitlich nach den Urteilen des LSG Rheinland-Pfalz vom 13. Oktober 2003 und des Hessischen LSG vom 31. Oktober 2003 wurde von der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) im Februar 2004 in Berlin das Symposium zur

Synkanzerogenese – Stand der Rechtsprechung

Wolfgang Keller
Richter am Landessozialgericht Rheinland-Pfalz

Synkanzerogenese durchgeführt. Nach dem Kommuniké dieser Veranstaltung [36] belegt die überwiegende Mehrheit der epidemiologischen und tierexperimentellen Studien bei kombinierter Einwirkung von Asbest einerseits und Rauchen bzw. PAK andererseits einen mindestens additiven Effekt auf das Krebsrisiko. Dies interpretiere ich als Feststellung, dass die Mehrheit der Fachwissenschaftler jetzt von einer gesicherten zumindest additiven synkanzerogenen Wirkung von Asbest und PAK ausgeht. Auf die Aussagen der medizinischen Experten zu diesem Thema im Verlauf der heutigen und morgigen Veranstaltung bin ich gespannt. Es bleibt zu hoffen, dass es gelingen wird, für die Praxis brauchbare Grundsätze zu formulieren.

Literatur

[1] vgl. den Tagungsband „Arbeitsmedizinisches Kolloquium Bad Reichenhall 2001“ mit den Vorträgen von *Woitowitz* (S. 13 ff.) und *Koch* (S. 35 ff.)

[2] Az. L 17 U 269/00

[3] von der Rechtsprechung als „Kausalität im naturwissenschaftlich-philosophischen Sinne“ bezeichnet; vgl. z.B. BSG, Urt. vom 27. Juni 1991, Az. 2 RU 31/90, SozR 3-2200 § 548 Nr. 11

[4] da im Einzelnen *Keller* in Hauck/Noftz, SGB VII, K § 8, Rz 334

[5] allgem. Ansicht; vgl. z.B. *Nehls* in Hauck/Noftz, a.a.O. (Rz 4), K § 9, Rz 33

[6] *Koch* in Lauterbach, SGB VII, § 9, Rz 124

[7] BSG, Urt. v. 12. Juni 1990, Az. 2 RU 14/90; ausführlich dazu *Keller* in Hauck/Noftz, a.a.O. (Fn 4), Rz 9a; so auch z.B. *Schönberger/Mehrtens/Valentin*, Arbeitsunfall und Berufskrankheit, 7. Auflage, S. 80; *Becker*, Gesetzliche Unfallversicherung, 2004, S. 35; a.A. *Benz*, SGB 1998, S. 353 ff., 355

[8] vgl. BSG, Urt. v. 28. Juni 1988, Az. 2/9b RU 28/97, SozR 2200 § 548 Nr. 91; zur Zurechnung im zivilen Schadensersatzrecht vgl. BGH, Urt. v. 16. November 1999, Az. VI ZR 257/98, NJW 2000, S. 862 ff.

[9] in: Brackmann, SGB VII, § 8, Rz 314; dem folgend *Bereiter-Hahn/Mehrtens*, SGB VII, § 8, Anm. 8.2.3

[10] Az. B 2 U 37/00 R, SozR 3-5671 Anl. 1 Nr. 4104 Nr. 1

- [11] Der Begriff des Synergismus wird im vorliegenden Zusammenhang allgemein für das Zusammenwirken mehrerer Noxen gebraucht. Im Schrifttum wird er z.T. auf eine zumindest überadditive (vgl. Koch, ASU 2002, S. 129) oder eine wenigstens additive Wirkung (vgl. Popp/Norpoth, Aktuelle Erkenntnisse zur Synkanzerogenese, in: 12. Gutachtenkolloquium – arbeitsmedizinischer Teil – am 24. August 1995, hrsg. vom Landesverband Rheinland-Westfalen der gewerblichen Berufsgenossenschaften) beschränkt
- [12] Fn. 7
- [13] Koch, BG 2005, S. 138 ff., 140
- [14] Urt. v. 2. November 1992, Az. L 3 U 189/88; vgl. auch Koch in Lauterbach, a.a.O. (Fn. 6), Rz 135
- [15] Becker, MedSach 2005, S. 115 ff., 117; Koch in Lauterbach, a.a.O. (Fn. 6), Rz 135
- [16] vgl. Nehls, a.a.O. (Fn. 5), Rz 38
- [17] vgl. zu alledem BSG, Urt. v. 24. Februar 2000, Az. B 2 U 43/98 R, SozR 3-2200 § 551 Nr. 14; Krasney in Brackmann, a.a.O. (Fn. 9), § 9, Rz 48
- [18] Az. 11/3 U 740/02 ZVW; aufgrund des Urteils des BSG vom 4. Juni 2002, Az. B 2 U 16/01 R, HVBG-Rdschr. VB 89/2002 zurückverwiesene Streitsache
- [19] BArbBl 1998, Heft 4, S. 54, HVBG-Info 1998, S. 1227
- [20] Dies ist hinsichtlich der 100 BaP-Jahre noch immer nicht geschehen (zu den hierfür maßgebenden Gründen Mehrtens/Perlebach, BKV, M 4110/1)
- [21] Az. L 2 U 119/03, HVBG Rdschr. VB 27/2004 = NZS 2004, 163 ff.; die Nichtzulassungsbeschwerde gegen dieses Urteil wurde vom BSG (Beschluss vom 25. Februar 2004, B 2 U 399/03 B) aus formalen Gründen als unzulässig verworfen
- [22] a.a.O. (Fn 2)
- [23] in: „Arbeitsmedizinisches Kolloquium Bad Reichenhall“, a.a.O. (Fn. 1), S. 44 f.
- [24] vgl. Fn. 18
- [25] ebenso Becker, a.a.O. (Fn. 15), S. 118
- [26] a.a.O. (Fn. 6), Rz 236b
- [27] Ausnahmen von diesem Grundsatz kommen nur bei einer äußerst selten vorkom-

Synkanzerogenese – Stand der Rechtsprechung

Wolfgang Keller
Richter am Landessozialgericht Rheinland-Pfalz

menden Krankheit in Betracht (*Krasney* in Brackmann, a.a.O. – Fn. 9 –, § 9, Rz 46; vgl. BSGE 79, 250, 252); um eine solche handelt es sich beim Lungenkrebs nicht

[28] die Nichtzulassungsbeschwerde gegen dieses Urteil wurde vom BSG mit Beschluss vom 15. Juni 2004 (B 2 U 71/04 B) als unzulässig verworfen

[29] Ur. v. 23. März 1999, Az. B 2 U 12/98 R, SozR 3-2200 § 551 Nr. 12

[30] vgl. *Koch* in Lauterbach, a.a.O. (Fn. 6), Rz 265, der darauf hinweist, dass eine pauschale Heranziehung der Verdopplungsdosis als Richtwert auf statistisch und rechtssystematisch begründete Bedenken stößt

[31] a.a.O. (Fn. 6), Rz 236d

[32] vgl. BSG, Ur. v. 4. Juni 2002, Az. B 2 U 20/01 R

[33] A.A. *Koch* in Lauterbach, a.a.O. (Fn. 6), Rz 236d

[34] *Mehrtens/Perlebach*, a.a.O. (Fn. 20), Rz 31.2

[35] ieser Gesichtspunkt wurde im Urteil des Hessischen LSG vom 31. Oktober 2003 nicht hinreichend erörtert. Insoweit zu Recht kritisch *Koch* in Lauterbach, a.a.O. (Fn 6), Rz 236d

[36] Zbl. Arbeitsmed. 54 (2004), S. 146 ff., 148

Synkanzerogenese – Einführung

Prof. Dr. med. Ernst Hallier

Zentrum Umwelt- und Arbeitsmedizin, Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
Georg-August-Universität Göttingen

Wortbeitrag:

Vielen Dank, lieber Herr *Kranig*, lieber Herr *Scheuch*, ich danke Ihnen vielmals für die Einladung zu der Tagung und für die Möglichkeit, kurz wesentliche Punkte der Berliner Veranstaltung zusammenzufassen. Die Diskussion und die Thematik, die wir in Berlin behandelt haben, waren sehr breit. Ich kann hier nicht alle Facetten darstellen, ich möchte mich daher auf ein paar entscheidende Knackpunkte fokussieren, Punkte, die für unsere weitere Diskussion von besonderer Relevanz sind, sowie auch einige Definitionen noch einmal klarstellen.

Epidemiologische Befunde zu einer Kombinationswirkung von Rauchen mit verschiedenen krebserzeugenden Noxen gibt es einige. Insbesondere angesprochen wurde die Kombination Rauchen mit Asbest in Bezug auf Lungenkrebs, die Untersuchungen sind Ihnen sicherlich bekannt. Es gibt noch weitere Kombinationen mit dem Rauchen, aber leider ist die epidemiologische Datenlage zu Kombinationen verschiedener krebserzeugender Arbeitsstoffe äußerst dünn. In Bezug auf Asbest und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, die wir heute und morgen besprechen werden, gibt es u.a. eine italienische epidemiologische Studie von *Pastorino und Mitarbeitern*, in der ein überadditiver Effekt im Zusammenwirken festgestellt

wurde, in etwa multiplikativ. Das würde im Einklang stehen mit den Befunden zum Rauchen und Asbest. Es gibt dazu auch eine tierexperimentelle Stützung durch Untersuchungen von *Heinrich und Mitarbeitern*. Generell ist die Datenlage aber sehr dünn. Es gibt auch noch weitere Probleme bezüglich dieser Daten. Die Frage ist, inwieweit geht der Effekt der einzelnen Stoffe auch wirklich in die Erhöhung der Fallzahlen ein. Die Überhäufigkeit beruht ja darauf, dass Personen, die sonst ohne Einwirkung der Noxe nicht erkrankt wären, jetzt zusätzlich erkrankt sind. Aus diesen zusätzlichen Fällen resultiert die Frage nach Verdoppelung. Was dabei nicht berücksichtigt wird, ist, dass natürlich die Noxe auch einen Effekt auf die Personen hat, die ohnehin erkrankt wären. Aber bei diesen Personen kommt es dann eher zu einer zeitlichen Vorverlagerung des Erkrankungsbeginns, das ist ein ganz anderes Thema, welches auch sozialjuristisch im BK-Recht äußerst problematisch ist. Ich möchte das nur als Hintergrund klarstellen. In Berlin hat *Bolt* in seinem Referat diese Frage der Dosis und Zeit thematisiert und dargestellt.

Es gibt Untersuchungen von *Druckrey*, deutsche Arbeiten aus den 50er-Jahren, die später noch einmal von *Peto* mit einer viel größeren Zahl von Versuchstieren nachuntersucht wurden. Es wurde Diethylnitrosamin an Nager verabreicht und – abhängig von der

Synkanzerogenese – Einführung

Prof. Dr. med. Ernst Hallier

Zentrum Umwelt- und Arbeitsmedizin, Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
Georg-August-Universität Göttingen

Dosis – sind Tumore aufgetreten. Bei sehr niedriger Dosis dauerte es sehr lange, bis eine Erhöhung der Tumorfrequenz auftrat, und nur eine Minderheit der Tiere, ca. 20 %, bekam einen Tumor. Je höher die Dosis gewählt wurde, umso früher trat der

Tumor auf und schließlich bekamen 100 % der Tiere einen Tumor. Sie sehen also eine Abhängigkeit von Dosis und Zeit. Also: Je höher die Dosis, desto kürzer die Latenzzeit bis zum Auftreten der Tumorerkrankung (zusammengefasst in einer Formel):

Mit ansteigender Dosierung nimmt nicht nur die Tumorinzidenz zu, sondern verkürzt sich zudem die mittlere Zeit bis zum Eintreten des Tumors!

$$\text{Dosis} \cdot t^n = \text{const}$$

n = Stoffkonstante

Druckrey et al. (1963): Quantitative Analyse der karzinogenen Wirkung von Diethylnitrosamin.
Zeitschrift für Arzneim. Forsch. (13: 841-851)



Dann zur Frage: Wie sieht es mit der Kanzerogenese molekular aus? Eine alte Folie vom Verband der chemischen Industrie aus einer toxikologischen Foliensammlung, die gut 20 Jahre alt ist, spiegelt die damalige Vorstellung wider: Es gibt zunächst eine Initiation, eine gesunde Zelle wird transformiert durch genetische Veränderungen und wird quasi eine erste Krebszelle. Es reicht also im Prinzip ein einziger Hit, um diese Zelle umzuwandeln. Dann gibt es eine Latenzperiode, in dem Zeitraum vermehren sich die Zellen allmählich und schließlich kommt es zur manifesten Krebserkrankung. Dieses Schema ist jedoch sehr vereinfacht, wir wissen inzwischen viel mehr über die Kanzerogenese. Eine Grundlage ist der Zellzyklus. Die meisten Zellen in unserem Körper teilen sich nicht, sondern befinden sich in Funktion, z.B. als Leberzelle, als Nervenzelle und dergleichen. Ein kleiner Anteil der Zellen geht aber in den Zellzyklus, d.h., in den Proliferationszyklus, ein, wo die DNA, die Erbinformation, verdoppelt wird, und die Zelle sich schließlich als Ganzes teilt. Das Verhältnis zwischen den ruhenden Zellen und den sich teilenden Zellen ist ein Maß für die Proliferationsneigung eines Gewebes. Es gibt sogenannte Wechseltgewebe, die eine sehr hohe Proliferationsneigung haben, d.h. einen hohen Anteil von Zellen, die sich gerade teilen. Beispiele sind das blutbildende Knochenmark, die Zellen in der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes oder auch der Haut,

die dauernd regeneriert werden müssen und sich vielfach teilen, während sich andere Zellen (Muskelzellen, Herzzellen, Nervenzellen) kaum jemals teilen. Dieser Zellzyklus wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, die auf den Zellzyklus einwirken und die Proliferation, die Zellteilung/-vermehrung, entweder fördern oder hemmen. Die Veränderung von einer gesunden Zelle in eine Tumorzelle geschieht nicht einmalig mit einem Hit, sondern über mehrere Stufen, wo die Zelle allmählich eine Fähigkeit bekommt, sich ungehindert zu teilen, sich unabhängig macht von äußeren Einflüssen, von den Signalen, die versuchen, diese ungezielte Zellteilung wieder zu hemmen. Apoptose ist so ein Beispiel. Es gibt einen natürlichen Mechanismus, dass die Zellen sich selbst töten, wenn sie nicht in Ordnung sind. Dieser Apoptose entgehen die Krebszellen jedoch. Das sind also verschiedene Veränderungen, verschiedene Stufen. Im Wesentlichen beruht der Übergang von einer Stufe auf die nächste, sozusagen der Überwindung eines Kontrollsystems in der Zelle, auf Mutationen. Aber nicht unbedingt; es gibt auch Pharmaka und chemische Stoffe, die auch ohne Mutation ein Weiterschreiten auf dieser Kaskade fördern. Die Zelle verliert eine nach der anderen dieser bestimmten Fähigkeiten durch multiple Hits, d.h., in der Regel ist es so, dass die Krebserkrankung nicht auf einem einmaligen Ereignis beruht, sondern u.U. mehrere oder gar viele Mutationen und Verände-

Synkanzerogenese – Einführung

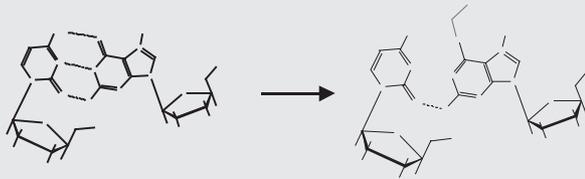
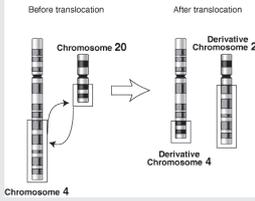
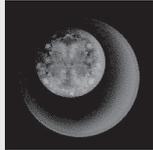
Prof. Dr. med. Ernst Hallier

Zentrum Umwelt- und Arbeitsmedizin, Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
Georg-August-Universität Göttingen

rungen der Erbsubstanz erforderlich sind, bis der Krebs tatsächlich entsteht.

Auf der folgenden Folie sind die möglichen genotoxischen Wirkungen zusammengefasst:

Genotoxische Wirkungen

- 1.) Punktmutation durch Alkylierungen; z.B. Diethylnitrosamin

- 2.) Grob strukturelle Chromosomenschäden: Deletionen, Inversionen oder Translokationen durch Klastogene; z.B. Mitomycin und Etoposid

- 3.) Chromosomen Fehlverteilung... Störungen der Zellteilung durch Spindelgifte wie Colchizin


Dazu gibt es noch die epigenetischen Wirkungen, also die, die nicht die Erbinformation selbst beeinflussen. Das können sein: Beeinflussung des Stoffwechsels kanzerogener Substanzen, Anregung der Zellproliferation

(Entzündung bestimmter Mediatoren) oder Hemmung der Apoptose – der eingebauten Selbsttötung der Zellen. Für die weitere Diskussion ist durchaus wichtig zu unterscheiden zwischen der Genotoxizität bzw.

Genotoxizität und diesen epigenetischen Wirkungen.

Zum Schluss möchte ich nochmals die Definition klarstellen, die bei unserem Treffen in Berlin die Grundlage der Diskussion bildete, nämlich die Definition, die u.a. im toxikologischen amerikanischen Standardlehrbuch von Hayes (Principles and Methods of Toxicology) zur Synkanzerogenese, Promotion und Kokanzerogenese bzw. Antikanzerogenese gegeben wird.

Hayes definiert in seinem Lehrbuch die Synkanzerogenese als Verstärkung der krebs-erzeugenden Wirkung durch gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Einwirkung zweier oder mehrerer kanzerogener Stoffe. Das heißt, jeder der einzelnen Stoffe ist auch alleine krebs-erzeugend. Bei DNA-reaktiven Stoffen, also genotoxischen Noxen, von denen ich gerade gesprochen habe, führt dies mindestens zu einer Summation bzw. Addition des genetischen Effekts, weil der Effekt auf die Erbinformation in der Zelle ein stochastischer Effekt ist – also dem Zufallsprinzip unterliegt. Das ist, wie wenn Sie als Schütze auf die Tür zielen, und ein zweiter Schütze stellt sich neben Sie und zielt auch darauf, dann werden Sie auch eine additive Vermehrung der Einschläge haben.

Als Beispiele von Synkanzerogenese aus der Arbeitswelt sind zu diskutieren: Lungenkrebs

durch PAK, Quarzstaub, Chrom, Nickel, Asbest, ionisierende Strahlen; bei Blutkrebs könnte man denken an Benzol und ionisierende Strahlen; Nierenkrebs durch Trichlorethen und Cadmium; Hautkrebs durch Arsen und UV-Strahlung.

Das Ergebnis aus Berlin ist, dass der Fokus auf solche Stoffe fällt, die an einem Zielorgan wirken. Also nicht, dass der eine Stoff in der Lunge wirkt und der andere an der Blase, sondern wirklich zunächst einmal Stoffe, die an einem Zielorgan wirken.

Promotion ist etwas anderes. Promotion ist Verstärkung der krebs-erzeugenden Wirkung eines DNA-reaktiven, also eines genotoxischen Stoffes durch einen zweiten Stoff (Promotor), der mit einem zeitlichen Mindestabstand nach dem genotoxischen Stoff einwirkt. Dazu gibt es verschiedene experimentelle Untersuchungen, auf die ich aus Zeitgründen nicht näher eingehen kann. Der Promotor fördert das Wachstum des malignen Zellklons durch Anregung der Zellteilung oder Hemmung des Zelltodes (Apoptose). Der Promotor selbst wirkt, wenn man ihn appliziert, für sich allein nicht krebs-erzeugend, aber er verstärkt die krebs-erzeugende Wirkung, wenn er mit einem zeitlichen Abstand nach dem eigentlichen krebs-erzeugenden Stoff appliziert wird. Beispiele für Promotoren aus der Arbeitswelt sind z.B. die Benzodioxine und Furane, poly-

Synkanzerogenese – Einführung

Prof. Dr. med. Ernst Hallier

Zentrum Umwelt- und Arbeitsmedizin, Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
Georg-August-Universität Göttingen

chlorierte Biphenyle, bestimmte Pestizide, bestimmte östrogenartig wirkende Substanzen.

Schließlich der dritte Begriff, den Hayes definiert, ist die Kokanzerogenese, d.h., Stoffe, die selbst nicht krebserzeugend wirken, können das Tumorrisiko verstärken oder verringern, indem sie z.B. den Stoffwechsel oder die Ausscheidung krebserzeugender Stoffe beeinflussen. Kokanzerogene sind also keine krebserzeugenden Stoffe. Wenn z.B. das PAK selbst nativ betrachtet nicht genotoxisch/kanzerogen ist, aber umgewandelt wird zu einem Metaboliten im Körper, zu einem Epoxid, was dann genotoxisch ist, dann sind Stoffe, die diesen Stoffwechsel beeinflussen, sogenannte Kokanzerogene. Und umgekehrt natürlich kann es durch einen Stoffwechseleffekt auch zu einer geringeren Produktion der Metaboliten (als die eigentlichen genotoxischen Verbindungen) kommen und dadurch zu einer Antikanzerogenese.

Wir müssen schon sehen: Sprechen wir von der eigentlichen Synkanzerogenese, d.h. dem Effekt an genetischem Material, an der Erbinformation, dann können wir schon die additive Wirkung unterstellen. Aber wir müs-

sen natürlich im Einzelfall prüfen – und das war auch ein Konsens in Berlin –, wenn wir eine bestimmte Stoffkombination im Einzelfall haben, ob die Stoffe, die hier zusammengewirkt haben, vielleicht interagieren im Bereich Kokanzerogenese oder Promotion.

Fazit also ist, dass eine Tumorerkrankung niemals monokausal entsteht. Es ist kein „One-Hit-Phänomen“, sondern es sind verschiedene Treffer der Zelle erforderlich, damit die verschiedenen Schutzfunktionen aufgehoben werden. Die Krebserkrankung ist immer Folge eines komplexen Geschehens, und Arbeitsstoffe können sowohl genotoxisch wirken (also Verursachung eines Erbgutschadens/Schädigung der Erbinformation) als auch epigenetisch wirken (also außerhalb der Veränderung der Erbinformation an sich).

Ich danke Ihnen für die Gelegenheit zur kurzen Zusammenfassung von zwei, drei wichtigen Punkten, insbesondere natürlich zu den molekularen Grundlagen. Dies ist vornehmlich an die Nichtmediziner gerichtet als ein Versuch, eine gemeinsame Sprache zu finden, damit wir im Laufe der Tagung nicht von unterschiedlichen Dingen sprechen.

Erörterung des Konsensuspapiers der DGAUM zur Synkanzerogenese^{*)}

Dr. jur. Jürgen Schürmann
Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG Bau)
Bezirksverwaltung Wuppertal

Aus der Sicht der gesetzlichen Unfallversicherung sind einige Kernthesen zum Verständnis der vielen nachfolgenden Fragen voranzustellen:

A) Für den Rechtsanwender gibt es keinen sozialpolitischen Beurteilungsspielraum zur Anwendung des § 9 Abs. 2 SGB VII. Über neue gesicherte medizinische Erkenntnisse entscheidet allein der Ordnungsgeber.

B) Es liegen keine direkten epidemiologischen Studien zur synkanzerogenen Wirkung von Asbest und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) vor, sondern nur Studienergebnisse, die aus Raucher-Studien analog herangezogen werden.

C) Wegen der in Bochum (DGAUM-Tagung, 2005) von den Professoren *Greim* und *Rüdiger* vorgetragenen Bedenken aus der wissenschaftlichen Grundlagenforschung ist die vorrangig von den Arbeitsmedizinern propagierte Synkanzerogenese von den Gefahrstoffen Asbest und z.B. Teer wegen der Nichtabgrenzbarkeit von antagonistischen und sonstigen Wirkungen als Prinzip infrage zu stellen.

Es ist – unbeschadet des Urteils des Hess. LSG – (HVBG-Rundschreiben: VB 18/2004 vom 12. Februar 2004) fraglich, ob bei dieser naturwissenschaftlichen Erkenntnislage durch ein mathematisches Berechnungsmodell die notwendige biologisch anatomische Kausalität ersetzt werden kann.

D) Die jetzige Problematik hat der Ordnungsgeber zu vertreten. Er wollte insbesondere bei der BK 4104 Beweiserleichterungen durch Dosisgrenzwerte schaffen, die aber nun als Abschneidekriterium wirken. Deshalb hat der Ordnungsgeber allein die Aufgabe zur eventuellen Korrektur oder Nachbesserung.

E) Letztlich bleibt dann die Frage aller BK-Kausalitäts-Konzessionen durch Konventionen: Kann BK-rechtlich Plausibilität Kausalität ersetzen?

1 Generelle Fragen zum „Konsenspapier“

Einleitend ist bereits die (Rechts-) Qualität der Stellungnahme der DGAUM zur Problematik der Synkanzerogenese fraglich.

^{*)} Stellungnahme der DGAUM: Synkanzerogenese – Wechselwirkungen zwischen krebserzeugenden Noxen am Arbeitsplatz, in Zbl. Arbeitsmd. 54 (2004), S. 146-149

Erörterung des Konsensuspapiers der DGAUM zur Synkanzerogenese

Dr. jur. Jürgen Schürmann
Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG Bau)
Bezirksverwaltung Wuppertal

Im Internet wurde und wird von der DGAUM das Ergebnis der Expertendiskussion vom 25./26. Februar 2004 in Berlin als „Positionspapier Synkanzerogenese“ vorgestellt. Zugleich wurde im Vorwort erläutert, dass ein „Positionspapier immer ein Kompromiss“ ist. Immerhin sollte „eine wissenschaftlich weitgehend akzeptierte Meinung zur Synkanzerogenese“ erarbeitet werden.

Nunmehr wird in der Einladung zur heutigen Veranstaltung zwar von einem „Konsensuspapier der DGAUM“ gesprochen, die Veröffentlichung im Zentralblatt für Arbeitsmedizin hat allerdings den Titel „Mitteilungen: 'Synkanzerogenese – die Position der Arbeitsmedizin', 'Kommunique'“. *)

Die Veröffentlichung im Zentralblatt gliedert sich in zwei Textblöcke:

- ❑ Die vorangestellte Mitteilung ist ein unverbindliches Vorwort, das zum eigentlichen Tagungsproblem keine konkreten Aussagen enthält.
- ❑ Das folgende Kommunique gliedert sich in vier Teile:

- ❑ Teil 1 enthält zunächst eine allgemeine Einführung, die bereits die Frage aufwirft: „Ist es wirklich in BK-Fällen richtig, dass bislang die Risikoabschätzung nur auf einer isolierten Betrachtung der Einzelstoffe ohne Berücksichtigung von Interaktionen im menschlichen Organismus basiert?“

Die Expositionserkenntnisse in der BK-Bearbeitung von BK-1103-, -4104- und -4109-Fällen beweisen das Gegenteil. In Lungen-Ca.-Fällen z.B. der BG BAU oder der GroLA-BG liegen immer mehrere Expositionen wie von Asbest, Chrom, silikotischem Staub, Rauchen, Teer (Pech) etc. vor, wobei nur hinsichtlich der Anerkennung der BK auf die intensivste oder zeitlich längste Exposition abgestellt wird.

- ❑ Im Teil 2 des Kommunique folgen Begriffserläuterungen, die basierend auf dem Lehrbuch von Hayes [1], allerdings in deutscher Sprache u.a., die Begriffe „Synkanzerogenese, Promotion,

*) Stellungnahme der DGAUM: Synkanzerogenese – Wechselwirkungen zwischen krebserzeugenden Noxen am Arbeitsplatz, in Zbl. Arbeitsmd. 54 (2004), S. 146-149

Kokanzerogenese und Antikanzerogenese“ umschreiben. Wegweisend für die Gesamtdiskussion findet sich für die Synkanzerogenese folgende Definition:

„Synkanzerogenese: Verstärkung der krebserzeugenden Wirkung durch gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Einwirkung zweier (oder mehrerer) krebserzeugender Stoffe. Bei DNA-reaktiven Stoffen (genotoxischen Stoffen) führt dies zu einer Summation (Addition) des genetischen Effekts dieser Stoffe. In der Regel erfolgt diese Verstärkung in einem Zielorgan, in dem beide krebserzeugenden Stoffe einen Tumor hervorrufen.“

Frage: Wo sind die Ausführungen zum Additionseffekt generell, dosisbezogen und zur „Verstärkung“ in einem Zielorgan wissenschaftlich kausal belegt? (vgl. die Bedenken zur Grundlagenwissenschaft von Prof. *Greim* bei der DGAUM-Tagung 2005 in Bochum) [2].

- Im Teil 3 des Communiqués werden – überwiegend ohne Fundstelle – „unstrittige“ Grundprinzipien a) bis e) der Kanzerogenese dargestellt. Es werden weitestgehend Krebsentstehungsmöglichkeiten aufgezeigt, die bezüglich des Eintritts gegeben sein können, aber nicht sein müssen.

Frage: Zu Prinzip e) ist grundlegend zu fragen: „Welche Mehrheit von epidemiologischen und tierexperimentellen Studien zeigt bei kombinierter Einwirkung von Asbest und Rauchen bzw. polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) einen mindestens additiven Effekt auf das Krebsrisiko auf?“

Die Existenz mehrerer derartiger valider Studien zur Asbest-PAK-Exposition wird bezweifelt.

Frage: Wieso ist der PAK-Aufnahmeweg durch die Zigarette beim Rauchen mit der Aufnahme von Teerdämpfen im Freien, z.B. beim Dachdecker, vergleichbar?

- Im Teil 4 wird dann eine Bewertung der Fallkonstellationen zum Mechanismus der Krebsentstehung vorgenommen. Gestützt auf toxikologische Forschungsergebnisse von Prof. *Henschler* werden praktisch relevante Arten der Synkanzerogenese unterteilt.

Letztlich werden Erkenntnisse aus der Strahlenforschung von Prof. Dr. *Streffer* zur Kombinationswirkung von chemischen Substanzen und ionisierenden Strahlen erwähnt, die evident additive oder sogar überadditive Effekte belegen sollen.

Erörterung des Konsensuspapiers der DGAUM zur Synkanzerogenese

Dr. jur. Jürgen Schürmann
Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG Bau)
Bezirksverwaltung Wuppertal

Den Abschluss bildet eine „Bilanz“ für die Beurteilung einer synkanzerogenen Wirkung von Noxen:
These 1: Sie enthält eine Aussage über den begrenzten Stellenwert epidemiologischer Untersuchungen, die nicht gezielt zur Überprüfung synkanzerogener Wirkungen erstellt wurden
These 2 lautet – völlig im Gegensatz zu den vorhergehenden Ausführungen des Konsensuspapiers: „Im Allgemeinen lassen sich synkanzerogene Wirkungen nur durch Analyse der jeweiligen Expositions constellation unter Berücksichtigung der Expositionshöhe und -dauer sowie der Wirkungsmechanismen der beteiligten Chemikalien beurteilen.“

1. Rechtliche Bewertung des „Synkanzerogenese-Kommunikes (Konsensuspapier)“

Zur völlig überraschenden These 2, die das gesamte Kommu nique relativiert, fragt sich, was der eigentliche „Konsens“ in der „DGAUM“ ist.

Frage: Ist das Kommu nique insgesamt oder nur die Schlußthese 2 die herrschende Meinung in der DGAUM zur synkanzerogenen Verursachung von Lungenkrebs? Immerhin waren Onko-

logen, Zellbiologen und Pathologen an der Diskussion nicht beteiligt.

Messlatte für die Bewertung des Kommu niques aus der Sicht der gesetzlichen Unfallversicherung kann nur der § 9 Abs. 2 SGB VII sein, da sich die Synkanzerogenese-Problematik beim Vorliegen der Tatbestandsmerkmale einer Listen- BK nicht stellt.

Nach § 9 Abs. 2 SGB VII sollen die Unfallversicherungsträger im Einzelfall eine Krankheit, auch wenn sie nicht in der BKV bezeichnet ist oder die dort bestimmten Voraussetzungen nicht vorliegen, wie eine BK entschädigen, sofern nach neuen Erkenntnissen die übrigen Voraussetzungen des § 9 Abs. 1 SGB VII erfüllt sind.

Zu den Standardvoraussetzungen muss sicherlich kein Wort verloren werden. Es ist aber erforderlich, dass ausser der Kausalität zwischen der versicherten Tätigkeit und der gesundheitsschädigen Einwirkung sowie zwischen diesem von außen entstandenen Gesundheitsschaden und der Erkrankung der Versicherte einer bestimmten Personengruppe angehört, die durch ihre Arbeit in erheblich höherem Grade als die übrige Bevölkerung besonderen Einwirkungen ausgesetzt ist, und diese Einwirkungen müssen nach den allgemeinen Erkenntnis-

sen der medizinischen Wissenschaft generell geeignet sein, Krankheiten solcher Art zu verursachen.

Dabei reicht für die Annahme einer „generellen Geeignetheit“ nicht aus, dass überhaupt medizinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse zu dem jeweils relevanten medizinischen Problemfeld existieren, sondern es muss sich diesbezüglich bereits eine sog. herrschende Meinung im einschlägigen medizinischen Fachgebiet gebildet haben (vgl. BSG, Urteile vom 31. Januar 1984 – 2 RU 67/82 – und vom 4. Juni 2002 – B 2 U 16/01 R – HVBG-VB-Rundschreiben 89/2002 vom 5. August 2002) – [3].

2. Unstreitig ist, dass PAK und Asbest allein Lungenkrebs erzeugen können.
3. Zur Bewertung der gruppentypischen Risikoerhöhung aufgrund der Einwirkung der Schadstoffe – Asbestfaserstaub und PAK – hat das BSG in seinem Urteil vom 4. Juni 2002 (a.a.O.) ausgeführt, „dass ohne Erkenntnisse über die Wirkungsweise des schädigenden Zusammenwirkens dieser beiden Substanzen im Niedrigdosisbereich eine systemgerechte Einordnung dieses Phänomens in Bezug auf bereits rechtlich fixierte bzw. verordnungsreife BKen ausgeschlossen wäre“.

Der Ordnungsgeber hat nämlich bereits Grenzwerte, die hinsichtlich einer Asbestfaserstaubbelastung mit 25 Faserjahren (Nr. 4104 der Anlage zur BKV) bzw. hinsichtlich einer PAK-Belastung mit mindestens 100 BaP-Jahren (Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirates vom 5. Februar 1998, BArl. 1998, 54) eine gruppentypische Risikoerhöhung i.S.v. § 9 Abs. 1 SGB VII bestimmen, anerkannt bzw. empfohlen. (Hierzu ist anzumerken, dass in Dänemark das Erreichen der „Asbest-Faserjahre“ nicht allein ausreicht, wenn der Erkrankte Raucher ist [4].

Das BSG fordert deshalb: *„Für den Fall des synergetischen Zusammenwirkens beider Substanzen muß aber dann nach Ansicht des BSG allgemein geklärt sein, inwieweit der feststehende Schwellenwert der einen oder der anderen Krankheit unterschritten werden darf, um dennoch in Wechselwirkung mit der jeweils anderen Noxe eine entsprechende gruppentypische Risikoerhöhung feststellen können.“*

Frage: Wo gibt es diese allgemein gesicherte wissenschaftliche Erkenntnis? (Nur in den „Rechenmodellen“ von Koch [5] und Woitowitz [6], die mathematische Ableitungen von Verursachungs-

Erörterung des Konsensuspapiers der DGAUM zur Synkanzerogenese

Dr. jur. Jürgen Schürmann
Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG Bau)
Bezirksverwaltung Wuppertal

wahrscheinlichkeiten aus im Wege der sozialpolitischen Konvention festgesetzter Grenzwerte sind?)

4. Welche wissenschaftliche Fundstelle belegt, welche Rolle im Mehrstufenprozess der Lungenkrebsentstehung Asbest und PAK im Einzelnen spielen?

Wo ist valide belegt, dass sich bei den Stufen Tumorinitiation, Tumorpromotion und Tumorprogression für Asbest in Verbindung mit PAK synergistische oder antagonistische Effekte ergeben bzw. nachweisen lassen? Rechtlich erforderlich sind direkte valide Studien. Analoge Studien oder Studien mit Analogieschlüssen von Rauchen auf PAK sind nicht zulässig.

Welche Mindestexposition führt zu „Hits“ (Begriff, Zuordnung etc.), die eine bestimmte kanzerogene Eigenschaft bei Zellen bedingen?

Wo gibt es etwa Studien mit kausalverwertbaren Ergebnissen, z.B. für Dachdecker oder ähnliche Berufe?

Die Untersuchungen der Arbeitsmedizinischen Dienste und BK-Fälle der Bau-BGen haben keine derartigen Erkenntnisse geliefert.

5. Wo ist die wissenschaftliche Begründung für die Anwendbarkeit des „Mehrstufenmodells zur Krebsentstehung“ auf die synkanzerogene Entstehung von Lungenkrebs?

Insbesondere:

- Welche Schäden an der DNA im Rahmen der Initiation sind zurzeit durch die gemeinsame Einwirkung von Asbest und PAKen bekannt?
- Welche Mutationen von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen wurden durch die gemeinsame unterschwellige Einwirkung von Asbest und PAK bereits eindeutig nachgewiesen?
- Welchen Einfluss auf die Tumorpromotion im Rahmen der Aktivierung wachstumsstimulierender Signalkaskaden in der Lunge hat die gemeinsame Einwirkung von Asbest und PAK im Einzelnen?
- Inwieweit wird hierbei zusätzlich – der nicht berufsverursachte – nachgewiesene tumorpromovierende Effekt von Ernährungsgewohnheiten, Hormonen, Viren, genetischen Veränderungen und Entzündungen berücksichtigt?

6. Warum wurden nur „die qualitativen und quantitativen Wechselbeziehungen zwischen krebserzeugenden Noxen am Arbeitsplatz“ und nicht auch die des Rauchens und z.B. der genetischen Disposition diskutiert?
7. Welche IARC-Berichte/Studien liegen zum Zusammenwirken krebserzeugender Berufs-Schadstoffe – ohne Beteiligung von Rauchen – konkret vor (ebenso DFG etc.)?
8. Der konkrete zellbiologische Vorgang der Synkanzerogenese wird nicht erläutert (lt. *Prof. Greim* und *Prof. Rüdiger* in Bochum gibt es auch viele antagonistisch wirkende krebserzeugende Stoffe).
- Frage:** Wie ist die Summation des „genetischen Effekts“ belegbar, bei welchen Stoffen?
- Welche Studien belegen eine antagonistische Wirkung, für welche Schadstoffe?
- Warum werden nur diese Studien in dem Kommunique pauschal einer epidemiologischen Validitätsbewertung unterzogen, dagegen nicht diejenigen, die eine additive Wirkung als Krebsrisiko belegen? (vgl. Vorträge *Prof. Dr. Greim* und *Prof. Dr. Rüdiger*, vgl. DGAUM-Tagung Bochum 2005) [2].
9. Es fehlen jegliche Evidenz, Begründung, Belege vor allem epidemiologisch, onkologisch oder pathologisch, dass das Zusammenwirken mehrerer – und speziell von Asbest und PAK (nicht Rauchen) – Kanzerogene zu einer kausal identifizierbaren „mindestens additiven Erhöhung“ des Krebsrisikos führt (vgl. Vortrag *Prof. Dr. Rüdiger* in Bochum)! Das „Risiko“ belegt zudem keine rechtlich wesentliche Verursachung einer Berufskrankheit.
10. Handelt es sich bei den Ableitungen von *Prof. Henschler* zur Synkanzerogenese tatsächlich um gesicherte wissenschaftliche Erkenntnisse? Wo ist der biologisch onkologische Beleg? Von einer Evidenz der Kanzerogenität einzelner Stoffe kann ohne Beachtung individueller genetischer Determinanten nicht auf die Synkanzerogenese geschlossen werden. Wo sind derartige Zellveränderungen rückführbar auf einzelne/mehrere Berufsschadstoffe dokumentiert?
- Inwieweit sind Folgerungen aus der Kanzerogenese von ionisierenden Strahlen und chemischen Einwirkungen bei der Bewertung von staubverursachten arbeitsbedingten Krebserkrankungen überhaupt auf das Berufskrankheitenrecht übertragbar?

Erörterung des Konsensuspapiers der DGAUM zur Synkanzerogenese

Dr. jur. Jürgen Schürmann
Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG Bau)
Bezirksverwaltung Wuppertal

11. Die Ableitungen aus den Studien von Prof. Streffer zur Wirkung ionisierender Strahlen (BK 2402) sind wohl zur Synkanzerogenese kaum verwertbar, weil die dort gefundene Dosis von 200 „WLM“ (vgl. BK 2402) keine Beweiserleichterung, sondern eine Bearbeitungserleichterung ist und keine Staub-Mindestdosis wie bei Asbest die „Faserjahre“ darstellt.

Es ist weltweit unstrittig, dass Radon, Uran und deren Zerfallsprodukte hochgradig Lungenkrebs erzeugen, was bei Asbestexposition in Kombination mit PAK und Rauchen gerade strittig ist.

12. Für die Kausalzurechnung ist letztlich zu fragen, ob unter dem Aspekt der Ablösung der Unternehmerhaftpflicht in der gesetzlichen Unfallversicherung Versicherungsfälle anerkannt sind, bei denen die berufliche Asbestexposition (nur errechnet über „Faserjahre“ der BK 4104) gegenüber dem privaten Rauchen völlig in den Hintergrund tritt. Welche Beweisqualität hat der Obduktionsbefund im BSG/Hess. LSG-Fall, der keinerlei Asbestnachweis in der Lunge erbrachte (auch keine Fibrose!); jeglicher Asbest-„Fingerabdruck“ im Körper fehlte objektiv [8]: Die histologische Untersuchung der Lungen zeigte allein das typische Bild einer Kondensat-Pneumopathie (sog. Raucherlunge) mit Ablagerungen von anthrakotischem Pigment in allen Lungensegmenten.

Es fragt sich grundlegend, ob bei niedrigwertigen Gefahrstoffexpositionen für Risikoabwägungen im Fall von Listen-BKs, die konventionsmäßig Mindestexpositionswerte festlegen, überhaupt noch Raum bleibt, wenn der Gefahrstoffnachweis in der Lunge der berechneten Exposition eindeutig widerspricht (vgl. Fischer/Müller zu Lungenbefunden im Vergleich zu Faserjähre-berechnungen [9]).

Die Faserberechnungen beruhen zudem auf Expositionsschätzungen aufgrund von 90%-Perzentilwerten, sind also in Anbetracht der langjährigen Biobeständigkeit von Asbest insgesamt keinem direktem Asbestfasernachweis im Körper vergleichbar [10].

Frage: Gibt es also einen validen Indikator für einen synkanzerogen entstandenen Lungentumor ?

Fazit:

Das Kommunikative ist damit keine geeignete Grundlage, mit epidemiologischen (rechne-

rischen) Ableitungen zur Synkanzerogenese und Erkenntnissen aus anderen krebserzeugenden Gefahrstoffbereichen den Nachweis gruppentypischer, biologisch evidenter Risikoerhöhungen bei einer Gefahrstoffexposition aus Asbest und PAK – unabhängig vom Rauchen – im Sinne des § 9 SGB VII i.V.m. § 1 BKV rechtlich wahrscheinlich zu machen.

Eine rechnerische „Risikoabschätzung“ (vgl. *Woitowitz; Koch*) ist für die BK-Anerkennung nach § 9 Abs. 2 SGB VII dann rechtlich unzulässig, wenn diese Dosisbelastung tatbestandlich in einer Listen-BK als sozialpolitische Konvention wie beim BK-4104-Tatbestandsmerkmal „25 Faserjahre“ festgesetzt wurde. Für eine weitere Öffnung der Expositionsangaben bleibt damit nach der Rechtsprechung kein Raum mehr [11].

Was bleibt ist eine Bewertung des Einzelfalles mit allen kausalen Identifizierungsmöglichkeiten der modernen Medizin und nicht der Epidemiologie mit Studien und Berechnungsmodellen, insbesondere wenn einer der synkanzerogen wirkenden Gefahrstoffe überhaupt nicht im Körper nachweisbar ist, so wie es in der These 2 am Ende des Kommuniquees formuliert ist.

Literatur:

[1] *Hayes, A.W.*: Principles and Methods of Toxicology. 4. Aufl., Philadelphia

[2] DGAUM-Tagung 2005, Bochum, Tagungsband im Druck

[3] vgl. HVBG, VB-Rundschreiben 05/2005 vom 12. Januar 2005

[4] *Blome, O.*: Europ. BK-Liste. In: BG 2005, S. 397 ff.; *Mennicken*, Diss. Frankfurt 2003, „Vergleich der UV-Systeme ... der EU ... am Beispiel des asbestbedingten Lungenkrebes“, S. 23 ff., 24

[5] *Koch, B.*: in: Arbeitsmed. Kolloquium, Bad Reichenhall, BG Glas und Keramik 2001, S. 35 ff.

[6] *Woitowitz, J.*: „Fallbeispiele der Sykanzerogenese“. Seminarvortrag, Bad Reichenhall, 22. September 2003, HVBG

[7] (vgl. BGFA-Info 3/2003: *Pesch, B.*; *Johnen, G.*; *Brüning, T.*: Die Rolle der molekularen Epidemiologie bei der Aufklärung der Synkanzerogenese.

[8] *Otto, H.*: ASU 1993, 143; *Koch, B.*, in: *Lauterbach, Ges. UV*; § 9 SGB VII, Anm. 4.1, 4.4

[9] *Fischer, M.*; *Müller, K.M.*: Pneumologie 2000, S. 155

[10] HVBG-BK-Report „Faserjahre“ 1/1997, Ziff. 6, S. 54; Ziff. 7, S. 58

[11] *Koch, B.*: In: *Lauterbach, Ges. UV*, § 9 SGB VII, Rn. 129

Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier ^{*}1)

Leitung: *Dr. jur. Gerhard Mehrtens*

Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

Dr. Mehrtens: Auch ich begrüße Sie am heutigen Nachmittag sehr herzlich. Schneetreiben in Berlin und auf anderen Flughäfen hatte eine additive Wirkung und führte dann zu meiner Verspätung.

Wir haben uns eben verständigt, dass wir den Fragenkatalog von Herrn Schürmann durchgehen wollen mit einer Ausnahme: Wir wollen Asbest und PAK auf morgen verschieben – das ist das Thema von morgen.

Wir beginnen mit einer Fragestellung, die grundsätzlicher Art ist, die mehr der Information als der Diskussion dient: Wo ist die wissenschaftliche Begründung für die Anwendbarkeit des „Mehrstufenmodells zur Krebsentstehung“ auf die synkanzerogene Entstehung von Lungenkrebs?

Prof. Hallier: Die Mechanismen der Wirkung von Asbest und PAK habe ich vorhin kurz angesprochen, also die Bildung von DNA-Addukten und reaktiver Sauerstoffspezies sowie die physikalische Wirkung, die insbesondere auf die Makrophagen wirkt. Wir haben ja auch Toxikologen hier im Raum, die sich speziell mit dieser Kombi-

nation befassen haben. Ich weiß nicht, ob Herr Heinrich oder andere noch speziell dazu etwas sagen könnten.

Prof. Heinrich: Die Wahrscheinlichkeit, dass mehr Mutationen an einem Onkogen zustande kommen, ist natürlich größer, wenn Sie zwei genotoxischen Substanzen haben, die an diesem Onkogen Mutationen auslösen. Von daher kann man jetzt nicht differenzieren, ob das asbestbestimmte kanzerogenrelevante Mutationen oder PAK-bestimmte sind. Es gibt ganz allgemein bestimmte Onkogene, Protoonkogene und Suppressoronkogene, die eine Anzahl von Mutationen brauchen, um entsprechend nicht mehr oder weniger gut zu funktionieren.

Prof. Hallier: Nur zur Ergänzung: Ich hatte das vorhin auf einer Folie, diese multiplen Hits, die erforderlich sind, um die verschiedenen Schutzmechanismen der Zelle auszuschalten, z.B. die Reparatur von geschädigter DNA und die Apoptose, dieser programmierte Selbsttod usw. Es müssen sozusagen verschiedene Schalter umgelegt werden, so wird das häufig beschrieben, bis eine Schutzfunktion nach der anderen verloren geht. Es

^{*}1) Stellungnahme der DGAUM: Synkanzerogenese – Wechselwirkungen zwischen krebserzeugenden Noxen am Arbeitsplatz, in Zbl. Arbeitsmd. 54 (2004), S. 146-149

Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier

Leitung: *Dr. jur. Gerhard Mehrrens*

Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

können auch mehrere Schutzfunktionen auf einmal verloren gehen. Oder es kann sein, dass bestimmte Zellen ohnehin eine hohe Proliferationsneigung haben, z.B. die blutbildenden Zellen oder die Zellen im Magen-Darm-Trakt; diese sind von vornherein vulnerabler in Bezug auf Krebsentstehung. Deshalb beobachtet man auch Krebserkrankungen in solchen Organbereichen. Diese Mutationen betreffen verschiedene Schritte der Krebsentstehung, verschiedene Schalter, die umgelegt werden.

Prof. Brüning: Da dies letztendlich der Inhalt meines Vortrages auf dem ersten Symposium in Berlin war, würde ich gerne noch mal die zentralen Punkte zusammenfassen. Die allgemeinen Kennzeichen der Synkanzerogenese sind – wie Prof. Hallier sagt – ein Mehrstufenprozess, der analog einer Darwinischen Evolution verläuft, d.h., es erfolgt eine klonale Selektion bestimmter genetischer Veränderungen. Dabei können vielfältige Schutz- und Kontrollfunktionen in Zelle, Gewebe und Organismus ausgeschaltet werden, wie z.B. die DNA-Reparatur. Entscheidende Defekte betreffen die Ein- und Ausschaltung von Schlüsselgenen; das kann die Aktivierung von Onkogenen betreffen, aber auch die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen. Die für eine Transformation notwendige Zahl der Defekte, also genetische „Hits“, ist im Einzelnen nicht genau bekannt. Ob Krebs entsteht oder nicht ist

abhängig von der einwirkenden Substanz, vom Individuum und vielfältigen Faktoren. Auch nicht genotoxische Mechanismen können entscheidend zur Krebsentstehung beitragen. Die zentrale, immer wieder zitierte Publikation zu den prinzipiellen Mechanismen der Krebsentstehung stammt von *Hanahan und Weinberg* aus dem Jahr 2000. Auf diese Publikation beziehen sich letztendlich auch sämtliche Einstufungsgremien wie die IARC und die MAK-Kommission. Die sechs Postulate, die dort aufgeführt sind, wurden auch im Positionspapier der DGAUM dargestellt. Ich denke, hier ist entscheidend, dass klar und deutlich werden muss, dass eine Vielzahl von Prozessen miteinander und z.T. auch gegeneinander wirken können, damit letztlich eine Krebserkrankung entstehen kann. Es war besondere Absicht, dieses multifaktorielle Zusammenspiel in unserem Positionspapier darzustellen. Auch wenn PAK und Asbest eigentlich das Thema für die morgige Diskussion ist, möchte ich ganz kurz auf Folgendes eingehen: Bei PAK-Expositionen beobachtet man einerseits eine direkte genotoxische Schädigung. So findet man als Ausdruck genotoxischer Effekte spezifische DNA-Addukte. Fakultativ können hieraus Mutationen entstehen, die, wenn sie Schlüsselgene betreffen, die Krebsentstehung positiv beeinflussen können. Zwangsläufig muss aber aus DNA-Addukten oder selbst aus Mutationen kein Krebs entstehen. Im Falle

der hier angesprochenen PAK-Stoff-spezifischen genotoxischen Effekte weiß man aber nicht, ob sie auf eine berufliche PAK-Exposition oder auf Rauchen zurückzuführen sind. Darüber hinaus beobachtet man auch eine indirekte, nicht genotoxische Schädigung der Zellen durch PAK. Ein Beispiel ist die Enzyminduktion sowie die Strukturähnlichkeit der PAK mit Steroiden, die proliferationsfördernd wirken können. Die lipophilen Eigenschaften der PAK bedingen eine gute Membrangängigkeit und können so auch oxidative DNA-Schäden hervorrufen.

Auch beim Asbest findet man wiederum sowohl direkte als auch indirekte genotoxische Schädigungsmechanismen. Bei den direkten handelt es sich sowohl um mechanische Chromosomschädigung im Spindelapparat als auch rein mechanische Organellenschädigung. Bei der indirekten Schädigung, auf die Herr Hallier ja auch schon hingewiesen hat, handelt es sich vorwiegend um eine oxidative DNA-Schädigung: Klassischerweise können Sauerstoffradikale so letztendlich auch indirekt die Krebsentstehung beeinflussen. Man beobachtet beim Asbest häufig auch eine sog. frustrane Phagozytose, bei der die Asbestfasern nicht adäquat abtransportiert werden können. Das Zusammenspiel all dieser Mechanismen, da darf ich noch einmal besonders drauf hinweisen, ist äußerst komplex. Dies alles berücksichtigend ist es besonders schwierig, Bewertun-

gen im sog. Niedrigdosisbereich vorzunehmen. Die Frage ist auch – das sollten wir an dieser Stelle zunächst nicht weiter vertiefen – die Definition des Niedrigdosisbereichs auf Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Daten.

Dr. Mehrrens: Vielen Dank, Herr Brüning.

Wir kommen zur nächsten Frage, zur Kernfrage, Herr Schürmann. Diese nimmt Bezug auf das Positionspapier, in dem steht, dass das Zusammenwirken mehrerer Kanzerogene mit gleichem Zielgewebe/Zielorgan beim Individuum in der Regel zu einer mindestens additiven Erhöhung des Krebsrisikos führt. Stimmt es so? Ist es in der Regel so, und welche Forderung ist daraus zu ziehen?

PD Dr. Morfeld: Ich möchte hier eine Anmerkung machen auch aus Sicht der Veranstaltung, die wir in Berlin gehabt haben; man muss beim Lesen dieser Definition und ihrer Benutzung zwei Ebenen unterscheiden. Sie haben hier auf der einen Ebene die toxikologische, wo die Addition von Wirkungen im DNA-Bereich als praktisch gesichert vorgestellt wird, Sie haben aber dann im letzten Satz – das sollte man ernst nehmen und deshalb stimmen wir aus epidemiologischer Sicht dem ja auch zu – die Ausführung, dass es höchstens einen Primärtumor in demselben Zielgewebe als Reaktion gibt. Das heißt, Doppelbelastungen müssen in den Popula-

Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier

Leitung: *Dr. jur. Gerhard Mehrrens*

Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

tionen nicht entsprechend die Anzahl der vorkommenden Tumoren erhöhen. Denn auch Doppelbelastungen führen in allen Menschen maximal zu einem Primärtumor. Ein Mensch kann nur einmal an Lungenkrebs sterben, nur einmal einen primären Lungenkrebs entwickeln, d.h., wir müssen die beiden Ebenen deutlich auseinanderhalten, nämlich ob Sie von einer Addition z.B. der DNA-Adduktzahlen auf der toxikologisch-genetischen Ebene reden oder ob Sie von einer Addition von Primärkrebsen auf der epidemiologischen Ebene reden. Es kann gut sein, dass Sie eine Addition auf der toxikologisch-genetischen Ebene haben, aber eine Unteraddition auf der epidemiologischen Ebene. Diese Dinge sind beide in der Definition enthalten und müssen auseinandergehalten werden. In den Ausführungen von Herrn Schürmann waren beide Sachen aber als gleichwertig dargestellt. Konsequenz bekommen wir nun eine weitere Diskussionsebene hinein, nämlich dass in dem Moment, wenn Sie davon ausgehen, dass maximal nur ein Primärtumor in einem Menschen hervorgerufen werden kann, dieser Tumor durch die Doppelexposition vielleicht eher auftritt. Das bedeutet, dass sich epidemiologisch dieser Synergismus vielleicht anders äußert als in Additivitäten oder Überadditivitäten. Das ist für mich ein wichtiger Aspekt: Ein Muster das man auf der DNA-Ebene erkennt, kann nicht einfach eins zu eins auf die epidemiolo-

gische Ebene übertragen werden, da muss man aufpassen.

Prof. Voitowitz: Ich stimme natürlich dieser Überlegung von Herrn Morfeld sehr gerne zu. Aber im Berufskrankheitenrecht haben wir das Problem der Linksverschiebung bisher noch nicht lösen können. Ich sage optimistisch: **noch** nicht. Vielleicht gelingt es mit Ihrer Hilfe. Sie haben ja vor 14 Tagen in Berlin dazu ein spezielles Kolloquium durchgeführt.

Aber selbst epidemiologisch ist das mit einem Tumor in diesem Fall für mich keine störende Definition. Denn jede epidemiologische Studie beobachtet ja ein Zeitfenster. Die Vergleichsgruppe, die nach unserem Gesetz die „übrige Bevölkerung“ sein muss, ist dieser in erheblich höherem Maße bestehenden krebserzeugenden Exposition eben nicht ausgesetzt. Sie würde in dem betrachteten Zeitfenster, wenn es durch solche fehlenden krebserzeugenden Stoffe keine Vorverlegung der Tumorzinzidenz gibt, dann eben keine Tumoren aufweisen. Und nur die Kohorte unter der krebserzeugenden Belastung, also die bestimmte Personengruppe – entsprechend der Voraussetzung der Gruppentypik –, würde durch die Vorverlegung in dem Beobachtungszeitfenster dann schon die Tumoren aufweisen. Insofern gibt das hier keinen Störeffekt, den wir berufskrankheitenrechtlich in der

Umsetzung als wissenschaftlich bedenklich ansehen müssen.

Dr. Mehrrens: Keine weiteren Äußerungen? Ich glaube, die Frage ist nicht beantwortet, aber vielleicht ist eine größere Klarheit geschaffen worden.

Prof. Heinrich: Wenn wir von der experimentellen Seite herangehen, haben wir es natürlich wesentlich einfacher. Die Exposition kann genau definiert werden, und wir haben keine Confounder. Wenn wir wieder bei dem Beispiel Asbest und PAK bleiben, dann haben wir die Situation, dass wir für beide Agenzien die gleichen Zielzellen, nicht nur das gleiche Organ, sondern auch die gleichen Zielzellen, die Epithelzellen, haben. Wir haben Tierexperimente vorliegen, wo wir mit PAK-Exposition oder mit Asbestexposition den Lungentumor verursachen und mit beiden Expositionen zusammen eben eine überadditive tumorigene Wirkung finden. Wenn Sie das jetzt mechanistisch betrachten, und das können Sie am besten auf zellulärer Ebene, dann kann man beobachten, wie sich die Zellen nach PAK oder nach Asbest transformieren. Transformieren bedeutet: Die Zelle hat sich so verändert, dass, wenn sie in ein geeignetes Tiermodell appliziert würde, daraus ein Tumor entstehen würde. Wenn den Zellen PAK und Asbest gegeben wird, dann sieht man eine überadditive transformierende Wirkung. Diese

Überadditivität kann man im Tierexperiment auch hinsichtlich der Lungentumorbefunde beobachten. Von daher ist anzunehmen und davon auszugehen, dass dieser Effekt in der Humanzelle, in den Lungenepithelzellen des Menschen, gleichermaßen so auftritt.

Prof. Woitowitz: Herr Dr. Schürmann, wenn Sie mit dieser Auskunft zu der experimentellen Datenlage zufrieden sind, möchte ich ergänzen, dass wir für die epidemiologische Datenlage – und ich bleibe jetzt bewusst wieder bei dem Beispiel Asbest und PAK – im Wesentlichen nur eine Studie haben, und zwar aus Italien. *Pastorino* ist der Erstautor. Sie weist, wie wir ja schon gehört haben, gewisse Beschränkungen auf – ich will nicht sagen Mängel. Es sind Beschränkungen, die einen epidemiologisch arbeitenden Wissenschaftler von betrieblicher Seite, von juristischer Seite, vom Datenschutz etc. und von anderen finanziellen und sonstigen Faktoren her tangieren.

Was wir aber in einer erheblichen Anzahl haben, sind ausgezeichnete Studien, die Rauchen und Asbest in dem synkanzerogenen Kontext untersuchen. Die erste Studie ist die bedeutendste, die Isolierstudie, die *Hammond und Selikoff* (1978) veröffentlicht haben. Sie hat uns erstmalig und – ich sage auch Herrn Dr. *Versen* in ehrendem Angedenken – das Problem der Synkanzerogenese ganz klar vor Augen geführt. Natur-

Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier

Leitung: *Dr. jur. Gerhard Mehrrens*

Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

lich stellt die Zigarette ein Gemisch dar, per se mit 4 000 oder 5 000 verschiedenen, chemisch charakterisierbaren Noxen. Man greift jetzt nur die PAK, ein paar Dutzend, 50 oder sogar 100, heraus. Aber genau dasselbe ist bei unseren Dachdeckern der Fall: Sie kennen unsere große Dachdeckerstudie, die Baustellenstudie Hessen: Wenn dort ein Flachdach geteert worden ist, dann ist in diesem Teer auch – genau wie in der Zigarette – nicht nur ein PAK-Anteil enthalten. Ich denke, dass Herr Prof. Brüning mir zustimmen wird, auch im Bitumen sind neben den PAK dann 100 oder 1000 weitere Substanzen mit unterschiedlichen promovierenden, epigenetischen, irritativen und vielleicht auch anderen Wirkungen enthalten. Wenn Sie gestatten, die Zigarette als ein Surrogat für den Teer und das Mischbitumen im Bauhandwerk, Straßenbau und im Hochbau anzusehen, dann haben wir eine sehr sichere epidemiologische Datenbasis für diese Synkanzerogenese.

Bülhoff: Herr Dr. Schürmann, wir hatten dieses Thema vor einiger Zeit schon mal bei der ionisierenden Strahlung und ich kann mich daran erinnern, dass Herr Prof. *Jacobi* damals dazu gesagt hat: Ionisierende Strahlung und sonstige Noxen – wir haben keine Erkenntnisse zu dem Thema; nur, wenn Sie etwas machen, dann empfehle ich Ihnen, addieren Sie es einfach, damit liegen Sie irgendwo auf dem Mittelweg. Bezogen auf

Ihre Frage, Herr Schürmann, wo sind wissenschaftliche Erkenntnisse zum Kausalzusammenhang belegt, kann ich mich aus der Diskussion um die ionisierende Strahlung nur so erinnern, Herr Prof. *Woitowitz*, Sie werden das auch wissen, dass wir gesagt haben, wir suchen da irgendeinen Weg, der eine Lösung findet, ohne dass wir uns auf eine wissenschaftliche Grundlage stützen können.

Dr. Kranig: Zur Problematik, die Herr Prof. *Woitowitz* gerade angesprochen hat, dass wenig an Epidemiologie direkt zum Arbeitsleben vorliegt, aber das Rauchen als Ersatz für die PAK-Exposition im Arbeitsleben genommen wird: Da stellt sich für mich ganz entscheidend die Frage: Kann dies wirklich übertragen werden, gerade vor dem Hintergrund, dass es sich im Tabakrauch um ein Gemisch von tausenden von Chemikalien handelt? Kann das wirklich so übertragen werden? Oder muss hier der Schlusssatz des Kommuniqués vom Februar 2004 nicht sehr ernst genommen werden, dass man sich die Einzelheiten wiederum sehr genau anschauen muss, um zu sehen, was daran ist? Sie haben befürwortet, das als Parallele zu nehmen, Herr Prof. *Woitowitz*. Aber das ist für uns die Frage, ob diese Übertragung begründet ist.

Prof. *Woitowitz*: Also ich bin nicht der große Analytiker. Aber in meinem Arbeitskreis

haben wir nun über Bitumen und Teer über viele Jahre sehr intensiv geforscht. Wenn ich Ihnen, Herr Dr. Kranig, ein Gaschromatogramm zeige, das wir auf einer Baustelle, sagen wir im Schwarzdeckenbau, aufgenommen haben und ein gleiches Chromatogramm, das ich vom Zigarettenrauchen aufnehme, ist der Unterschied der nachzuweisenden krebserzeugenden PAK nicht so groß, allenfalls ihr relatives Verhältnis zueinander.

PD Dr. Morfeld: Ich möchte jetzt nicht spezifisch zu PAK, Asbest und *Pastorino*-Studien und ähnlichen Dingen Stellung nehmen, denn das findet ja morgen statt. Ich möchte aber allgemeiner – vielleicht auch an Herrn Schürmann – die Frage stellen, was sich aus Ihrer Sicht denn, wenn wir den epidemiologischen Bereich anschauen, addieren soll? Wonach fragen Sie? Sollen sich Prozentsätze addieren, sollen sich relative Risiken addieren, sollen sich attributable Risiken addieren? Diese Fragen sind wichtig, denn wir haben mathematisch das folgende Problem: Wenn sich eine der genannten Größen addiert, dann addieren sich die anderen mit Sicherheit nicht. Wonach fragen Sie also?

Dr. Schürmann: Als erstes, Herr Prof. Woitowitz, ich bin nicht bereit zu akzeptieren, dass Sie die Exposition durch direkt inhalierten Zigarettenrauch mit der Teerdampfexposition z.B. auf Straßen-Baustellen oder bei Flach-

dach-Dachdeckern gleichsetzen. Dazu gibt es keine Studien. Die Messungen im Straßenbau sind mir natürlich bekannt. Da muss man sich schon ganz besondere Arbeitsplätze direkt am Teerkocher herausuchen. Der normale Dachdecker, der an freier Luft arbeitet, ist sicherlich einer extrem anderen Exposition im Niedrigstdosisbereich ausgesetzt als bei der ständigen Inhalation von Zigarettenrauch.

Herr Morfeld, mit meinen begrenzten epidemiologischen Erkenntnissen stelle ich nur eine Frage zu der Ableitbarkeit und Nachprüfbarkeit der Äußerungen in Gutachten, die uns bzw. der prüfenden Instanz mitgeteilt werden. Wo ist also eine allgemein akzeptierte Begründung, die mir belegt, wie diese beiden Schadstoffe oder die Schadstoffe (Asbest und PAK) allgemein, eine besondere tumor erzeugende Wirkung gemeinsam haben? Das ist ja gerade meine mangelnde Klarheit bei der Bewertung dieser Synkanzerogenese-fälle.

Prof. Heinrich: Ein paar Worte zu der Problematik Zigarettenrauch und andere Lungenkanzerogene. Wir wissen alle seit Jahrzehnten, dass es Humankanzerogene im Zigarettenrauch gibt. Wenn man diese Humankanzerogene alleine inhalieren würde in entsprechenden Konzentrationen, würde man Lungentumore bekommen. Wenn man Asbest dazunimmt, dann würde man eine

Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier

Leitung: *Dr. jur. Gerhard Mehrrens*

Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

Kombination, eine synergistische Wirkung finden. Die Problematik mit Zigarettenrauch ist, dass – wie Herr Woitowitz schon sagte – eine Menge anderer tumorpromovierender Substanzen enthalten sind, die diesen Effekt der Zigarettenkanzerogene und auch des anderen Kanzerogens wie z.B. Asbest verstärken durch z.B. Irritantien wie z.B. Reizgase im Zigarettenrauch, die den Reinigungsmechanismus der Lunge stören und damit die Fasern besser wirken lassen oder länger in der Lunge belassen. Das heißt, wir haben beim Zigarettenrauch auch tumorpromovierenden Effekt, der letzten Endes in der festgestellten synergistischen Wirkung mit enthalten ist. Wir können aber nicht quantifizieren, wie viel dieses synergistischen Effektes von der zigarettenrauchpromovierenden Wirkung herrührt und wie viel von der zigarettenrauchkanzerogenen Wirkung kommt. Das ist die Problematik, aber Sie haben beide Effekte enthalten: Sowohl die Humankanzerogene, die alleine ohne die anderen Komponenten des Zigarettenrauchs mit dem Asbest immer eine synergistische Wirkung ergeben werden, als auch die tumorpromovierende Wirkung im Zigarettenrauch, die die Wirkung der kanzerogenen Stoffe verstärkt.

Prof. Rüdiger: Ich möchte nochmals besonders betonen, was Herr Dr. Morfeld gesagt hat. Wir wechseln, und das ist ja auch eine Schwäche des Positionspapiers, ständig die

argumentativen Ebenen. Hier z.B. reden wir von DNA-reaktiven Stoffen, also gentoxisch wirkenden Stoffen – und von genetischen Effekten. Das Ganze steht unter der Überschrift Synkanzerogenese und da reden wir von Tumoren. Wir haben gerade von Herrn Brüning einen ganz kurzen Abriss gehört, welche Fülle von Mechanismen es in einer Zelle gibt in Richtung zum malignen Phänotyp und Herr Brüning hat das nicht expressis verbis gesagt, aber er wird mir nicht widersprechen, dass diese ganzen Mechanismen ja keine Einbahnstraße in dieselbe Richtung sind, sondern natürlich auch in die Gegenrichtung gehen können. Insofern würde ich noch weiter gehen und sagen, bringt es denn für die Diskussion der Synkanzerogenese überhaupt etwas, wenn wir hier zwischen gentoxischen Stoffen und nichtgentoxischen Stoffen unterscheiden, da ja auch gentoxische Stoffe nachgewiesenermaßen antikanzerogene Effekte haben können, weil sie nämlich noch ganz andere Sache machen, außer dass sie auf die genetische Substanz wirken. Und das ist wieder ein Fehler, der sich einschleicht, wenn ich von gentoxisch und von dem genetischen Effekt rede und beides gleichsetze.

Prof. Henschler: Ich möchte die Fachgenossen daran erinnern, dass es, soweit wir die Vielzahl der kanzerogenen Stoffe überblicken, keinen einzigen gibt, der allein ein Initiator oder allein ein Promotor ist. Gerade

die stärksten kanzerogenen Stoffe sind genauso starke Promotoren. Und es ist immer eine Frage der Dosis, die einwirkt, ob das eine oder das andere überwiegt. Darauf kommt es aber bei der Frage, die Herr Schürmann gestellt hat, überhaupt nicht an. Jetzt schließe ich an das an, was Herr Heinrich vorhin gesagt hat. Bei der großen Kaskade an Veränderungen, die von der Initiation bis zum manifesten Krebs führen, kommt es gar nicht darauf an, wo eine Noxe angreift, sondern es kommt auf die Endbahn in einer Zelle an. Und das zu Ihrer Frage, weil Sie nicht wissen, wie die PAK bei Zigarettenrauch und bei Teerdämpfen ankommen. Die treffen dieselbe Zelle mit der Primärreaktion und dieselbe Zelle transformiert sich maligne und dieselbe Zelle führt zum Tumor und dieser Tumor ist identisch bei dem einen wie bei dem anderen Stoff. Und diese Analogie – glauben wir jedenfalls – berechtigt uns, beides miteinander zu vergleichen. Der Vergleich basiert also auf der Wirkung. Noch ein kurzes Wort, weil sie mich heute Nachmittag apostrophiert haben, woher hat Henschler denn die Weisheit gezogen, zur Plausibilität für vier Kategorien: das ist der Ausfluss einer zweijährigen sehr intensiven Beschäftigung mit der Weltliteratur, die ich zusammen mit Herrn Streffer durchgeführt habe. Wir haben dazu eine Monographie veröffentlicht, die habe ich auch in meinem schriftlichen Beitrag zu dem Symposium in Berlin zitiert und wenn man das nicht im

Einzelnen gelesen hat, kann man eigentlich hier nicht zu dem Thema sprechen. Die ersten Untersuchungen für Synkanzerogenese sind in Heidelberg im Deutschen Krebsforschungszentrum durchgeführt worden, weil man dort eine Serie von chemisch ähnlichen Substanzen an der Hand hatte, die Nitrosamine, die im einzelnen sehr unterschiedliche Organspezifitäten aufweisen. Dort hat sich ganz eindeutig gezeigt – vom Effekt her beurteilt –, dass alle additiv wirken, wenn sie am gleichen Organ mit der gleichen Tumorart wirksam sind. Das ist durch tausende von weiteren Publikationen tierexperimenteller Art bestätigt worden, und es ist heute die herrschende Meinung, dass diese Grundsätze, die wir in dem Positionspapier – wie Herr Hallier vorhin vorgestellt hat – niedergelegt haben. Das ist also nicht aus der Luft gegriffen, sondern das ist Stand der internationalen wissenschaftlichen Erkenntnis.

Prof. Hallier: Zu den toxikologischen Aspekten möchte ich nichts hinzufügen, da kann ich nur Herrn Henschler und auch Herrn Morfeld beipflichten. Synkanzerogenese kommt auch beim Menschen – dafür gibt es reichlich Beispiele – nicht unbedingt aus der Arbeitswelt, aber es gibt neben dem Tabakrauch und verschiedenen Tumoren auch Beispiele, dass Alkohol auch mit anderen Noxen synergistisch wirkt, z.B. Alkohol mit Aflatoxin in Bezug auf Leberkrebs, Hepatitis B-Virus plus Aflatoxin in Bezug auf Leber-

Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier

Leitung: *Dr. jur. Gerhard Mehrrens*

Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

krebs, aber auch Alkohol mit Rauchen, z.B. in Bezug auf Ösophagus-Krebs. Das sind Effekte, die in Bezug auf die Tumorentstehung weit überadditiv sind; es gibt schon Beispiele. Das Problem ist, dass wir in der Arbeitswelt solche Kombinationsbeispiele in epidemiologischen Studien nur äußerst selten haben. Je mehr Variablen Sie in eine Studie einführen, um so komplizierter wird es, um so kleiner die „n“, die Sie tatsächlich haben, also Personen, die gegen beide oder noch mehr Noxen exponiert sind. Daran scheitert die Epidemiologie. Wir werden in vielen Fällen, natürlich mit zunehmender Dauer, je rarer und extremer die Expositionsszenarien werden, immer weniger epidemiologische Studien bekommen, die uns Daten liefern. Zum speziellen Thema Asbest und PAK haben wir immerhin die epidemiologische Untersuchung von *Pastorino*, wir haben die tierexperimentellen Untersuchungen von *Heinrich und Mitarbeitern* und wir haben die Zellexperimente, die In-vitro-Experimente, die Heinrich auch angesprochen hat, also auf verschiedenen Ebenen und in verschiedenen Arten von Untersuchungen haben wir immer wieder die Bestätigung des Gleichen. Wir müssen uns natürlich morgen, wenn wir speziell auf die Kombination Asbest und PAK noch näher zu sprechen kommen, Gedanken machen, wie tragfähig diese Befunde sind. Aber immerhin gibt es sie auch.

Prof. Rüdiger: Natürlich gibt es Beispiele für Synkanzerogenese. Nicht so sehr viele, Sie haben gesagt, es gibt massenhaft, das finde ich gar nicht. Aber es gibt viele. Aber es gibt genauso viele Gegenbeispiele, wo Sie keine Synkanzerogenese haben bei der Kombination von Kanzerogenen. Wir haben also beides – und was schließen wir daraus?

Dr. Mehrrens: Dass es nicht in der Regel so ist.

Prof. Henschler: Ich will nicht vorgreifen auf den Vortrag, den wir morgen hören werden über den antagonistischen Effekt in Kombinationen. Gleichwohl: Ich übersehe die Literatur und ich traue mir zu zu sagen, dass die weit überwiegend additiven und überadditiven Wirkungen das Feld beherrschen und nicht die antagonistischen.

Prof. Rüdiger: Direkt dazu: Ich weiß das, Herr Henschler, Sie haben das ja in Berlin gesagt. Sie wurden dann in der Diskussion auch gefragt, wo denn konkret die Belege für diese Behauptung sind. Wir haben sie dort nicht gehört. Also ist jetzt vielleicht nicht das Problem, eine Waage zu nehmen, und auf die eine Waagschale tun wir die additiven Wirkungen und auf die andere Seite die nicht-additiven Wirkungen oder die antagonistischen Wirkungen und schauen dann, wohin das geht. Sondern wir könnten uns auch auf einen allgemein akzeptierten

Grundsatz der Wissenschaft zurückziehen – nämlich, dass man in der Wissenschaft ein generelles Prinzip nicht positiv beweisen kann, sondern es gilt dann, wenn es keine Ausnahmen und keine Gegenbeispiele gibt. Wenn ich aber hier Dutzende von Gegenbeispielen habe, dann ist es eben kein generelles Prinzip.

Dr. Mehrtens: Schönen Dank für die klare Aussage, Herr Prof. Rüdiger.

Prof. Waitowitz: Wir haben zu dieser Frage schon einen sehr interessanten Schriftwechsel gehabt, Herr Rüdiger. Folgendes war aus meiner Sicht die Quintessenz, ich schließe mich hier Herrn Henschler und auch Herrn Hallier an: Wenn ich 999 weiße Schwäne habe und habe einen schwarzen Schwan – Sie fokussieren hier immer den einen schwarzen – dann ist es für mich in der praktischen Umsetzung und auch in der Beratungsaufgabe für unsere Bundesregierung sehr wichtig, dass ich die Erkenntnisse auf der Basis von 999 positiven Evidenzen vortrage. Ich nehme dabei in Kauf, dass das in einem Fall von 1000 vielleicht dann auch einmal nicht zutrifft.

Wenn ich mir aber Ihre Veröffentlichung, die uns Herr Dr. Kranig dankenswerterweise zur Verfügung gestellt hat, anschau, dann sehe ich eigentlich kaum Beispiele von antagonistischen Wirkungen, die BK-rechtlich relevant

sind. Es ist zwar richtig, dass im Rattendarm irgendein Stoff, der exotisch ist, der uns BK-rechtlich aber überhaupt nicht interessiert, antagonistisch wirkt. Das ist ja Lehrbuchinhalt, und das wissen wir schon lange.

Deshalb möchte ich für unsere Diskussion heute und morgen die Bitte äußern dürfen, dass wir uns nicht auf das riesige Feld aller Kanzerogene begeben, die heute bekannt sind, das sind alleine in der MAK-Liste mehrere hundert, sondern dass wir uns auf diejenigen beschränken, die BK-rechtlich relevant sind. Das heißt die genotoxischen K1-Kanzerogene, die wir in der Liste 2005 in der Zahl von 25 haben. Asbest und das PAK gehören da zu den wichtigsten Fallbeispielen.

Dr. Kranig: Wir sind ziemlich am Punkt der Diskussion. Vorhin hatten wir die Frage des Tabakrauchens im Zusammenwirken mit Asbest angesprochen. Es war die Frage, ob das Tabakrauchen parallel gesetzt werden kann zur PAK-Belastung im Arbeitsleben. Nun habe ich leider nicht die Zeit gehabt, alles, was im Februar 2004 diskutiert oder vortragen worden ist, durchzusehen, aber in der Veröffentlichung von Prof. Rüdiger ist ja immerhin eine antagonistische Interaktion zwischen Tabakrauchen und Kanzerogenen im Arbeitsleben dargestellt – mit mehreren Angaben. Das steht auf der dritten Seite der Veröffentlichung von Prof. Rüdiger unter der

Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier

Leitung: *Dr. jur. Gerhard Mehrrens*

Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

Überschrift „Antagonistic interaction between tobacco smoking and occupational carcinogens“. Das ist doch eine wichtige Aussage. Wenn die Darstellung hier so stimmt, und dazu habe ich nichts Gegenteiliges gehört, dann stellt sich doch die Frage: Was enthält möglicherweise der Tabakrauch an verschiedenen wirkenden Inhaltsstoffen, die eben auch unter Umständen zu antagonistischen Wirkungen führen können? Und kann ich dann – das war meine Frage vorhin – wirklich die Studien zu Asbest und Tabakrauchen als „Hauptzeugen“ für das Zusammenwirken von Asbest und PAK im Arbeitsleben heranziehen? Das ist, glaube ich, wirklich eine zentrale Frage.

Prof. Rüdiger: Ich möchte auch nicht dahingehend missverstanden werden, dass ich irgendwie meine, man sollte synkanzerogene Kombinationen dort in Frage stellen, wo sie nachgewiesen sind. Überhaupt nicht! Ich meine nur, dass sie nachgewiesen werden **müssen**. Die andere Möglichkeit, die man natürlich gehen könnte, damit man sich die Mühe erspart, das im Einzelfall immer nachweisen zu müssen, ist, Synkanzerogenese zum generellen Prinzip zu erheben. Dann brauche ich im Einzelfall nicht mehr nachzuschauen. Und jetzt, Herr Woitowitz, genau darauf zielt das berühmte Beispiel von *Karl Popper* – was Sie zitieren – mit den 1000 weißen Schwänen. Er hat nämlich gesagt, wenn ich ein generelles Prinzip

aufstelle, nämlich das generelle Prinzip: Alle Schwäne sind weiß, dann wird dieses generelle Prinzip durch die Beobachtung des 1001. Schwans, wenn ich schon 1000 beobachtet habe, nur unwesentlich erhärtet. Es wird als generelles Prinzip aber falsifiziert durch die Beobachtung eines einzigen schwarzen Schwans. Das ist das Originalzitat von *Karl Popper*. Wir haben also zwei Dinge, die wir hier unterscheiden müssen. Einerseits den Nachweis der Synkanzerogenese im konkreten Fall, und da bin ich völlig bei Ihnen, wo das nachgewiesen ist, ist das o.k. Und das andere, da bin ich nicht bei Ihnen: Synkanzerogenese als generelles Prinzip, was uns der Notwendigkeit enthebt, überhaupt noch etwas nachzuweisen.

Prof. Woitowitz: Ich bin sehr glücklich, Herr Rüdiger, dass wir diesen Punkt hier in dieser Runde einmal diskutieren können.

Erstens glaube ich, das generelle Prinzip, darüber stimmen wir überein, will an dieser Stelle niemand postulieren. Die Beschränkung auf gentoxische und für den Menschen gesichert krebserzeugende Stoffe, also K1-Stoffe unserer MAK-Liste, ist das Ziel. Etwas anderes steht für die BK-Rechtsetzung aus meiner Sicht auch überhaupt nicht zur Diskussion.

Zweitens: Wir befinden uns hier nicht in der Philosophie bei *Karl Popper*, sondern stehen

im praktischen Leben. Wir haben, wie Herr Dr. Schürmann sagte, offenbar 100 Todesfälle, die auf dem Tisch liegen, wo die Witwen eine Antwort von der Wissenschaft erwarten. Ich denke, für diese Todesfälle sollten wir das vorhandene Wissen, das wir über 50 Jahre seit *K.H. Bauer* und seinen Schülern akkumuliert haben, auch für das juristische Verständnis so klar aufbereiten, dass hiermit eine Handlungsmöglichkeit eröffnet wird.

Prof. Rüdiger: Also Herr Woitowitz, Sie haben eben gesagt, Sie wollen gar nicht generalisieren. Dann haben Sie gesagt, aber alle K1-Stoffe, die genotoxisch wirken, sollen synkanzerogen wirken. Das ist eine Generalisierung, vor allem dann, wenn es K1-Stoffe gibt, die gar nicht synkanzerogen wirken – das kann man nachweisen.

Prof. Woitowitz: Welche sind das im Moment?

Prof. Rüdiger: Bischlormethylether z.B.

Prof. Woitowitz: Es ist leider der Fall, dass Herr Dr. Straif heute nicht hier anwesend sein kann. Aber vielleicht kann Herr Morfeld uns helfen. Bei meinem Besuch in Wien sprachen wir darüber, nach meinem Vortrag, Herr Rüdiger. Sie sagten, dieses Beispiel Bischlormethylether und Rauchen wäre für Sie so überzeugend, dass es auch für K1-Stoffe eine

Evidenz für eine Antikanzerogenese gibt. Da ich nur beiläufig Epidemiologie betrieben habe, aber kein Epidemiologe bin, habe ich gebeten, dass sich unsere jungen, wirklich ausgezeichnet ausgewiesenen Epidemiologen mit dieser Frage auseinandersetzen. Sie hatten mir dankenswerterweise die Arbeiten geschickt, die ich dann weitergegeben habe an die Epidemiologen.

Dankenswerterweise wurde die Frage der negativen Interaktion zwischen Rauchen und Bischlormethylether (BCME) auf die Lungenkrebsmortalität bei dem Workshop der Arbeitsgruppe „Epidemiologie in der Arbeitswelt“ etc. in Sankt Augustin am 14. bis 15. Mai 2001 behandelt. Zugrunde lag der Vortrag von *Yi Sun und Kurt Straif* mit dem Titel „Antagonistischer Effekt oder Bias? – Zur negativen Interaktion zwischen Rauchen und Bis(chlormethyl)ether-Exposition auf die Lungenkrebsmortalität“.

Die Folienkopien und Bewertung, die ich Ihnen dann zusammenfassend übermittelt habe, ergaben nicht nur einen Selektionsbias, da das follow up erst 15 Jahre nach der ersten Exposition startete („selective survival“). Weitere Probleme bestanden u.a. in der sehr kleinen Studienpopulation, der Tatsache, dass Exraucher als Nichtraucher behandelt wurden und dass die weiteren, über 100 Chemikalien im Werk als Confounder überhaupt nicht berücksichtigt wurden.

Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier

Leitung: *Dr. jur. Gerhard Mehrrens*

Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

Die Schlussfolgerung lautete daher, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie potenziell stark verzerrt sind und keine sicheren Aussagen über eine negative Interaktion zwischen Rauchen und BCME auf die Lungenkrebsmortalität erlauben.

Wenn Sie die gegenteilige Aussage hier heute vertreten und sogar weiterhin publizieren – nach Ihrer Meinung und ich glaube, als Epidemiologe würden Sie sich auch nicht betrachten –, dass die Studie dennoch eine harte Aussage erlaubt, dann kann ich nur nochmals ein großes Fragezeichen setzen.

Prof. Rüdiger: Sie werden ja morgen das in meinem Vortrag hören, gerade dieses Beispiel führe ich dann etwas näher aus. Ich bin auch nicht derjenige, der das jetzt als Einziger aufgreift, sondern ich zeige morgen auch die Analysen dieses Ergebnisses, die sind durchgerechnet worden nach einem additiven Modell, nach einem multiplikativen Modell und beides müssen Sie zurückweisen, weil das nicht funktioniert. Mit den kleinen Fallzahlen haben Sie vollständig Recht. Nur Synkanzerogenese ist es ganz sicher auch nicht.

Dr. Mehrrens: Ich glaube, diese Diskussion können wir auf morgen verschieben.

Prof. Heinrich: Ich wollte noch mal ganz generell zu der Frage Synkanzerogenese etwas bemerken.

Es ist Konsens, dass es dabei um gentoxische Stoffe geht, d.h. dass beide Stoffe gentoxisch sind und dann eine gemeinsame Wirkung entfalten. Wenn man die Kanzerogene betrachtet, dann könnten sich, wie Herr Rüdiger und andere gesagt haben, auch andere als die gentoxischen Wirkungen ergeben, z.B. Beeinflussung des Stoffwechsel einer Zelle oder Zytotoxizität. Wenn wir von Synkanzerogenese sprechen, sprechen wir erst mal von gentoxischen Effekten, die sich mindestens addieren. Aber selbstverständlich, wenn man das Endergebnis, das Tumorrisiko oder die Epidemiologie betrachtet, muss man immer noch fragen: Was für toxische Wirkungen haben diese Kanzerogene oder ihre Begleitstoffe sonst noch, die das Endergebnis, das Tumorrisiko, modifizieren. Wenn ich in der Lunge ein Kanzerogen habe und ein weiteres hinzukommt, das z.B. als Bestandteil eines komplexen Abgases in die Lunge gelangt, wobei das Abgas eine irritative und zytotoxische Wirkung hat, dann besteht die Möglichkeit, dass sich Mutationsereignisse nur in einem reduzierten Umfang manifestieren können, weil einige Zellen vorher absterben. Theoretisch könnte in solch einem Szenario das Krebsrisiko auch abnehmen. Wichtig ist tatsächlich zu differenzieren zwischen den gentoxischen Effekten, die

Voraussetzung für die Synkanzerogenese sind, und den möglicherweise das Tumorgeschehen modifizierenden Einflüssen, die rein theoretisch von den Kanzerogenen selber ausgehen können oder, was eher wahrscheinlich ist, die durch die Toxizität der Begleitstoffe wie z.B. beim Abgas bedingt sind.

Prof. Brüning: Genau das möchte ich auch noch mal unterstreichen. Das war auch Absicht dessen, dass ich gerade etwas mehr in die Tiefe gegangen bin. Es ist ganz wichtig: Allein beim Asbest und PAK zeigt sich – und das ist im Grunde bei allen Stoffen so –, dass multiple Mechanismen – sowohl genotoxische als auch indirekt genotoxische Mechanismen – zum Ausdruck kommen. Mir ist wichtig, klar festzuhalten: Bei aller Diskussion um die Mechanismen: Wir müssen auch die Dosis mitbetrachten, ab der Effekte – seien es genotoxische oder nicht-genotoxische – auftreten und sich ggf. überlagern. Ich denke, dies muss man einfach betonen. Die Frage ist: Gibt es einen Cutpoint, zu dem eine wissenschaftliche Aussage möglich ist, oder braucht man vielleicht eine sozialpolitische Konsensusfindung.

Dr. Mehrtens: Verstehe ich Sie dann dahingehend richtig, dass bei den K1-Stoffen keine generelle Synkanzerogenese möglich ist? Also kein generelles Prinzip?

Prof. Brüning: Es ist sehr schwierig, dies so generalisiert zu formulieren. Wenn man grundsätzlich die Dosis völlig außer Betracht lässt, ist es m.E. schwierig, diese Aussage zu treffen.

PD Dr. Morfeld: Herr Prof. Woitowitz, ich kenne diese Sache jetzt nicht und ich war auch nicht in Erlangen auf einer Sitzung, wo etwas beschlossen oder gesagt wurde. Deshalb kann ich mich konkret dazu nicht äußern. Aber ich habe noch immer das Problem, das ich auch Herrn Schürmann gefragt habe. Wenn wir die Ebene zur Epidemiologie wechseln, wenn wir jetzt nicht mehr über die DNA reden, wo sich Effekte addieren mögen, möchte ich bitte wissen, wenn Sie diese Additions- oder Multiplikationsfrage jetzt stellen, was denn da epidemiologisch gemessen werden soll? Sind das absolute Risiken, sind das relative Risiken, sind das attributable Risiken, was soll sich denn hier epidemiologisch addieren? Welche Maßzahl? Was ich Ihnen mit Sicherheit sagen kann, wenn Sie sich für eine dieser Größen entscheiden, z.B. für attributable Risiken und danach die Additionsfrage für die anderen Größen stellen, dann folgt logisch, dass diese negativ beantwortet wird. Wenn Sie fragen, ob sich relative Risiken addieren und positiv beantworten, folgt logisch, dass sich die attributablen Risiken nicht addieren. Daher muss ich also schon wissen, wenn eine solche Frage

Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier

Leitung: *Dr. jur. Gerhard Mehrrens*

Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

gestellt wird, wonach Sie da eigentlich fragen.

Dr. Kranig: Das ist natürlich die Schwierigkeit, sich interdisziplinär wirklich zu verständigen. Ich sage mal, in der einfachen Denkweise der Juristen: Uns geht es a.) um den Input, welche Expositionen waren im Arbeitsleben vorhanden, und b.) den Output. Das klingt jetzt in Bezug auf so schwere Krankheiten sicherlich merkwürdig. Aber es kommt auf das Ergebnis an, was in aller Komplexität der Vorgänge zwischen der Exposition und der möglichen Krankheitsentstehung letzten Endes an Risikoerhöhung herauskommt – das ist im Grunde die Berufskrankheitenfrage. Dass die Epidemiologie dazu verschiedene Forschungsstrategien und Methoden einsetzen kann, um auf diese viel zu simple Frage aus Sicht der Epidemiologie dann Teilantworten zu geben, das ist sicherlich die Situation, in der wir uns befinden.

Prof. Brüning: Dazu einen ganz kurzen Kommentar: Als ich mich auf die heutige Sitzung vorbereitete, habe ich einen sehr interessanten Artikel gelesen: „Das medizinische Gutachten im Prozess – Kommunikationsprobleme zwischen Ärzten und Juristen“. Wir sollten uns vergegenwärtigen, dass die Diskussion, die hier geführt wird, natürlich sehr schwierig ist, wenn Mediziner, Toxikologen, Epidemiologen und Juristen ihre Argumente in

ihrer Sprache gegeneinanderstellen. Das ist ein Appell, eine zielorientierte Diskussion zu führen.

Dr. Mehrrens: Schönen Dank für den Hinweis, Herr Brüning.

Prof. Voitowitz: Ich könnte es Herrn Dr. Schürmann nachfühlen, wenn er diese Frage nicht beantworten kann, Herr Kranig. Aber vielleicht lässt sich dabei ein wenig helfen: Soweit ich die Studien kenne, mit dem Schwerpunkt Asbest sind es bestimmt 100 oder mehr und auch bei PAK – da gibt es nicht ganz so viele – weiß ich, dass es entweder Kohortenstudien sind, oder es sind Fallkontrollstudien.

Für die Kohortenstudien haben wir dann meistens das relative Risiko, für die Fallkontrollstudien meistens eine Odds Ratio – das ist auch so ein relatives Risiko. Man könnte also die Frage, die Herr Morfeld hier in den Raum stellt, doch etwas vereinfachen oder damit beantworten, dass es sich im Wesentlichen um die relativen Risiken handelt, aus denen man die anderen mathematisch – z.B. die attributablen – dann ableiten kann. Ich glaube, das sollten wir in diesem Kreise, lieber Herr Morfeld, gerade auch in dem interdisziplinären Gedankenaustausch, nicht als das Kardinalproblem ansehen.

Prof. Hallier: Herr Morfeld, Sie haben Recht, dass Sie die verschiedenen Ebenen ansprechen und wir diese Addition auf der genetischen Ebene sehen. Sie fragen zu Recht: Ist das so übertragbar auf die Ebene der Erkrankungen? Wir haben verschiedene Stimmen jetzt gehört zu Beispielen, wo es über die reine Addition der Effekte hinausgeht, z.B. durch tumorpromovierende Effekte, aber auch Beispiele, wo es dann subadditiv ist. Nun, deswegen ist es sicherlich sehr pragmatisch, dass wir uns morgen mit einer speziellen Kombination befassen. Eine Frage aber, was noch das Grundsätzliche betrifft, ist natürlich: Was ist die Regel, und was ist die Ausnahme? Ist es eher so, dass, wie Herr Henschler uns das gerade gesagt hat, wenn noch ein zweiter Stoff hinzutritt, das eher zu einer Verstärkung des Krebsrisikos oder der krebserzeugenden Wirkung führt? Oder ist die Abschwächung eher die Regel? Die Frage ist, wenn man ein generelles Prinzip sehen will in der Synkanzerogenese: Was ist die Basis und worauf muss man im Einzelfall aufbauen? Muss man dann sagen: Generell geht man davon aus: Wenn zu einem K1-Kanzerogen noch mehr als ein Kanzerogen hinzukommt, dann werden wir wohl eher mehr Effekt als weniger haben; aber wir müssen dann gezielt auf die spezifische Kombination im Einzelfall schauen. Kann es sein, dass in diesem Fall irgendwelche anderen Stoffwechselwirkungen oder dergleichen hier eine Rolle spielen, die vielleicht eher antikan-

zerogen wirken? Nachdem ich Herrn Henschler vorhin gehört habe, meine ich schon, dass wir davon ausgehen können, dass die den Tumor verstärkende Wirkung eher die Regel ist und die abschwächende eher die Ausnahme. Aber vielleicht irre ich mich auch.

Dr. Molkentin: Ich würde ganz gern die Fragestellung nochmals verstärken, die hier Herr Hallier ins Gespräch gebracht hat. Für uns ist das die entscheidende Frage: Wirkt das verstärkend oder wirkt das nicht verstärkend? Für die Juristen oder die, die dem Ordnungsgeber zuarbeiten, ist die Frage letztlich ganz einfach. Wenn wir hier nicht zu einer bestimmten Regel oder zu einem bestimmten Regel-Ausnahme-Verhältnis kommen, dann würden wir sagen: Ach, lass das doch die Gerichte weiterentscheiden! Dann werden wir zu dem Punkt kommen, dass in vielen Einzelfällen die Gerichte sagen müssen, ja, das ist der Fall oder das ist nicht der Fall. So wird das sein. Das kann auch möglicherweise richtig sein. Wenn wir aber zu dem Ergebnis kommen, hier gäbe es eine Regel – und dafür müssen vielleicht nicht alle 1000 Schwäne weiß sein, aber doch die Mehrzahl –, dann hätten wir die Chance, hier auch zu einer Verordnung zu kommen. Für den Juristen ist das also ganz einfach. Die Frage ist doch: Muss Herr Keller die Arbeit oder muss ich sie machen?

Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier

Leitung: *Dr. jur. Gerhard Mehrrens*

Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

PD Dr. Morfeld: Das ist jetzt das letzte Mal, Herr Woitowitz, dass ich mich dazu äußere. Wann ist denn etwas verstärkend und wann ist es abschwächend? Sagen wir mal, ich habe ein Grundrisiko von 10 % und dann kommen mit der ersten Substanz 20 % dazu und mit der zweiten Belastung alleine genommen kommen auch 20 % dazu. Was meinen Sie denn mit einer Verstärkung, dass es bei gleichzeitiger Belastung mindestens 40 % Zuwachs sind oder ist eine Verstärkung schon da, wenn 30 % Zuwachs vorliegen? Man könnte jetzt konstruieren: Die Exzessrisiken müssen sich addieren, das sei neutral. Wenn es mehr als das ist, dann ist es eine Verstärkung, sonst eine Abschwächung. Man könnte aber auch sagen, wenn sich das relative Risiko multipliziert, ist es neutral, wenn es mehr als multiplizierend ist, dann ist es eine Verstärkung, sonst eine Abschwächung. Ich möchte auf diesen Punkt hinweisen, damit diese Diskussion, die sich zwischen Prof. Woitowitz und Prof. Rüdiger entfacht, irgendwo eine begriffliche Grundlage hat. Wenn der eine sagt, für mich ist eine Verstärkung, sobald nur irgendetwas hinzutritt, und der andere sagt, für mich ist es eine Abschwächung, sobald der Zuwachs unteradditiv ist, dann können wir uns hier nie einigen. Deshalb frage ich etwas energisch nach, weil dieser Ansatz – der auch von Herrn Schürmann aufgeworfen ist – etwas addieren will, uns aber nicht sagt, was er wirklich addieren will. Birnen, Äpfel oder

was? Man weicht leider der Frage einfach aus. Solange wir keine begriffliche Klarheit haben, werden wir uns auch nicht über Verstärkung oder Abschwächung einigen können. Das ist der Punkt, den ich setzen möchte, ich sage dann auch nichts mehr dazu. Ich denke, die formalen Argumente sollten dann auch zurücktreten.

Dr. Stollewerk: Ich meine die Kolibri-Diskussion um die abschwächende Wirkung mancher Kanzerogene passt auf das Beispiel PAK und Asbest überhaupt nicht. Die vielen hundert kranken Menschen, um die es hier geht, Prof. Woitowitz sagte das schon, die haben alle Krebs, da war nichts abgeschwächt und die sind größtenteils bereits alle tot. Das möchte ich nochmals betonen.

Dr. Mehrrens: Können wir nochmals zurückkommen auf die Frage von Herrn Molzentin?

Prof. Hallier: Herr Morfeld, ich gebe Ihnen Recht. Wir müssen genau definieren, und wir müssen auch genau aufpassen: Wird addiert oder nicht addiert? Bei den Beispielen, die Sie, Herr Keller, gebracht haben, dort wurde doch etwas unterschiedlich gehandhabt, ob man einfach die BaP-Jahre und die Faserjahre addiert oder die Verursachungswahrscheinlichkeiten addiert. Das ist eine Ebene. Die kommt, nachdem wir uns über die Grundprinzipien geeinigt haben. Wir müssen uns schon dann klar werden: Wo könnte eine

Lösung auch für die Jurisprudenz liegen. Ich kann auch in den Urteilen noch nicht erkennen, ob unter Juristen eine klare Linie zu erkennen ist. Es bedarf sicherlich der interdisziplinären Kommunikation, dass wir in die richtige Richtung kommen.

Dr. Mehrrens: Fragen wir mal einen Juristen, Herr Prof. Brandenburg!

Prof. Brandenburg: Ich denke, wir können das stufenweise betrachten. Die erste Frage ist: Gibt es überhaupt durch das Hinzutreten eines weiteren Stoffes eine Risikoerhöhung dem Grunde nach? Wenn das der Fall ist, ist das auf jeden Fall für uns relevant. Die nächste Frage ist dann, und das verbinden Sie in Ihrer Terminologie mit dem additiven System: Lassen sich sozusagen die Risiken entsprechend anteilig so zusammenfassen, wie die Stoffe auch sonst für sich wirken? Das würde ich als zweite Frage betrachten. Ob Sie das so feinsinnig unterscheiden können, dass Sie sozusagen die Risiken unterscheiden können, ob der Stoff alleine oder mit einem anderen zusammen wirkt, das weiß ich nicht. Möglicherweise wird man da auch ein bisschen vereinfachen müssen. Aber ich würde es mal in dieser Stufenfolge betrachten: Erst einmal die Frage beantworten, wird das Risiko überhaupt höher, wenn der zweite Stoff hinzukommt, ggf. im Sinne der Ausführungen von Prof. Brüning: Ab welcher Expositionsintensität können wir das eventuell

sagen? Denn irgendwo wird da vielleicht auch ein cut off sein. Dann würde ich mich dem nächsten Thema zuwenden, ob wir sozusagen eine 1:1-Substituierung machen können oder nicht. Das ist dann die zweite Frage.

Dr. Römer: Es ist das eine oder andere eben schon gesagt worden, aber ich glaube auch, wir müssen zwei Fälle auseinander halten. Im einen bewegen wir uns qualitativ: Wir haben eine BK, wo drin steht, Krebs durch irgendwas. Jetzt stellen wir fest, wir haben nicht nur Krebs durch irgendwas, sondern durch irgendwie viele andere Dinge. Da sind wir eigentlich nur im qualitativen Bereich, d.h., wir müssen zu der Überzeugung gelangen, dass entweder durch einen oder durch mehrere von den Stoffen der Krebs entstanden ist. Dann haben wir eine Lösung, dann können wir uns in einer BK bewegen. Dazu brauche ich nicht unbedingt eine generelle Regel, dass alle Stoffe in der K1-Eingruppierung sich nun wie auch immer verhalten. In dieses Problem – dass ich diese generelle Regel brauche –, gerate ich doch eigentlich erst, wenn ich bei den ganz wenigen BKen bin, die einen Dosisgrenzwert haben. Und dann komme ich auch in diese mathematischen Überlegungen, ob ich irgendwelche Faserjahre mit irgendwelchen BaP-Jahren addieren kann oder ob ich irgendwelche Abzüge machen muss oder ob ich eine Mindestzahl an BaP-Jahren oder an Faserjahren brauche.

Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier

Leitung: *Dr. jur. Gerhard Mehrrens*

Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

Das ist ja eigentlich der Spezialfall, den wir morgen behandeln. Es war ja auch die Überlegung unserer Arbeitsgruppe, als wir das vorbereitet haben, zu sagen, wir wollen uns morgen dem Spezialfall nähern und nur dem, damit wir vielleicht dort mal weiter kommen und Entscheidungshilfen geben können. Heute sind wir sozusagen in der allgemeinen Fragestellung nach dem Motto, es wäre schön, zu wissen, wie weit ist die Wissenschaft überhaupt bei diesen Problemen, gibt es da vielleicht etwas Neues, kann man uns bei dem alten Problem etwas helfen? Aber wie gesagt, das brauchen wir nicht unbedingt in der Tiefe und Ausgestaltung. Morgen, da können wir uns auf ganz konkrete Dinge verlassen, gibt es z.B. diese Regel für Asbest und PAK, dass wir Synkanzerogenese additiv haben?

Prof. Brüning: Ich darf die Gelegenheit nutzen, sowohl Herrn Hallier als auch Herrn Rüdiger zuzustimmen. Es geht allerdings darum: Wo kommt die Wissenschaft an Ihre Grenzen? Herr Morfeld, hier sind wir alle einer Ansicht. Wir kommen jedoch immer irgendwo an einen Punkt, an dem wir einfach feststellen müssen, dass die Wissenschaft irgendwo ihre Grenzen hat. Dies betrifft nicht nur die Frage des Zusammenwirkens sondern im Grunde schon die Dosisgrenzwerte *per se*. An der Stelle möchte ich bewusst den Bogen zu den Dosisgrenzwerten spannen. Jeder in diesem Raum weiß: Die Dosisgrenz-

werte für Asbest für die 100 BaP-Jahre sind letzten Endes eine Art wissenschaftlicher Kompromiss gewesen. Wenn wir jetzt von Modellen sprechen, von einer Symbiose zweier wissenschaftlicher Kompromisse, dann stellt sich für mich die Frage: Was lässt sich daraus folgern? Kann oder sollte man daraus einen neuen Kompromiss machen? Ich denke, das steht überhaupt nicht in Zweifel, nur, man sollte es – soweit dies möglich ist – wissenschaftlich belegbar begründen. Wo ist letztendlich die wissenschaftliche Grenze? Dies gilt es herauszuarbeiten. Dann könnte man in einem zweiten Schritt auch sozialpolitisch argumentativ letztendlich ein Konstrukt formulieren. Ähnlich wie dies bei den Faserjahren und BaP-Jahren vorgenommen wurde.

Prof. Weitowitz: Ich setze ein Fragezeichen, Herr Brüning, wenn Sie die Dosis hier immer ins Spiel bringen. Soweit ich weiß, sind Sie Mitglied der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe und ich war es auch 30 Jahre und bin es teilweise noch. In der Senatskommission war es stets der Stand der Wissenschaft national und international, und das steht auch noch im Jahr 2005 festgeschrieben, dass die Wissenschaft für K1-*gen*toxische Stoffe keinen Grenzwert – und das heißt, keine Grenzdosis – angeben kann, unterhalb dessen nichts passiert. Das ist doch das Problem bei

der TRK-Wertefindung. Warum behaupten Sie jetzt für diese K1-Stoffe immer, unterhalb einer Dosis würde nichts passieren? Mit welcher wissenschaftlichen Evidenz kann man jetzt für K1-Stoffe solche Dosisgrenzen irgendwo im Theoretischen oder Praktischen festlegen?

Prof. Brüning: Ich kann direkt antworten. Lieber Herr Woitowitz, ich bin nicht nur in der MAK-Kommission, sondern auch in den AGS-Unterausschüssen. Und Sie wissen: Auf der Basis der neuen Gefahrstoffverordnung müssen oder sollen gesundheitsbasierte Grenzwerte festgelegt werden. Hier gibt es ein Grundproblem, gerade was die krebstoff erzeugenden Gefahrstoffe angeht. Sie wissen genau, dass ich mich intensiv mit dem Thema Trichlorethylen und Nierenkrebs beschäftigt habe. Hier wurde für einen K1-Stoff gezeigt, dass es Schwellengrenzwerte gibt. Selbstverständlich gibt es in Bezug auf Trichlorethylen und andere K1-Stoffe graduelle Unterschiede, in dem, was eine Niedrig- oder Hochdosisexposition ist, aber die Dosis ist generell ein Punkt, den wir beachten müssen. Dies gilt auch, wenn wir über das sogenannte akzeptable Risiko sprechen, was ja bis heute immer noch nicht festgelegt wurde. Das heißt, die Dosisfrage spielt sowohl in der MAK-Kommission auch in den entsprechenden AGS-Gremien eine Rolle. Gerade im von mir geleiteten AK Arbeitsmedizin des UA III, spielt im Augen-

blick die Festsetzung gesundheitsbasierter Grenzwerte eine ganz zentrale Rolle. Dabei ist uns explizit bewusst und man geht allgemein davon aus, dass eben an irgendeiner Stelle eine Art Niedrigdosisbereich existiert, in dem letztendlich kein schädigender Effekt feststellbar ist.

Dr. Stollewerk: Ich wollte noch einmal dem Eindruck von Prof. Brüning entgegenwirken, die 25 Faserjahre und die 100 BaP-Jahre beruhen auf einer Konvention. Es ist schon so, dass hier große Studien vorliegen und große Anstrengungen unternommen wurden festzustellen, dass es sich hier um ein Tumordoppelungsrisiko handelt, sowohl bei den 25 Faserjahren als auch bei den 100 BaP-Jahren. Man kann hier nicht von einer Konvention sprechen, wie es vergleichbar bei der Silikose gewesen ist.

Prof. Heinrich: Vielleicht zu Herrn Brüning. Es ist klar, momentan haben wir die gesundheitsbasierten Richtlinien, nach denen sich alles orientiert. Aber, dass das mehr theoretischer Natur ist, ist, glaube ich, jedem klar. Wir kommen über kurz oder lang nur weiter, wenn wir risikobasierte Grenzwerte machen. Dass wir da jetzt noch nicht sind, kommt einfach daher, dass der AGS noch nicht entschieden hat, was denn das akzeptable Risiko ist. Wir werden auch mechanistisch bei dem Nierentumor durch Tri wahrscheinlich nicht zu einer eindeutigen gesundheits-

Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier

Leitung: *Dr. jur. Gerhard Mehrrens*

Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

basierten maximalen Arbeitsplatzkonzentration kommen, sondern wahrscheinlich eher zu einem risikobasierten Grenzwert, da – wie Herr Woitowitz schon angesprochen hat – man eben eher selten die Datenlage zur Verfügung hat, auf dessen Basis für den Menschen eine Gesundheitsbeeinträchtigung mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

Prof. Brüning: Genau das ist der Grund für mich, dass ich sage: An der Stelle hört die Wissenschaft eben auf. Hier haben wir ein Grundproblem. Ich meine zu erkennen, Herr Woitowitz, dass auch Sie dieser Ansicht sind, dass irgendwo dieser Niedrigdosisbereich existiert. Ich will das Thema jetzt nicht weiter ausführen. Mir geht es vor allem darum, ob ein Effekt nachweisbar und gesundheitlich relevant ist.

Prof. Baur: Es ist ja nicht die Frage, was grenzwertig ist, sondern es geht immer um Asbestfaserjahre oder BAP-Jahre und was die Wissenschaft zu Dosiswirkungsbeziehungen besagt. Ich möchte noch mal daran appellieren, dass wir uns praxisnah mit den Fragen auseinandersetzen, die uns und Ihnen bei den BGen durchaus eine Entscheidungshilfe geben.

Dr. Mehrrens: Schönen Dank, Herr Baur.

Ich glaube, die Diskussion zu dieser Frage hat deutlich gemacht, dass die Synkanzerogenese nicht als Regelprinzip angesehen werden kann, sondern dass wir uns jeden einzelnen Stoff vornehmen müssen.

Herr Schürmann, Sie haben in Ihrem Vortrag einen Widerspruch aufgezeigt. Können Sie den noch mal wiederholen?

Dr. Schürmann: Die Schlussthese des Communiqués der DGAUM lautet: „Im Allgemeinen lassen sich synkanzerogene Wirkungen nur durch Analyse der jeweiligen Expositionskonstellation unter Berücksichtigung der Expositionshöhe und -dauer sowie der Wirkungsmechanismen der beteiligten Chemikalien beurteilen.“

In dem Communiqué finden sich Ableitungen für Synkanzerogenese aufgrund der Forschungen von Herrn Prof. Henschler und der Forschungen von Herrn Prof. Streffer. Wenn man dann die Schlussthese liest, dann fragt man sich: Wie passt das zusammen? Das ist doch insgesamt eine erhebliche Relativierung der vorhergehenden Äußerungen. Der ganz zielgerichtete Weg, der die Synkanzerogenese belegt, steht im Widerspruch zu dieser Schlussthese. Da steht man dann ziemlich ratlos.

Prof. Hallier: Herr Schürmann, da haben Sie Recht. Und zwar insofern, als hier sprachlich etwas unsauber auf die Schnelle formuliert wurde. Hier bezieht sich der Begriff Synkanzerogenese in der ersten Zeile nicht auf den

rein genotoxischen Effekt. Denn wenn es nur um den ginge, dann können wir schon wie Hayes das auch in seiner Definition geschrieben hat, von dieser Summation des Effektes ausgehen. Aber hier ist gemeint, der Effekt im Ganzen, also im Hinblick auf Tumorentstehung. Das ist, da muss ich Ihnen Recht geben, unsauber. Es müsste heißen: „*Im Allgemeinen lassen sich krebserzeugende Wirkungen nur durch Analyse ...*“. Weil nämlich über den genetischen Effekt hinaus noch andere Wirkungen zum Tragen kommen, diese epigenetischen Wirkungen, also Stoffwechsel, Zytokinausschüttung, Apoptose, promovierende Wirkungen usw.

Prof. Rüdiger: Aber genau um Tumore geht es bei der ganzen Diskussion um die Synkanzerogenese. Insofern würde ich das umdrehen und sagen: Hier ist sauber definiert worden und vorher unsauber, und dadurch kam dieses Missverständnis.

Prof. Woitowitz: Ich kann Herr Dr. Schürmanns Bedenken verstehen, aber vielleicht lassen die sich auch interpretieren. Denn hier in dieser Schlussbetrachtung soll die Gesamtheit der bei unserer Veranstaltung in Berlin diskutierten Möglichkeiten zum Ausdruck gebracht werden. Diese Möglichkeiten schließen auch solche Stoffe ein, wie sie Herr Prof. Rüdiger unter dem Rubrum Antikanzerogenese gezeigt hat. Ich halte das für

korrekt, dass man die beteiligten Chemikalien im Einzelnen beurteilen muss, dass man die Expositionskonstellation berücksichtigen muss, die Höhe und die Dauer und auch die Dosis. Wenn man aber auf dieser Schlussformel aufbauend für unsere BK-Fragestellung das herausnimmt, was hinsichtlich BKen für humankanzerogene K1-Stoffe als genotoxisch gilt, dann kann man das etwas verschärfen. Allgemein gesprochen ist das so, glaube ich, korrekt.

Dr. Mehrrens: Ich sehe etwas ratlose Gesichter.

Prof. Henschler: Nur noch eine kleine Anmerkung zu dem letzten Satz. Immerhin waren Onkologen, Zellbiologen und Pathologen an der Diskussion nicht beteiligt. Nominell mag das zutreffen, aber nach meiner Meinung war die erforderliche Kenntnis in den drei Bereichen hinreichend repräsentativ vertreten. Etliche von uns fühlen sich in der Zellbiologie so kundig und vor allem in der Onkologie, dass sie die gestellten Fragen auch kompetent beantworten können. Das nur als kleine Anmerkung.

Prof. Heinrich: Vielleicht noch zu diesem Text: Ich meine, er würde klarer werden, wenn man sagen würde: „*Im Allgemeinen lässt sich das Tumorrisiko durch synkanzerogene Wirkungen nur durch Analyse der jeweiligen Expositionskonstellation unter*

Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier

Leitung: *Dr. jur. Gerhard Mehrrens*

Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

Berücksichtigung der Expositionshöhe und -dauer sowie der Wirkmechanismen der beteiligten Chemikalien beurteilen.“ Nicht die synkanzerogene Wirkung, denn dazu haben wir ja definiert, das sie aus der Addition ihrer primär gentoxischen Effekte resultiert. Aber das Tumorrisiko wird nicht nur durch die primär gentoxische Wirkung bestimmt, sondern auch durch die anderen epigenetischen Faktoren, die wir bei der Exposition gegenüber vielen Kanzerogenen ebenfalls vorliegen haben. Das heißt, das uns hier interessierende Ergebnis der Exposition, das Tumorrisiko, wird durch diese anderen möglichen toxischen Wirkungen der Kanzerogene selbst und der anderen Begleitstoffe – Stoffe, wie sie z.B. in komplexen Gemischen enthalten sind – modifiziert. Nicht die Synkanzerogenese selber lässt sich durch die Analyse der jeweiligen Expositionskonstellation beurteilen, sondern das Tumorrisiko.

Dr. Mehrrens: Das ist eigentlich sehr eindeutig.

Dr. Kranig: Ich denke, ich hatte mit meiner letzten Wortmeldung genau das gemeint, dass es im Berufskrankheitenbereich um das Tumorrisiko geht und nicht um gentoxische Effekte. Das ist ein Teil des Ganzen und wenn das als Ergebnis heute herauskommt, dass da auch eine begriffliche Klärung erfolgt: Es ist sicherlich richtig und

auf jeden Fall für mich als medizinischen Laien nachvollziehbar, dass die Addition von Hits, die praktisch in gleicher Weise wirken, zunächst einmal eine Feststellung ist. Dann ist zu klären – und da würde ich nach wie vor festhalten: Für jede Konstellation in gesonderter Weise –, welche weiteren Aspekte bei der Krebsentstehung – Kanzerogenese – eben dazu kommen und wie sich deswegen die Tumorstoffe bestimmter Expositionen und eben auch von Mischexpositionen darstellt.

Dr. Mehrrens: Könnte das allgemein von allen gesehen werden?

Prof. Woitowitz: Ich denke, diese Formulierung von Herrn Dr. Kranig ist kompromissfähig. Aber ich gebe doch zu bedenken, dass wir es im Berufskrankheitenrecht in der Regel mit einem Fall zu tun haben. Dieser Fall, dieser Patient, hat seinen Tumor, d.h. die Wirkung, das Tumorrisiko hat sich hier schon eingestellt. Es muss jetzt retrospektiv, mehr oder weniger gut, ermittelt werden, wie die Expositionskonstellation war. Sie wissen um das Problem dieser Amtsermittlung für Sachverhalte, die vor 40 Jahren abgelaufen sind. Ich muss jetzt retrospektiv sagen, innerhalb der Rechtstheorie der wesentlich mitwirkenden Bedingung war diese Konstellation gentoxischer Stoff A + gentoxischer Stoff B teilsächlich wesentlich. Das ist doch die Frage, die Herr Richter Keller von uns als

Sachverständigen beantwortet haben will. Da kann ich nur sagen, wenn die Synkanzerogenese uns erklärt, Herr Brüning, dass die gentoxischen Effekte sich mindestens addieren, dann lege ich das als den Stand des Wissens zugrunde.

Dr. Kranig: Im Sinn der Fortführung des Gedankens von eben: Warum nur die gentoxischen Wirkungen, warum nicht dann die komplexe Beurteilung? Wenn man sagt, an bestimmten Stellen kommen weitere Aspekte in Betracht, dazu wissen wir nicht viel – und das wird nicht die Regel sein, aber das wird vorkommen –, dann sollte das Gutachten das aussagen und damit dem Gericht sagen: So weit sind wir sicher und so weit kann die Wissenschaft eben auch nicht weiterhelfen. Dann muss letzten Endes auch vor dieser Situation die Berufsgenossenschaft oder später das Gericht die Entscheidung treffen: Das reicht aus im Sinne der ja nicht Gewissheit fordernden Anforderung, sondern im Sinne der vor diesem Hintergrund reduzierten rechtlichen Anforderung.

Dr. Mehrrens: Ich glaube das wird von allen so gesehen, Herr Kranig.

Dann können wir die letzte Frage von Herrn Schürmann diskutieren. Können Sie die Frage bitte kurz erläutern?

Dr. Schürmann: Ich darf dazu erläutern, warum ich Ihnen das hier als Fragestellung

präsentiere. Bei dem Frankfurter Dachdeckerfall, der dem BSG und dem LSG Hessen vorgelegen hat, ist bei der Obduktion festgestellt worden, dass kein qualitativ erhöhter Asbestnachweis – weder in Lunge noch in Pleura noch als Fibrose – in irgendeiner Weise belegbar war. Hier ist für mich die Frage, ob ich dann bei einer nur in Faserjahren berechneten Exposition – sicherlich bei einem Dachdecker nicht bestritten – aber bei einer im Körper überhaupt nicht feststellbaren Reaktion auf die Gefahrstoffexposition von Synkanzerogenese überhaupt reden kann.

Prof. Voitowitz: Es tut mir Leid, Herr Dr. Schürmann, aber ich weiß nicht, ob dieses Thema in diesem Kreis heute Abend diskutiert werden soll. Es geht hier um die Biopersistenz, die Biobeständigkeit des Chrysotil. Sie wissen so gut wie ich, dass im Dachdeckerhandwerk bei den Wellasbestzementplatten ausschließlich Chrysotil verwendet wurde. Die Biobeständigkeit von kanadischem Chrysotil nach den letzten Veröffentlichungen von Bernstein in diesem Jahr soll angeblich eine Halbwertszeit von 11,4 Tagen besitzen. Wie Sie dann 10 oder 20 Jahre nach Beendigung der Exposition heute immer noch verlangen können, dass zum Todeszeitpunkt bei einer Abklingkurve mit dieser kurzen Halbwertszeit dann noch Chrysotilasbest in der Lunge zu finden sein soll, das verstehe ich nicht.

Beantwortung der Fragen zum Konsensuspapier

Leitung: *Dr. jur. Gerhard Mehrrens*

Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

Sie kennen ja die vier Landessozialgerichts-urteile in- und auswendig, in denen es uns gelungen ist, z.T. auch gegen Ihre Meinung, die Senate zu überzeugen: Zweimal im LSG NRW, einmal im LSG Mainz und einmal im Bayerischen LSG. Also ich möchte die Herren Vorsitzenden herzlich darum bitten, dass wir dieses Thema ausklammern, weil es nicht zielführend für das Thema Synkanzerogenese ist.

Dr. Mehrrens: Ich glaube, hier hat Prof. Woitowitz die Fragestellung deutlich beantwortet.

Damit sind wir am Ende des allgemeinen Teils. Einige Fragen wurden beantwortet, bei anderen wurde der kontroverse Meinungsstand deutlich gemacht. Ich freue mich morgen auf die konkreten Fälle.

Rechtliche Umsetzung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 9 Abs. 1 und Abs. 2 SGB VII aus Sicht der Berufsgenossenschaften

Dr. jur. Andreas Kranig

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin

1 Einführung

Die Frage der Synkanzerogenese durch Asbeststaub und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) ist der für die Praxis der Berufsgenossenschaften weitaus relevanteste Ausschnitt aus der Gesamthematik der Synkanzerogenese. Dieser wichtigste Teilaspekt bedarf dringend einer problemadäquaten Lösung. Dies ergibt sich insbesondere aus zwei Gründen:

Der erste ist rechtlicher Natur: Von den zwölf im Berufskrankheitenrecht relevanten Noxen, die Lungenkrebs verursachen können, weisen nur Asbeststaub in der BK-Nr. 4104 und PAK in der Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats die bekannten Dosisgrenzwerte von 25 Faserjahren bzw. 100 BaP-Jahren auf. Damit stellt sich anders als bei den übrigen 10 Lungenkrebs-BK-Tatbeständen die Frage: Wie ist rechtlich zu verfahren, wenn im Einzelfall eines an Lungenkrebs Erkrankten Expositionen gegenüber beiden Noxen unterhalb der Dosisgrenzwerte vorliegen?

Bei dem anderen Grund handelt es sich um die faktische Relevanz: Es geht um schwerste Erkrankungsfälle, bei denen jeder einzelne großes Gewicht hat. Umso mehr müssen der Ordnungsgeber und die Berufsgenossenschaften sich der Thematik annehmen, als es um eine größere Zahl von Erkrankungsfällen

geht. Nach einer Umfrage des HVBG Mitte des Jahres 2004 standen bei den gewerblichen Berufsgenossenschaften grob geschätzt über 100 Fälle zur Entscheidung an. Davon befanden sich mehr als 10 Fälle im sozialgerichtlichen Verfahren. Drei Landesozialgerichte – das LSG Hessen, das LSG Rheinland-Pfalz und das LSG Nordrhein-Westfalen – haben seit Oktober 2003 Entscheidungen zu dieser Thematik gefällt. Während das Hessische Landessozialgericht die Anwendung des § 9 Abs. 2 SGB VII auf diese Fallkonstellation bejaht hat, kam das LSG Rheinland-Pfalz zur gegenteiligen Auffassung. Das LSG Nordrhein-Westfalen hat eine Anerkennung nach § 9 Abs. 2 SGB VII wegen einer zu geringen Gesamtbelastung durch beide Noxen abgelehnt. Herr Keller hat hierzu gestern alles Notwendige gesagt.

In dieser Situation stellen sich rechtliche Fragen in mehrere Richtungen:

- ❑ An den Ordnungsgeber richtet sich die Frage: Wird die Thematik im Ärztlichen Sachverständigenbeirat wegen des Entscheidungsdrucks in zahlreichen Einzelfällen mit hoher Priorität in Angriff genommen?
- ❑ An die Berufsgenossenschaften und die Gerichte der Sozialgerichtsbarkeit richtet sich die Frage: Bietet der wissenschaftliche Erkenntnisprozess und die bisher

Rechtliche Umsetzung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse
nach § 9 Abs. 1 und Abs. 2 SGB VII
aus Sicht der Berufsgenossenschaften

Dr. jur. Andreas Kranig

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin

vorliegende Rechtsprechung eine ausreichende Grundlage für BK-Anerkennungen im Einzelfall im Rahmen des § 9 Abs. 2 SGB VII?

- Die Gremien des HVBG stellen sich darüber hinaus die Frage: Soll eine generelle Empfehlung für Entscheidungen nach § 9 Abs. 2 SGB VII gegeben werden?

2 Es besteht keine Möglichkeit der Anerkennung im Rahmen der BK-Nr. 4104 bzw. der Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats zu Lungenkrebs durch PAK

Bei den meisten Berufskrankheiten-Tatbeständen, auf deren Grundlage Lungenkrebs als Berufskrankheit anerkannt werden kann, kommt es nicht auf die Erfüllung eines Dosisgrenzwertes an. Wenn die Exposition gegenüber mehreren Noxen der Erkrankung an Lungenkrebs vorausgeht, ist zu beurteilen, ob eine dieser Noxen als wesentliche Teilursache für die Entstehung des Lungenkrebses in Betracht kommt. Grundlagen für diese Konstellation hat das BSG in seiner Entscheidung vom 12. Juni 1990 (Az. 2 RU 14/90; HVBG-Info 1990, 1906) gelegt,

die Herr Keller gestern bereits angesprochen hat. Danach gilt: Sofern zweifelhaft ist, ob die Exposition gegenüber einer dieser Noxen allein eine rechtlich wesentliche Teilursache darstellt, sind auch die übrigen im Berufskrankheitenrecht anerkannten Noxen in die Kausalitätsüberlegungen mit einzubeziehen. In der Regel gelingt es bei diesen Fallkonstellationen, auf der Grundlage der vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnisse eine dem Einzelfall gerecht werdende Lösung zu erzielen. Obwohl die Berufskrankheitentatbestände, die den Lungenkrebs betreffen, auf einzelne Noxen als Ursachen ausgerichtet sind, ermöglicht mithin die Lehre von der rechtlich wesentlichen Teilursache Lösungen, die der häufig multifaktoriellen Krebsentstehung gerecht werden. Allerdings erlauben Sie mir hierzu eine kritische Anmerkung: Nach meinem Kenntnisstand liegen zum Zusammenwirken der verschiedenen Lungenkrebs verursachenden Noxen wie ionisierende Strahlung, Arsen, Chromat, Nickel, Quarzstaub usw. nur bruchstückhafte wissenschaftliche Erkenntnisse vor, insbesondere fehlt es weitestgehend an epidemiologischen Studienergebnissen. Beim Zusammenwirken von Kanzerogenen kommen unterschiedliche Wirkweisen und Wirkmechanismen vor; sie werden im Konsenspapier der DGAUM*) als

*) Stellungnahme der DGAUM: Synkanzerogenese – Wechselwirkungen zwischen krebserzeugenden Noxen am Arbeitsplatz, in Zbl. Arbeitsmd. 54 (2004), S. 146-149

Synkanzerogenese, Promotion und Kokanzerogenese aber auch Antikanzerogenese benannt. Von Gutachten zur Frage der Verursachung von Lungenkrebs durch mehrere Noxen, die je für sich Lungenkrebs verursachen können, muss daher nach meinem Dafürhalten erwartet werden, dass sie nicht nur die Möglichkeit der Synkanzerogenese, sondern auch die anderen Wirkweisen bis hin zur Antikanzerogenese ansprechen und die wissenschaftlichen Erkenntnisse hierzu kritisch erörtern. Nur so erlangen Unfallversicherungsträger und Gerichte eine tragfähige Entscheidungsgrundlage.

Liegt dagegen eine Exposition gegenüber Asbeststaub und PAK vor, so kommt eine Anerkennung nur in Betracht, wenn neben den sonstigen Voraussetzungen eines der BK-Tatbestände einer der beiden Grenzwerte 25 Faserjahre oder 10 BaP-Jahre – oder bei BK 4104 einer der Brückenbefunde Asbestose oder Pleuraveränderungen – gegeben ist. Der Verordnungsgeber hat mit der Festlegung der Dosisgrenzwerte aufgrund der vorliegenden epidemiologischen Erkenntnisse eindeutige Abgrenzungskriterien geschaffen, über die sich die Rechtsanwender nicht hinwegsetzen dürfen. Nur bei Erreichen des Dosisgrenzwertes kann nach der Entscheidung des Verordnungsgebers davon ausgegangen werden, dass die Exposition rechtlich wesentlich zur Entstehung des Lungenkrebses beigetragen hat. Die Bedeutung

des Dosisgrenzwertes kann auch nicht im Wege der Auslegung auf den Aspekt der Beweiserleichterung zugunsten der Versicherten reduziert werden, um die Exposition gegenüber einer weiteren Noxe in die Beurteilung einzubeziehen. Denn die Festlegung von Dosisgrenzwerten hat zwar de facto eine Beweiserleichterung zugunsten der Versicherten zur Folge, dient aber in erster Linie einer möglichst eindeutigen Abgrenzung des in der Unfallversicherung erfassten unternehmerischen Risikobereichs. Zum Konzept der Dosisgrenzwerte möchte ich an dieser Stelle Folgendes anmerken: Epidemiologische Forschungsergebnisse zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind für die Festlegung von Dosisgrenzwerten unerlässliche Voraussetzungen. Sie bieten aber in den seltensten Fällen so eindeutige und einheitliche Daten, dass eine wissenschaftlich zwingende Ableitung eines bestimmten Dosisgrenzwertes – z.B. 25 Faserjahre, 100 BaP-Jahre oder bei der jüngsten Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats zur Gonarthrose 13 000 Stunden kniebelastender Tätigkeit – möglich wäre. Dosisgrenzwerte enthalten mithin zwangsläufig immer auch ein Element der sozialpolitischen Setzung. Dieses Element ist umso ausgeprägter, als die vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse eine größere Bandbreite von Möglichkeiten offenlassen. Auf diesen Sachverhalt sollten meines Erachtens zur Vermeidung von Missverständnissen zukünft-

Rechtliche Umsetzung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 9 Abs. 1 und Abs. 2 SGB VII aus Sicht der Berufsgenossenschaften

Dr. jur. Andreas Kranig

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin

tige Empfehlungen des Ärztlichen Sachverständigenbeirats deutlicher als bisher eingehen.

Als Zwischenergebnis ist festzuhalten: Es besteht keine Möglichkeit der Anerkennung im Rahmen der BK-Nr. 4104 bzw. der Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats zu Lungenkrebs durch PAK. Damit ist eine Anerkennung im Rahmen des § 9 Abs. 2 SGB VII jedoch nicht ausgeschlossen. Darauf komme ich später zurück.

3 Besteht Handlungsbedarf beim Verordnungsgeber?

Es liegen wichtige wissenschaftliche Hinweise vor, dass bei Exposition gegenüber Asbeststaub und PAK ein wesentlicher Ursachenbeitrag auch bei Unterschreiten der beiden Dosisgrenzwerte angenommen werden kann. Wie soeben ausgeführt, kommt eine Anerkennung im Rahmen der bestehenden BK-Tatbestände bzw. vorliegenden Empfehlungen des Ärztlichen Sachverständigenbeirats nicht in Betracht. Die Anwendung des § 9 Abs. 2 SGB VII, auf die ich noch eingehen werde, birgt gegenüber einer generellen Regelung durch den Verordnungsgeber erhebliche Unwägbarkeiten. Jedenfalls führt sie nicht zu vergleichbarer Rechtssicherheit und Rechtsklarheit. Aus diesem Grund erscheint es für alle Beteiligten – die Rechts-

anwender bei den Berufsgenossenschaften und den Sozialgerichten, die Versicherten ebenso wie die Unternehmer, und nicht zuletzt auch die medizinischen Gutachter – nicht nur wünschenswert, sondern dringlich, dass der Verordnungsgeber sich der Thematik annimmt.

Dabei hat der Verordnungsgeber unterschiedliche Optionen für den Fall, dass die Prüfung und Bewertung der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Synkanzerogenese durch den Ärztlichen Sachverständigenbeirat zu entsprechenden Ergebnissen führt.

Zum einen kommt eine Fokussierung auf die für die Praxis relevanteste Fallkonstellation Asbeststaub und PAK in Betracht. Zielpunkt der Überlegungen könnte die Schaffung einer ausdrücklichen Regelung zur Synkanzerogenese durch diese beiden Noxen sein. Alternativ hierzu kommt auch ein Überdenken der BK-Tatbestände mit Dosisgrenzwerten in Betracht. Der Weg zurück zu völlig offen gestalteten BK-Tatbeständen ohne Angaben zu den Dosis-Wirkungs-Beziehungen dürfte allerdings angesichts der vielfach geforderten klaren Abgrenzung der BK-Tatbestände gerade bei multifaktoriellen Krankheiten nicht zur Diskussion stehen.

Die Optionen des Verordnungsgebers gehen bis hin zu einer generellen Regelung für alle

Fälle der Synkanzerogenese. Voraussetzung hierfür wäre allerdings, dass sich in der Wissenschaft hinreichend gesicherte verallgemeinerungsfähige Erkenntnisse zu diesem weiten Feld finden. Die Schlussätze des Konsenspapiers der DGAUM weisen darauf hin, dass gesicherte Aussagen jedenfalls derzeit nur zu einzelnen Fallkonstellationen möglich erscheinen. Insbesondere dürfte eine generelle Aussage derzeit daran scheitern, dass die unterschiedlichen Noxen verschiedene Wirkmechanismen aufweisen und dass es an belastbaren epidemiologischen Erkenntnissen zu einer Vielzahl von Fallkonstellationen fehlt.

Aus Sicht der Rechtsanwender besteht der Wunsch an den Verordnungsgeber, sich zunächst der für die Praxis relevantesten Fallkonstellation Asbeststaub und PAK zuzuwenden. Dieser Überlegung entsprechend widmet sich der heutige Tag unserer Veranstaltung dieser Fallkonstellation.

4 Die Grundvoraussetzungen des Berufskrankheitenrechts – die generelle Geeignetheit und die Gruppentypik – gelten auch für die Thematik der Synkanzerogenese

Der Verordnungsgeber hat bei Prüfung einer Neuregelung zur Synkanzerogenese durch

Asbeststaub und PAK ebenso wie die Rechtsanwender bei Anwendung des § 9 Abs. 2 SGB VII die bekannten Grundvoraussetzungen für die Bezeichnung von Krankheiten als Berufskrankheiten in der Berufskrankheitenverordnung zu beachten. Sie sind in § 9 Abs. 1 Satz 2 SGB VII geregelt. Danach müssen diese Krankheiten nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft durch besondere Einwirkungen verursacht sein, denen bestimmte Personengruppen durch ihre versicherte Tätigkeit in erheblich höherem Grade als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind. Diese Voraussetzungen werden bekanntlich unter den Begriffen „generelle Geeignetheit“ und „Gruppentypik“ zusammengefasst, wobei der Schwerpunkt bei der generellen Geeignetheit liegt.

Diese Voraussetzungen müssen nach den Gesetzesmaterialien des SGB VII mit „hinreichender Sicherheit“ nachgewiesen sein. Die hinreichende Sicherheit muss sich aus dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand der für die Beurteilung der Frage maßgeblichen wissenschaftlichen Disziplinen ergeben. Der Begriff der „hinreichenden Sicherheit“ trägt der Tatsache Rechnung, dass zur Verursachung von Krankheiten in aller Regel keine absolut gesicherten Erkenntnisse gewonnen werden können und dass es nicht auf Einstimmigkeit bei der Beurteilung des Erkenntnisstandes ankommen kann; auf der anderen Seite muss aber eine im Wesentlichen einheit-

Rechtliche Umsetzung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse
nach § 9 Abs. 1 und Abs. 2 SGB VII
aus Sicht der Berufsgenossenschaften

Dr. jur. Andreas Kranig

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin

liche, auf gesicherten Erkenntnissen basierende Beurteilung in den entsprechenden Fachkreisen erreicht worden sein. Als maßgebende Fachgebiete für die Beurteilung der Frage, ob Kombinationen von Asbeststaub und PAK generell zur Verursachung von Lungenkrebs geeignet sind, kommen im Wesentlichen die Toxikologie, die Pathologie, die Onkologie, die Pneumologie, die Arbeitsmedizin und last but not least die Epidemiologie in Betracht.

Als wesentliche gesicherte Erkenntnis ist zunächst festzuhalten, dass von der generellen Geeignetheit jeder einzelnen Noxe für sich gesehen auszugehen ist. Nach dem Konsenspapier der DGAUM liegen Forschungsergebnisse, wonach die beiden Noxen sich in ihren Wirkungen hemmen oder gar aufheben würden, nicht vor. Dies spricht dafür, bei einer kombinierten Exposition gegenüber beiden Noxen von einem Zusammenwirken auszugehen, das jedenfalls nicht als Antikarzinogenese zu kennzeichnen ist. Für den Ordnungsgeber und die Rechtsanwender ist es sehr wichtig zu wissen, ob dies im hier versammelten Kreis der Fachdisziplinen und ihrer maßgeblichen Vertreter einhellig bestätigt wird. Das Gleiche gilt für die Aussage im Konsenspapier der DGAUM, wonach bei kombinierter Einwirkung von Asbest und PAK ein mindestens additiver Effekt auf das Lungenkrebsrisiko anzunehmen sei.

Die Fragen an die Vertreter der einzelnen Fachgebiete möchte ich wie folgt skizzieren:

Auf toxikologischem Gebiet liegen Forschungsergebnisse aus dem Tierversuch vor, die Indizien für das synkanzerogene Zusammenwirken von Asbest und PAK liefern. Hier ist die Frage zu stellen, ob und inwieweit die Ergebnisse aus dem Tierversuch auf die Krebsentstehung beim Menschen übertragen werden können.

Aus onkologischer und pathologischer Sicht sind die Mechanismen der Krebsentstehung nach wie vor nicht in jeder Hinsicht geklärt. Es muss allerdings plausible, durch Fakten gestützte Annahmen zum Pathomechanismus der Krebsverursachung durch Asbeststaub und PAK geben, wenn die generelle Geeignetheit angenommen werden soll. Nach dem Konsenspapier der DGAUM hat sich in der wissenschaftlichen Diskussion der letzten Jahrzehnte zur Krebsentstehung die Vorstellung von einem Mehr-Phasen-Modell herausgebildet. Danach wird die Krebsentstehung als ein mehrstufiger, nicht geradlinig verlaufender Prozess beschrieben, der von krebsverursachenden, krebsfördernden und die Krebsentstehung hemmenden Faktoren geprägt wird. Für die Beurteilung des Zusammenwirkens von Asbeststaub und PAK ist von Interesse, wie gesichert diese Modellvorstellungen sind und wie die Noxen Asbeststaub

und PAK in dieses Modell einzuordnen sind. Dabei sollten wenn möglich auch Aussagen dazu getroffen werden, ob Unterschiede anzunehmen sind, je nach dem, ob die Exposition gegenüber beiden Noxen sukzessive oder gleichzeitig erfolgt.

Zur Epidemiologie bleibt festzuhalten, dass nur sehr wenige Erkenntnisse aus direkten Studien, die die arbeitsbedingte Exposition gegenüber Asbest und PAK fokussieren, zu gewinnen sind. Dagegen liegen Studien zur Co-Exposition gegenüber Asbest und Tabakrauchen vor. Sie könnten Schlüsse auf die arbeitsbedingte Exposition gegenüber Asbest und PAK insofern ermöglichen, als PAK wesentliche Bestandteile des Tabakrauchs sind. Es muss daher die Frage gestellt werden, ob die Studienergebnisse solche Schlüsse wirklich zulassen. Welche Bedeutung hat insbesondere die Tatsache, dass Tabakrauch im Vergleich mit PAK weitere Lungenkrebsverursachende Substanzen enthält? Wie ist vor diesem Hintergrund die – im Grundsatz unbestrittene – krebsverursachende Potenz beider Noxen einzuordnen? Sind die übrigen kanzerogenen Inhaltsstoffe des Tabakrauchs im Zusammenwirken mit Asbest und PAK als Synkanzerogene, Promotoren, Kokanzerogene oder Antikarzinogene einzuordnen? Und was bedeutet dies für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die hier interessierende Fragestellung?

Aus arbeitsmedizinischer Sicht sollte eine zusammenfassende Gesamtbetrachtung der auf epidemiologischem, toxikologischem, pathologischem und onkologischem Gebiet erzielten Forschungsergebnisse erfolgen. Wichtig für den Ordnungsgeber wie für die Rechtsanwender ist zunächst die Frage, ob die Annahme einer synkanzerogenen Wirkung von Asbeststaub und PAK in der Gesamtschau der wissenschaftlichen Erkenntnisse begründet ist oder ob es hierzu gewichtige wissenschaftliche Gegenargumente gibt. Neben dieser zentralen Frage sind auch einige Detailfragen klärungsbedürftig. Ich nenne insbesondere:

- ❑ Ist es für die Beurteilung relevant, ob die Exposition gegenüber den einzelnen Noxen sukzessive oder gleichzeitig erfolgte?
- ❑ Ist es wissenschaftlich zu begründen, das für die beiden Noxen geltende Dosis-konzept auch auf die synkanzerogene Kombinationswirkung beider Noxen zu übertragen?
- ❑ Sind auch geringe Dosen der einzelnen Noxen im Hinblick auf synkanzerogene Kombinationswirkungen zu berücksichtigen? Oder gibt es Erkenntnisse, die es nahe legen, einzelne Noxen dann unberücksichtigt zu lassen, wenn lediglich eine geringe Dosis dieser Noxe zusammen mit

Rechtliche Umsetzung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 9 Abs. 1 und Abs. 2 SGB VII aus Sicht der Berufsgenossenschaften

Dr. jur. Andreas Kranig

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin

einer größeren Dosis der anderen Noxe eingewirkt hat?

5 Wo stehen wir im juristischen Klärungsprozess?

Ich hatte schon betont, dass im Interesse der Rechtssicherheit und Gleichbehandlung eine verbindliche Regelung durch den Verordnungsgeber erfolgen sollte. Der Ärztliche Sachverständigenbeirat beim BMGS hat dementsprechend die Angelegenheit aufgegriffen. Die Beratungen befinden sich aber noch im Vorstadium der Materialsammlung und -aufbereitung; es liegt noch kein Entwurf einer wissenschaftlichen Begründung vor. Daher besteht jedenfalls zur Zeit keine Sperrwirkung hinsichtlich möglicher Entscheidungen der Berufsgenossenschaften und der Sozialgerichte im Rahmen des § 9 Abs. 2 SGB VII.

Bis zur Entscheidung des Verordnungsgebers, die dringlich benötigt wird, haben die Berufsgenossenschaften und ggf. die Sozialgerichte im Einzelfall zu prüfen, ob eine Anwendung des § 9 Abs. 2 SGB VII in Betracht kommt. Hierzu sind zwei unterschiedliche Positionen in den bisherigen Urteilen von Landessozialgerichten vertreten worden. Das LSG Rheinland-Pfalz hat ganz grundsätzlich den Weg zu einer Entscheidung nach § 9 Abs. 2 SGB VII

dadurch versperrt gesehen, dass die BK Nr. 4104 und die Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats zu Lungenkrebs durch PAK jeweils Dosisgrenzwerte vorsehen. Vor diesem rechtlichen Hintergrund müsse auch bei Zusammenwirken von Asbeststaub und PAK im Einzelfall einer der beiden maßgebenden Dosisgrenzwerte überschritten sein, wenn eine Anerkennung als Berufskrankheit infrage kommen soll.

Demgegenüber hat das Hessische LSG sich durch die beiden BK-Tatbestände mit Dosisgrenzwerten nicht gehindert gesehen, im Einzelfall bei Koexposition gegenüber Asbeststaub und PAK auch bei Unterschreiten der beiden Dosisgrenzwerte eine Entscheidung im Rahmen des § 9 Abs. 2 SGB VII zu treffen. Gegen dieses Urteil des Hessischen LSG wurde Revision nicht zugelassen. Die von der Berufsgenossenschaft eingelegte Nichtzulassungsbeschwerde wurde im Juni 2004 vom BSG aus formalen Gründen zurückgewiesen. Eine ausdrückliche Bestätigung der Auffassung des Hessischen LSG ist damit nicht erfolgt, doch lässt die der Entscheidung des Hessischen LSG vorausgegangene Entscheidung des BSG den Schluss zu, dass auch nach Auffassung des BSG Anerkennungen bei dieser Fallkonstellation im Rahmen des § 9 Abs. 2 SGB VII nicht ausgeschlossen sind.

Der Verwaltungsausschuss Berufskrankheiten der Hauptgeschäftsführerkonferenz des HVBG hat sich mit der Fragestellung mehrfach beschäftigt. Anlass waren insbesondere die angesprochene Judikatur sowie das Konsenspapier der DGAUM. Zu der grundsätzlichen Rechtsfrage, ob angesichts der bestehenden BK-Tatbestände mit Dosisgrenzwerten eine Entscheidung nach § 9 Abs. 2 SGB VII möglich ist, teilt der Verwaltungsausschuss die Auffassung des Hessischen LSG und hält die entgegengesetzte Auffassung des LSG Rheinland-Pfalz nicht für tragfähig begründet. Zu einer inhaltlichen Empfehlung, ob und unter welchen näheren Voraussetzungen eine Anerkennung der hier interessierenden Einzelfälle bei Unterschreiten der Dosisgrenzwerte für Asbeststaub und PAK empfohlen werden kann, hat sich der Verwaltungsausschuss bisher nicht positioniert. Die im gerichtlichen Verfahren eingeholten Gutachten ließen aus Sicht des Verwaltungsausschusses noch keine abschließende Beurteilung zu, ob die für die Beurteilung maßgeblichen wissenschaftlichen Fachgebiete die relevanten Fragen, die ich zuvor formuliert habe, auf der Grundlage wissenschaftlicher Erkenntnisse im Wesentlichen einheitlich beurteilen. Selbst wenn man eine grundsätzliche Klärung der angesprochenen Fragen zur generellen Geeignetheit unterstellt, besteht das Hauptproblem darin, sich nicht in Widerspruch zu den vom Verordnungs-

geber festgelegten Grenzwerten zu setzen. Eine generelle Empfehlung der Gremien des HVBG wäre für die Praxis, insbesondere im Hinblick auf die Gleichbehandlung der Versicherten wenig wert, wenn sie keine Aussage zu einer Dosis-Wirkungs-Beziehung bei kombiniertem Einwirken beider Noxen träge. Die Erkenntnisse hierzu reichen bei der komplexen Situation des Zusammenwirkens zweier Noxen noch weniger als bei der Beurteilung monokausaler Wirkungszusammenhänge dazu aus, einen bestimmten Dosisgrenzwert zwingend abzuleiten. Das in den Ausgangstatbeständen angelegte Dosis-Konzept macht es erforderlich, eine wissenschaftlich fundierte Entscheidung zu treffen, die die Ausübung von sozialpolitischem Ermessen impliziert. Hierzu sind nicht die Rechtsanwender in den Berufsgenossenschaften oder Gerichten berufen, sondern der Verordnungsgeber.

Auch das Konsenspapier der DGAUM bot aus Sicht des Verwaltungsausschusses noch keine ausreichende Entscheidungsgrundlage, vor allem wurde Erläuterungsbedarf gesehen. Insbesondere trifft das Konsenspapier allgemeine Aussagen zur Synkanzergenese, nur mit einem Halbsatz auch eine Aussage zu der konkreten Konstellation des Zusammenwirkens von Asbeststaub und PAK. Außerdem enthält das Konsenspapier erkenn-

Rechtliche Umsetzung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse
nach § 9 Abs. 1 und Abs. 2 SGB VII
aus Sicht der Berufsgenossenschaften

Dr. jur. Andreas Kranig

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin

bar unterschiedliche Nuancierungen, die es erforderlich machten, am gestrigen Tag dieser Veranstaltung zu erörtern, wie weit Einigkeit in der wissenschaftlichen Beurteilung besteht, wo unterschiedliche Auffassungen vertreten werden und an welchen Stellen der wissenschaftliche Klärungsprozess Lücken aufweist bzw. noch nicht abgeschlossen ist.

Die Berufsgenossenschaften – und ich denke, dies gilt auch für alle anderen, an diesem Fachgespräch Beteiligten – erhoffen sich von den nun folgenden wissenschaftlichen Vorträgen, dass sie den Klärungsprozess voranbringen und insbesondere für eine generelle Entscheidung des Verordnungsgebers die wissenschaftlichen Grundlagen aufbereiten.

Synkanzerogenese – eine Übersicht zum wissenschaftlichen Erkenntnisstand

Prof. Dr. med. Helmut Greim

Institut für Toxikologie und Umwelthygiene, Technische Universität München

In der vorangehenden Diskussion wurde z.T. hinterfragt, ob es bei der Exposition gegenüber mehreren Kanzerogenen zu additiven oder gegenläufigen Mechanismen oder Effekten kommen kann. Um dies zu vertiefen, soll anhand einiger Beispiele die toxikologische Begründbarkeit synkanzergener Wirkungen dargestellt werden.

1 Mechanismen der Kanzerogenese

Zunächst seien einige Begriffe definiert.

- ❑ **Synkanzerogenese** beschreibt die Einwirkung von zwei Initiatoren, d.h. zwei genotoxischen Substanzen, die entweder gleichzeitig oder nacheinander wirken können.
- ❑ **Kokanzerogenese** kennzeichnet die Konstellation, wenn eine promovierende Substanz vor oder zusammen mit einem Initiator wirkt.
- ❑ **Promotion** liegt vor, wenn nach Initiation durch eine genotoxische Substanz der genetische Schaden durch ein nicht-genotoxisches Ereignis promoviert wird.

In der Praxis sind allerdings Kokanzerogenese und Promotion kaum auseinander zu halten, da meistens Initiation und Promo-

tion gleichzeitig ablaufen. Synkanzerogenese wird daher zumeist als Überbegriff aller Interaktionen kanzergener Stoffe verwendet.

Die Krebsentstehung wird als mehrstufiger Prozess verstanden. Danach werden normale Zellen zunächst durch ein genotoxisches Ereignis initiiert (Initiation). Diese Zellen mit veränderter DNA sind hinsichtlich Tumorentstehung unauffällig, es sei denn, ein zusätzliches Signal führt zur Zellteilung (Promotion), wodurch der DNA-Schaden auf die Tochterzellen vererbt wird. Die geschädigte DNA der initiierten Zellen kann jedoch repariert (DNA-Reparatur) oder durch gezielten Zelltod eliminiert werden (Apoptose). Auch diese Reparaturvorgänge können durch Genmutationen gestört werden. Damit können

- ❑ DNA-Schäden ausgelöst werden durch primär oder sekundär genotoxische Substanzen,
- ❑ Gesteigerte Zellteilung durch Zytotoxizität oder entzündliche Reaktionen,
- ❑ DNA-Reparatur und Apoptose durch Hemmung entsprechender Enzyme oder Mutationen der regulierenden Gene gestört sein.

Die Begriffe primäre und sekundäre Genotoxizität werden verwendet, um zwischen geno-

Synkanzerogenese – eine Übersicht zum wissenschaftlichen Erkenntnisstand

Prof. Dr. med. Helmut Greim

Institut für Toxikologie und Umwelthygiene, Technische Universität München

toxischen Substanzen mit und ohne Schwellenwert zu differenzieren. Primär genotoxische Substanzen oder ihre Metaboliten reagieren selbst mit der DNA und sind damit als solche (primär) genotoxisch. Sekundär genotoxisch wirkende Stoffe erzeugen Genotoxizität indirekt, z.B. durch Auslösung entzündlicher Prozesse, und damit Freisetzung genotoxischer Sauerstoffspezies. Zytotoxizität führt ebenfalls zu entzündlichen Reaktionen und infolge abgestorbener Zellen zu gesteigerter Zellproliferation (Promotion). Solange niedrige Expositionen keine Entzündung oder Zytotoxizität hervorrufen, werden keine oder inaktivierbare Mengen reaktiver Sauerstoffspezies gebildet. Damit kann für sekundär genotoxische Substanzen eine Wirkungsschwelle angenommen werden. Darauf beruht die Differenzierung zwischen K 1-, K2- und K 5-Stoffen einerseits und den K 4-Stoffen. Letztere sind kanzerogene Substanzen mit Schwellenwert. Wird dieser Schwellenwert überschritten, kommt die sekundär genotoxische Wirkung zum Tragen und die Stoffe sind unter diesen Expositionsbedingungen als Initiatoren anzusehen.

2 Mechanismen der Synkanzerogenese

Aus den Erkenntnissen zur Krebsentstehung ist Synkanzerogenese immer dann zu erwarten, wenn sich mehrere Kanzerogene aufgrund

ihrer Mechanismen bei der Initiation oder Promotion in ihrer Wirkung verstärken. In jedem Falle ist davon auszugehen, dass eine gleichzeitige oder aufeinander folgende Exposition gegenüber mehreren Initiatoren oder Initiatoren und Promotoren den kanzerogenen Effekt verstärkt. Bei entsprechender Exposition kommt es damit zu additiven Wirkungen mit dem Ergebnis $1 + 1 = 2$.

Die Initiation kann zellbiologisch durch Reparaturmechanismen modifiziert werden. Dazu gehört die Reparatur des DNA-Schadens, die durch Verlangsamung der Zellteilung unterstützt wird. Ein weiterer Reparaturmechanismus ist die Apoptose, d.h. der gesteuerte Zelltod, durch den geschädigte Zellen entfernt werden.

Verschiedene Mechanismen können jedoch die DNA-Reparatur und Apoptose beeinflussen. So hemmen kanzerogene Schwermetalle Enzyme der DNA-Reparatur, sodass eine initiierte Zelle den DNA-Schaden nicht oder unzureichend reparieren kann. Darüber hinaus können die für diese Mechanismen verantwortliche Gene wie das P53-Gen mutiert sein und damit die Schutzmechanismen der DNA-Reparatur, der verlangsamten Zellteilung und der Apoptose beeinträchtigen.

Damit sind auch Substanzen, die zur Hemmung der DNA-Reparatur oder der

Apoptose führen, als Synkanzerogene zu bezeichnen.

3 Beispiele für Synkanzerogenese

Zielorgan Nase

Wenn auch für die Kanzerogenität der K1-Stoffe Buchenholz- und Eichenholzstaub die Mechanismen der Kanzerogenität nicht endgültig geklärt sind, kommt es in allen Fällen zu entzündlichen Reaktionen und damit zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, die wie die primär genotoxischen Inhaltsstoffe mit der DNA reagieren. Damit addieren sich bei gleichzeitiger Exposition gegenüber Buchenholzstaub, Eichenholzstaub die Wirkungen im Sinne von $1 + 1 = 2$, wenn gleich wirkungsintensive Konzentrationen jeweils an der exponierten Stelle gegeben sind.

Zielorgan Lunge

Für die Lunge ist davon auszugehen, dass Arsen, Cadmium und andere Hartmetalle Beispiele für Synkanzerogenese darstellen. Diese Kanzerogene lösen einerseits entzündliche Reaktionen aus und führen damit zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. Sie hemmen jedoch auch die DNA-Synthese. Dieser Mechanismus tritt in vitro in außerordentlich

niedrigen Konzentrationen auf, die im Organismus auch bei Expositionen am Arbeitsplatz vorliegen können. Damit ist auch bei den Metallen, auch in Verbindung mit anderen Kanzerogenen gleicher Organspezifität von einer Synkanzerogenese auszugehen. Bei Asbest, Quarz und Rauchen erlauben die mechanistischen Erkenntnisse die gleiche Aussage.

Für K 2- Stoffe, deren zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen übereinstimmen und die zur Synkanzerogenese führen, sind die PAK-Gemische beispielhaft. Sie setzen sich aus verschiedenen primär genotoxischen PAKs zusammen und erzeugen in der Lunge, wenn auch mit unterschiedlicher Wirkungsstärke, genotoxische und damit initiiierende und sich addierende Effekte.

Der kanzerogene Wirkungsmechanismus von Fasern und Stäuben ist die Entzündung, die bei chronischer Exposition über die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und gesteigerte Zellproliferation zur Tumorentstehung führt. Damit ist auch hier bei gleichzeitiger oder aufeinander folgender Exposition verschiedener Fasern und Stäube von additiven Wirkungen und Synkanzerogenese auszugehen.

Fasern oder Partikel werden in eine Zelle aufgenommen, lösen oxidativen Stress aus und setzen Entzündungsmediatoren frei, die zur gesteigerten Zellproliferation führen. Der oxi-

Synkanzerogenese – eine Übersicht zum wissenschaftlichen Erkenntnisstand

Prof. Dr. med. Helmut Greim

Institut für Toxikologie und Umwelthygiene, Technische Universität München

dativ Stress wird zwar zunächst wie auch in anderen Organen durch die antioxidativen Systeme neutralisiert. Werden diese jedoch bei hoher Exposition überfordert, kommt es zur Bildung oxidativer DNA-Schäden und damit zu Genotoxizität.

Zielorgan oberer Respirationstrakt

Beispiele für eine Synkanzerogenese sind Formaldehyd und Schwefelsäure. Formaldehyd bildet Crosslinks zwischen DNA und Proteinen und ist damit primär genotoxisch. Zellen mit diesen DNA-Schäden werden durch die Reizwirkungen des Formaldehyds durch gesteigerte Zellproliferation promoviert. Andererseits kommt es durch die entzündlichen Reaktionen zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies zu sekundärer Genotoxizität. Schwefelsäure ist zytotoxisch und löst entzündliche Reaktionen aus und wird daher als sekundär genotoxisch angesehen. Inhalative Expositionen gegenüber Schwefelsäure und Formaldehyd wirken auf den oberen Respirationstrakt und die vergleichbaren Wirkungsmechanismen müssen zu additiven Effekten führen.

Zielorgan Niere

Für dieses Zielorgan sind Trichlorethylen und Cadmium Beispiele für eine synkanzerogene

Wirkung. Trichlorethylen wird in der Leber mit Glutathion konjugiert. In der Niere entsteht daraus durch das Enzym β -Lyase ein reaktiver genotoxischer Metabolit, der zu Nierentumoren führt. Cadmium wird in der Leber an Methallothionein gebunden und der Komplex wird zur Niere transportiert. In der Niere wird Cadmium aus dem Methallothionein freigesetzt. Freies Cadmium liegt damit in relativ hoher Konzentration vor und führt zu Zytotoxizität, oxidativem Stress und damit sekundärer Genotoxizität und infolge der Zytotoxizität zu gesteigerter Zellproliferation schließlich zu Tumoren. Damit ist wegen gleicher Organspezifität bei Trichlorethylen und Cadmium in der Niere von Additiven hinsichtlich Kanzerogenese auszugehen.

4 Schlussfolgerungen

Diese Beispiele zeigen, dass bei vergleichbaren kanzerogenen Mechanismen und übereinstimmender Organspezifität von additiven Wirkungen und damit Synkanzerogenese auszugehen ist. Sind sekundäre Kanzerogene betroffen, ist die Abschätzung der Expositionshöhe und Expositionszeit besonders wichtig, um zu überprüfen, ob die Wirkungsschwellen überschritten waren.

Bei der Bewertung synkanzerogener Wirkungen sind daher für K1-, K2-, K4- und K5-

Stoffe die folgenden Kriterien zu berücksichtigen:

- ❑ Übereinstimmende Lokalisation der Wirkungen
- ❑ Plausibler Mechanismus für additive initiierende oder promovierende Wirkungen
- ❑ Zeitliche Abfolge der Einwirkungen; bei gleichzeitiger Exposition wie auch bei aufeinander folgender Exposition gegenüber Initiatoren werden die Wirkungen addiert, da in beiden Fällen davon auszugehen ist, dass die genotoxischen Schäden persistent sind
- ❑ Ausreichende Expositionshöhe und -dauer, um bei sekundär genotoxischen

Substanzen zu begründen, dass die Exposition oberhalb der Wirkungsschwelle gelegen hat

- ❑ Bei fehlenden oder unzureichenden Angaben zur Expositionshöhe, aber übereinstimmender Organspezifitäten und Wirkungsmechanismen ist das Auftreten eines Tumors durch Synkanzerogenese wissenschaftlich plausibel
- ❑ Bewertung des Einzelfalles; es ist zu berücksichtigen, dass die verschiedenen Konstellationen, die zur Synkanzerogenese führen können, selten sind und damit epidemiologisch nicht nachgewiesen werden können

Diskussion

Leitung: *Prof. Dr. med. Claus Piekarski*
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität zu Köln

Prof. Piekarski: Herzlichen Dank, Herr Greim, für Ihren Vortrag.

Prof. Brüning: Vielen Dank für den schönen Vortrag, er hat mir sehr gefallen. Insbesondere, dass Sie nochmals darauf hingewiesen haben, dass die Genotoxizität zwei Facetten hat, eine direkte und indirekte Komponente. Beim Zusammenwirken mehrerer genotoxischer Stoffe muss die Komplexität dieser unterschiedlichen Mechanismen, die schon bei den Einzelstoffen auftreten können, insbesondere auch bei der kombinierten Betrachtung Berücksichtigung finden. Es ist möglich, das möchte hier gerne noch mal diskutieren, dass direkte und indirekte genotoxische Mechanismen beim Zusammenwirken als Ergebnis ganz unterschiedliche Wirkungen zeigen können.

Prof. Greim: Häufig Zytotoxizität, die dann eben zur Zellproliferation führt und dann auf die Art und Weise einen promovierenden Aspekt hat, was also als komplette Synkanzerogenese zu betrachten ist.

Prof. Heinrich: Ich möchte noch mal auf den Punkt Fasern und granuläre Partikel eingehen: Ich glaube, es ist doch sehr wichtig, zwischen Fasern und Partikeln zu differenzieren. Wir haben bei Fasern nicht nur sekundäre Gentoxizität – ein anderer Begriff ist indirekte Gentoxizität –, sondern in Zellversuchen haben wir auch eindeutig massive

clastogene Effekte und Mutationen. Bei Partikeln haben wir sehr wahrscheinlich nur sekundäre Gentoxizität – was man zumindest bisher weiß – über die reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies. Bei Asbest hat man beides, primäre und sekundäre Gentoxizität. Da unterscheiden sich schon Partikel und Fasern.

Prof. Greim: Schon klar, es geht um die Frage: Gentoxizität: ja oder nein? Es ist halt in beiden Fällen eine Gentoxizität. In einem Fall eine primäre, im anderen eine sekundäre. Bei den hohen Expositionen ist es egal, dann muss man anfangen, darüber nachzudenken: Wie relevant sind die Zytogenetik-Untersuchungen in vitro?

Prof. Henschler: Wir müssen Herrn Greim außerordentlich dankbar sein, dass er endlich die Klarheit in die Diskussion gebracht hat, die gestern, das entnehme ich den Worten von Herrn Kranig in seinem einleitenden Vortrag, noch nicht erzielt worden ist. Es kommt nicht darauf an, ob man jede Stufe der Kaskade der chemischen Kanzerogenese versteht und die Angriffsorte dort kennt. Es kommt auf die Endbahn an. Es ist von Herrn Heinrich gestern ganz klar gesagt worden: Bei den In-vitro-Systemen ist das die maligne Transformation. Dafür haben wir geeignete Modelle. Das ist im Tierversuch die Tatsache, dass durch zwei verschiedene Komponenten eines Gemisches an derselben Zielzelle angegriffen wird, dass dieselben Zwischen-

Diskussion

Leitung: *Prof. Dr. med. Claus Piekarski*

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität zu Köln

stufen durchlaufen werden und dasselbe Endprodukt – derselbe Tumor mit derselben histologischen Charakterisierung, von mir aus auch derselbe genetischen Charakterisierung – entsteht. Das andere, was dazwischen entsteht, ist für die Bewertung, die wir hier zu treffen haben, nicht essenziell. Und insofern, Herr Kranig, verstehe ich nicht Ihre Formulierung, dass es noch bruchstückhafte Erkenntnisse seien. Bei den genannten Beispielen ist das nicht mehr bruchstückhaft.

Prof. Greim: Ich darf das noch ergänzen. Ich habe bewusst am Anfang diese Definition der Synkanzerogenese, Kokanzerogenese und Promotion gebracht. Das ist eine Veröffentlichung von *Appel* aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum aus dem Jahre 1990, seitdem ist dieses Ganze bekannt. Gar keine Frage. Wenn ich mich hier so hinstelle, ist mir das im Prinzip vor meinen Kollegen peinlich, diese Kamellen auf den Tisch zu bringen. Das ist wissenschaftlicher Sachstand. Und nicht irgendwie angreifbar oder anzweifelbar. Die ganze internationale Krebsforschung denkt so.

Prof. Piekarski: Ich denke, das ist deutlich und klar.

Prof. Baur: Herr Greim, ich habe zunächst eine Frage: Wenn ich das richtig verstanden habe, haben Sie K5-Stoffe ausklammert. Vielleicht können Sie noch einen

Kommentar dazu geben. Zum Zweiten möchte ich an die aktuelle Diskussion anknüpfen. Ich denke, Herr Dr. Schürmann hat gestern Ihre Ausführungen in Bochum ganz gewaltig missinterpretiert. Wenn ich beispielsweise nur einen einzigen Satz vorlese: Wo sind die generellen Ausführungen zum Additions-effekt in ein Zielorgan wissenschaftlich kausal belegt? Das sind Bedenken zu Ihrer Grundlagenwissenschaft, das ist genau das Gegenteil, was wir gerade gehört haben. Sie haben gesagt, 1 und 1 und 1 ist 3. Ich möchte noch etwas ergänzen: Die namhaften Toxikologen in diesem Lande, wozu zuallererst die beiden Genannten, Herr Greim und Herr Henschler, gehören, sind einer Meinung. Es gibt keinen nennenswerten Dissens unter den Experten in diesem Land, und ich denke weltweit nicht.

Prof. Greim: Noch mal ganz schnell zu den K5-Stoffen. Sie sind in Stufe 5 gebracht worden, um zu demonstrieren, dass man unter bestimmten Bedingungen und bestimmten Voraussetzungen tatsächlich in der Lage ist, Risikoangaben zu machen. Wenn wir sagen, 20 ppm Styrol bedeutet ein bezogenes Risiko von 1 : 10 000 auf die Arbeitsplatzexposition, Arbeitszeit usw., dann entspricht das ungefähr dem Risiko der endogenen Teneloxil-Bildung, der wir ohnehin ausgesetzt sind. Das heißt nicht, dass wir aus der Kommission her aussagen: Das ist eine tolerable

Konzentration. Wir geben nur vor, dass bei 20 ppm das Risiko bei 1:10 000 liegt. Was nachher daraus gemacht wird, ist eine andere Frage. Da kann der Gesetzgeber oder Regulator durchaus sagen: Das ist uns zu hoch, wir wollen einen niedrigeren Wert haben. Es ist ja nur ein Vorschlag. Das möchte ich ganz besonders betonen, dass das ein Vorschlag ist, weil wir uns in der Kommission natürlich ganz strikt der sozio-ökonomischen Diskussion und Akzeptanzdiskussion enthalten müssen, weil das nicht unsere Aufgabe ist.

Dr. Kranig: Zur Äußerung von Herrn Prof. Baur: Ich habe gerade die angesprochene Stelle in meinem Vortrag noch einmal nachgelesen. Ich habe insbesondere auf die heute vorliegenden epidemiologischen Studienergebnisse hingewiesen. Es ist für die genannten Stoffe doch ein ganzes Stück weit der Fall, dass für das Zusammenwirken von Lungenkrebs erzeugenden Noxen epidemiologische Erkenntnisse nicht sonderlich weitgehend vorhanden sind. Aber ich möchte betonen: Diese Veranstaltung dient ja nun der Erklärung für die Rechtsanwender, wie der wissenschaftliche Erkenntnisstand ist. Ich bin Jurist, ich kann diesen Erkenntnisstand im Einzelnen nicht kennen. Darin besteht die Notwendigkeit, dass eine solche Veranstaltung hier zur Klarheit beiträgt. Wenn ich vielleicht durch eine überzogene Äußerung diesen interdisziplinären Klärungsprozess

voranbringe und dazu möglicherweise auch Dinge, die schon 15 Jahre in der Fachwissenschaft zum Bestand gehören, hier wirklich klar auf den Tisch gelegt werden, hat sich die Mühe gelohnt. Das kann ich nur begrüßen.

Prof. Weitowitz: Ich bin Ihnen außerordentlich dankbar, dass Sie, Herr Greim, organbezogen jetzt nicht nur die Synkanzerogenese auf zwei Stoffe, sondern auch auf drei ausgedehnt haben. Und dass Sie klar gesagt haben $1 + 1 + 1 = 3$.

Ich glaube, diese Botschaft, an die wir uns noch kaum herangewagt haben, ist für die Praxis von außerordentlicher Bedeutung. Ich kann Ihnen von Fällen berichten bei denen wir sagen müssen, $1 + 1 + 1 + 1 + 1 = 5$ und vielleicht noch ein sechstes dazu. Das ist die Praxis im Arbeitsleben.

Ich glaube, wenn das ein Ergebnis, ein Konsens dieser heutigen Veranstaltung ist, dann haben wir einen großen Schritt in die richtige Richtung getan. Dafür möchte ich Ihnen einfach danken.

Prof. Hallier: Nur im Dienste der Kommunikation in diesem Auditorium: Sie haben gesagt: Einzelfallbetrachtung ist erforderlich. Nun verstehen sicherlich manche unter Einzelfall den einzelnen Erkrankungsfall und andere wiederum die einzelne Kombination. Ich

Diskussion

Leitung: *Prof. Dr. med. Claus Piekarski*

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität zu Köln

wollte Sie noch mal bitten klarzustellen, was Sie meinen. Meinen Sie mit Einzelfall, dass man die Kombination – sagen wir mal von Asbestfasern und PAK – hat, und dass der Inhalt von Patient zu Patient, wenn eine gleiche Kombination vorliegt, übertragbar ist? Oder meinen Sie wirklich: Es gibt nur Einzelfallbetrachtung und man kann keine generelle Regelung finden?

Prof. Greim: Wenn man aufgrund der Erforschung verschiedener Fälle feststellt, dass sie immer wieder gleich sind und dass auch die Expositionskonstellation halbwegs gleich ist, dann kann man das schon als komplexes System ansehen und als solches dann weiter zur Erleichterung solcher Bewertung benutzen. Meine Erfahrung ist, anhand der Fälle, die ich auf den Tisch bekomme, dass sie extrem kompliziert sind. Man muss sehr genau ins Detail gehen, um ungefähr zu verstehen, wie die Expositionsszenarien, wie die Abläufe für die Exposition gewesen sind, um daraus überhaupt einen Zusammenhang zu erkennen. Das ist das, was ich meine. Dass man daraus, wenn ähnliche Fälle entsprechend bewertet und umgesetzt werden, eine Zusammenstellung und generelle Regelung wie auch immer ableiten kann, ist eine andere Frage.

Prof. Brüning: Mir ist trotzdem wichtig, noch eine Sache zu betonen: Sie haben gesagt, 1 und 1 ist mindestens 2. Das betrifft natür-

lich, Herr Greim, zunächst mal die genotoxische Komponente. Ich möchte jetzt nicht Wasser in den Wein schütten. Aber man sollte immer wieder berücksichtigen: All die Stoffe – und gerade PAK und Asbest – haben beide jeweils direkte und indirekte genotoxische Komponenten, sodass man, wenn man beides berücksichtigt, nicht zwangsläufig zu einer Addition kommt – eben das ist das Problem. Deshalb muss man auch dem gerecht werden, was Herr Kranig sagt. Es ist eben sehr schwierig, hier eine generelle Aussage festzumachen. Ganz klar, bei direkter Genotoxizität ist mindestens eine Addition anzunehmen. Das Entscheidende – wo die Schwierigkeiten offenkundig werden – ist, wenn zusätzliche indirekte Mechanismen auftreten. Herr Heinrich hat dies gerade auch ausgeführt. Das erklärt möglicherweise auch eine Publikation über eine Studie an humanen Lungenfibroblasten, die erst vor kurzem erschien. Die Studie zeigt in Bezug auf die Genotoxizität in vitro auf Zellebene, dass, wenn man verschiedene PAK einzeln oder auch zusammen mit Lungenfibroblasten inkubiert, man zum Teil eben auch unteradditive Effekte beobachtet. Das heißt, hier spielen auch möglicherweise die indirekten genotoxischen Phänomene eine Rolle: Insofern haben wir eine Schwierigkeit in der Gesamtbetrachtung.

Prof. Greim: Dann muss man nun sich wirklich die einzelne Studie genau ansehen. Es

kann durchaus sein, dass es antikanzerogene Effekte gibt, wenn die eine Substanz in sehr hoher Konzentration vorliegt. Dann killt sie halt die Zellen. Eine getötete Zelle kann keine Mutation mehr auslösen und kann auch nicht mehr zu einem Tumor führen. Das muss man sich im Detail ansehen, um das vernünftig zu interpretieren. Das meine ich damit. Der grundsätzliche genotoxische Effekt $1 + 1 = 2$ unterliegt auch anderen Einflüssen. Die Promotion ist ein zusätzlicher Faktor, der zu berücksichtigen ist, dann ist es 1 und 1 und einmal Promotion drauf. Das ist natürlich vereinfacht ausgedrückt – das muss jedem klar sein. Aber von den Effekten her ist das zu nächst mal gerechtfertigt.

Dr. Pesch: Noch ein kurzes Wort zur Epidemiologie: Ich möchte nicht Herrn Morfeld vorgreifen. Aussagen über Faserjahre oder BaP-Jahre können nur mit Beobachtungen am Menschen und nicht im Tierexperiment getroffen werden. Die Epidemiologie, die hier aufgelistet worden ist – mit ihren methodischen Vor- und Nachteilen – hat durchaus Möglichkeiten, Aussagen zur Synkanzerogenese zu treffen. Die Bewertung, etwas sei nicht erkennbar, kann ja auch heißen: Mit den heutigen Methoden nicht erkennbar. Das kann man schon durchaus kritisch sehen. Wir haben sehr große Studien zum Lungenkrebs. Die weltgrößte Studie, eine Fallkontrollstudie, wurde in Deutschland durchgeführt – von Jöckel und Wichmann. In dieser Studie

wurde durchaus versucht, Dosis-Wirkungs-Beziehungen herzuleiten. Kleine Fallzahlen sind nicht unbedingt ein Argument, weil Tierexperimente auch nur mit 5 bis 20 oder 50 Tieren durchgeführt werden. So viele Subjects bringt auch die Epidemiologie auf die Beine. Immerhin hat ein Tierexperiment oft nur fünf Dosisstufen, sodass die statistische Power fehlt, überhaupt die Form der Dosiswirkungsbeziehung genauer herzuleiten. Insofern hat eine schwedische Fallkontrollstudie sehr schön für Asbest und Rauchen Dosiswirkungsbeziehungen aufgezeigt. Die Unsicherheiten liegen bei der Expositionsbewertung, d.h., für diese retrospektiven Expositionsbewertungen fehlen oft Messwerte in der Vergangenheit. Wenn ich z.B. die Studie von Wichmann mit der schwedischen Studie vergleiche, ist die Risikoverdoppelung bei Wichmann nach 25 Faserjahren und in der schwedischen Studie nach 4 Faserjahren erreicht. Ich denke, diese Möglichkeit, Expositionen zu quantifizieren, haben wir durchaus auch. Insofern ist die Epidemiologie an dem Punkt, dass sie trotz bestehender Erkenntnislücken durchaus leistungsfähig ist, da ihr die Instrumente an die Hand gegeben sind, entsprechende Beziehungen darzustellen. Insofern würde ich hier keinesfalls epidemiologische Ansätze ausschließen wollen. Im Gegenteil, nur sie können letztendlich entscheiden, welches Kriterium wir beim Menschen bei der Dosis setzen und wie wir die Erkenntnisse aus

Diskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Claus Piekarski

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität zu Köln

dem Tierexperiment auf den Menschen übertragen.

Prof. Greim: Das ist schon richtig, da gibt es natürlich viele Ansätze, z.B. die molekulare Epidemiologie, dass man mithilfe von Biomarkern versucht, Expositionen herauszukriegen. In den meisten Fällen sind wir schließlich auch dazu aufgerufen, für unsere Einstufung in der Kommission die Epidemiologie durchzusehen unter Heranziehung der Studien von *Wichmann* und *Straif* und all den Experten auf dem Gebiet. Und wir scheitern im Allgemeinen. Was ich gar nicht angesprochen habe: Ich finde immerhin bemerkenswert, was das HEI (Health Effect Institut) jüngst gesagt hat: In den meisten epidemiologischen Studien ist die Ungenauigkeit der Expositionsdaten größer als die Unterschiede, die sie sehen. Dann frage ich mich: Was kann man eigentlich mit solchen Studien machen? Da können Sie mit der Exposition überhaupt nicht operieren, da sehen sie halt einen Effekt. Was wir immer fordern, ist eine Dosiswirkungsbeziehung. *Wichmann* und wir alle haben uns große Mühe gegeben, Studien herauszufinden, aus denen tatsächlich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung abzuleiten ist, das mag sein oder auch nicht sein, aber es ist extrem problematisch.

Prof. Piekarski: Darf ich vielleicht vorschlagen, dass wir die epidemiologische Diskussion gleich noch mal aufgreifen. Das würde sicherlich in der Zeitökonomie glücklicher sein. Herr Müller kommt sonst gar nicht mehr zu Wort.

Prof. Müller: Ich danke Ihnen auch noch mal für Ihre Ausführungsweise, weil sie dem Morphologen und dem Experimentator ein wenig an die Hand gibt. Wir haben gestern noch einmal etwas gehört von Substanzen, die sich aus der Lunge wieder verabschiedet haben oder haben sollen. Wie wirksam ist das von Ihnen aufgestellte System gebunden an partikuläre Strukturen?

Prof. Greim: Von der Theorie her: Ich gehe davon aus: Wenn keine Faser da ist, ist keine Entzündung da. Wenn eine Faser da war und sie ist dann weg, dann geht die Entzündung irgendwann zurück. Dann ist nur eine Frage: Wie lange läuft der Entzündungsprozess? Darüber müsste man dann diskutieren. Aber ich gehe davon aus: Ohne Faser keine Entzündung, und wenn sie weg ist, dann geht die Entzündung irgendwann zurück. Die Frage ist nur: Wie lange dauert das?

Prof. Piekarski: Vielen Dank für die lebhafteste Diskussion.

Synkanzerogenese aus Sicht der Arbeitsmedizin

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Einleitung

Das Fach Arbeitsmedizin wird von der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin wie folgt definiert: *„Die Arbeitsmedizin ist die medizinische, vorwiegend präventiv orientierte Fachdisziplin, die sich mit der Untersuchung, Bewertung, Begutachtung und Beeinflussung der Wechselbeziehungen zwischen Anforderungen, Bedingungen, Organisation der Arbeit einerseits sowie dem Menschen, seiner Gesundheit, seiner Arbeits- und Beschäftigungsfähigkeit und seinen Krankheiten andererseits befasst.“* (DGAUM, 2004). Nach dieser Definition handelt es sich bei der Arbeitsmedizin um ein primär präventives Fach, zu dessen Aufgaben auch gutachterliche Aspekte zählen. Die entsprechenden Ziele werden dabei durch die Bereitstellung von wissenschaftlichen Grundlagen für die menschengerechte Gestaltung von Arbeit, durch die Aufdeckung von Ursachen und die Ableitung von präventiven Maßnahmen bei arbeitsbedingten Gesundheitsgefährdungen, arbeitsbedingten Erkrankungen, Berufskrankheiten und Arbeitsunfällen umgesetzt.

Im Folgenden soll aus Sicht der Arbeitsmedizin die Fragestellung der Synkanzerogenese unter den Gesichtspunkten „Prävention“ und „Kompensation“ näher beleuchtet werden. Es wird dabei ausschließlich auf die Kombination der beiden kanzerogenen Stoffgruppen „Asbest“ und „Polyzyklische aro-

matische Kohlenwasserstoffe“ (PAK) mit dem Zielorgan „Lunge“ eingegangen.

Prävention

Der Aufgabenschwerpunkt der Arbeitsmedizin und des Arbeitsschutzes ist prinzipiell primär präventiv auszurichten. Trotz der meist schweren Schicksale, die mit Berufskrankheiten, insbesondere den Berufskrebserkrankungen, verbunden sind, sollten Fragen der Entschädigung bzw. Kompensation nicht zulasten der Prävention gehen. Nach Angaben der gesetzlichen Unfallversicherungsträger stehen derzeit etwas mehr als 100 Erkrankungsfälle von Lungenkarzinomen bei Koexposition von Asbest und PAK zur Entscheidung an. Demgegenüber ist von vielen tausenden Personen auszugehen, die sowohl gegenüber Asbest als auch gegenüber PAK exponiert waren bzw. heute noch sind. Für diesen Personenkreis sind geeignete präventive Maßnahmen zu etablieren bzw. bestehende Präventionsstrategien zu optimieren.

Um geeignete präventive Maßnahmen ergreifen zu können, sind zunächst die gefährdenden Personenkreise zu identifizieren. Bei einem Asbestverbot in Deutschland im Jahr 1993 sind von einer Koexposition gegenüber den beiden Stoffgruppen „Asbest“ und „PAK“ diejenigen Beschäftigten betroffen, die vor diesem Zeitpunkt ihre berufliche Tätigkeit aufgenommen haben. Unter

Synkanzerogenese aus Sicht der Arbeitsmedizin

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Berücksichtigung der z.T. sehr ungünstigen Expositionsverhältnisse und den Verbrauchszahlen für Asbest in Deutschland dürften hier von insbesondere die Personenkreise betroffen sein, die in den 70er- und 80er-Jahren beschäftigt waren und heute in der Regel älter als 40 Jahre sind. Da das Asbestverbot bis heute noch nicht weltweit durchgesetzt werden konnte, sind selbstverständlich die Expositionsverhältnisse von Personen, die im Ausland auch noch nach 1993 gegenüber Asbest exponiert waren, anders einzustufen.

Bezüglich der Exposition ist eine Koexposition mit gleichzeitiger sowie eine alternierende Exposition mit wechselnder Einwirkung von Asbest und PAK zu unterscheiden. Was diese beiden unterschiedlichen Expositionsszenarien für die synkanzerogene Wirkung beider Stoffgruppen bedeutet, ist wissenschaftlich weitgehend unbekannt.

Während für eine **alternierende** Exposition sämtliche Arbeitsplätze mit entsprechenden Einzelbelastungen in Frage kommen, liegen zu einer Koexposition von Asbest und PAK nur relativ wenige Angaben vor. Eine spezielle Anfrage beim Berufsgenossenschaftlichen Institut für Arbeitssicherheit (BGIA) ergab die in Tabelle 1 aufgeführten Arbeitsbereiche, die mit weiteren Arbeitsbereichen ergänzt wurden.

Messwerte über **gleichzeitige** Koexpositionen liegen nur von einzelnen Arbeitsberei-

chen vor. In den Abbildungen 1 bis 3 (siehe Seite 98 ff.) sind die Bereiche Gießereien und Feuerungsbau zusammengestellt. Die entsprechenden Grafiken wurden dankenswerterweise vom BGIA zur Verfügung gestellt.

Prinzipiell ist festzustellen, dass derzeit nur relativ wenige Messwerte über Koexpositionen zu Asbest und PAK vorliegen, was sowohl im Bereich der Prävention als auch bei der Begutachtung Probleme bei der Identifikation entsprechender Risikokollektive mit sich bringt. Zudem ist zu berücksichtigen, dass Schadstoffmesswerte generell nur Näherungswerte darstellen und diese, insbesondere in früheren Jahren, nur punktuell erhoben wurden. Eine entsprechende Expositionsbeurteilung wird dadurch erschwert. Bei einer gutachterlichen Beurteilung der arbeitstechnischen Voraussetzungen in Berufskrankheitenverfahren werden daher ggf. zukünftig Analogieschlüsse mit entsprechenden Unsicherheiten zu ziehen sein.

An Maßnahmen der Primärprävention (Schadensvermeidung) bei Exposition gegenüber Asbest und PAK sind u.a. eine Beratung bzw. Aufklärung mit besonderer Berücksichtigung einer zusätzlichen Risikoerhöhung durch das Zigarettenrauchen dringend zu fordern. Des Weiteren sind an Arbeitsplätzen mit einer potenziellen Exposition gegenüber PAK ggf. entsprechende Maßnahmen der Expositionsminimierung durchzuführen. Sollte

Tabelle 1:
Arbeitsbereiche mit einer möglichen Koexposition gegenüber Asbest und PAK

Arbeitsbereich oder Tätigkeit mit PAK-Exposition* (u.a.)	Mögliche Asbestquellen* (u.a.)
Schornsteinfeger, Heizer im Kesselhaus	Verfugungen, Dichtungsschnüre
Strahlen von Altbeschichtungen	Asbest zur Armierung bituminöser Beschichtungen
Anstrich-, Klebemittel, Fugen- und Spachtelmassen	Asbest als Thixotropiemittel
Holzpflaster-, Parkettverlegung	Abfräsen oder Anmischen von (asbesthaltigen) Klebern
Gummiwaren- und Reifenherstellung	Bei Verwendung von Talkum als Trennmittel
Schiffahrt, Maschinist	Isolierungen, Dichtungen, Brandschutz
Schweißen	Decken und Tücher aus Asbest zur Vermeidung von Bränden durch Funkenflug
Entsorgen/Brennschneiden von Industrieanlagen	Isolierungen mit Spritzasbest
Gießereien, Schmelzer	Isolierungen, Dichtungsschnüre, Schmelzöfen
Arbeitsbereich oder Tätigkeit mit PAK-Exposition** (u.a.)	Mögliche Asbestquellen** (u.a.)
Kokereien	Isolierungen, Dichtungen, Kokereiöfen
Dachdecker (Verarbeitung teer- und bitumenhaltiger Arbeitsstoffe)	Asbestzementhaltige Baustoffe
Hoch- und Tiefbau (Verarbeitung teer- und bitumenhaltiger Arbeitsstoffe)	Asbestzementhaltige Baustoffe
Aluminiumprimärindustrie	Isolierungen, Dichtungen

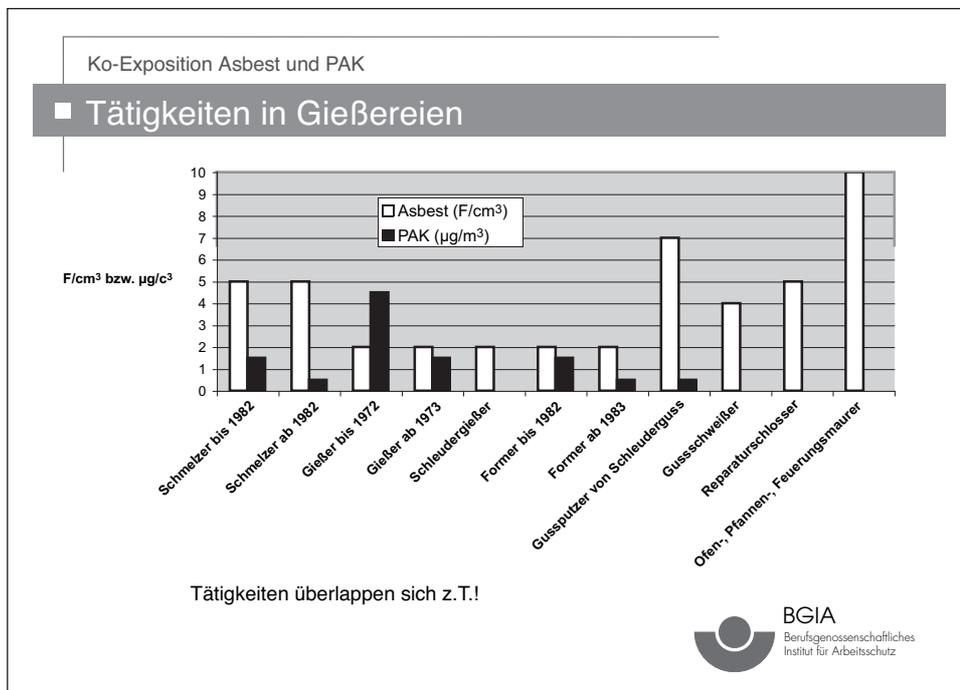
*] Angaben des BGIA; **] ergänzt mit eigenen Angaben

Synkanzerogenese aus Sicht der Arbeitsmedizin

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Abbildung 1:
Koexpositionen gegenüber PAK und Asbest im Feuerungsbau und in Gießereien



dies nicht ausreichend möglich sein, ist auf die Verwendung geeigneter persönlicher Schutzausrüstung zu achten. Die z.T. gute Hautresorption einzelner PAK ist dabei zu berücksichtigen. Biomonitoring und Ambient Monitoring können zur Objektivierung und Quantifizierung der entsprechenden Belastungen am Arbeitsplatz einen wichtigen

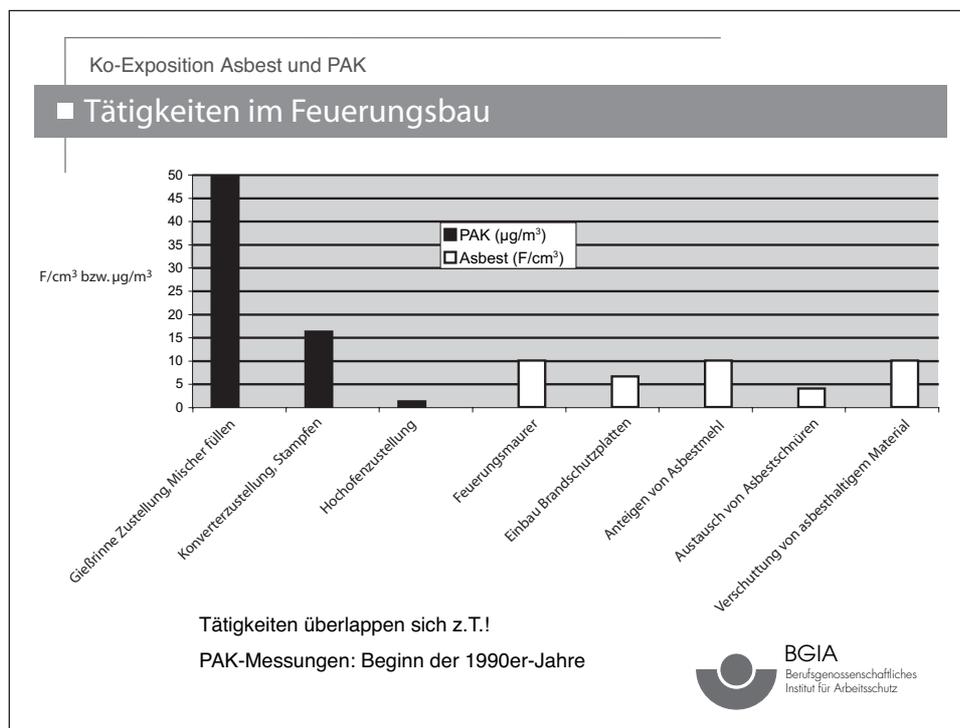
Beitrag liefern. Das Fehlen geeigneter gesundheitsbasierter Grenzwerte erschwert die entsprechende Beurteilung der Messergebnisse.

Im Rahmen der Sekundärprävention (Früherkennung bzw. Schadensbegrenzung) sind für Risikokollektive geeignete Vorsorge-

untersuchungen zu diskutieren. Bei der entsprechenden Koexposition von Asbest und PAK können ggf. die Berufsgenossenschaftlichen Grundsätze G 1.2 (Mineralischer Staub, Teil 2: Asbestfaserhaltiger Staub) sowie G 40 (Krebserzeugende Gefahr-

stoffe – allgemein) angewendet werden. Der präventive Stellenwert dieser Vorsorgeuntersuchungen im Speziellen sowie eines Lungenkrebs-Screenings im Allgemeinen wird jedoch kontrovers diskutiert (Herzog et al., 2002; Otten, 2002; Ko, 2002).

Abbildung 2:
Koexpositionen gegenüber PAK und Asbest – Tätigkeiten in Gießereien

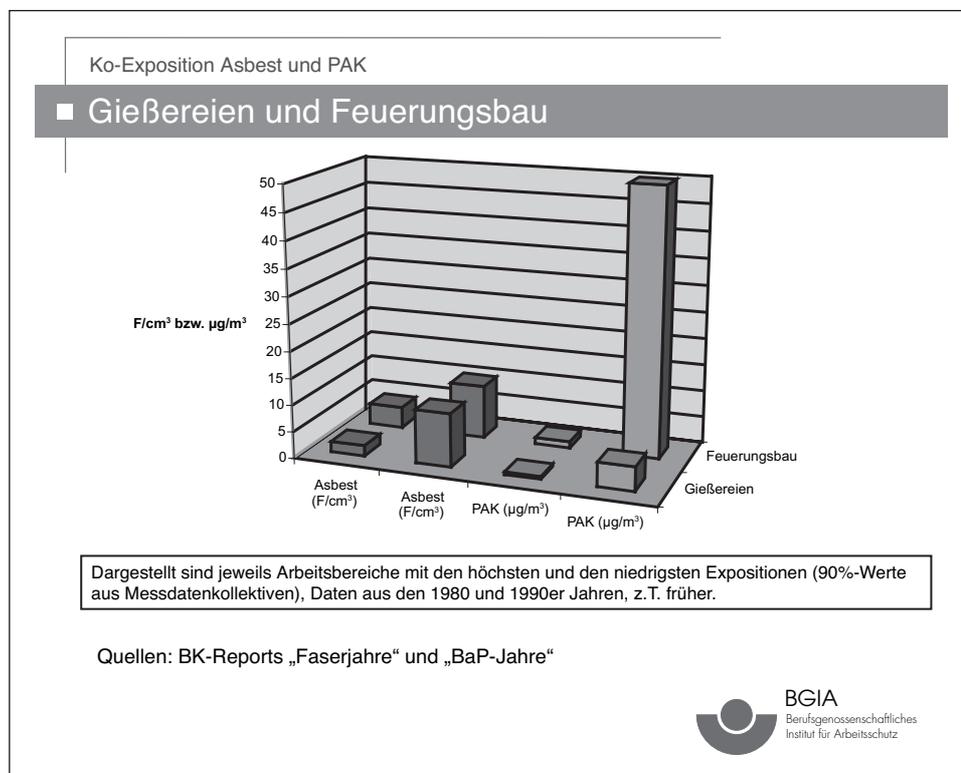


Synkanzerogenese aus Sicht der Arbeitsmedizin

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Abbildung 3:
Koexpositionen gegenüber PAK und Asbest – Tätigkeiten im Feuerungsbau



Kompensation

Im § 9 Absatz 1 des Sozialgesetzbuches VII werden die generellen Voraussetzungen zur Aufnahme einer Krankheit in die Berufskrankheitenliste u.a. wie folgt aufgelistet: „... Die

Bundesregierung wird ermächtigt, in der Rechtsverordnung solche Krankheiten als Berufskrankheiten zu bezeichnen, die nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft durch besondere Einwirkungen verursacht sind, denen bestimmte Personen-

gruppen durch ihre versicherte Tätigkeit in erheblich höherem Grade als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind; sie kann dabei bestimmen, dass die Krankheiten nur dann Berufskrankheiten sind, wenn sie durch Tätigkeiten in bestimmten Gefährdungsbereichen verursacht worden sind oder wenn sie zur Unterlassung aller Tätigkeiten geführt haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können. ...“

Bezüglich der wissenschaftlichen Erkenntnisse der synkanzerogenen Wirkung im Bereich der Lunge bei einer Koexposition von Asbest und PAK ist aus Sicht der Arbeitsmedizin festzustellen, dass sowohl einzelne epidemiologische Studien, insbesondere die Untersuchung von *Pastorino et al.* (1984) als auch Tierversuche und zellbiologische Befunde die biologische Plausibilität einer synkanzerogenen Wirkung von Asbest und PAK im Bereich der Lunge belegen. Bezüglich weiterer Einzelheiten sei hier auf die Vorträge von Prof. Dr. *Greim*, PD Dr. *Morfeld* und Prof. Dr. *Heinrich* verwiesen.

Betrachtet man die Dosisgrenzwerte für die BK-Nr. 4104 BKV (Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs in Verbindung mit Asbeststaublungerkrankung (Asbestose) in Verbindung mit durch Asbeststaub verursachter Erkrankung der Pleura oder bei

Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Asbest-Faserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren ($25 \cdot 10^6$ [(Fasern/m³) · Jahre]), sowie die Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats – Sektion „Berufskrankheiten“ – beim entsprechenden Bundesministerium bezüglich einer beruflichen PAK-Belastung (Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren [(µg/m³) · Jahre], ist eine differenzierte Bewertung dieser Einzelgrenzwerte dringend erforderlich, bevor zu einer Gesamtbewertung Stellung genommen werden kann.

Zur Begründung der 25 Faserjahre für Asbest wird im amtlichen Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 4104 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung folgendes aufgeführt:
„ ... Für die Beschäftigten dreier arbeitsmedizinisch bedeutsamer Bereiche (Asbestzementindustrie, Asbesttextilindustrie, Asbestisolierbranche) wurde eine Verdopplung der Sterberate an Lungenkrebs im Vergleich zur übrigen Bevölkerung beim Erreichen einer bestimmten kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis) epidemiologisch nachgewiesen (Verdopplungsdosis). Als verallgemeinerungsfähige Verdopplungsdosis werden 25 Faserjahre angesehen. Die Verdopplungsdosis ist erreicht, wenn das Produkt $k \cdot x \cdot J$ oder die Summe der Produkte mindestens 25 Faser-

Synkanzerogenese aus Sicht der Arbeitsmedizin

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

jahre beträgt. ...“ (BMA, 1997). In dieser Begründung wird darauf hingewiesen, dass die zugrunde gelegten Kenntnisse aus nur drei arbeitsmedizinisch relevanten Bereichen stammen, zudem wurde auf eine differenzierte Bewertung unterschiedlicher Asbestsorten mit unterschiedlicher kanzerogener Potenz verzichtet. Des Weiteren wurde bei der Festlegung des Dosisgrenzwertes das Rauchen, der Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Lungenkrebs, nicht maßgeblich in die Risikoabschätzung mit einbezogen. Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass es sich bei dem derzeit rechtsverbindlichen Dosisgrenzwert von 25 Faserjahren um eine Konvention handelt, bei deren Festlegung der wissenschaftliche Erkenntnisstand sowie sozialpolitische und sozialrechtliche Gesichtspunkte berücksichtigt wurden.

In der Begründung für die 100 BaP-Jahre heißt es u.a.: „... *Armstrong und Theriault (1996) weisen darauf hin, dass die PAK-Dopplungsdosis für Lungenkrebs bei Nichtrauchern deutlich niedriger als bei Rauchern liegt. Von den Autoren wird als Konvention eine Anerkennung von Lungenkrebs bei PAK-exponierten Beschäftigten bei einer kumulativen PAK-Dosis von 100 [$\mu\text{g BaP}/\text{m}^3$] · Jahre] vorgeschlagen. ... Als bestimmte Personengruppe, die durch ihre Arbeit in erheblich höherem Maße als die übrige Bevölkerung einer PAK-Exposition ausgesetzt ist, und bei der auftretende Lungenkrebs-*

*erkrankungen ursächlich auf die berufliche Exposition zurückzuführen sind, gelten Beschäftigte mit einer kumulativen PAK-Dosis von mindestens 100 [$\mu\text{g BaP}/\text{m}^3$] · Jahre]. Dies begründet sich mit dem Umstand, dass bei Beschäftigten mit dieser kumulativen PAK-Dosis im Vergleich zur nicht belasteten Wohnbevölkerung ein um mehr als den Faktor 2 erhöhtes Lungenkrebsrisiko vorliegt und die Wahrscheinlichkeit der beruflichen Verursachung bei jedem Lungenkrebsfall im Einzelfall über 50 % liegt. Für eine detaillierte Begründung siehe *Armstrong und Theriault (1996). ...“ (BMA, 1998). Da aus früheren Jahren – wenn überhaupt – primär nur Messwerte von BaP bei einer PAK-Exposition vorliegen, wurde dieser Dosisgrenzwert auf BaP fokussiert. Nicht ausreichend berücksichtigt wurde dabei aber, dass es sich bei PAK um eine sehr komplexe Stoffgruppe mit über 1 000 Vertretern handelt, deren toxikologische und insbesondere kanzerogene Wirkspektren sich im Einzelnen sehr stark voneinander unterscheiden und nicht mit dem von BaP gleichgesetzt werden darf. Des Weiteren wird die Verwertbarkeit von BaP-Messungen zur Gefährdungsanalyse an entsprechenden Arbeitsplätzen dadurch erschwert, dass PAK in der Regel am Arbeitsplatz nicht als Einzelsubstanzen, sondern in sehr komplexen Gemischen mit einer Vielzahl sehr unterschiedlicher Substanzen auftreten und die Zusammensetzung und**

Verteilung der einzelnen PAK von den Ausgangsmaterialien und den jeweils speziellen Randbedingungen bei der Pyrolyse abhängen. Dies bedeutet, dass es sich bei dem Dosisgrenzwert von 100 BaP-Jahren ebenfalls um eine Konvention handelt, bei deren Festlegung der wissenschaftliche Erkenntnisstand sowie sozialpolitische und sozialrechtliche Gesichtspunkte berücksichtigt wurden.

Bei der Bewertung der epidemiologischen Studien, die zur Festsetzung der Dosisgrenzwerte für Asbest bzw. PAK geführt haben, muss zudem berücksichtigt werden, dass auch bei den speziellen Kollektiven (z.B. Kokereiarbeiter, Dachdecker, Gießerei-beschäftigte) bereits Koexpositionen u.a. gegenüber den beiden Stoffgruppen zu unterstellen sind.

Betrachtet man die beiden derzeit bestehenden Dosisgrenzwerte für Stoffgruppen „Asbest“ und „PAK“ ist festzustellen, dass es sich dabei nicht ausschließlich um wissenschaftlich begründete Gesetzmäßigkeiten handelt, die nach strengen mathematischen Regeln miteinander zu verrechnen sind, sondern um den Versuch wissenschaftliche Erkenntnis, Sozialrecht und Sozialpolitik in Einklang zu bringen. Eine Ableitung eines Dosisgrenzwertes für die synkanzerogene Wirkung der Stoffgruppen „Asbest“ und „PAK“ ist daraus nicht möglich.

Als Weiteres ist die Frage zu diskutieren, ob man bei kombinatorischer Einwirkung von Asbest und PAK unter dem Gesichtspunkt der Synkanzerogenese für die jeweilige Einzelnoxen wissenschaftlich einen Wert, im Sinne eines Abschneidekriteriums, festlegen kann, ab dem eine sozialrechtlich wesentliche Risikoerhöhung beginnt. Die derzeit bestehende Datenlage erlaubt die Festlegung eines solchen wissenschaftlich begründeten Abschneidekriteriums jedoch nicht.

Fazit aus Sicht der Arbeitsmedizin

Aus Sicht der Arbeitsmedizin ist bei kombinatorischer Einwirkung der beiden kanzerogenen Stoffgruppen „Asbest“ und „Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe“ bezüglich des Zielorgans „Lunge“ folgendes Fazit zu ziehen:

- Ansätze der Prävention sind kompensatorischen Überlegungen voranzustellen. Die bestehenden Präventionsstrategien sind für die spezielle Fragestellung zu optimieren.
- Bei der Berücksichtigung historischer Messwerte für die Stoffgruppen „Asbest“ und „PAK“ darf sowohl für wissenschaftliche Aussagen als auch für gutachterliche Fragestellungen nicht übersehen werden,

Synkanzerogenese aus Sicht der Arbeitsmedizin

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

dass entsprechende Schadstoffmesswerte nur punktuelle Aussagen zulassen und dass diese häufig nur als Näherungswerte angesehen werden können.

- Aufgrund von einzelnen epidemiologischen Studien, Tierversuchen und zellbiologischen Untersuchungen ist qualitativ eine Synkanzerogenese bei Einwirkung beider Stoffgruppen biologisch plausibel.
- Bei der Herleitung der derzeit bestehenden Dosisgrenzwerte von 25 Faserjahren bzw. 100 BaP-Jahren für die Stoffgruppen „Asbest“ bzw. „PAK“ darf nicht übersehen werden, dass diese sich nur auf eine relativ kleine Anzahl von epidemiologischen Studien stützen und hierbei keine Differenzierung hinsichtlich unterschiedlicher Toxizität bzw. Kanzerogenität einzelner Vertreter dieser Stoffgruppen vorgenommen wurde. Zudem wurde das Rauchverhalten bei der Festlegung nur unvollständig berücksichtigt. Diese Dosisgrenzwerte sind als Konventionen anzusehen.
- Bei der Bewertung der epidemiologischen Studien, die zur Festsetzung der Dosisgrenzwerte für Asbest bzw. PAK geführt haben, muss berücksichtigt werden, dass auch bei den speziellen Kollektiven bereits Koexpositionen gegenüber den beiden Stoffgruppen zu unterstellen sind.

- Eine quantitative Festsetzung eines Dosisgrenzwertes für die beiden Stoffgruppen „Asbest“ und „PAK“, ab welcher Minstdosis der Einzelstoffe bei Koexposition ein sozialrechtlich relevant erhöhtes Risiko zu unterstellen ist, kann wissenschaftlich derzeit nicht erfolgen.

Fazit ist, dass für Asbest und PAK eine synkanzerogene Wirkung am Zielorgan Lunge zu unterstellen ist. Beim derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse können Dosisgrenzwerte für die Einzelsubstanzen wissenschaftlich nicht benannt werden. Empfehlungen zur Synkanzerogenese von PAK und Asbest können daher derzeit nur einen „wissenschaftlichen Kompromiss“ unter Einbeziehung sozialpolitischer sowie sozialrechtlicher Kriterien darstellen.

Literatur

Armstrong, B.; Theriault, G.: Compensating lung cancer patients occupationally exposed to coal tar pitch volatiles. *Occup. Environ. Med.* 53 (1996), 160-167

BMA, 1997: Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 4104 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung. *BArbBl* 12 (1997), 32

BMA, 1998: Bekanntmachung einer Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigen-

beirats, Sektion „Berufskrankheiten“. BArbBl. 4 (1998), 54-61

DGAUM, 2004: Definition der Arbeitsmedizin. <http://www-dgaum.med.uni-rostock.de/dgaum1.htm>

Herzog, P.; Schöpf, U.; Becker, C.; Reiser, M.: Früherkennung krankhafter Veränderungen des Lungengewebes – medizinisch/technischer Entwicklungsstand. In: Dokumentationsband über die 42. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. in München (Hrsg.: D. Nowak und G. Pramel), Rindt-Druck, Fulda (2002), 567-571

Ko, Y.: Früherkennung und Prävention von Krebserkrankungen: machbar, vertretbar, akzeptierbar? In: Dokumentationsband über

die 42. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. in München (Hrsg.: D. Nowak und G. Pramel), Rindt-Druck, Fulda (2002), 577-585

Otten, H.-M.: Die Bedeutung der Krebsfrüherkennung für die gesetzliche Unfallversicherung. In: Dokumentationsband über die 42. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. in München (Hrsg.: D. Nowak und G. Pramel), Rindt-Druck, Fulda (2002), 572-576

Pastorino, U.; Berrino, F.; Gervasio, A.; Pesenti, V.; Riboli, R.; Crosignani, P.: Proportion of Lung Cancers due to Occupational Exposure. Int. J. Cancer 33 (1984), 231-237

Nicht-synergistische Kombinationen kanzerogener Arbeitsstoffe

Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien

Wortbeitrag:

Meine Damen und Herren!

Die Frage, wie bei definierten Abschneidekriterien für PAKs und für Faserjahre vorgegangen werden könnte, hat Herr Prof. Letzel bereits in seiner Einleitung gestellt.

Wenn wir z.B. 70 Benzo[a]pyren-Jahre plus 1.5 Faserjahre haben, das entspricht 70 % plus 60 % des Kriteriums, sind dann zusammen 130 % anzunehmen? Ist damit bereits das Prinzip Synkanzerogenese anerkennungs- und kompensationsfähig? Es gibt ja zwei Möglichkeiten: 1.) Im konkreten Fall, d.h. für die Kombination Asbest und PAK, ist Evidenz, dass eine Synkanzerogenese vorliegt. In dem Fall kann sich Evidenz nicht nur auf Epidemiologie, sondern auch auf Tierversuche und In-vitro-Daten stützen. (So wie üblicherweise und traditionell in der MAK-Kommission vorgegangen wird.) Die 2. Möglichkeit ist, dass grundsätzlich $1 + 1 = 2 + 1 = 3 + 1 = 4$ gilt, und das für alle Kanzerogene oder alle Kanzerogene der Gruppe K1.

Ich möchte Ihnen jetzt ein paar Beispiele zeigen, die es sehr problematisch erscheinen lassen, ob man diesen zweiten Weg der Generalisierung überhaupt gehen kann. Um nicht missverstanden zu werden: Wenn ich

hier von Nicht-Synkanzerogenese rede, dann nicht deshalb, weil ich Synkanzerogenese überhaupt infrage stelle, sondern weil mein Thema das Gegenteil ist, nämlich Beispiele für Anti-Kanzerogenese. Beginnen wir mit einem Klassiker der experimentellen Krebsforschung. *Berenblum* hat als erster in den 30er-Jahren des letzten Jahrhunderts die grundsätzlichen Bedingungen für Initiation und Promotion in der Kanzerogenese aufgezeigt. Sein Tier-Modell waren weiße Mäuse, die mit Phorbolester und mit Steinkohlenteer gepinselt wurden. Sie entwickelten dann papillomatöse Tumoren. Wenn man das Benzo[a]pyren wegließ, passierte gar nichts. *Berenblum* hat anschließend mit anderen irritativ wirksamen Substanzen experimentiert, z.B. mit Senfgas; das ist ein komplettes Kanzerogen und ein sehr starkes Irritans. Er hatte gedacht, was mit den Phorbolestern geht, muss mit dem Senfgas (DCS) noch viel besser gehen und war über das Ergebnis verblüfft: Durch Steinkohlenteer allein entwickelten elf Tiere Tumoren und 23 Tiere Papillome; mit nur Senfgas allein passierte gar nichts und die mit der Kombination von Teer und Senfgas behandelten Tiere entwickelten kaum noch Tumoren und kaum noch Papillome. Ein ganz unerwartetes Ergebnis, für das er auch keine Erklärung hatte. Seine Folgerung war die, dass man vorsichtig sein muss, aus einem negativen Experiment im Tierversuch zu schließen, dass ein Agens nicht kanzerogen ist. Er hat dann

Nicht-synergistische Kombinationen kanzerogener Arbeitsstoffe

Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien

noch geprüft, ob es vielleicht eine chemische Interaktion gibt zwischen Teer und DCS. Diese Erklärung konnte er ausschließen, denn eine intermittierende Applikation von DCS und Teer brachte dasselbe Ergebnis.

Es hat dann in der Folgezeit zahlreiche tierexperimentelle Versuche gegeben, insbesondere mit polyzyklischen Aromaten zur Frage der Synkanzerogenese und der Anti-Kanzerogenese.

Ich gehe hier nicht auf die experimentellen Details ein, weil das die Vortragszeit bei weitem sprengen würde. Es geht um Lebertumoren bei der Ratte und die hemmende Wirkung der Kanzerogenese durch Methylcholanthren und andere polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe.

Ein weiterer Versuch, auf den ich etwas näher eingehen will, weil er eine interessante Kontrolle enthält, ist dieser in Abbildung 2.

Zahlreiche Studien zeigen einen anti-kanzerogenen Effekt kanzerogener KW für kanzerogeninduzierte Lebertumoren:

S. Odashima (1962): Combined Effects of carcinogens with different actions. II. Effect of pretreatment of painting with methylcholanthrene or feeding of 4-dimethylaminostilbene upon carcinogenesis of 4-dimethylaminoazobenzene in rat. *Gann* 53: 259-268

Miller, E.C.; Miller, J.A.; Brown, R.R. (1952): On the inhibitory action of certain polycyclic hydrocarbons on azo dye carcinogenesis. *Cancer Res.* 12: 282-283

Meehan, R.J.; McCafferty, D.E.; Jones, R.S. (1953): Methylcholanthrene as an inhibitor of hepatic cancer induced by 3-methyl-4-dimethylaminoazobenzene in the diet of the rat. A determination of the time relationships. *Cancer Res.* 13: 802-806

Conney, A.H.; Miller, E.C.; Miller, J.A. (1956): The metabolism of methylated aminoazo dyes. V. Evidence for induction of enzyme synthesis in the rat by 3-methylcholanthrene. *Cancer Res.* 16: 450-459

Miller, E.C.; Miller, J.A.; Brown, R.R.; McDonald, J.C. (1958): On the protective action of certain polycyclic aromatic hydrocarbons against carcinogenesis by aminoazo dyes and 2-acetylaminofluorene. *Cancer Res.* 18: 469-477

Abbildung 1:

Tawfig, H.N. (1965): Studies on ear duct tumours in rats II: Inhibitory effects of methylcholanthrene and 1,2-Benzanthracene on tumour formation by 4-dimethylaminostilbene. Acta Path. Jap. 15: 255-260

Frage: Antikarzinogener Effekt von MC mit 4-DAS?
1,2-BA als nichtkarzinogene Kontrollsubstanz

Versuchsaufbau: 6 Gruppen von Tieren wurden zweimal wöchentlich mit MC oder 1,2-BA gepinselt und erhielten 0,004 % DAS im Futter. Jeden Monat wurden 3 Tiere aus jeder Gruppe obduziert.

	Tumor-Inzidenz
<input type="checkbox"/> n=45, 1 Monat MC danach 5 Monate DAS	1/11
<input type="checkbox"/> n=25, 1 Monat MC	0/ 6
<input type="checkbox"/> n=25, 5 Monate MC	0/ 6
<input type="checkbox"/> n=48, 1 Monat BA danach 5 Monate DAS	0/ 4
<input type="checkbox"/> n=25, 5 Monate BA	0/ 9
<input type="checkbox"/> n=48, 5 Monate DAS	8/ 9

Abbildung 2:

Dimethylaminostilben erzeugt bei der Ratte Tumoren des Gehörgangs. Hier hat man geschaut, was passiert, wenn gleichzeitig Methylcholanthren, ein komplettes Karzinogen, und 1,2 Dibenanthrazen, ein polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoff, der gerade nicht karzinogen wirkt, appliziert werden. Wenn nur Dimethylaminostilben appliziert wurde, entwickelten fast alle Tiere diesen charakteristischen Tumor; wenn sie aber mit Methylcholanthren vorbehandelt waren, dann entwickelte fast kein Tier diesen typischen Tumor.

Mehrere tierexperimentelle Studien haben eine Verminderung von Lebertumoren und Mammatumoren bei der Ratte gezeigt. Kanechlor und Arochlor, das sind bekannte Gemische von PCBs, die in der experimentellen Krebsforschung zur Tumorauslösung verwendet werden, haben im Tierversuch bei der Ratte und bei der Maus eine inhibitorische Wirkung. Die Frage ist, ob das eine isolierte Hemmung der Tumorentstehung ist. Die folgende Arbeit untersucht den hemmenden Effekt verschiedener chlororganischer Verbindungen auf die

Nicht-synergistische Kombinationen kanzerogener Arbeitsstoffe

Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien

umorgnese bei der Haut der Maus (siehe Abbildungen 3 bis 5).

Man findet eine fast komplette Hemmung der Tumorinitiierung durch die Methylbenzanthracene nach einmaliger topischer Applikation einer nicht toxischen Dosis von TCDD. Interessant ist die Dosisabhängigkeit: Bei geringen Dosen TCDD gibt es durchaus eine Synkanzerogenese; wenn TCDD gesteigert wird, gibt es eine Anti-Kanzerogenese.

Wenn von vornherein weniger DMBA genommen wird, liegt immer eine Anti-Kanzerogenese vor. Das zeigt, wie kompliziert dieses Problem ist. Man kann nicht einfach sagen, eine Kombination ist synkanzerogen oder anti-kanzerogen oder beeinflusst sich gegenseitig gar nicht. Das hängt sehr stark von der jeweiligen Dosis ab. Eine synkanzerogene Wechselwirkung wird eine 10er-Potenz höher bereits antikanzerogen.

Abbildung 3:

Berry, D.L.; Slaga, T.J.; DiGiovanni, J.; Juchau, M.R. (1979):
Ann. NY Acad. Sci. 320: 405-414

Studies with chlorinated Dibenzo-p-Dioxins, Polybrominated Biphenyls, and Polychlorinated Biphenyls in a two stage system of mouse skin tumorigenesis: Potent anticarcinogenic effects

Versuchsaufbau: 8 Gruppen zu je 30 weiblichen CD-1 Mäusen wurden mit 2,56 µg DMBA in Aceton topisch initiiert, und anschließend 20 Wochen lang 2x pro Woche mit 10 µg TPA behandelt. Vorbehandlung mit PCB, TCDD, DCDD, TCAB(Tetrachlorazobenzol) entsprechend nachstehendem Schema:

Experiment	Pretreatment (µg/mouse)	Pretreatment Time	Papillomas per Mouse†	Percent of Control‡
1	Acetone	5 min	3.80	100
2	Aroclor 1254 (100)	5 min	3.60	95
3	Aroclor 1254 (100)	18 hr	2.10	55
4	Aroclor 1254 (100)	3 days	3.30	80
5	Aroclor 1254 (625)	18 hr	2.70	71
6	DCDD (100)	3 days	3.44	91
7	TCAB (10)	3 days	4.73	125
8	TCDD (1)	3 days	0.34	7

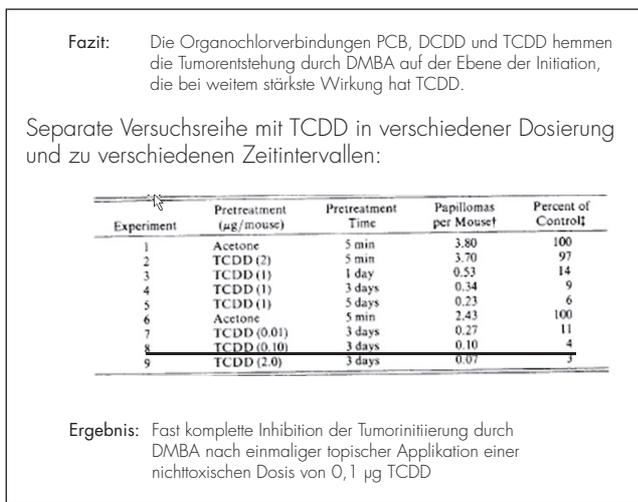


Abbildung 4:

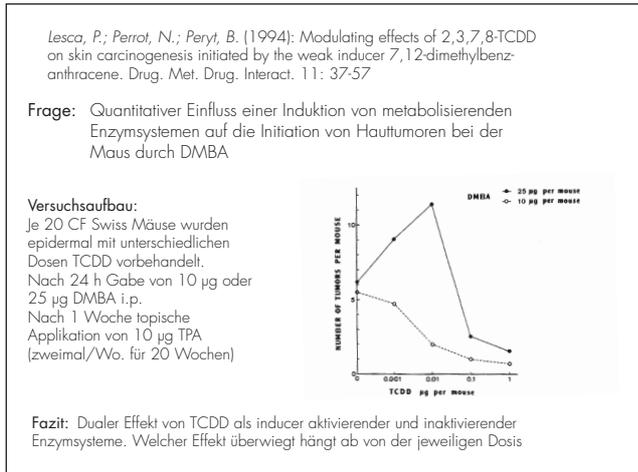


Abbildung 5:

Nicht-synergistische Kombinationen kanzerogener Arbeitsstoffe

Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien

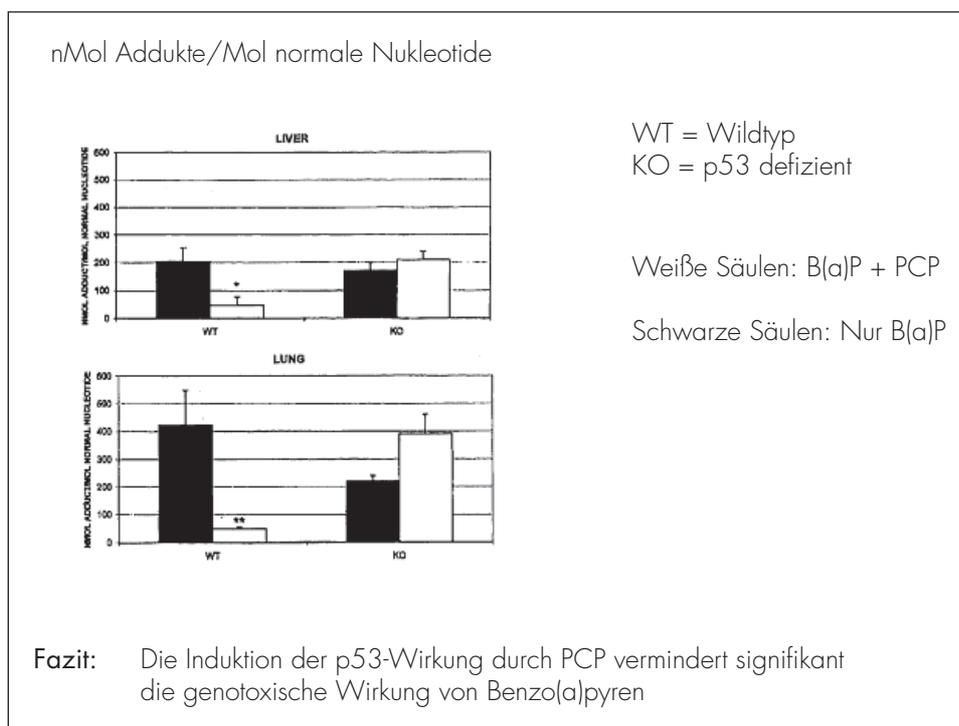
Interessanterweise kommt dieser duale Effekt der chlororganischen Verbindungen, speziell des TCDD, auch epidemiologisch zum Ausdruck, und zwar in den Nachuntersuchungen der Exponierten in Seveso. Sie wissen, 1976 war dieser Chemieunfall in Italien mit Tausenden von Exponierten. Es hat dann zehn Jahre danach eine Aufarbeitung mit der Frage der Tumorzinidenzen gegeben. Inzwischen gibt es auch ein 20-Jahre-Follow-up aus dem Jahr 2003. Was kommt dabei heraus? Ich habe nur die wichtigsten Organtumoren gegeneinander gestellt, zwei, die durch TCDD abnehmen, und einen, der zunimmt. Tumoren des Corpus uteri und das primäre Leberzellkarzinom nehmen signifikant in beiden Follow-ups ab, das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) – nach 10 Jahren noch kaum sichtbar, aber nach 20 Jahren ganz deutlich – nimmt signifikant zu: auch hier der duale Effekt. Woran liegt das? Das ist bei den polyzyklischen Aromaten, aber auch bei den chlororganischen Verbindungen sehr wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass die metabolisierenden Enzymsysteme sehr stark induzierbar sind. TCDD ist der stärkste Induktor mikrosomaler Enzyme, den wir kennen. Warum kam es nun zu einer Inhibition, wenn dieses Enzymsystem induziert wird? Das Ganze ist wahrscheinlich ein Bilanzproblem. Das ultimate Kanzerogen steht in der Mitte, entsteht einerseits aus der Muttersubstanz durch Oxidationsvorgänge und wird

andererseits wieder aus dem Gleichgewicht gezogen, ebenfalls durch cytochromabhängige Metabolisierung. Je nachdem, was überwiegt, entsteht eine Verstärkung oder eine Hemmung. Diese Daten sind konsistent mit der *Fingerhut*-Studie, einer großen Kohortenstudie an exponierten Industriearbeitern, die Anfang der 90er-Jahre erschienen ist, und einer älteren Kanzerogenitätsstudie an Ratten aus dem Jahr 1978.

Ein weiteres sehr interessantes experimentelles Modell ist der Effekt von Pentachlorphenol (PCP) auf die Tumorentstehung bei der Maus durch Benzo[*a*]pyren. Die Ausgangshypothese ist, dass ein Metabolit des PCP, das Tetrachlorhydrochinon, ein sehr starker Aktivator eines Tumorsuppressorgens, nämlich des p53 ist und dadurch die Kanzerogenität von BaP vermindert.

Die weißen Säulen bedeuten BaP und PCP, die schwarzen Säulen bedeuten nur BaP; oben Lebertumoren, unten Lungentumoren. Nun haben die Autoren eine sehr intelligente Kontrolle gemacht. Sie haben nämlich Knockout-Mäuse genommen, bei denen das Gen für p53 herausgeschossen war; da sollte das ja dann nicht funktionieren. Das ist die rechte Seite der Abbildung. In der Tat funktioniert es nicht. Wir haben hier also einen sehr schönen experimentellen Beweis für einen weiteren Mechanismus einer Anti-Kanzerogenese.

Abbildung 6:



Es folgt wieder ein ganz anderes Modell. Es geht um Colontumoren bei der Ratte. Eine der wichtigsten experimentellen Induktoren ist das Dimethylhydrazin (DMH). Es gibt dort präneoplastische Läsionen, sog. aberrant Crypt Foci (AFC), die in der experimentellen Tumorforschung herangezogen werden, weil man diese im Colon der Tiere zählen kann.

Dimethylhydrazin und der proximale Metabolit Azoxyethan sind beides komplette Kanzerogene, die man mit einem weiteren kompletten Kanzerogen, dem Dimethyl-4-aminobiphenyl – das ein breites Spektrum von Tumoren induziert, u.a. Colontumore – kombiniert hat. Die metabolische Aktivierung ist aber verschieden von der des Dimethyl-

Nicht-synergistische Kombinationen kanzerogener Arbeitsstoffe

Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien

hydrazins. Das Ergebnis zeigt die nächste Abbildung.

Unter allen Versuchsbedingungen, egal, welche Sequenz man nimmt, ob man das Biphenyl vorher oder nach dem Dimethylhydrazin nimmt, bekommt man immer diese Anti-Kanzerogenese.

Kanzerogenese durch Zigarettenrauchen: Dazu gibt es eine epidemiologisch gut belegte Synkanzerogenese mit Alkohol, mit Asbest und mit Radon. Wie hier gestern in der Diskussion schon angeklungen ist, gibt es aber keine Synkanzerogenese durch Chrom VI. Es gibt eine fehlende additive klastogene Wirkung im Tierversuch, also fehlende additive Wirkung auf die Chromosomenaberration und eine fehlende additive Wirkung von Zigarettenrauchen und Chromat, wenn man zytogenetische Untersuchungen bei Edeltstahlschweißern macht. Herr Woitowitz hat gestern beklagt, dass

ich das überhaupt erwähne, aber ich stehe dazu; wenn wir uns nur auf Epidemiologie stützen wollen, dann brauchen wir hier gar nicht weiter zu diskutieren. Wir brauchen den Tierversuch und wir brauchen auch die In-vitro-Untersuchungen. Es gibt auch Tierversuche mit Zigarettenrauch und Urethan. Urethan erzeugt bei der Maus Lungentumoren. Ich will aber auf diese Dinge nicht im Detail eingehen, sondern mich auf etwas konzentrieren, was gestern in der Diskussion angeklungen ist, nämlich Chlormethylether. Chlor-methylether ist eines der potentesten chemischen Kanzerogene beim Menschen überhaupt. Es induziert relativ selektiv Lungentumore. Es ist natürlich die Frage, was passiert, wenn man ein chemisches Agens, das mit einer hohen Potenz Lungentumore induziert, mit Zigarettenrauchen zusammen gibt.

Eine prospektive epidemiologische Studie über zehn Jahre hat dies an 125 Chemie-

Abbildung 7:

mg/kg	ACF/Colon (F344)	ACF/Colon (Lewis)
DMH 20 + PBS	237 ± 90,24	154,25 ± 21,93
DMH 20 + DMAB 50	55,5 ± 12,61	55,5 ± 4,33

Fazit: Unter allen Versuchsbedingungen (egal ob vor oder nach DMH) verringert DMAB die kanzerogene Wirkung von DMH, obwohl es selber AFC induziert und beide komplette Kanzerogene sind!

arbeitern ausgewertet. 125 ist nicht viel, man wird aber dieses Kollektiv sicher nicht mehr vergrößern können, denn in allen Industrieländern ist der Chloromethylether inzwischen verboten. Es wurde dann ein Exposure Index abgeschätzt, indem die Arbeiter vier Altersgruppen zugeordnet wurden.

Von 125 Personen erkrankten elf an Lungenkrebs; diese Lungenkrebsfälle finden sich exklusiv in den beiden Gruppen mit der hohen Exposition. Das war zu erwarten. Die Frage ist, was passiert, wenn dieses Kollektiv in

Raucher und Nichtraucher aufgeteilt wird? Die Nichtraucher hatten einen Anteil von 20, 23 und 10 % an den Teilkollektiven und die Zahlen sind sehr klein – Herr *Woitowitz* hat das gestern auch schon angesprochen – und ihr Anteil an den Erkrankungen betrug 5, 6 und 3 %. Das ist keine Synkanzerogenese! Ich glaube, darüber sind wir uns einig. Dieses Ergebnis ist aufmerksam betrachtet worden und hat zu Berechnungen geführt. Was zu erwarten gewesen wäre unter den Bedingungen einer Synkanzerogenese, eines additiven Modells oder sogar eines multiplikativen Modells.

Zusammenfassung

Stoffe, die selbst Kanzerogene sind, können unter bestimmten Bedingungen die kanzerogene Wirkung eines anderen Agens vermindern. Ein antikanzergener Netto-Effekt resultiert dann, wenn die hemmende Wirkung vom jeweils schwächeren Kanzerogen ausgeht.

Die **Mechanismen** einer Antikanzerogenese können vielfältig sein:

Experimentell belegt:

Hemmung von Prozessen der metabolischen Aktivierung

Induktion von metabolisch inaktivierenden Prozessen

Kontrolle des Zellzyklus (über nukleares p53)

Metabolische Reduktion von Übergangsmetallen (Cr_{VI})
Interferenz auf dem DNA-Adduct-Level (DMH + DMAB?)

Abbildung 8:

Nicht-synergistische Kombinationen kanzerogener Arbeitsstoffe

Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien

Postulierte Mechanismen einer Antikanzerogenese:

- Induktion von Apoptose
- Hemmung der Telomerase
- Induktion von DNA-Repair-Prozessen
- Hemmung von Zellproliferation
- Induktion immunologischer Prozesse
- Mechanische Elimination exogener Kanzerogene (z.B. bronchiale clearance)

Ob Synkanzerogenese oder Antikanzerogenese resultiert, kann außerdem von folgenden Faktoren abhängen:

- Wirtsorganismus
- Organsystem
- Dosis
- Art der Applikation
- zeitliche Folge der Einwirkung

Abbildung 9:

Fazit

Es gibt zahlreiche Beispiele für nicht-synergistische Kombinationen kanzerogener Arbeitsstoffe. Deshalb kann nach wissenschaftlichen Grundsätzen Synkanzerogenese als allgemeines Prinzip nicht von vornherein angenommen werden, sondern man muss – wie das auch schon gesagt worden ist – im Einzelfall für eine bestimmte Kombination wirklich Evidenz haben, sei sie epidemiologisch, tierexperimentell oder durch In-vitro-Daten,

dass hier tatsächlich mit einer synergistischen Wirkung zu rechnen ist. Die Beispiele, die Sie gesehen haben, zeigen, dass es gar nicht einfach ist, über die theoretische Betrachtung zum Mechanismus vorab schon zu sagen, was wahrscheinlich synkanzerogen oder nicht-synkanzerogen sein wird, sondern in den meisten Fällen war das für die Untersucher mit einer gewissen Überraschung verbunden, dass sie einen synkanzerogenen Effekt nicht gefunden haben, den sie eigentlich erwartet hatten.

Aussagefähigkeit der Epidemiologie zur Synkanzerogenese: PAK und Asbest

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Gemeinsame Belastungen gegenüber polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) und Asbestfasern am Arbeitsplatz werden epidemiologisch in ihrer Auswirkung auf das Lungenkrebsrisiko untersucht. Allein die populationsbasierte Fall/Kontroll-Studie von *Pastorino et al.* (1984) [1] macht hinreichend detaillierte Angaben, um diese Fragestellung bearbeiten zu können. Tabelle V der Publikation wird nachträglich mit loglinearen odds-Modellen (logistische Regressionen, multiplikativer Ansatz) sowie linearen odds-Modellen (additiver Ansatz) untersucht. Die Auswertungen deuten, auch nach grober Berücksichtigung der Rauchgewohnheiten, auf eine synergistische Wirkung beider Expositionen hin. Durch Powerbeschränkungen und zahlreiche andere Limitationen, die insbesondere durch die Art der Präsentation der Ergebnisse in *Pastorino et al.* (1984) [1] bedingt sind, kann diese Aussage jedoch nicht gesichert werden. Ohne gezielte Forschungsförderungsprogramme sind auch in Zukunft aufgrund des hohen Aufwandes (großer Studienumfang, komplexe Modellierung) nur wenige epidemiologische Studien zur gemeinsamen Wirkung verschiedener Expositionen am Arbeitsplatz zu erwarten.

1 Einleitung: Begriffe und Kriterien

Als Einleitung sei grundsätzlich auf *Morfeld* (2006) [2] verwiesen, jedoch einige wich-

tige Ausführungen zu Begrifflichkeiten und Kriterien seien hier wiederholt bzw. ergänzt. Die toxikologische Definition der Synkanzerogenese über eine Summation (Addition) des genetischen Effekts (vgl. *Hallier*, 2004 [3]; *Hayes*, 2000 [4]) spiegelt sich nicht in einer Additivität im epidemiologischen Respons: Jeder Mensch kann nur einmal an Krebs versterben/erstmalig erkranken, und die zusätzliche kausale Wirkung der gemeinsamen Exposition kann sich bei vollständigem Follow-up ohne Zensierung allein in einem vorzeitigen Auftreten des Respons äußern. Doch hierbei addiert sich weder der Respons an einem festen Zeitpunkt, noch addieren sich die Zeiten bis zum Auftreten des Respons. Kausative Synergie liegt im Individuum bei binärem Respons und bei Ausschluss präventiver Wirkungen beider binärer Expositionen genau dann vor, wenn der gemeinsame Effekt am Ende des Follow-up größer ist als die Einzeleffekte. Der Anteil der synergistisch reagierenden Individuen ist im Allgemeinen nicht allein aus den epidemiologischen/toxikologischen Daten bestimmbar. Da Synergie auch mit subadditiven Risiken verträglich ist, kann der Effekt der gemeinsamen Exposition im Vergleich zur Nicht-Exposition im Allgemeinen nicht aus den Einzeleffekten, z.B. durch Multiplizieren der Marginaleffekte, ermittelt werden. Falls jedoch Exposition und Respons binär sind, beide Expositionen niemals präventiv wirken und kein Confounding vorliegt, so zeigen

Aussagefähigkeit der Epidemiologie zur Synkanzerogenese: PAK und Asbest

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

überadditive Risiken an, dass mindestens ein Individuum in der Studie synergistisch reagiert.

Die Größe der Abweichung von der Additivität kann z.B. mit der Kennzahl AP gemessen werden:

$$AP = (RR_{11} - RR_{10} - RR_{01} + 1) / RR_{11}$$

AP (attributable proportion due to interaction) gibt die relative Abweichung von der Linearität der relativen Risiken/Raten (RR) an und findet sich z.B. bereits bei Walker (1981) [5]. Koopman (1981) [6] führte in ähnlicher Weise den „interaction contrast“ (IC) ein:

$$IC = RR_{11} - RR_{10} - RR_{01} + 1,$$

wobei diese Größe genau den Zähler von AP darstellt. Wichtig ist, dass AP nicht – wie vielleicht vordergründig gedeutet werden könnte – den Anteil der Individuen misst, die synergistisch reagieren (vgl. Morfeld und Piekarski, 2001 [7]; Morfeld, 2004 [8]).

Im Folgenden soll mithilfe von AP untersucht werden, ob nach gemeinsamer Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) und Asbestfasern eine relative Abweichung von der Linearität festgestellt werden kann, was einen Hinweis auf Synergie bedeuten würde. AP wird im Folgenden in einer Fall/Kontroll-Studie zur

Lungenkrebsinzidenz bestimmt. Dabei werden die Relativen Risiken/Raten (RR) mit odds ratios (OR) geschätzt. Eine gewisse technische Schwierigkeit ergibt sich aus dem Umstand, dass AP eine nicht-lineare Kombination von Schätzgrößen (odds ratios) darstellt, sodass die Berechnung von Konfidenzintervallen und p-Werten einen zusätzlichen Aufwand erfordert. Eine Lösung erhält man mittels der sog. Delta-Methode (Bishop *et al.*, 1975) [9] über Taylorreihenapproximation. Diese Berechnung wurde mit Stata 8.2 [10] realisiert.

2 Zur populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie von Pastorino *et al.*, 1984 [1]

Zu der konkreten Fragestellung eines Zusammenwirkens von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Asbestfasern am Arbeitsplatz in Bezug auf die Entwicklung eines Lungenkarzinoms liegt allein eine publizierte epidemiologische Studie vor (vgl. auch Straif, 2004) [11].

Pastorino *et al.* (1984) führten eine populationsbasierte Fall/Kontroll-Studie in 20 Städten der Lombardei (Italien) durch mit einer Vielfalt an Industrie von Klein- bis Grossunternehmen. Ziel der Untersuchung war die Schätzung des Anteils der berufsbedingten bösartigen Neubildungen der Lunge an allen

Lungenkrebsen. Als Datenquelle wurde auf das Krebsregister/Krankenhausinformationssystem der Studienregion zurückgegriffen. Als Fälle wurden alle männlichen Lungenkrebsneuerkrankungen im Zeitraum 1976 bis 1979 definiert (n = 204). Als Kontrollen wurden Männer verwendet, die zufällig mithilfe der Einwohnermeldeliste identifiziert wurden und sich von den Fällen individuell im Alter um höchstens 2 Jahre unterschieden. Für die Jahre 1976 und 1977 wurde ein 1-1-Matching und für die Jahre 1978 und 1979 ein 1-2-Matching angesetzt. Insgesamt wurden 351 Kontrollen rekrutiert. Mit Fällen und Kontrollen wurden Interviews durchgeführt, in denen detailliert die Berufsanamnese, aber auch Angaben zum Zigarettenkonsum (Zahl der Zigaretten pro Tag) erhoben wurden. Dabei waren zum Zeitpunkt des Interviews mehr als 50 % der Fälle und 10 % der Kontrollen nicht mehr persönlich erreichbar, sodass die nächsten Verwandten an ihrer statt befragt wurden.

Die eigentliche Expositionsermittlung fand nach Durchführung der Interviews blind gegenüber dem Fall/Kontroll-Status durch drei der Autoren auf Basis der Befragungsergebnisse statt. Orientiert an den Publikationen von IARC 1972 bis 1978 [12] zu beruflichen Lungenkarzinogenen schätzten die Experten das Vorliegen der folgenden Noxen in drei Stufen (nicht, unsicher, wahrscheinlich) ein: Asbest (jede Form), PAK (Hinweis:

Ruß, Reifen, Mineralöl), Chrom-, Nickel und Arsenverbindungen, Chlormethyletherverbindungen sowie Vinylchlorid.

Die Auswertung erfolgte in Kreuztabellen, wobei hierzu die Expositionsschätzungen in zwei Kategorien verdichtet wurden. Als Basiskategorie wurde die eindeutige Nicht-Exposition verwendet, während sowohl die wahrscheinliche als auch die unsichere Exposition stets als Hinweis auf eine vorliegende Belastung definiert wurden (sensitive Einstufung).

Pastorino et al. (1984) merkten an, dass sie die gewonnenen Kontrollen für angemessen halten, aus ihrer Sicht kein Confounding durch Alter, Sozialstatus und Rauchen vorliege und somit z.B. die rohe, gemeinsame Kreuztabelle von PAK-Belastung, Asbestexposition und Rauchgewohnheit (Tabelle V in *Pastorino et al.*, 1984) direkt kausal interpretierbar erscheine (siehe Tabelle 1 auf Seite 120).

Entsprechend Tabelle V nach *Pastorino et al.* (1984) werden für die Analysen folgende binäre Variablen (ja = 1/nein = 0) definiert:

- pak: unsicher oder wahrscheinlich gegen PAK exponiert
- asbest: unsicher oder wahrscheinlich gegen irgendeine Form von Asbest exponiert

Aussagefähigkeit der Epidemiologie zur Synkanzerogenese: PAK und Asbest

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

zig0: < 10 Zigaretten/Tag pak_zik2: pak*zig2 (Interaktionsterm)
 zig1: 10-19 Zigaretten/Tag asbest_zik1: asbest*zig1 (Interaktionsterm)
 zig2: ≥ 20 Zigaretten/Tag asbest_zik2: asbest*zig2 (Interaktionsterm)
 asbest: zik2
 pak_zik1: pak*zig1 (Interaktionsterm) pak_asbest: pak*asbest (Interaktionsterm)

Tabelle 1:

Tabelle V nach *Pastorino et al.* (1984) zum Auftreten von Lungenkrebsfällen nach Expositionen gegenüber PAK und Asbest sowie Zigarettenrauchen

Occupational exposure		Cigarettes per day			
		0-9	10-19	20+	RR ¹⁾ (a)-
Not exposed	Cases	7	17	49	1.0
	Controls	69	42	77	
	RR (c)	1.0	4.0	6.3	
PAK only	Cases	4	12	30	1.6
	Controls	31	17	30	
	RR (c)	1.3	7.0	9.9	
Asbestos only	Cases	2	9	22	1.9
	Controls	7	13	18	
	RR (c)	2.8	6.8	12.0	
Asbestos and PAK	Cases	2	7	15	3.3
	Controls	7	2	9	
	RR (c)	2.8	34.5	16.4	
RR (b)		1.0	4.2	6.0	

¹⁾ RR = risk ratio; (a) with reference to non-occupationally-exposed, adjusted for tobacco; (b) with reference to low smokers, adjusted for occupational exposure; (c) with reference to non-occupationally-exposed and low smokers

Anzumerken ist, dass die Bedingung pak = 0 und asbest = 0 auch die anderen erhobenen beruflichen Expositionsgrößen ausschließt. Die Bedingung zig0 = 1 führt – wie angegeben – allerdings nicht zu Nierauchern, sondern zu schwachen Rauchern und Nierauchern (< 10 Zigaretten pro Tag).

3 Methodik der Tafelanalyse

Eine erste Art der Analyse wird mit logistischer Regression durchgeführt, d.h., es wird ein log-lineares odds-Modell verwendet:

$$\ln \text{odds} = a + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots,$$

wobei x1 und x2 Variablen bezeichnen und b1 und b2 die zugehörigen Regressionskoeffizienten.

Für das odds ratio ergibt sich im logistischen Modell

$$\begin{aligned} \text{OR}(x_1, x_2) &= \text{odds}(x_1, x_2) / \text{odds}(0, 0) \\ &= \exp(a + b_1 * x_1 + b_2 * x_2) / \exp(a) \\ &= \exp(b_1 * x_1) * \exp(b_2 * x_2) \\ &= \text{OR}(x_1, 0) * \text{OR}(0, x_2), \end{aligned}$$

d.h., die odds ratios sind multiplikativ. Da $\text{OR} = \exp(b)$, können Konfidenzintervallgrenzen für das odds ratio direkt durch Transformation der entsprechend den Konfidenzintervallgrenzen des Koeffizienten geschätzt werden (Plug-in-Verfahren).

Neben der log-linearen Modellierung wird als zweite Art der Analyse die lineare Regression eingesetzt:

$$\text{odds} = a + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots$$

Dieses lineare odds-Modell hat allerdings das Problem, dass die geschätzten Chancenwerte (odds) nicht notwendig größer 0 sind.

Für das odds ratio ergibt sich jetzt

$$\begin{aligned} \text{OR}(x_1, x_2) &= \text{odds}(x_1, x_2) / \text{odds}(0, 0) \\ &= (a + b_1 * x_1 + b_2 * x_2) / a \\ &= 1 + (b_1 / a) * x_1 + (b_2 / a) * x_2 \\ &= 1 + [\text{OR}(x_1, 0) - 1] + [\text{OR}(0, x_2) - 1], \end{aligned}$$

d.h., dieses Modell sichert die Additivität der Exzesse in den odds ratios.

Da sich das odds ratio im linearen odds-Modell über Quotienten von Koeffizienten ermittelt, ist aufgrund dieser Nichtlinearität kein plug-in möglich, um Konfidenzintervalle abzuleiten. Zur Berechnung wird deshalb auf die sog. Delta-Methode (Taylorreihenentwicklung) zurückgegriffen (Bishop et al., 1975) [9].

4 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse

Tabelle 2 (siehe Seite 122) zeigt die Ergebnisse nach Anpassung eines Modells, in dem die Variablen pak, asbest, zig1, zig2 sowie

Aussagefähigkeit der Epidemiologie zur Synkanzerogenese: PAK und Asbest

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

die Interaktionsterme pak_asbest, asbest_zig1 und asbest_zig2 im logistischen Modell verwendet wurden.

Deutlich ist der Einfluss des Rauchverhaltens auf die Lungenkrebsinzidenz zu erkennen, allerdings ergeben sich keine Hinweise auf Interaktionswirkungen zwischen Asbest und dem Rauchverhalten ($p = 0,74$ bzw. $0,97$). Auch der gemeinsame LR-Test bestätigt dies: $p = 0,85$.

Weder die Basisgrößen (pak, asbest) noch ihre Wechselwirkung pak_asbest ergeben sich auf dem 5%-Niveau als signifikant.

Insbesondere der Wechselwirkungsterm pak_asbest wird kaum gestützt ($p = 0,78$). Die Ergebnisse nach einer entsprechenden Reduktion des Modells zeigt Tabelle 3.

In diesem reduzierten Modell ergaben sich für beide Basiseffekte von PAK und Asbest deutlich über die 1 erhöhte odds ratios, ebenso für die beiden Kategorien des Zigarettenrauchens. Dieses Beispiel belegt, dass es im Allgemeinen nicht begründet ist, Terme aufgrund ihrer Nicht-Signifikanz zu löschen, da sie dennoch in reduzierten Modellen statistische Relevanz besitzen können. Wird gemäß diesem Modell nach Tabelle 3 AP

Tabelle 2:
Logistische Regressionsanalyse zu Tabelle V in *Pastorino et al.* (1984) (n=498)

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>[z]	[95%-Conf.-Interval]	
pak	1.568824	.3828246	1.85	0.065	.9724427	2.530956
asbest	2.21843	1.561856	1.13	0.258	.5581728	8.817043
pak_asbest	1.147084	.5540802	0.28	0.776	.4450783	2.956339
zig1	4.488043	1.757764	3.83	0.000	2.082955	9.670173
zig2	6.792984	2.390452	5.44	0.000	3.40818	13.53937
asbest_zig1	.9662418	.7650424	-0.04	0.965	.2047053	4.560817
asbest_zig2	.7839868	.5679057	-0.34	0.737	.1895457	3.242676
LR-Test: asbest_zig1 + asbest_zig2 = 0						
	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>[z]	[95%-Conf.-Interval]	
	0.7575209	1.07968	-0.19	0.846	.0463653	12.37645

Tabelle 3:
Logistische Regressionsanalyse zu Tabelle V in *Pastorino et al.* (1984) (n = 498)

variable	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>[z]	[95%-Conf.-Interval]	
pak	1.625165	.340934	2.31	0.021	1.07728	2.451693
asbest	1.995689	.4569016	3.02	0.003	1.274134	3.125868
zig1	4.455023	1.506439	4.42	0.000	2.296262	8.643279
zig2	6.388712	1.958081	6.05	0.000	3.503709	11.64927
Abweichung von der Additivität: $AP=(or11-or01-or10+1)/or11$						
Var	Point Est.	Std. Err.	z	P>[z]	[95 % Conf. Interval]	
AP	0.1919234	0.0778361	2.47	0.014	0.0393675	0.3444793

berechnet, so liegt der geschätzte Wert bei 0,19 und erweist sich auf dem 5%-Niveau als signifikant ($p = 0,014$). Dieses Modell gibt somit einen klaren Hinweis auf eine Abweichung von der Linearität im Zusammenwirken von PAK und Asbest, auch nach Adjustierung für die Rauchgewohnheit. Allerdings muss angemerkt werden, dass dieses Modell den Daten eine Multiplikatивität der odds ratios aufgrund seiner Konstruktion aufzwingt, sodass die Abweichung von der Linearität lediglich Spiegel dieser Modellvorgabe sein kann.

Tabelle 4 (siehe Seite 124) zeigt deshalb ein um den Wechselwirkungsterm zwischen PAK und Asbest erneut erweitertes Modell, das vom Prinzip her die Möglichkeit hat, sich

besser einer möglichen gemeinsamen additiven Wirkung von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Asbestfasern anzunähern.

Auch wenn der Interaktionsterm zwischen den beiden Expositionsgrößen sehr unscharf ist ($p = 0,76$), führt diese Erweiterung des Modells dazu, dass die Abweichung von der Additivität nicht mehr signifikant wird ($p = 0,33$). Allerdings nimmt gleichzeitig der Wert von AP im Vergleich zum reduzierten Modell zu.

Das log-lineare Modell zeigt insgesamt eine recht gute Anpassung. Der AP-Wert ist positiv, was auf eine Abweichung von der Additivität in Richtung eines kausativen Synergis-

Aussagefähigkeit der Epidemiologie zur Synkanzerogenese: PAK und Asbest

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Tabelle 4:
Logistische Regressionsanalyse zu Tabelle V in *Pastorino et al.* (1984) (n=498)

variable	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>[z]	[95%-Conf.-Interval]	
pak	1.565234	.3808752	1.84	0.066	.9715217	2.521772
asbest	1.894478	.5407328	2.24	0.025	1.082766	3.314701
pak_asbest	1.157931	.5563714	0.31	0.760	.4515346	2.969439
zig1	4.483707	1.519857	4.43	0.000	2.307293	8.713081
zig2	6.412888	1.968414	6.05	0.000	3.513826	11.7038
Abweichung von der Additivität: $AP=(or11-or01-or10+1)/or11$						
Var	Point Est.	Std. Err.	z	P>[z]	[95%-Conf.-Interval]	
AP	0.2836376	0.2918645	0.97	0.331	-0.2884063	0.8556816

mus hinweist, jedoch ist die Signifikanz von AP im Minimalmodell möglicherweise von der Modellstruktur erzwungen. Nach Einführung eines Interaktionsterms zwischen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und der Asbest-Exposition verliert sich diese Signifikanz. Die Ergebnisse sind somit stark von der Modellspezifikation abhängig. Insgesamt ergeben sich gewisse Hinweise auf mögliche kausativ-synergistische Effekte zwischen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und der Asbest-Exposition.

5 Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen

Tabelle 5 zeigt das Ergebnis eines linearen odds-Modells, das neben den Grundvaria-

blen pak, zig1, zig2 auch die Wechselwirkungsterme zwischen PAK und Asbest, zwischen PAK und dem Zigarettenkonsum sowie zwischen Asbest und dem Zigarettenkonsum berücksichtigt. Eine Erweiterung dieses Modells um die 3-Wege-Interaktionen $pak \cdot asbest \cdot zig1$ und $pak \cdot asbest \cdot zig2$ führt zu einer vollständigen Nachbildung der Tabelle und lässt keine Freiheitsgrade. Somit ist das in Tabelle 5 dargestellte Modell das umfangreichste, das unter einem linearen Ansatz zu Tabelle V in *Pastorino et al.* (1984) geschätzt werden kann.

Wie Tabelle 5 direkt erkennen lässt, ist eine weitere Reduktion dieses Modells nicht möglich, da alle getesteten 2-Wege-Interaktionen hoch signifikant sind. Auffällig ist, dass sich für die Grundeffekte zu PAK und Asbest nega-

Tabelle 5:
Lineare Regressionsanalyse zu Tabelle V in *Pastorino et al.* (1984) (n=498)

Variable	Coef.	Std. Err.	t	P>[t]	[95%-Conf.-Interval]	
pak	-.0805297	.0403857	-1.99	0.047	-.159881	-.0011784
asbest	-.1376921	.0587678	-2.34	0.020	-.2531612	-.022223
pak_asbest	.6562647	.0478641	13.71	0.000	.5622196	.7503098
zig1	.1184466	.0354921	3.34	0.001	.0487104	.1881828
zig2	.5508645	.0297957	18.49	0.000	.4923209	.6094081
pak_zig1	.8391787	.0576729	14.55	0.000	.7258608	.9524966
pak_zig2	.2890429	.0490635	5.89	0.000	.1926413	.3854446
asbest_zig1	.9803694	.0704937	13.91	0.000	.8418607	1.118878
asbest_zig2	.5158859	.062582	8.24	0.000	.3929225	.6388492
_cons	.1355388	.0237848	5.70	0.000	0.888055	.1822722

tive Koeffizienten ergeben. Hier verletzt das Modell die Voraussetzung, dass odds (Chancen) stets nicht-negative Zahlen sein müssen. Eine Wirkungsabschätzung von PAK und Asbest allein, ohne kombinierte Belastung, ist somit für die Gruppe der Personen, die weniger als 10 Zigaretten pro Tag rauchten, aufgrund dieser Fehlweisung des Modells nicht möglich.

Wird in diesem Modell das gemeinsame odds für Doppelexpositionen geschätzt, so ergibt sich ein Wert von 1,54 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,36 bis 1,76. Bei Doppelexpositionen wird also auch in der Gruppe der schwachen Raucher (Anzahl der Zigaretten < 10/Tag) ein hochsignifikant nachteiliger Effekt der beruflichen Belastungen auf die Lungenkrebsinzidenz beschrieben.

Wie Tabelle 5 erwarten lässt, ergibt sich für die Wechselwirkungsterme zwischen den Expositionen und den Ausprägungen des Zigarettenrauchens insgesamt eine hochsignifikante odds (t-Test: $t = 18$).

Tabelle 6 (siehe Seite 126) zeigt die Wirkung der beruflichen Expositionen innerhalb der Gruppe der Männer, die täglich 10 bis 19 Zigaretten rauchten.

Sowohl für die Einzelexpositionen als auch für die Doppelexposition ergeben sich hochsignifikant nachteilige Wirkungen auf die Lungenkrebsinzidenz. Für eine einfache Asbest- und auch eine einfache PAK-Belastung ergeben sich odds ratios in der Größenordnung von 4,5, wobei bei kombinierter Belastung das odds ratio auf

Aussagefähigkeit der Epidemiologie zur Synkanzerogenese: PAK und Asbest

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Tabelle 6:

Lineare odds-Modelle zur Gruppe der Männer, die täglich 10 bis 19 Zigaretten rauchten (nach Tabelle V in *Pastorino et al.* [1984]); dargestellt sind die odds ratios für die Einzelexpositionen und für die gemeinsame Belastung

Odds Ratio	Point Est.	Std. Err.	t	P>[t]	[95%-Conf.-Intervall]	
or01: $1 + (b[\text{asbest}] + b[\text{zig1}] + b[\text{asbest_zig1}]) / (b[\text{_cons}] + b[\text{zig1}])$						
or01, zig1	4.784169	.4248529	11.26	0.000	3.949403	5.618936
or10: $1 + (b[\text{pak}] + b[\text{zig1}] + b[\text{pak_zig1}]) / (b[\text{_cons}] + b[\text{zig1}])$						
or10, zig1	4.453330	.3909913	11.39	0.000	3.685096	5.221564
or11: $1 + (b[\text{pak}] + b[\text{asbest}] + b[\text{pak_asbest}] + b[\text{zig1}] + b[\text{pak_zig1}] + b[\text{asbest_zig1}]) / (b[\text{_cons}] + b[\text{zig1}])$						
or11, zig1	10.35501	1.054084	9.82	0.000	8.283912	12.42612

10,4 steigt. Tabelle 7 zeigt das entsprechende Ergebnis für die Teilgruppe der Personen, die mindestens 20 Zigaretten/Tag rauchten.

Auch unter den stärkeren Rauchern ergeben sich signifikant nachteilige Wirkungen der Einzelexpositionen (OR = 2,4 bzw. 2,1) und ein erhöhtes odds ratio nach kombinierter Exposition (OR = 3,6). Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass sich für die Gruppe der Nie- bzw. leichten Raucher (< 10 Zigaretten/Tag) bei kombinierter Exposition ein odds ratio von 4,23 (0,95-Konfidenzintervall: 2,45 – 6,01) ermittelt.

Das lineare Modell benötigt somit insgesamt im Unterschied zum multiplikativen Modell

der logistischen Regression Interaktionsterme der Expositionen mit dem Rauchen und zwischen den Expositionen. Diese Wechselwirkungsterme sind stets hochsignifikant. Die odds ratios für die Expositionen werden stark durch die Rauchintensität modifiziert, wie Tabellen 5 und 6 zeigen. Das Lungenkrebs-odds-ratio für die gemeinsame Exposition in der Gruppe der Männer, die 10 bis 19 Zigaretten/Tag rauchten, liegt bei 10,4 und ist somit submultiplikativ: $4,5 \cdot 4,8 = 21,6 > 10,4$, jedoch gleichzeitig leicht überadditiv: $3,5 + 3,8 = 7,3 < 9,4$. Für die Gruppe der stärkeren Raucher (> 20 Zigaretten/Tag) ergibt sich für die gemeinsame Exposition von Asbest und PAK ein odds ratio

bei 3,6, das somit submultiplikativ ausfällt:
 $2,1 \cdot 2,4 = 5,04 > 3,6$ und gleichzeitig fast
 additiv: $1,1 + 1,4 = 2,5 \approx 2,6$.

Festzuhalten bleibt aber, dass die Haupt-
 effekte für PAK und Asbest negativ sind, somit
 eine odds-Schätzung < 0 erfolgt. Dies belegt
 eine wichtige Modelllimitation.

6 Diskussion

Pastorino et al. (1984) stellen in der inter-
 nationalen epidemiologischen Literatur das
 einzige publizierte Studienbeispiel zur
 gemeinsamen Lungenkrebswirkung von PAK
 und Asbest am Arbeitsplatz dar. Andere

Studien, die prinzipiell zu Interaktionen
 berichten könnten, da mehrere Arbeitsplatz-
 variablen gleichzeitig erfasst wurden (z.B.
 auch deutsche Arbeiten wie *Jöckel et al.*
 [1998]) [13] stellen leider keine Auswertung
 der gemeinsamen Wirkungen der Arbeits-
 platzbelastungen vor. Ein wesentlicher Grund
 für diese Beschränkung auf Haupteffekte
 muss darin gesehen werden, dass nach
Greenland (1993) [14] im Vergleich zu
 Studien, die lediglich Haupteffekte beschrei-
 ben, im Allgemeinen zur Sicherung der
 Interaktionseffekte ein vier- bis zehnfacher
 Studienumfang notwendig wird. Hinzu
 kommt der besondere analytische Aufwand,
 um die Responsfläche unter gemeinsamer
 Exposition zu schätzen. Ohne zusätzliche

Tabelle 7:
 Lineare odds-Modelle zur Gruppe der Männer, die täglich mindestens 20 Zigaretten rauchten
 (nach Tabelle V in *Pastorino et al.* [1984]); dargestellt sind die odds ratios für die Einzelexpositionen
 und für die gemeinsame Belastung

Odds Ratio	Point Est.	Std. Err.	t	P> t	[95%-Conf.-Interval]	
or01: $1 + (b[\text{asbest}] + b[\text{zig2}] + b[\text{asbest_zig2}]) / (b[_{\text{cons}}] + b[\text{zig2}])$						
or01, zig2	2.353517	.0675631	34.83	0.000	2.220766	2.486267
or10: $1 + (b[\text{pak}] + b[\text{zig2}] + b[\text{pak_zig2}]) / (b[_{\text{cons}}] + b[\text{zig2}])$						
or10, zig2	2.106314	.0595605	35.36	0.000	1.989287	2.223341
or11: $1 + (b[\text{pak}] + b[\text{asbest}] + b[\text{pak_asbest}] + b[\text{zig2}] + b[\text{pak_zig2}] + b[\text{asbest:zig2}]) / (b[_{\text{cons}}] + b[\text{zig2}])$						
or11, zig2	3.613385	.1000204	36.13	0.000	3.416861	3.809909

Aussagefähigkeit der Epidemiologie zur Synkanzerogenese: PAK und Asbest

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Forschungs-Förderungsprogramme zur Fragestellung der gemeinsamen Wirkung mehrerer Expositionen am Arbeitsplatz wird daher auch in Zukunft nicht davon auszugehen sein, dass zahlreiche epidemiologische Arbeiten zur Wechselwirkung von unterschiedlichen Arbeitsplatzbelastungen publiziert werden. Die Aussagen zur gemeinsamen Wirkung von PAK und Asbest am Arbeitsplatz gründen hier sogar nur auf einer einzigen Studie (*Pastorino et al.*, 1984) und sind von daher in ihrer Verallgemeinerbarkeit sehr deutlich limitiert.

Die Studie von *Pastorino et al.* (1984) hatte zudem primär eine andere Zielrichtung. Es ging um die grobe Abschätzung der Verursachungsanteile, nicht um die Messung von Interaktionen. Dies führte dazu, dass die Expositionsvariablen nur qualitativ (ja/nein) erhoben wurden, wobei sensitiv die Zuordnung „ja“ gewählt wurde, sobald allein der Verdacht auf eine Exposition vorlag. Dies lässt sich bei der Abschätzung von Verursachungsanteilen rechtfertigen (siehe das Kompensations-Argument bei *Pastorino et al.* (1984), nicht jedoch bei der Berechnung und Interpretation von Interaktionen. Insbesondere ist somit auf Basis dieser Studie keine Aussage z.B. zu einer quantitativen Kombination wie „80 BaP-Jahre und 15 Faserjahre“ möglich. Erschwerend kommt hinzu, dass nicht alle Fälle und Kontrollen persönlich befragt werden

konnten, sondern in unterschiedlichen Anteilen (Fälle: > 50 % und Kontrollen: 10 %) ersatzweise auf Angaben von Verwandten zurückgegriffen werden musste, was die Aussagen nicht nur in ihrer Präzision negativ beeinflusst, sondern auch eine potenzielle Verzerrung einführt, da sich die Befragungsanteile unterscheiden (Gefahr der differenziellen Fehlklassifikation).

Da die Arbeit vor über 20 Jahren publiziert wurde und sich an den zu der damaligen Zeit nach IARC als gesichert anzusehenden Lungen-Karzinogenen orientierte, konnten keine Lungen-Karzinogene am Arbeitsplatz wie Quarzstaub berücksichtigt werden, die erst nach 1983 von IARC eingestuft wurden. Hier ist deshalb z.B. unklar, inwieweit eine nicht abtrennbare Vermengung von Asbest- und Quarzeffekten in der Arbeit von *Pastorino et al.* (1984) stattfindet.

Nachträglich sind zu der Studie von *Pastorino et al.* (1984) nur die aggregierten Daten in Tabelle V auswertbar, jedoch keine Einzeldaten. Damit kann keine Adjustierung für Alter und Sozialstatus durchgeführt und das Rauchen lediglich in Form von Intensitäten und nicht als Pack-Years abgebildet werden. Insbesondere sind Nie-Raucher nicht identifizierbar, da als niedrigste Raucher-kategorie in Tabelle V alle Personen gewählt wurden, die weniger als 10 Zigaretten/Tag rauchten. Da keine Einzeldaten vorliegen,

kann auch den kritischen Anmerkungen von *Greenland* (1993) [14] nicht nachgegangen werden, wonach Latenzzeiten, Messfehler und Nicht-Linearitäten in der Expositions-Responsbeziehung Interaktionseffekte maskieren oder vortäuschen können.

Zudem ist aufgrund von Power-Problemen keine eindeutige statistische Entscheidung zwischen additiver und nicht-additiver gemeinsamer Wirkung aufgrund von Tabelle V in *Pastorino et al.* (1984) möglich. Die einfachste Modellstruktur ergibt sich jedoch bei Annahme eines multiplikativen Zusammenhangs. Im Unterschied zu *Brüske-Hohlfeld et al.* (2006) [15] betonen *Armstrong und Theriault* (1996) [16], dass ein Wechsel von einem multiplikativen zu einem additiven Ansatz einen relevanten Unterschied bedeuten kann, da andere Kovariablen, wie der Raucherstatus, im additiven, aber nicht im multiplikativen Modell die attributalen Risiken erheblich modifizieren können. Die hier vorgenommene Auswertung bestätigt die Aussagen von *Armstrong und Theriault* (1996) [16]. Die in *Brüske-Hohlfeld et al.* (2006) [15] zudem vorgenommene Identifizierung von attributablen Risiken und Verursachungswahrscheinlichkeiten ist konzeptionell problematisch (*Morfeld und Piekarski*, 2001) [7], da Vorverlagerungen des Ereigniseintritts in der Statistik des attributablen Risikos nicht genügend berücksichtigt werden. Komplementäre

Maße, wie Years of Life Lost oder Risk Advancement Period sollten berücksichtigt werden (*Morfeld*, 2004) [8].

Zusammengefasst ist die einzige vorliegende epidemiologische Studie zur gemeinsamen Wirkung einer Belastung am Arbeitsplatz mit polyzyklischen Kohlenwasserstoffen (PAK) und Asbestfasern (*Pastorino et al.*, 1984) aufgrund der vorgenannten Limitationen weder hinreichend, um synergistische Effekte zwischen PAK und Asbest überzeugend zu belegen, noch ausreichend um synergistische Effekte zwischen diesen Arbeitsplatzexpositionen auszuschließen. Die Ergebnisse der Studie tendieren jedoch eher zu einer kausativ-synergistischen Wirkung von PAK und Asbest, zumindest bei einigen der untersuchten Studienteilnehmern, und stehen somit nicht im Widerspruch zu entsprechenden tierexperimentellen Befunden (*Heinrich*, 2006) [17]. Sowohl die tierexperimentellen als auch epidemiologischen Studien beziehen sich stets allein auf qualitative Expositionsbeschreibungen (ja/nein) und erlauben daher keine Aussagen zu metrischen Expositions-konstellationen oder gar der gesamten Responsfläche über diesen Konstellationen. Somit liegen z.B. keine Erkenntnisse darüber vor, ob auch eine gemeinsame Exposition gegenüber einer – an den bisherigen Anerkennungsmaßstäben gemessen – relativ niedrigen beruflichen PAK-Belastung (z.B. 10 BaP-Jahre) und gleichzeitig relativ hohen

Aussagefähigkeit der Epidemiologie zur Synkanzerogenese: PAK und Asbest

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln
Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Asbestfaserstaubbelastung (z.B. 15 Faserjahre) zu einer überadditiven Wirkung führt.

Nachtrag: Der Autor bedankt sich bei Dr. Beate Pesch, Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin (BGFA), für den Hinweis, dass inzwischen eine weitere epidemiologische Arbeit publiziert wurde (Gustavsson *et al.*, 2002 [18]; Gustavsson *et al.*, 2003 [19], in der das Zusammenwirken von „combustion products“ (Obermenge zu PAK) und Asbest am Arbeitsplatz untersucht wurde. Diese Arbeit bestätigt im Wesentlichen die Befunde der vorliegenden Reanalyse zur Studie von Pastorino *et al.* (1984), da eine annähernd additive gemeinsame Wirkung der beiden Komponenten beschrieben wird. Die Expositionen werden in Gustavsson *et al.* (2003) [19] wie in Pastoino *et al.* (1984) allein qualitativ (ja/nein) beschrieben, sodass mit dieser Arbeit ebenfalls keine Aussagen zu metrischen Expositionskombinationen der beiden Noxen ableitbar sind.

7 Literaturverzeichnis

[1] Pastorino, U.; Berrino, F.; Gervasio, A.; Pesenti, V.; Riboli, E.; Crosignani, P.: Proportion of lung cancers due to occupational exposure. *Int. J. Cancer* 1984, 33 (2): 231-237

[2] Morfeld, P.: Synergetische Effekte-Definition in Terminologie aus epidemiologischer Sicht. Workshop „Synkanzerogenese“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V., Programm 25. und 26. Februar 2004 in Berlin. 2006 (eingereicht); siehe auch Seite 223 dieses BK-Reports

[3] Hallier, E.: Synkanzerogenese – Wechselwirkungen zwischen krebserzeugenden Noxen am Arbeitsplatz. *Kommunikée der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.*, *Zbl. Arbeitsmed.* 2004, 54: 147-149

[4] Hayes, A.: *Principles and Methods of Toxicology*. 4th ed; Philadelphia, PA: Tylor and Francis, 2000

[5] Walker, A.M.: Proportion of disease attributable to the combined effect of two factors. *Int. J. Epidemiol.* 1981, 10 (1): 81-85

[6] Koopman, J.S.: Interaction between discrete causes. *Am. J. Epidemiol.* 1981, 113 (6): 716-724

[7] Morfeld, P.; Piekarski, C.: Anerkennung von Berufskrankheiten aus Sicht der Epidemiologie – Missverständnis und Missbrauch des Kriteriums der Risikoverdopplung. *Zbl. Arbeitsmed.* 2001, 51 (6): 276-285

- [8] *Morfeld, P.*: Years of Life Lost due to exposure: Causal concepts and empirical shortcomings. *Epidemiol. Perspect. Innov.*, <http://www.epiperspectives.com/content/1/1/5>, 2004
- [9] *Bishop, Y.; Fienberg, S.; Holland, P.*: *Discrete Multivariate Analysis: Theory and Practice*. Cambridge MA: MIT Press, 1975
- [10] *StataCorp*: *Stata Statistical Software: Release 8.2*. Stata Corporation, 702 University Drive East, College Station. Texas 77840, USA, 2004
- [11] *Straif, K.*: Synergetische Effekte-Definition in Terminologie aus epidemiologischer Sicht. Workshop Synkanzerogenese der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V., Programm 25. und 26. Februar 2004 in Berlin, *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* (eingereicht) 2006
- [12] *International Agency for Research on Cancer*: *Monographs on the Evaluation of carcinogenic risks of chemicals to man*. Vol. 1-16, Lyon: IARC, 1972-1978
- [13] *Jöckel, K.; Brüske-Hohlfeld, I.; Wichmann, H.*: Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition. *Fortschritte in der Epidemiologie*. Landsberg: ecomed, 1998
- [14] *Greenland, S.*: Basic problems in interaction assessment. *Environ Health Perspect.* 1993, 101 Suppl 4: 59-66
- [15] *Brüske-Hohlfeld, I.; Möhner, M.; Wichmann, H.*: Radon-Folgeprodukte und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – begründeter Vorschlag zur Verursachungswahrscheinlichkeit im Hinblick auf die Synkanzerogenese. Workshop „Synkanzerogenese“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V., Programm 25. und 26. Februar 2004 in Berlin, 2006; siehe auch Seite 311 dieses BK-Reports
- [16] *Armstrong, B.; Theriault, G.*: Compensating lung cancer patients occupationally exposed to coal tar pitch volatiles. *Occup. Environ. Med.* 1996, 53 (3): 160-167
- [17] *Heinrich, U.*: Asbest und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Tierexperimentelle-synkanzerogene Evidenz. Workshop „Synkanzerogenese“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V., Programm 25. und 26. Februar 2004 in Berlin. 2006; siehe auch Seite 283 dieses BK-Reports
- [18] *Gustavsson, P.; Nyberg, F.; Pershagen, G.; Scheele, P.; Jakobsson, R.; Plato, N.*: Low-dose exposure to asbestos and lung cancer: dose-response relations and interaction with smoking in a population.

Aussagefähigkeit der Epidemiologie zur Synkanzerogenese: PAK und Asbest

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Based case-referent study in Stockholm,
Sweden, *Am. J. Epidemiol.* 2002, 155 (11):
1016-1022

[19] *Gustavsson, P.; Ahlbom, A.; Andersson, T.; Scheele, P.*: Calculation of fractions

of lung cancer incidence attributable to
occupational exposure to asbestos
and combustion products in Stockholm,
Sweden. *Eur. J. Epidemiol.* 2003, 18 (10):
937-940

Kanzerogenität von Asbest

Prof. Dr. med. Klaus-Michael Müller

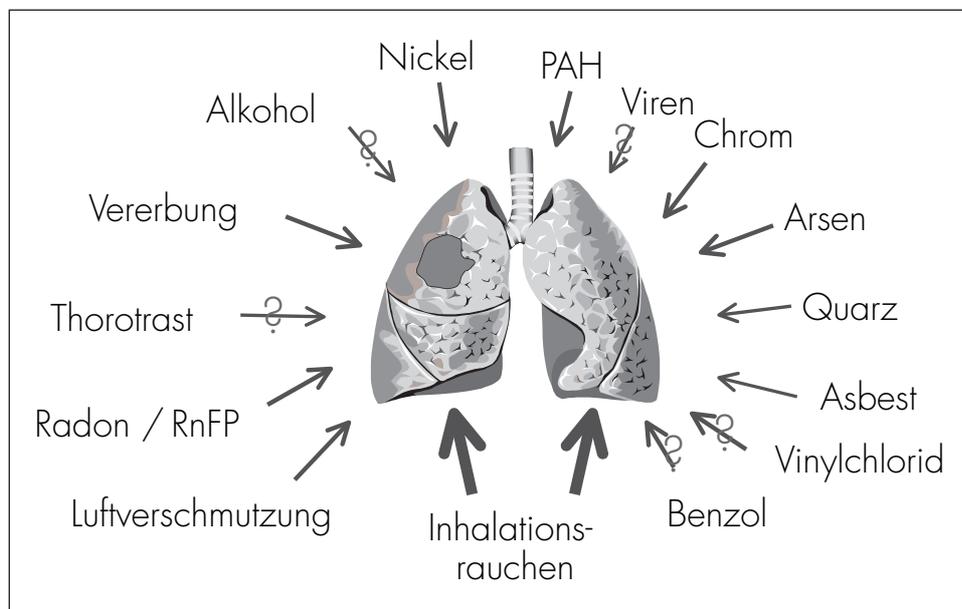
Institut für Pathologie an den Universitätskliniken Bergmannsheil Bochum

Einführung

Zahlreiche Publikationen der letzten Jahre befassen sich mit dem Problem der Bewertung kanzerogener Faktoren von Asbest bei der Entwicklung bösartiger Tumoren der Atmungsorgane. Gelegentliche kontroverse Diskussionen ergeben sich besonders bei ver-

sicherungsrechtlichen Fragestellungen, wenn im Einzelfall neben Asbest nicht selten auch mehrere weitere experimentell und epidemiologisch gesicherte Kanzerogene – wie in erster Linie Schadstoffe des Tabak-Kondensates – als kokaussale Faktoren für die Tumorentwicklung zur Diskussion stehen (Kane, 1996; Henderson et al., 2004).

Abbildung 1:
Kausalfaktoren für die Entstehung von Lungenkarzinomen



Kanzerogenität von Asbest

Prof. Dr. med. Klaus-Michael Müller

Institut für Pathologie an den Universitätskliniken Bermannsheil Bochum

Wesentliche Befunde und Arbeiten zur Aufdeckung eines vergleichsweise hohen kanzerogenen Potenzials von Asbestfasern stammen aus dem Fachgebiet der Pathologie. Welchen Beitrag kann der Pathologe zu diesem Thema aktuell leisten?

Folgende Fragen stehen zur Diskussion:

1. Gibt es für asbestassoziierte Neubildungen spezifische
 - a) makroskopische
 - b) mikroskopische
 - c) molekularbiologische Befunde?
2. Kann das Fachgebiet der Pathologie Informationen zur formalen Pathogenese asbestassoziiierter Tumoren liefern?
3. Welche Kriterien/Informationen sind für die Pathologie notwendig, um kausale Verknüpfungen zwischen bösartigen Tumoren und vergleichsweise erhöhter Exposition gegenüber Asbest zu begründen?

1. Pathologisch-anatomische Befunde

Makroskopie

Für asbestassoziiert entwickelte Lungentumoren gibt es keine gesicherten spezifi-

schen topografischen Regionen des bronchopulmonalen Systems, die zur Knüpfung der Kausalkette herangezogen werden könnten. Anders ist dies bei lehrbuchmäßigen Befunden von primären bösartigen Tumoren der Pleura und des Pericards. Hier gibt es selbst in bereits vorgeschrittenen Entwicklungsphasen der Tumoren doch charakteristische Wachstumsmuster mit vergleichsweise langer topographischer Beschränkung auf die originären Bereiche von Lungen- und Rippenfell, die, wenn auch nicht spezifisch, so doch für die Krankheitsbilder pathognomonisch sind. Dies trifft nur bedingt für asbestassoziierte Neoplasien von Bauchfell und Tunica vaginalis testis zu (Müller, 2005)

Mikroskopie

In kaum mehr überschaubaren Arbeiten der letzten 30 Jahre wurde immer wieder nach spezifischen licht- und elektronenoptischen Befunden besonders in bösartigen Tumoren der Lungen gesucht, über die zuverlässige oder sogar sichere Rückschlüsse auf eine oder mehrere Kausalfaktoren möglich sind. Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand gibt es keine allein histopathologisch zu dokumentierenden Befunde, die als wesentliche Kriterien für die kausale Zuordnung bei einer oder mehreren in Kombination vorliegenden Ursachen gelten könnten (Travis *et al.*, 1999).

Mesotheliome sind heute – bei Kenntnis der klinischen Befunde, u.a. durch Einsatz immunhistochemischer Untersuchungsverfahren – vergleichsweise zuverlässig unter dem Aspekt der Tumorsicherung zu diagnostizieren. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die Abgrenzung primärer pleuraler und peritonealer Neoplasien zu vergleichsweise viel häufigeren (100- bis 1000-mal) sekundären – metastatischen – Tumoren.

Aber auch bei den Mesotheliomen lassen sich allein basierend auf histologischen und immunhistochemischen Befunden keine definitiven Schlussfolgerungen zum Ursachenspektrum ableiten. Im Gegenteil sind gerade auch die asbestassoziierten Mesotheliome durch ein intra- und interindividuell großes und heteromorphes, lichtmikroskopisch und immunhistochemisch zu dokumentierendes Wachstumsmuster mit führenden epitheloiden, sarkomatoiden und biphasischen Differenzierungen ausgezeichnet (Brockman, 1992).

Zusammenfassend gibt es bis heute für alle, kausal auch als asbestassoziiert zu diskutierenden Neoplasien von Lungen und serösen Häuten kein Substrat im Fachgebiet der Pathologie, das allein basierend auf diesen Befunden die definitive Knüpfung der Kausalkette ermöglichen würde.

Molekularbiologische Befunde

Große Hoffnungen wurden in die Möglichkeit zur Charakterisierung wiederkehrender, spezifischer genetischer Anomalien besonders in Tumoren mit weitgehend bekanntem Ursachenspektrum wie den Mesotheliomen gelegt.

In der Arbeitsgruppe des Deutschen Mesotheliomregisters konnten umfangreiche molekulare Befunde an mehr als 100 Mesotheliomen erhoben werden. Dabei konnten zwar im Bereich einzelner Chromosomen wiederkehrende, insgesamt aber sehr variabel entwickelte Defektmuster aufgedeckt werden (Krismann *et al.*, 2002/2006)

Bei Zuordnung dieser in Kombination von Morphologie und Molekularbiologie erhobenen Befunde mit den Daten zu meist beruflichen erhöhten Asbestexpositionen und den Befunden der Faseranreicherungen im Lungengewebe waren sichere reproduzierbare kausale Verknüpfungen zwischen Art und Ausmaß der Faserbelastung, histologischen Subtypen und chromosomalen Defektmustern bisher nicht zuverlässig abzuleiten.

2. Formale Pathogenese

Durch experimentelle Untersuchungsergebnisse und regelmäßig zu erhebende Befunde

Kanzerogenität von Asbest

Prof. Dr. med. Klaus-Michael Müller

Institut für Pathologie an den Universitätskliniken Bermannsheil Bochum

im humanen pathologisch-anatomischen Untersuchungsgut sind die Zusammenhänge zwischen aerogener Aufnahme, Transport und Inkorporation von Asbestfasern in Lungen und Rippenfell als entscheidender Kausalfaktor für die Krebsentwicklung vielfach belegt .

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen haben sich mit der Charakterisierung gegebenenfalls spezifischer und reproduzierbarer genetischer Anomalien von asbest-assoziierten Tumoren befasst. Durch Asbest induzierbare molekulare und genetische Alterationen mit Anomalien und Schädigungen der Erbsubstanz DNA (Aktivierung von Onkogenen, Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, DNA-Strangbrüche, Chromatid-Austausch etc.) sind experimentell belegt (Esche, 1995; Kamp und Weitzman, 1999; Snyder und Hong, 2004; Taron *et al.*, 2004).

Möglicherweise wird es künftig bei umfassenden Analysen von genetischen Expressionsprofilen doch Hinweise zur Diskrimination asbestassoziiertes, tumorspezifischer abnormal genetischer Muster geben (Borczyk *et al.*, 2004).

Die Realisation maligner Tumoren als Folge der Fasereinwirkungen bleibt aber ein komplexer Prozess, der über eine chronisch verlaufende Reaktion und Interaktion der Zellen des Monozyten-Makrophagensystems mit

den epithelialen und mesothelialen Zellpopulationen von Lunge und Pleura verläuft. Im Rahmen dieser chronischen Reaktionsmuster kommt es zur Freisetzung zahlreicher bis heute wahrscheinlich nur unvollständig bekannter proinflammatorischer und die Kanzerogenese fördernder Mediatoren. Darunter wird dem erhöhten Anfall freier Sauerstoffradikale aus Zellen des Monozyten-/Makrophagensystems eine entscheidende kanzerogene Potenz für die Tumorrealisation zuerkannt (Kane, 1996).

Der chronische Reaktionsprozess läuft über Latenzzeiten bis zu mehreren Jahrzehnten. Die chronisch verlaufende Entzündungsreaktion lässt sich z.B. im Bereich der Pleura über asymptomatische oder mit Beschwerdebildern einhergehende gutartige Rippenfellentzündungen u.a. mit Entwicklung plaqueartiger Pleurafibrosen nachvollziehen. Bei manifesten pleuralen Mesotheliomen sind in 50 % auch Rippenfellveränderungen nach Art hyaliner Pleuraplaques vorhanden.

Krebsvorstadien

Die komplexen, über Jahrzehnte verlaufenden Prozesse der Krebsentwicklung lassen sich nur noch eingeschränkt in vollständig entwickelten Tumoren, wohl aber in Vor- und Frühstadien dokumentieren.

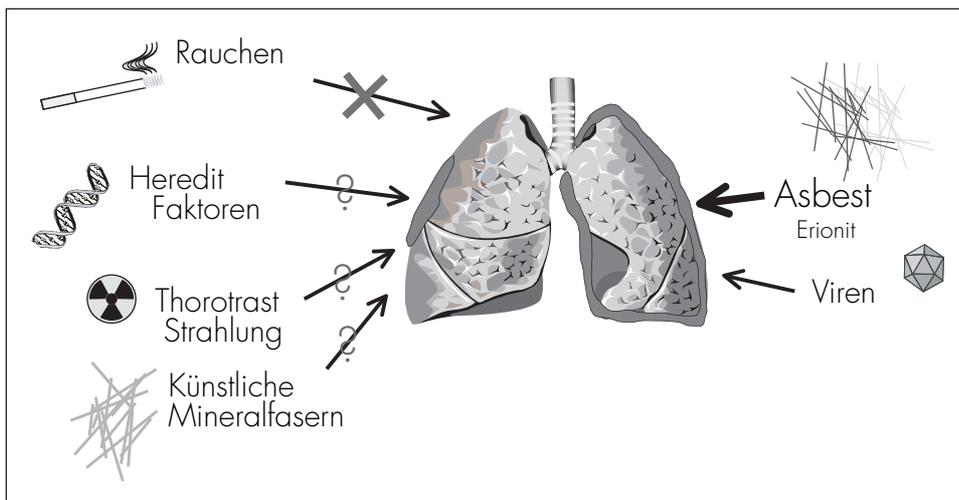
Nach lichtmikroskopischen Befunden von zellulären Atypien und Stromareaktionen sind z.B. im Bereich der Pleura reaktive entzündliche Mesothelhyperplasien von atypischen mesothelialen Proliferaten und Befunden eines Mesothelioma in situ bis hin zur Diagnose von Frühmesotheliomen zu differenzieren.

Mikroskopische und immunhistochemische Untersuchungen erlauben bis heute auch bei der differenzierten Analyse grundsätzlich unterschiedlicher Strukturanomalien von mesothelialen Präneoplasien keine spezi-

fischen Befunde, aus denen die kausale Verknüpfung zur Asbestursache möglich wäre (Abbildung 2).

Die molekularbiologischen Untersuchungen von detektierten Arealen pleuraler Krebsvorstadien haben bis zu neun verschiedene chromosomale Imbalancen ergeben, wie sie auch bei gesicherten malignen Mesotheliomen charakteristisch sind. Nach diesem Untersuchungsergebnis liegen bereits bei Befunden der atypischen mesothelialen Hyperplasie chromosomale Imbalancen vor, die eine genetische Instabilität von Mesothel-

Abbildung 2:
Diskutierte Kausalfaktoren für die Realisation von Pleuramesotheliomen



Kanzerogenität von Asbest

Prof. Dr. med. Klaus-Michael Müller

Institut für Pathologie an den Universitätskliniken Bermannsheil Bochum

zellen zu einem Stadium dokumentieren, in denen mit den herkömmlichen pathologisch-anatomischen Untersuchungsverfahren die Transformation und Realisation eines bösartigen Tumors noch nicht zu belegen ist (Simon *et al.*, 2005; Krismann *et al.*, 2006).

3. Kausale Verknüpfung zwischen bösartigen Tumoren und Asbest

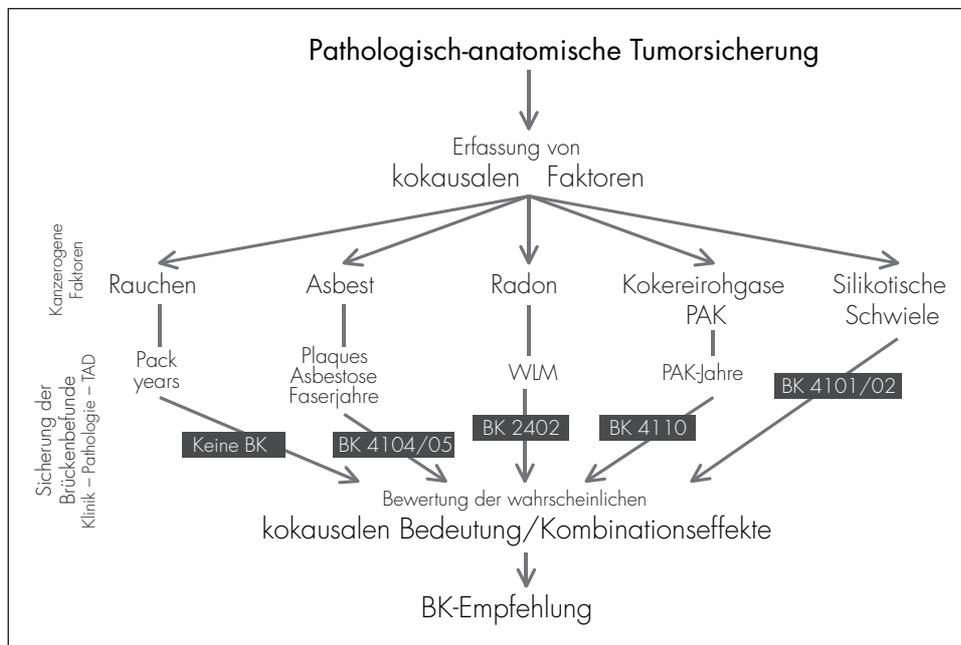
Das Fachgebiet der Pathologie liefert entscheidende Primärbefunde als Basis der Tumorsicherung bei Fragestellungen asbest-assoziiierter Neoplasien. Für die Knüpfung der Kausalkette im Einzelfall ist aber die detaillierte Kenntnis der meist beruflich bedingten, vergleichsweise erhöhten Exposition notwendig (Abbildung 3).

Die Pathologie kann zusätzlich entscheidende Befunde zu als asbestassoziiert zu wertenden, so genannten Brückenbefunden wie z.B. Rippenfellveränderungen nach Art hyaliner Pleuraplaques und lichtmikroskopischen Befunden von Asbestosen der Lungen liefern. Weiterhin sind am pathologisch-anatomischen Untersuchungsgut ergänzende licht- und elektronenmikroskopische Analysen zur quantitativen und qualitativen Objektivierung und Charakterisierung inkorporierter Fasern mit Bezug zu den histomorphologisch fassbaren Veränderungen von großem Wert.

Die abschließende Bewertung der wahrscheinlichen Entwicklung bösartiger Tumoren als Folge einer vergleichsweise erhöhten Exposition gegenüber Asbest – bzw. anderen und vielfach in Kombination vorliegenden kausalen Faktoren – kann – auch besonders unter der Fragestellung von entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten nach der gültigen Berufskrankheitenverordnung – nur in interdisziplinärer Abstimmung erfolgen (Wiethöge und Müller, 1999). Durch die Fortschritte der Molekularbiologie können in den nächsten Jahren weitergehende Klärungen der komplexen biologischen Vorgänge und molekularen Mechanismen des Mehrstufenprozesses der malignen Zelltransformation nach vergleichsweise erhöhter Exposition gegenüber Asbeststäuben von der Initiation über Promotion, Realisation und Progression maligner Tumoren erwartet werden. Dem Fachgebiet der Pathologie kommt besonders bei der Tumorsicherung als einer entscheidenden Grundlage für versicherungsmedizinisch relevante Fragestellungen zu berufsbedingten Krebserkrankungen weiterhin wesentliche Bedeutung zu.

Allein aus der Morphologie sind aber bis heute keine sicheren kausalen Zuordnungen von Expositionen gegenüber meist mehreren bekannten Schadstoffen in persönlichen und beruflichen Bereichen und ihre Bewertung als Kanzerogene, Ko-Kanzerogene, Syn-

Abbildung 3:
Die Begutachtung berufsbedingter Krebserkrankungen der Lungen unter Berücksichtigung kokausaler Faktoren



kanzerogene oder Promotoren für Initiierung, Promotion und Realisation von Tumoren möglich (Abbildung 4, siehe Seite 140).

Fazit für die Praxis

1. Bei der Tumorsicherung primärer asbestassoziierter bösartiger Tumoren im Bereich von Lungen und serösen

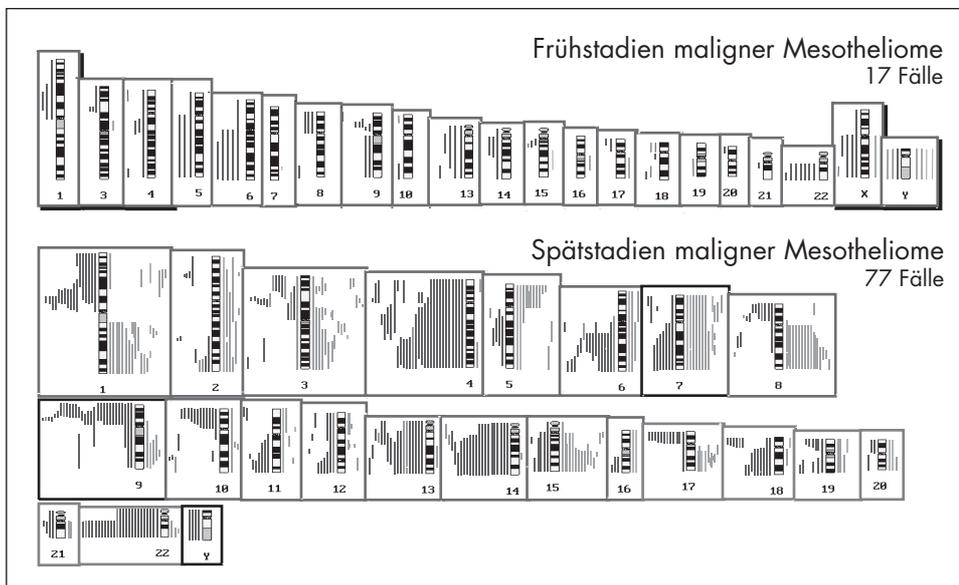
Häuten (Lungen-Rippenfell/Herzbeutel/Bauchfell/Tunica vaginalis testis) kommt dem Fachgebiet der Pathologie bei der Abgrenzung gegenüber häufigen sekundären/metastatischen Tumoren auch unter versicherungsmedizinischen Fragestellungen große Bedeutung zu. Durch die Fortentwicklung immunhistochemischer Untersuchungsverfahren wurden die Möglichkeiten der für die Verfahren

Kanzerogenität von Asbest

Prof. Dr. med. Klaus-Michael Müller

Institut für Pathologie an den Universitätskliniken Bermansheil Bochum

Abbildung 4:
Gegenüberstellung der Befunde chromosomaler Anomalien in Früh- und Spätstadien von Mesotheliomen



- geforderten Tumorsicherung wesentlich erweitert.
- Pathologisch-anatomisch gibt es bis heute kein spezifisches morphologisches Substrat bei bösartigen Tumoren von serösen Häuten, der Lungen und des Kehlkopfes, aus denen kausale Beziehungen zu Asbest und/oder anderen als krebserzeugend anerkannten Noxen sicher zu knüpfen wären.
- Der Prozess asbestassoziierter Tumoren verläuft im Wesentlichen über chronische Reaktionen auf inkorporierte, biobeständige Fremdkörper, die chronisch-schwendende, morphologisch über Jahre zu verfolgende Prozesse der Zellaktivierung mit Freisetzung zahlreicher Mediatoren bewirken (indirekte Tumorentstehung). Im Spektrum der Tumorentstehung erlangen Faktoren mit Beeinflussung des Zellstoffwechsels durch Sauerstoffradikale und/oder gestörte Signaltransduktionen,

z.B. für Wachstumsfaktoren, wesentliche Bedeutung bei der Aktivierung von Onkogenen bzw. Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen. Komplexe, bis heute nicht als asbestspezifisch fassbare Schädigungen des intermediären Stoffwechsels sind eine entscheidende Basis für die neoplastische Transformation einzelner Zellen bis zur Entwicklung fortgeschrittener Tumoren mit klinischen Symptomen.

4. Durch molekularbiologische Befunde genetischer Anomalien sind auch bei der asbestassoziierten Tumorentwicklung bereits in Krebsvorstadien genetische Instabilitäten vor der klinisch manifesten Tumorrealisation zu detektieren. Diese Befunde belegen, dass die Tumorrealisation als Folge der chronisch erhöhten Belastung durch Asbest nicht als „Drama in einem Akt“ erfolgt, sondern das Ergebnis eines jahrelangen komplexen Geschehens der Reaktion von Zellen und Geweben des Organismus ist.

Literaturverzeichnis

Borcuk, A.C.; Shah, L.; Pearson, G.D.N.; Walter, K.L.; Wang, L.; Austin, J.H.M.; Friedman, R.A.; Powell, C.A. (2004): Molecular signatures in biopsy specimens of lung cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170, 167-174

Brockmann, M. (1992): Malignes diffuses Pleuramesotheliom. Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Hrsg: HVBG Sank Augustin, 1992

Esche, H. (1995): Molekulare Mechanismen der Kanzerogenese. *Onkologie* 1, 68-76

Henderson, D.W.; Rödelsperger, K.; Woitowitz, H.J.; Leigh, J. (2004): After Helsinki: a multidisciplinary review of the relationship between asbestos exposure and lung cancer, with emphasis on studies published during 1997- 004, *Pathology* 36, 517-559

Kamp, D.W.; Weitzman, S.A. (1999): The molecular basis of asbestos induced lung injury. *Thorax* 54, 638-652

Kane, A.B. (1996): Mechanisms of mineral fibre carcinogenesis. In: Kane, A.B.; Boffetta, P.; Saracci, R.; Wilbourn, J.D. (eds): *Mechanisms of fibre carcinogenesis*, IARC Scientific Publication No. 140, Oxford University Press, Oxford, pp 11-34

Krismann, M.; Johnen, G.; Wiethage, Th.; Müller, K.-M. (2002): Pleurale Tumoren. In: Ganten, D.; Ruckpaul, K. (Hrsg.): *Nicht-hereditäre Tumorerkrankungen*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 65-86

Kanzerogenität von Asbest

Prof. Dr. med. Klaus-Michael Müller

Institut für Pathologie an den Universitätskliniken Bermannsheil Bochum

Krisman, M.; Thattampambil, P.; Simon, F.; Simon, F.; Johnen, G. (2006): Praktische Differenzialdiagnose präneoplastischer Veränderungen der Pleura und früher mesothelialer Neoplasien. *Der Pathologe* 27, 99-105

Müller, K.-M. (2005): Mesotheliome – Pathologie und Pathogenese. In: Manegold, Ch. (Hrsg.): *Pleuramesotheliom*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 43-58

Müller, K.-M. (2005): Neues zur Pathologie der Lungentumoren. In: Manegold, Ch. (Hrsg.): *Therapieoptionen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom*. UNI-Med. Verlag AG, Bremen – London – Boston, 42-53

Simon, F.; Johnen, G.; Krisman, M.; Müller, K.-M. (2005): Chromosomal alterations on early stages of malignant mesotheliomas. *Virch. Arch.* 447, 762-767

Snyder, R.; Hong, J.Y. (2004): Metabolic and biochemical issues in the molecular epidemiology of cancer. IARC Scientific Publications No 157, Oxford University Press, Oxford, pp 51 - 69, Springer Verlag Heidelberg, 43-58

Taron, M.; Sarries, C.; Ramirez, L.; Rossell, R. (2005): Tumorbiologie und moderne Labordiagnostik. In: Manegold, Ch. (Hrsg.): *Pleuramesotheliom*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 7-14

Travis, W.D.; Colby, T.V.; Corrin, B., et al. (1999): *Histological typing of lung and pleural tumors*. 3rd edition, Springer Verlag Berlin – Heidelberg – New York

Wiethöge, Th.; Müller, K.-M. (1999): Rauchen, Radon, Asbest und Quarz. Morphologie der Kombinationseffekte am Arbeitsplatz. *Atemw. Lungenkrkh.* 25 (6), 309-314

Erkenntnisse zur Aussagefähigkeit von Tierversuchen und In-vitro-Versuchen zu Kombinationswirkungen von PAK und Asbest

Prof. Dr. Uwe Heinrich

Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

Wortbeitrag:

Herr Piekarski, Herr Kranig,
meine Damen und Herren,

ich möchte versuchen, den Vortrag so zu gestalten, dass er nicht nur unter dem Motto in Erinnerung bleibt, es wurde schon alles gesagt, aber noch nicht von dem letzten Vortragenden. Ich werde mich also auf die wichtigsten experimentellen Daten konzentrieren und die Redundanzen auf das Notwendigste beschränken.

Mein Vortrag ist folgendermaßen gegliedert: In der Ausgangssituation werde ich die für beide Komponenten, Asbest und PAK, wichtige Genotoxizität ansprechen, die sowohl im In-vitro-Experiment als auch im Tierversuch belegt ist. Danach gilt es darzustellen, welche Befunde bei gleichzeitiger Einwirkung von PAK und Asbest in den In-vitro- und In-vivo-Versuchen beobachtet werden konnten. Die aus diesen Experimenten ableitbaren Erkenntnisse zur Kombinationswirkung von PAK und Asbest werden dann in einem Wirkungsschema zusammengefasst. Für die deutlich erkennbare synkanzerogene Wirkung von PAK und Asbest werden dann noch die Faktoren angesprochen, die die genotoxischen Wirkung modifizieren und die in den vorangegangenen Vorträgen und Diskussionen unter den Begriffen epigenetische

Wirkung oder sekundäre Genotoxizität schon angesprochen worden sind.

Um die Ausgangssituation nochmals ganz deutlich aufzuzeigen: Asbestfasern verursachen Lungentumoren beim Versuchstier und beim Menschen; für PAK-Gemische trifft diese Aussage gleichermaßen zu. Sowohl für das Versuchstier als auch für den Menschen trifft ebenfalls zu, dass Asbest und auch PAK das gleiche Zielorgan, nämlich die Lunge, für ihre kanzerogene Wirkung haben und dass innerhalb der Lunge die Wirkung von beiden Kanzerogenen auf die Epithelzelle des Respirationstraktes gerichtet ist. Für die Betrachtung der synkanzerogenen Wirkung von Asbest und PAK ist die genotoxische Wirkung der Asbestfasern auf die Mesothelzellen nicht von Bedeutung und wird hier deshalb nicht weiter erwähnt.

Bei den Mechanismen der Asbestkanzerogenese kann ich mich relativ kurz fassen, dazu hat Professor Müller ausführlich berichtet. Ich möchte dazu aber betonen, dass es nicht nur die faserbedingte verstärkte Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies gibt, die dann zu entzündlichen proliferativen Veränderungen sowie zu oxidativen DNS-Schäden und erhöhten Mutationsfrequenzen führen können. In In-vitro-Versuchen ist ebenfalls ganz klar nachgewiesen worden, dass die von den Epithelzellen aufgenommenen Fasern klastogene und aneugene Wirkungen

Erkenntnisse zur Aussagefähigkeit von Tierversuchen und In-vitro-Versuchen zu Kombinationswirkungen von PAK und Asbest

Prof. Dr. Uwe Heinrich

Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

hervorrufen. Die Asbestfasern in der Zelle können also auch direkt mit den Chromosomen und dem Spindelapparat agieren und verursachen auf diese Weise Chromosomenschäden und Chromosomenverlust sowie Mutationen.

Bei der Wirkung der Asbestfasern kann die hohe Biopersistenz der Asbestfaser in der Lunge und die dadurch bedingte chronische entzündliche Reaktion als epigenetischer Mechanismus die durch die direkte Genotoxizität der Fasern bedingte kanzerogene Wirkung noch verstärken.

Auch bei den PAKs, die nur eine sehr kurze Halbwertszeit in der Lunge haben, kann eine

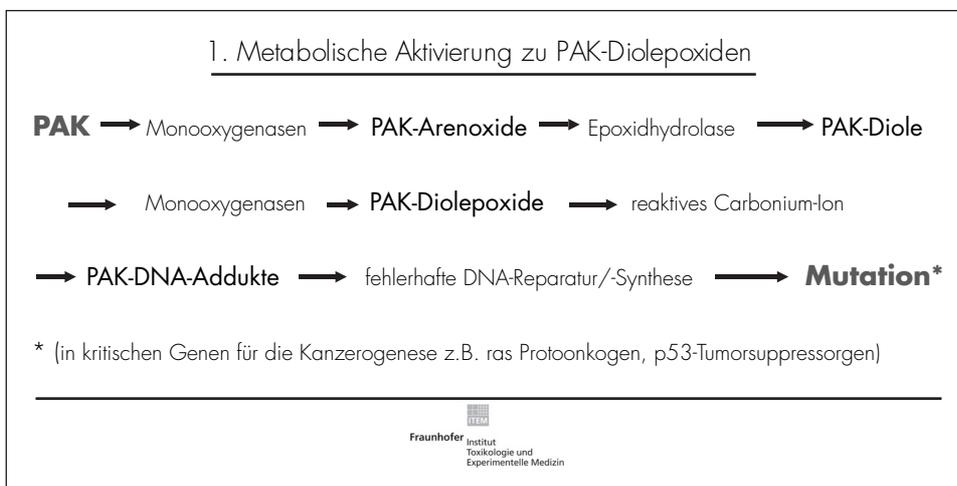
solche sekundären Genotoxizität mit zu dem kanzerogenen Ereignis beitragen. Es gibt drei verschiedene Mechanismen, über die die kanzerogenen PAK-Tumoren induzieren können. Der ganz wesentliche Mechanismus ist die Bildung der Diolepoxide, die über das Carbonium-Ion zu den PAK-DNS-Addukten führen.

DNS-Addukte jeder Art sind grundsätzlich noch kein kanzerogenes Ereignis; sie sagen im Prinzip nur aus, dass eine Exposition gegenüber PAK stattgefunden hat. Aus diesen Addukten müssen erst noch Mutationen entstehen. Diese können sich bei der Replikation der DNS bilden, wenn die DNS-Addukte nicht vor der Replikation repariert

Abbildung 1:
Vortragsinhalte

1. Ausgangssituation
2. Zur Genotoxizität von Asbest und PAK
3. Zelltransformation durch PAK + Asbest in vitro
4. Die Kanzerogenität von PAK + Asbest im Tierexperiment
5. PAK + Asbest: Wirkungsschema für das Krebsrisiko
7. Modifizierende Faktoren der PAK/Asbest-Sykanzerogenese
8. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Abbildung 2:
Mechanismen der PAK-Kanzerogenese (1)



worden sind, oder sie können durch eine fehlerhaft durchgeführte DNS-Reparatur entstehen. Wenn dann diese Mutationen in bestimmten für die Tumorentstehung wichtigen Genen vorliegen wie z.B. Onkogenen oder Tumorsuppressorgen, ist ein Schritt in dem Mehrstufenprozess der Kanzerogenese erfolgt.

Der zweite Weg, über den die PAK genotoxisch und kanzerogen wirken können, führt über die Radikalbildung der PAK. Bei den sehr stark kanzerogen wirkenden PAK findet man sowohl den Diolepoxid-Mechanismus

als auch die Radikalbildung (Abbildung 3 auf Seite 146).

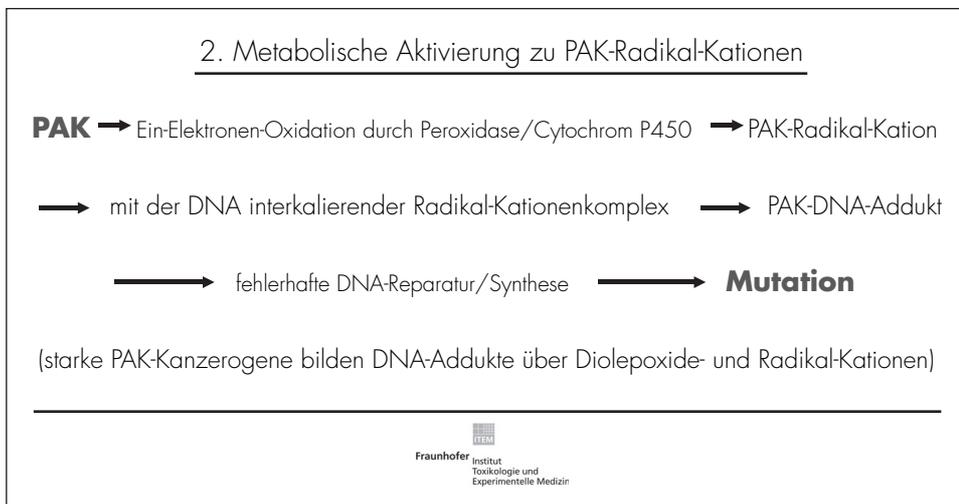
Bei dem dritten Mechanismus (siehe Abbildung 4 auf Seite 147) kommt es zu einer Bildung von DNS-Addukten durch die Bindung von PAK-Quinonen an die DNS. Die Quinone bilden sich durch Autooxidation aus den Katecholen, die wiederum aus den PAK-Diolen hervorgehen. Die Quinone können sich auch wieder in die Katechole zurückbilden und dieser Prozess der Katechol- und Quinonbildung kann vielfach ablaufen und generiert jeweils reaktive Sauerstoffspezies.

Erkenntnisse zur Aussagefähigkeit von Tierversuchen und In-vitro-Versuchen zu Kombinationswirkungen von PAK und Asbest

Prof. Dr. Uwe Heinrich

Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

Abbildung 3:
Mechanismus der PAK-Kanzerogenese (2)



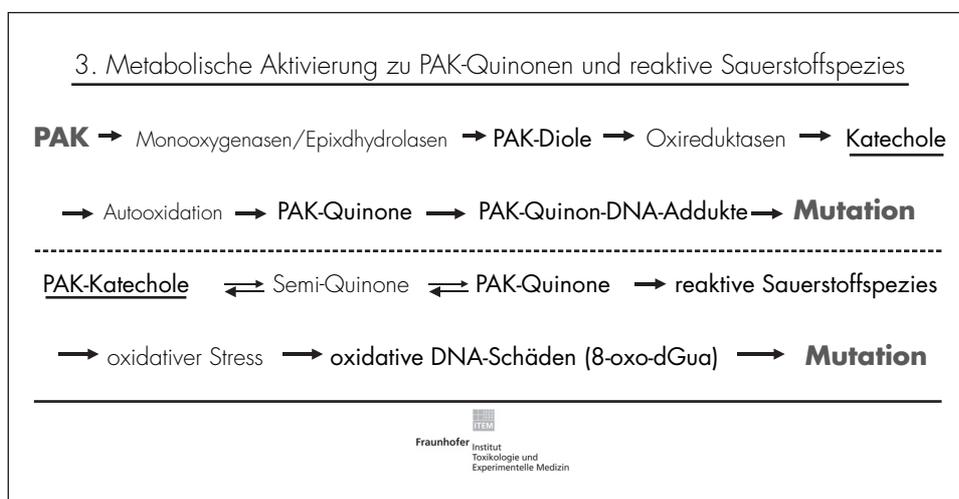
Damit ist auch bei der PAK-Kanzerogenität eine so genannte sekundäre Gentoxizität über die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies und oxidativen DNS-Schäden nicht auszuschließen.

Das Fazit: Sowohl bei Asbest also auch bei PAK gibt es Mechanismen der primären oder direkten gentoxischen Wirkung als auch Mechanismen der sekundären oder indirekten Gentoxizität. Herr Prof. Greim hat schon darauf hingewiesen, dass der Begriff der sekundären Gentoxizität sehr irreführend ist. Ob primär oder sekundär, beide Male handelt es sich um gentoxische Effekte wie sie für

die Entstehung eines Tumors benötigt werden. Sekundär weist nur darauf hin, dass nicht das Agens selbst oder sein Metabolit mit der DNS reagiert, sondern dass das Agens erst einen weiteren Mechanismus in Gang setzt, bei dem sich dann eine direkt mit der DNS reagierende Komponente bildet wie z.B. reaktive Sauerstoffspezies. Häufig ist dieser weitere Mechanismus bei der sekundären Gentoxizität dazu geeignet, einen Grenzwert abzuleiten.

Kommen wir nun zu den Experimenten, die eine Aussage zur synkanzerogenen Wirkung

Abbildung 4:
Mechanismus der PAK-Kanzerogenese (3)



von Asbest und PAK erlauben; diese sind allerdings nicht sehr zahlreich.

Als erstes sind die Ergebnisse eines Experimentes mit Zellen zusammengestellt, mit denen überprüft wurde, ob sich die Zellen nach Behandlung mit Asbestfasern oder Benzo[a]pyren oder mit der Kombination beider Agentien transformieren. Aus solchen transformierten Zellen würden in einem Tiermodell Tumore entstehen.

Eine transformierte Zelle erkennt man in dem In-vitro-System daran, dass sie nicht mehr wie eine normale Zelle orientiert ist und ihre Mor-

phologie charakteristisch von den unbehandelten bzw. den nicht transformierten Zellen unterschiedlich ist. Der hier zitierte Versuch wurde mit Embryonalzellen des syrischen Goldhamsters, den so genannten SHE-Zellen durchgeführt. Die Behandlung der Zellen mit den Substanzen erfolgte über sechs Tage, und es wurden drei unabhängige Versuche durchgeführt. Deswegen sind hier in der Tabelle für jede Behandlung und für jede Auswertung – die Transformationen pro Petrischale, die Transformationsfrequenz und der Verstärkungsfaktor für die Transformation, der aus der Kombinationsbehandlung resultiert – jeweils drei Zahlen

Erkenntnisse zur Aussagefähigkeit von Tierversuchen und In-vitro-Versuchen zu Kombinationswirkungen von PAK und Asbest

Prof. Dr. Uwe Heinrich

Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

Abbildung 5:
Transformation von Embryonalzellen des Syrischen Hamsters (SHE-Zellen) nach Behandlung mit UICC-Krokydolith und/oder BaP (DiPaolo et al., 1983)

	Transf./ Petrischale	Transf.- frequenz	Verstärkungs- kennungsfaktor
BaP	1,3; 1,3; 1,7	2,6; 1,9; 3,3	
Krokydolith	0,27; 0,33; 0,33	0,53; 0,37; 0,63	
BaP + Krokydolith	4,2*; 5,8*; 3,2*	6,7*; 7,8*; 6,1*	2,2*; 3,4*; 1,6*

3 unabhängige Experimente/Behandlung; jeweils 12 Ansätze/Behandlung;
Keine Transformation bei den Kontrollen; * Signifikant $p < 0,05$


 Fraunhofer Institut Toxikologie und Experimentelle Medizin

angegeben. Die Zahlen bei der Kombinationsbehandlung und die Verstärkungsfaktoren lassen deutlich erkennen, dass eine mehr als additive Wirkung vorliegt, d.h., die Transformation ist mehr als doppelt so stark ausgeprägt als wenn die beiden Kanzerogene alleine gegeben werden.

Dieser Versuchsansatz ist auch noch mit anderen Asbestarten – Chrysotil, Amosit, Anthophyllit – durchgeführt worden. Auch hier war die Transformation nach der Kombina-

tionsbehandlung mit Benzo[a]pyren höher als die Summe der Effekte nach Behandlung mit jeweils nur einer Substanz.

Nun zu den tierexperimentellen Daten. Auch hier wurden Asbest und BaP sowohl einzeln als auch in Kombination untersucht. Bei der Kombinationsbehandlung wurde noch unterschieden, ob Benz[a]pyren zur gleichen Zeit mit Asbest verabreicht worden ist oder in einem zeitlichen Abstand nach der Asbestapplikation.

Abbildung 6:
Transformation von Embryonalzellen des Syrischen Hamsters (SHE-Zellen) nach Behandlung mit UICC-Chrysotil, Amosit, Anthophylit und/oder BaP (DiPaolo et al., 1983)

	Transf./ Petrischale	Transf.- frequenz	Verstärkungs- faktor
BaP ; BaP ; BaP	2,0; 1,7; 1,7	2,6; 2,8; 3,3	
Chrysotil ; Amosit ; Anthophylit	0,27; 0,33; 0,5	0,43; 0,53; 0,75	
BaP + Chrysotil ; + Amosit ; + Anthophylit	2,8*; 2,8*; 2,5*	5,6*; 6,5*; 5,3*	1,9*; 2,0*; 1,3*

Jeweils 3 unabhängige Experimente mit BaP, Asbest, BaP + Asbest;
Keine Transformation bei den Kontrollen; * Signifikant $p < 0,05$



Fraunhofer Institut
 Toxikologie und
 Experimentelle Medizin

Die Testsubstanzen wurden den Versuchstieren, syrischen Goldhamstern, intratracheal verabreicht, und es wurden Tiere zu unterschiedlichen Zeitpunkten aus dem Versuch genommen und histologisch untersucht. Die Gesamtzahl der untersuchten Tiere, die sich aus der Summe der 2 bis 7 Tiere ergibt, die jeweils nach 6, 10, 12, 16 und 19 Monaten zur Untersuchung kamen, ist in der ersten Spalte angegeben. Als Wirkungsendpunkt wurden die Hyperplasien in den Lungen und die Lungentumoren ausgewertet. Mit dem

Ausmaß der Hyperplasie wird das proliferative Geschehen in der Lunge bei den verschiedenen Behandlungen erfasst. In der letzten Spalte der Tabelle sind nur die Tiere ausgewertet worden, die mindestens 12 Monate im Versuch waren; hier sind also nur die Tiere berücksichtigt, die nach 12, 16 und 19 Monaten aus dem Versuch genommen worden sind. Die hyperplastischen Reaktionen sind bei diesen Tieren nach Asbestbehandlung geringer als nach Behandlung mit BaP wie auch nach der Kombinations-

Erkenntnisse zur Aussagefähigkeit von Tierversuchen und In-vitro-Versuchen zu Kombinationswirkungen von PAK und Asbest

Prof. Dr. Uwe Heinrich

Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

Abbildung 7:

Hyperplasien und Tumore in der Lunge des Syrischen Goldhamsters nach i.tr. Instillation von UICC-Chrysotil und/oder BaP (Kimizuka *et al.*, 1987)

	Anzahl der Tiere*	Tiere mit Hyperplasien	Tiere mit Lungentumor	Hyperplasie/ n unters.Tieren**
Asbest	25	13***	0	17/15 = 1,13
Asbest + BaP	19	17	5	53/17 = 3,12
BaP	20	19	0	68/15 = 4,53
BaP, danach Asbest	26	26	2	58/17 = 3,41

* Summe der 2 bis 7 Tiere, die jeweils 6, 10, 12, 16, 19 Monaten nach Applikationsende untersucht wurden;
 ** Inzidenz der Hyperplasien bei mindest 12 Monate Lebenszeit;
 *** signifikant zu allen Gruppen


Fraunhofer Institut
 Toxikologie und
 Experimentelle Medizin

behandlung. Tumoren wurden nur bei der Kombinationsbehandlung beobachtet; also keine Tumore durch Asbest als auch keine durch BaP in den hier verwendeten Dosierungen. Nur durch die Wirkung von Asbest und BaP zusammen kommt es zur Ausbildung von Lungentumoren.

Dieser Versuch ist allerdings nicht als ein Kanzerogenitätsversuch zu werten, da die Tiere zu unterschiedlichen Zeiten aus dem Versuch genommen wurden. Dieses Versuchsergebnis

kann nur eine Tendenz aufzeigen und eine begründete Hypothese für das Vorliegen einer synkanzerogenen Wirkung von Asbest und BaP liefern.

Dieselben Autoren haben aber auch einen Kanzerogenitätsversuch mit intratrachealer Applikation von Asbest und BaP beim syrischen Goldhamster veröffentlicht. Der Versuch wurde zwar nur mit sehr kleinen Tierzahlen pro Versuchsgruppe durchgeführt, die Versuchszeiten waren aber in der einen

Abbildung 8:
Lungentumore beim syrischen Goldhamster nach i.tr. Instillation von BaP, Chrysotil oder Amosit
und in Kombination von BaP und Asbest (Kimizuka *et al.*, 1993)

6 Tiere/ Behandl./ Zeitpunkt	BaP 6 x 0,4 mg	Chrysotil 6 x 0,2 mg	Amosit 6 x 0,2 mg	BaP + Chrysotil	BaP + Amosit
18 Monate	0/6	0/5	0/6	6/6	5/6
24 Monate	0/6	0/6	0/6	6/6	6/6
18 + 24 Monate	0/12	0/11	0/12	12/12	11/12


 Fraunhofer Institut
 Toxikologie und
 Experimentelle Medizin

Gruppe 18 Monate und in der anderen Gruppe 24 Monate. Die Tiere wurden entweder nur mit BaP, Chrysotil oder Amosit behandelt oder in Kombination mit Asbest.

Angegeben sind die Tiere mit Lungentumoren und die Gesamtzahl der pro Versuchsgruppe untersuchten Tiere. Weder nach 18 Monaten noch nach 24 Monaten konnte mit den eingesetzten Dosierungen an BaP, Chrysotil oder Amosit Lungentumoren induziert werden.

Nach der Kombinationsbehandlung von BaP mit Chrysotil oder mit Amosit entwickelte dagegen nahezu jedes behandelte Tier einen Lungentumor; und dies nicht erst nach 24 Monaten, sondern auch schon nach 18 Monaten Versuchszeit. Hier ergibt sich aus minus mal minus ein plus. Dieser Versuch zeigt, dass in diesem Tiermodell mit den gewählten Dosierungen die kanzerogene Wirkung von zwei bekannten Humankanzergenen, nämlich Asbest und BaP, nicht nachgewiesen werden kann. Wirken BaP

Erkenntnisse zur Aussagefähigkeit von Tierversuchen und In-vitro-Versuchen zu Kombinationswirkungen von PAK und Asbest

Prof. Dr. Uwe Heinrich

Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

Abbildung 9:

Lungentumoren bei Ratten nach Behandlung mit Abgas und/oder Asbest (1) (Heinrich et al., 1986)

<u>Expositionsatmosphäre:</u>	
1.- 8. Monat	Kohleofenabgas mit Teerpech aufgetropft auf Kohleglut: BaP 0,3 µg/m ³ , Aerosol 1,1 mg/m ³
9.- 22. Monat	Kohleofenabgas (Kohleglut) + Teerpech-Abgas (750 °C): BaP 90 µg/m ³ , Aerosol 6 mg/m ³ , MMAD 0,8 µm 90 % der Aerosolmasse = lösliches Kondensat CO 100 ppm, SO ₂ 3,5 ppm, NO ₂ 0,05 ppm
23.- 30. Monat	ohne Abgas (Reinluft)


Fraunhofer Institut Toxikologie und Experimentelle Medizin

und Asbest aber zusammen auf das Lungengewebe, so zeigt sich eine 100%ige kanzerogene Wirkung. Wenn bei den Einzelsubstanzen noch keine Wirkung zu erkennen ist, darf also nicht davon ausgegangen werden, dass bei der Kombinationsexposition auch keine Effekt auftreten werden. Genau das Gegenteil ist hier demonstriert worden. Es ist nicht nur eine synergistische, sondern sogar eine potenzierende kanzerogene Wirkung durch die Kombinationsbehandlung erhalten worden.

Lassen Sie mich jetzt auf den Versuch eingehen, in dem bei Ratten die intratracheale Asbestapplikation mit der inhalativen Expo-

sition gegenüber einem PAK-Gemisch kombiniert wurde wie es z.B. in Kokereien auftritt.

Wichtig zu bemerken ist, dass die PAK-Gemische, wie sie für diesen Versuch generiert wurden und wie sie auch bei jeder unvollständigen Verbrennung z.B. von Öl, Kohle oder Holz auftreten, Gemische sind, die sich aus einer Vielzahl von unterschiedlich stark kanzerogenen und auch aus nicht kanzerogenen PAK zusammensetzten. Auch nicht kanzerogene PAK werden metabolisiert und können die Entstehung der gentoxischen Stoffwechselprodukte aus den kanzerogenen PAK beeinflussen. Abhängig von der Pyrolysetemperatur und dem verwendeten Pyro-

Abbildung 10:
Lungentumoren bei Ratten nach Behandlung mit Asbest und/oder Abgas (2)

PAH in der Inhalationskammer:	Fluoranthen	285 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
	Pyren	203 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
	Benz[a]anthracen	113 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
	Chrysen	110 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
	Benzofluoranthene	163 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
	Benzo[e]pyren	67 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
	Benzo[a]pyren	90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
	Indeno(1,2,3-cd)pyren	55 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
	Benzo(ghi)perylen	61 $\mu\text{g}/\text{m}^3$



 Fraunhofer Institut
 Toxikologie und
 Experimentelle Medizin

Abbildung 11:
Lungentumoren bei Ratten nach Behandlung mit Asbest und/oder Abgas (3)

<u>Behandlung mit Asbeststaub</u>			
Asbest: Krokydolith (UICC)			
Faserlänge (μm):	10 % < 0,3	50 % < 0,8	90 % < 2,4
Faserdurchmesser (μm):	10 % < 0,06	50 % < 0,15	90 % < 0,37
<i>intratracheale Instillation:</i>	0,5 mg Krokydolith/Woche über 20 Wochen		
	Gesamtdosis 10 mg		



 Fraunhofer Institut
 Toxikologie und
 Experimentelle Medizin

Erkenntnisse zur Aussagefähigkeit von Tierversuchen und In-vitro-Versuchen zu Kombinationswirkungen von PAK und Asbest

Prof. Dr. Uwe Heinrich

Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

Abbildung 12:
Lungentumoren bei Ratten nach Behandlung mit Asbest und/oder Abgas (4)

Versuchsdesign:	Reinluft	PAH-reiches Abgas
	20 x 0,3 ml 0,9 %-NaCl n = 115	20 x 0,3 ml 0,9 %-NaCl n = 116
	20 x 0,5 mg Krokydolith n = 70	20 x 0,5 mg Krokydolith n = 70

n = weibliche Wistar-Ratten



 Fraunhofer Institut
 Toxikologie und
 Experimentelle Medizin

lysematerial haben die entstehenden Abgase ein unterschiedliches PAK-Profil. Die kanzerogene Wirkungsstärke dieser unterschiedlichen PAK-Profile ist nicht systematisch untersucht worden, aber basierend auf den Kenntnissen über die Wirkungsstärken der einzelnen PAK kann man schließen, dass sich die Wirkungsstärke eines PAK-Gemisches in Abhängigkeit des PAK-Profils verändert.

Für das hier beschriebene Experiment ist ein Abgas generiert worden, das bezüglich seines PAK-Profils einem Kokereiabgas sehr ähnlich ist. Das PAK-haltige Abgas

stammte aus einem Kohleofen, dem auf die glühende Kohle Teerpech aufgetropft wurde; der BaP-Gehalt des Abgases in den Inhalationskammern lag bei $0,3 \mu\text{g BaP}/\text{m}^3$. Später im Experiment wurde das Generationsverfahren geändert und ein Teerpech-Abgas in einer Pyrolysevorrichtung generiert und mit dem Kohleofenabgas gemischt, um eine höhere PAK-Konzentration zu erreichen. Der BaP-Gehalt dieses Abgases betrug $90 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Die Konzentration von acht weiteren gemessenen PAK sehen Sie in der Abbildung auf Seite 153.

Abbildung 13:
Lungentumoren bei Ratten nach Behandlung mit Asbest und/oder Abgas (5)

Behandlung	Tumorrates
Reinluft	0 %
Krokydolith	11,9 %
PAH-reiches Abgas	18,1 %
Krokydolith + PAH-reiches Abgas	57,4 %*

*p < 0,001 für Überadditivität



 Fraunhofer Institut
 Toxikologie und
 Experimentelle Medizin

Asbest wurde den Ratten als UICC-Krokydolith in einer Dosis von 0,5 mg pro Woche über 20 Wochen intratracheal verabreicht. Die nicht mit Asbest behandelten Reinluft- und Abgasgruppen erhielten einmal pro Woche über 20 Wochen eine intratracheale Instillation von 0,3 Milliliter physiologische Kochsalzlösung.

Die Lungentumorrates, die in diesem Versuch festgestellt worden war, lag bei 11,9 % bei den mit Krokydolith behandelten Tieren, bei

18,1 % bei den nur mit dem PAK-haltigen Abgas exponierten Tieren und bei 57,4 % bei den Tieren, die sowohl Krokydolith als auch das Abgas erhalten hatten. Bei der Kombinationsbehandlung ist damit eine signifikante überadditive Wirkung festgestellt worden. In diesem Versuchsansatz ergibt also eins plus eins mehr als zwei. Ich glaube dieser Versuchsansatz und dieses Ergebnis ist ganz exemplarisch für das Szenario, das wir hier für den exponierten Arbeitnehmer diskutieren. Bei zwei auf die Lunge einwirkenden

Erkenntnisse zur Aussagefähigkeit von Tierversuchen und In-vitro-Versuchen zu Kombinationswirkungen von PAK und Asbest

Prof. Dr. Uwe Heinrich

Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

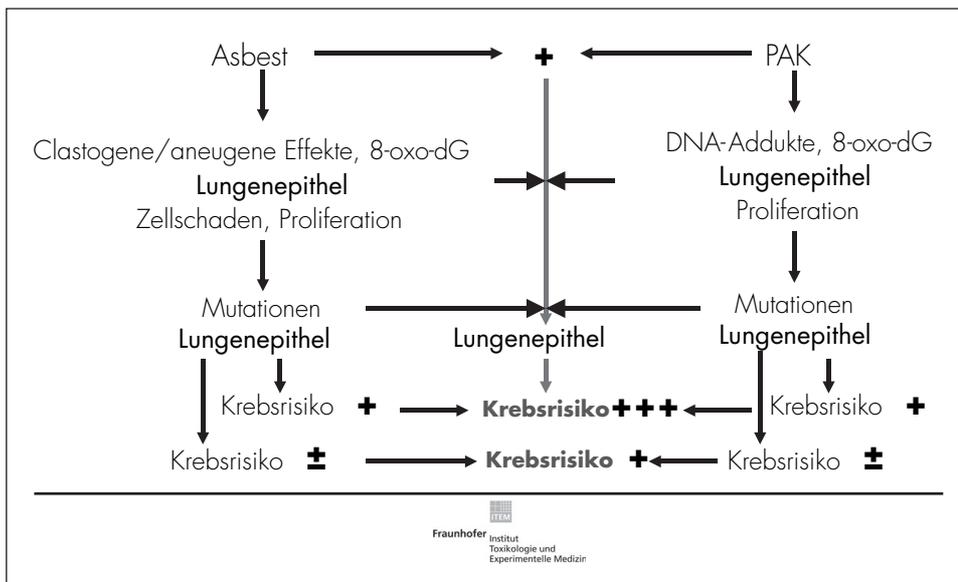
Kanzerogenen – PAK-Gemisch und Asbestfasern – muss mindestens von einer additiven Wirkung ausgegangen werden. Zur beobachteten überadditiven Wirkung können verschiedene Faktoren beitragen wie z.B. auch die sekundären Genotoxizitäten, reaktive Sauerstoffspezies und entzündliche proliferative Prozesse wie sie besonders auch bei der Faserexposition vorliegen.

Ich habe versucht, die hier vorgestellten Ergebnisse in einem Wirkungsschema für

das Lungenkrebsrisiko nach Exposition gegenüber PAK und Asbest zusammenzufassen.

Sowohl bei Asbest als auch bei den kanzerogenen PAK liegt eine direkte (primäre) genotoxische Wirkung auf die Lungenepithelzellen vor. Beide Kanzerogene können aber zusätzlich auch noch eine so genannte sekundäre Genotoxizität ausüben, entweder durch entzündliche proliferative Wirkung des Agens, dies trifft besonders für den Faserstaub zu,

Abbildung 14:
PAK + Asbest: Wirkungsschema für das Krebsrisiko



oder durch die Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies und einer oxidativen Schädigung der DNS. Diese Summe der gentoxischen Effekte können sowohl beim Asbest als auch bei den PAKs zu erhöhten Mutationsfrequenzen in den Lungenepithelzellen und zu einem erhöhten Lungentumorrisiko führen. In Abhängigkeit von der Dosis und der Anzahl der eingesetzten Tiere sowie der Versuchszeit bzw. der Latenzzeit ist das Krebsrisiko noch nicht (+/-) oder schon (+) nachweisbar. Wirken nun beide Kanzerogene zusammen auf die Zielzellen der Tumorentstehung, dann kann ein noch nicht erkennbares Krebsrisiko der Einzelsubstanzen durch die Kombinationswirkung deutlich ersichtlich werden; minus mal minus ergibt plus. Für den Fall der schon für die Einzelsubstanzen vorliegenden

positiven Kanzerogenitätsbefunde resultiert aus der Kombinationswirkung ein additives oder sogar überadditives Krebsrisiko; eins plus eins ergibt zwei und noch etwas mehr.

Lassen Sie mich abschließend noch etwas zu den Faktoren sagen, die die kanzerogene Wirkung von PAK und Asbest und damit auch die Kombinationswirkung modifizieren können. Beispiele solche Faktoren sind hier aufgelistet.

Die Stärke der gentoxischen Wirkung von Asbestfasern hängt neben der Längen- und Durchmesser- und Verteilung des eingeatmeten Faserstaubes auch von der Biopersistenz der Fasern in der Lunge ab; welche Beeinträchtigung des Lungenreinigungsmechanismus

Abbildung 15:
Modifizierende Faktoren der Synkanzerogenität von PAK+Asbest

- Oberflächenchemie und Asbestfaserdimension
- Biopersistenz der Asbestfaser
- Asbestfaser als Karrier für PAK
- Zell-, organ- und speziesspezifische PAK-Metabolisierung
- PAH-Gemische mit unterschiedlichen PAH-Profilen
- PAH-Anlagerung an verschiedene Stäube

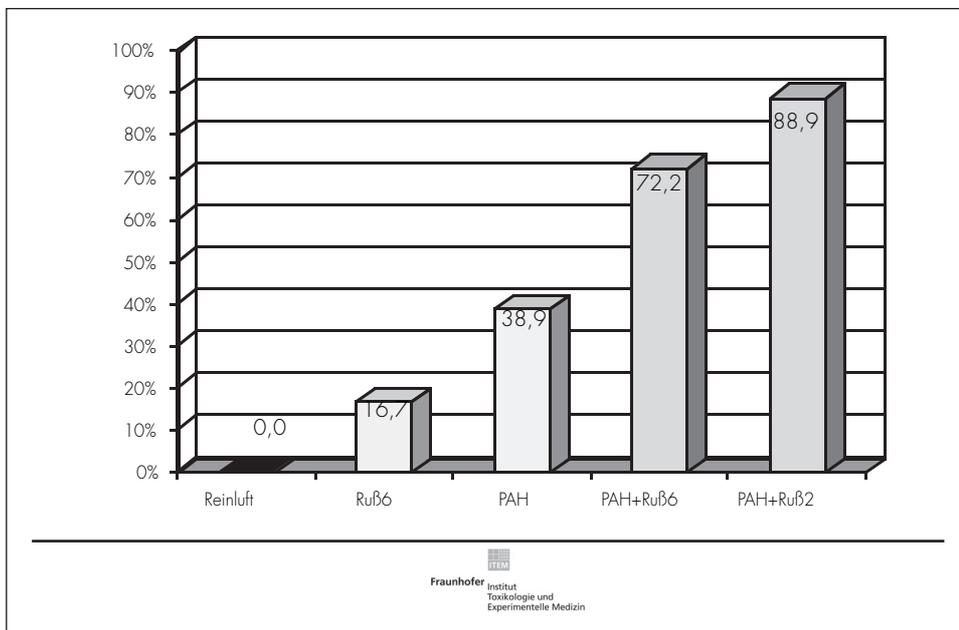
Erkenntnisse zur Aussagefähigkeit von Tierversuchen und In-vitro-Versuchen zu Kombinationswirkungen von PAK und Asbest

Prof. Dr. Uwe Heinrich

Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

Abbildung 16:

Lungentumorrate bei Ratten nach Inhalation von Ruß und PAK-Aerosol (Heinrich et al., 91/94)



z.B. durch Reizgasexposition liegt vor und begründet eine längere Verweilzeit der Fasern im Respirationstrakt. Auch die Oberflächenchemie der Fasern ist von Bedeutung, d.h. z.B., welche Metalle befinden sich auf der Faseroberfläche, die die Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies promovieren, und welche potenziell kanzerogenen Stoffe haben sich an die Faseroberfläche angelagert wie z.B. PAK und „nutzen“ die Fasern als Karrier und als Depot.

Die kanzerogene Wirkung der PAK hängt sehr von der Metabolisierung der PAK ab. Die Metabolisierungsleistung kann individuell aus genetischen Gründen schon sehr unterschiedlich sein und auch das Ausmaß der Vorschädigung der Lunge modifiziert die Stoffwechselleistung. Abhängig von der Quelle der PAK können die Gemische sehr unterschiedliche PAK-Profile enthalten und eine unterschiedlich starke kanzerogene Potenz aufweisen. Die Exposition gegenüber

PAK erfolgt immer in Form eines Gemisches von vielen verschiedenen PAK, und diese PAK werden sich immer an Staubpartikel anlagern und auch in dieser Form eingeatmet und im Respirationstrakt abgelagert werden.

In tierexperimentellen Inhalationsstudien mit einem PAK-Gemisch aus der Pyrolyse von Teerpech, wobei die PAK einmal als Kondensationsaerosol ohne Rußpartikeln und in zwei andern Versuchsansätzen an 2 oder 6 mg/m³ Carbon-black-Partikel angelagert von Ratten in einem Kanzerogenitätsexperiment eingeatmet wurden, zeigte sich eine deutliche Verstärkung der PAK durch die Anlagerung an schwerlösliche Staubpartikeln. Die PAK-Konzentration und das PAK-Profil war in den verschiedenen Versuchsgruppen nicht unterschiedlich. Hier muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Rattenlunge sehr empfindlich auf die zytotoxische Wirkung von schwerlöslichen Partikeln reagiert und die durch das Partikel ausgelöste chronische, entzündlich proliferative Lungenschädigung zu einer signifikanten Tumorrage führt.

All das sind Beispiele für modifizierende Faktoren der Wirkung und der Kombinationswirkung von PAK und Asbest, die aber nichts an der schon seit langer Zeit vorliegenden Erkenntnis ändert, das bei der Einwirkung von PAK und Asbest auf die Lunge eine synkanzerogene Wirkung zu erwarten ist. Es lassen sich keine wissenschaftlichen Gründe anführen, warum diese synkanzerogene Wirkung von PAK und Asbest, wie sie in In-vitro- und In-vivo-Experimenten überzeugend dargestellt worden ist, sich nicht auch bei dem exponierten Menschen manifestieren sollte. Eins plus eins ergibt hier also mindestens zwei und die Stärke des überadditiven Effektes kann noch durch die hier erwähnten Faktoren modifiziert werden.

In der Abbildung 17 (siehe Seite 160) habe ich die wesentlichen Aspekte meiner Ausführung nochmals kurz aufgelistet. Der wichtigste Satz steht am Ende: Es muss davon ausgegangen werden, das PAK und Asbest in der Lunge des Menschen eine synkanzerogene Wirkung ausüben.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Erkenntnisse zur Aussagefähigkeit von Tierversuchen und In-vitro-Versuchen zu Kombinationswirkungen von PAK und Asbest

Prof. Dr. Uwe Heinrich

Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

Abbildung 17:
Zusammenfassung und Schlussfolgerung

- Sowohl für PAK als auch für Asbest sind u.a. die Lungenepithelzellen die Targetzellen ihrer genotoxischen Wirkung
- Sowohl Asbest als auch PAK können in Lungenzellen reaktive Sauerstoffspezies und daraus resultierende oxidative DNS-Schäden generieren
- PAK und Asbest zeigen mutagene Wirkungen
- Die synergistische Wirkung von BaP und Asbest konnte im Transformationstest an Säugetierzellen in vitro nachgewiesen werden
- BaP und Asbest zeigen eine synkanzerogene Wirkung in der Lunge von Hamster und Ratte
- Fazit: Es muss davon ausgegangen werden, dass PAK und Asbest in der Lunge des Menschen eine synkanzerogene Wirkung ausüben

Podiumsdiskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

Prof. Schlüter: Meine Damen und Herren, ich möchte gerne die Podiumsdiskussion eröffnen. Ich darf vielleicht noch einen Takt zu mir selbst sagen: Ich habe mich bisher in der Diskussion etwas zurückgehalten, ganz bewusst, einfach um erst mal aufzunehmen, was sich an Meinungen alles bildet. Ich komme aus der experimentellen Toxikologie, und zwar aus der industriellen Toxikologie. Ich war bis zur Pensionierung Leiter der Toxikologie bei der Bayer AG, und insofern ehrt es mich ganz besonders, hier heute noch mal die Abschlussmoderation leiten zu können. Ich muss gestehen, dass ich nach der gestrigen Sitzung etwas verwirrt war bezüglich der unterschiedlichen Definitionen und der Diskussionen und Interpretationen, die sich daran entzündet haben. Ich glaube, dass wir eigentlich heute sehr klar von einer Reihe von Rednern, ich nenne hier nur Herrn Greim stellvertretend, klare Signale bekommen haben, was wir unter Synkanzerogenese verstehen.

Wir haben gestern schon festgehalten: Die Synkanzerogenese ist das Ereignis der Einwirkung von zwei Substanzen an der DNA mit entsprechenden Folgereaktionen und entspricht damit dem Prinzip $1 + 1 = 2$. Nun ist dieses 1 und 1 von zwei verschiedenen Substanzen natürlich auch so anzulegen, dass man sagen könnte: Ich habe die Substanz X, lasse sie aber in der Dosis A und in der Dosis $2 \cdot A$ einwirken. Das ist im Prinzip dieselbe Aussage, die sie hier auch

versuchen zu postulieren. Und dabei muss ich sagen, ist ein Aspekt ganz wichtig, den wir uns nochmals vor Augen halten müssen, und das ist die Effektseite. Es geht nicht nur darum, dass wir wissen, es ist die Synkanzerogenese als DNA-Hit-Ereignis, sondern es ist das Endergebnis und das ist der Krebs. Ich habe sicherlich in der Industrie mehr als 20 Kanzerogenese-Studien betreut, gesehen und interpretiert. Da wissen wir durchaus, dass, wenn Sie die Substanz A in der doppelten Dosis dosieren, Sie durchaus ein Ereignis haben können, das etwas unter 2 ist. Es ist aber in jedem Fall mehr als $1 \cdot A$. Es gibt den zweiten Fall, dass Sie wirklich sagen, die Dosisverdoppelung führt auch zur Verdoppelung des Resultates Tumor. Das, was wir heute diskutieren, – Asbest und PAK – steht ja zunächst schon mal unter dem definitiven Aspekt der Synkanzerogenese. Mich interessiert nicht, dass es auch andere Aspekte gibt, Antikanzerogenesen und sonst was, sondern wir haben im Grundsatz definiert, dass es ein synkanzerogener Effekt ist. Das heißt, wir haben in jedem Falle etwas, was in Richtung Addition läuft. Wir haben noch mal eine Verstärkung gesehen. Wir haben bei PAK und Asbest eine besondere Situation dadurch, dass in vielen Fällen durch die experimentellen Daten – aber letztlich spricht auch die Epidemiologie nicht dagegen – ein Ergebnis vorliegt, was diesen Additiven oder reinen Additiven eigentlich noch nicht genügt. Sondern wir sehen etwas,

Podiumsdiskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

was darüber hinausgeht, nämlich überadditive Effekte, und das ist etwas, was sicherlich diese Kombination besonders auszeichnet. Ich glaube, dass dieser Aspekt des „etwas Überadditiven“ in jedem Fall schon mal dazu führt, dass wir im Grunde sagen können: Bei PAK und Asbest müssen wir im Augenblick diskutieren, was über 1 + 1 hinausgeht. Bevor ich das abschließe, vielleicht noch mal die Frage an die Runde, das gilt insbesondere noch mal an Herrn Heinrich, Herrn Greim, aber auch für Herrn Morfeld: Gibt es Aspekte, die sagen, Asbest und PAK führen zumindestens zu additiven Effekten und in aller Regel sogar zu mehr? Denn damit hätten wir schon mal eine wesentliche Basis für die Gesamtdiskussion und eben auch für mögliche Grenzwerte, die uns noch beschäftigen werden. Herr Heinrich bitte!

Prof. Heinrich: Basierend auf den experimentellen Ergebnissen, die vorliegen und die ich Ihnen in meinem Vortrag gezeigt habe, ist an sich nur die Schlussfolgerung möglich, dass 1 + 1 mindestens 2 ergibt. Was sich auf die „mindestens 2“ modifizierend auswirken kann, sind eben die epigenetischen Faktoren und die Faktoren aus der so genannten sekundären Gentoxizität wie beeinträchtigte Lungenreinigung, entzündliche Veränderungen und reaktive Sauerstoffspezies. Auch kommen die PAK nicht einzeln vor, sondern immer als Gemische in Abgasen aus Hochtemperatur-Pyrolyseprozessen. Diese Abgase

enthalten vielfältige aerosol- und gasförmige Komponenten mit toxischem Potenzial, die den Lungenreinigungsmechanismus und den Metabolismus in den Lungenzellen beeinflussen können und zytotoxische und proliferative Effekte hervorrufen können. Diese Wirkungen können dann die gentoxischen Effekte verstärken. Mir sind jetzt keine Experimente bekannt, um da in Richtung von Herrn Rüdigers Vortrag zu sprechen, in denen gezeigt wurde, dass solche Kombinationswirkungen von Abgasen die gentoxischen Wirkungen vermindern. Andere Kombinationen von kanzerogener und toxischer Wirkung mögen das zeigen, aber bei der Kombination PAK und Asbest sind solche Effekte nicht bekannt.

Prof. Greim: Ich kann und brauche dem nichts hinzuzufügen. Wir haben Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus, die in jedem Falle zugrunde liegende Gentoxizität, ob sie nun sekundär oder primär sein mag, das sei dahingestellt und spielt auch nachher für den eigentlichen gentoxischen Effekt keine Rolle. Bei abgestimmter Exposition ist das gar keine Frage, dass das alles so zu interpretieren ist. Und wie gesagt, es ist keine neue Erkenntnis, sondern die haben wir nun schon seit vielen, vielen Jahren. Entscheidend ist nur bei der weitergehenden Beurteilung jeweils die Betrachtung der Expositionsszenarien. Und das ist das, was ich eben meine, dass man im Einzelfalle dann sehr genau hin-

gucken muss, wie die Expositionsszenarien ausgesehen haben, die dann im Einzelfall des Patienten oder des Betroffenen zu diesen Effekten geführt haben. Das ist ein ganz wichtiger Aspekt. Da haben wir nun leider gehört, dass es in vielen Fällen außerordentlich schwierig ist, das hinzukriegen, und dann eben nur Schätzungen möglich sind.

PD Dr. Morfeld: Wenn man die ausgewiesenen Schwächen auch in den epidemiologischen Studien im Moment einmal beiseite lässt, war ja Ihre Frage, ob sich unter allen Kombinationswirkungen so etwas wie Überadditivität einstellt. Hier haben wir natürlich gemeinsam mit den Tierexperimenten das große Problem, die eigentliche Responsfläche, die uns interessiert, zu bestimmen. Also auf beiden Achsen unterschiedliche Expositionen oder Dosen von Asbest und PAK zu beobachten und dann zu sehen, was unter dieser gemeinsamen Belastung passiert. Wir haben aber lediglich eine einfache qualitative Information in der epidemiologischen Studie, die ich vorgeführt habe, etwas Besseres gibt es auch nirgendwo – soviel ich weiß, ich habe nichts anderes gesehen. Und die Tierexperimente, die uns vorgestellt wurden, waren ja auch nur an einzelnen Punkten festgemacht, mit einer gewissen Belastung nur, die im Experiment lief. Ob nun die Effekte, die beobachtet wurden, anders aussehen, wenn man andere Expositionen in den Tierexperimenten ansetzt, weiß ich

nicht. Das heißt also: Den großen Schwachpunkt finde ich jenseits dessen, was als spezifische Kritik an den Studien aus der Epidemiologie anzumerken ist. Zur Toxikologie weiß ich nicht, ob da die Studien in sich noch Schwächen haben, die man zusätzlich noch diskutieren kann, da wir diese Responsfläche in ihrer Gesamtheit nicht kennen. Das heißt: Wir wissen nicht, ob diese Überadditivität, die sich jetzt unter diesen Bedingungen in diesen Experimenten und vor dem Hintergrund dieser einen epidemiologischen Studie andeutet, ob das bestehen bleibt unter allen quantitativen Kombinationsbedingungen.

Prof. Schlüter: Vielen Dank, vielleicht doch noch die Frage auch an Herrn Rüdiger. Wenn ich eines Ihrer Slides richtig interpretiert habe, gab es auch für Sie beim Aspekt Asbest und Rauchen eigentlich keine Frage, dass das ein synkanzerogener Effekt ist; aber vielleicht sollten Sie uns das noch mal bestätigen, gerade unter dem Gesichtspunkt der kritischen anderen Aspekte, die Sie genannt haben.

Prof. Rüdiger: Ja, das würde ich auch bestätigen. Ich meine, dass es jetzt auch nicht der Sinn dieser Podiumsdiskussion sein kann, noch mal eine breite Grundsatzdiskussion zu führen, sondern man muss jetzt pragmatisch vorgehen. Das heißt für mich: Wir beschränken uns auf Asbest und PAK. Dabei ist die

Podiumsdiskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

Situation so: Die Tierversuche sind klar, die In-vitro-Versuche sind zwar nicht dargestellt, aber wir wissen, dass es dort auch klare Ergebnisse gibt. Die Epidemiologie ist dünn, spricht aber nicht dagegen. Jetzt ist nur die Frage, wie man praktisch vorgeht. Ich mache jetzt einfach mal einen Vorschlag: Wir haben Dosisgrenzwerte, wenn die gültig bleiben, dann würde die jeweilige konkrete Exposition in Prozent des Dosisgrenzwertes ausgedrückt sein. Also praktisches Beispiel: 70 Benzo[a]pyren-Jahre – 70 %, plus 15 Faserjahre sind 60 % des Dosisgrenzwertes – macht 130 %. Das wären über 100 % und damit entschädigungsfähig. Wenn wir mit so einer praktikablen handhabbaren Schlussfolgerung hier enden könnten, wäre das, glaube ich, für alle Beteiligten hilfreich.

Prof. Schlüter: Das ist natürlich das, was wir als Ziel schon irgendwo vor Augen haben oder was ich zumindest vor Augen habe. Denn das ist die Frage, wie wir uns neben der Regulation natürlich auch im Rahmen von Entwicklungskandidaten bei Pharmazeutika auch jeden Tag stellen müssen und wo wir auch Entscheidungen treffen müssen. Ich würde noch mal gerne einen Schritt zurück gehen, aber dann auch direkt zum nächsten Aspekt kommen. Herr Kranig hatte heute morgen die Frage aufgeworfen: Gentoxizität und Additivität oder Überadditivität – das ist alles gut und schön und eigentlich auch ganz gut

belegt; die Frage ist nur: Wie gut ist eigentlich die Übertragbarkeit vom Tierexperiment auf den Menschen in der spezifischen Situation? Wenn ich Herrn Morfeld jetzt richtig verstanden habe, haben wir zumindest im Augenblick die Situation, dass wir sagen, die Epidemiologie – sei es auch nur aus dieser einen einzigen Studie von *Pastorino* –, die sich gezielt mit PAK und Asbest am Arbeitsplatz beschäftigt, widerspricht dieser Aussage, dass die Übertragbarkeit vom Tierexperiment auf den Menschen gewährleistet ist, nicht. Dann ist eigentlich als nächster Punkt, bevor ich auf die Problematik der Grenzdosis komme, noch mal die Frage zu stellen – eigentlich auch an die Experimentatoren und an die Epidemiologen –, wenn wir im Augenblick mal den Aspekt PAK und Asbest und Arbeitsplatz außen vorlassen: Wie viele valide Studien gibt es denn eigentlich, wenn man das numerisch fassen kann, die bei PAK-Belastung insgesamt, also auch Rauchen und Asbest, zeigen, dass man eine überadditive Wirkung hat? Wir sollten vom Grundsatz her schon mal sagen können, welche Daten wir denn haben, die uns zeigen, dass wir hier einen zumindest additiven Effekt und damit ein additives Risiko haben. Das bezieht sich nicht nur auf die Exposition am Arbeitsplatz, wo es nur diese eine epidemiologische Studie gibt, sondern auf alle Studien zusammen, in denen Asbest- und PAK-Belastung eine Rolle gespielt haben. Wer möchte antworten? Wir können

auch gerne direkt das Plenum miteinbeziehen. Herr *Woitowitz*.

Prof. *Woitowitz*: Danke, Herr Vorsitzender. Wir haben in der ASU – zu Herrn Valentins 80. Geburtstag im Jahre 1999 – zu dieser Frage eine Tabelle über vorliegende Studien veröffentlicht. Unterteilt nach Kohortenstudien und Fallkontrollstudien waren es bei multiplikativer Synergismus-Betrachtung

- acht Kohortenstudien und sechs Fallkontrollstudien,
- submultiplaktiv, aber überadditiv synergistisch, zwei Kohortenstudien und eine Fallkontrollstudie, die von Herrn Morfeld schon genannte *Pastorino*-Studie, und
- additiv eine Studie von Herrn *Liddell*.

Das macht summa summarum 18 Studien.

Prof. *Schlüter*: Das ist eine erkleckliche Anzahl, die eigentlich den synkanzerogenen überadditiven Effekt betrifft – bezogen jetzt wieder auf Tumore. Das wir das nicht aus dem Auge verlieren! Interessant ist der Endpunkt, und der Endpunkt ist der Tumor. Bei aller Liebe auch für die Grundlagenwissenschaft! Was sich dazwischen abspielt: Letztlich zählt das, was an Endresultat da ist, das ist der Tumor.

Dr. *Pesch*: Die schwedische Studie wollte ich erwähnen, die ganz konkret zur beruflichen Belastung Stellung genommen hat und den Interaktionsterm geschätzt hat. Sie kommt zu einem additiven bis leicht überadditiven Effekt. Wie gesagt, es ist die zweite Studie, ich würde deshalb nicht gerne stehen haben, es gab nur eine Studie von *Pastorino*, es gibt so gesehen zumindest zwei.

Prof. *Greim*: Vielleicht noch zu dem Punkt der Additivität oder Überadditivität oder allen anderen Interpretationen: Es geben natürlich formal diese Studien numerisch irgendwelche Effekte her, die mehr als das Doppelte oder auch etwas weniger als doppelt sind. Ich würde diese Zahl nicht allzu ernst nehmen. Es kommt auf die Vermehrung des Risikos an – das ist das Entscheidende. Es liegt im Bereich des Doppelten, ob das nun ein bisschen mehr oder darunter liegt, das ist ja aufgrund der Genauigkeit oder der Ungenauigkeiten der Studien auch im Hinblick auf die Expositionsparameter und -angaben nicht sehr schwerwiegend, was da, vor allem biologisch, an Unterschieden auftritt.

Prof. *Brüning*: Ich sehe hier einen sich abzeichnenden wissenschaftlichen Kompromiss. Die Frage an dieser Stelle ist jetzt: Wir haben qualitativ, was Asbest und PAK angeht, die Dinge klar: Auf der Basis der Genotoxizität zumindest Addition. Die grund-

Podiumsdiskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

sätzliche Frage ist dann natürlich: Wie gehen wir mit dem Thema um, dass wir im Prinzip, so wie es Herr Letzel dargestellt hat, zwei letztendlich im Grunde nicht wissenschaftlich klar valide, sondern in einem wissenschaftlichen Kompromiss festgelegte Dosisgrenzwerte haben, die letztendlich auch ein Abschneidekriterium nach oben oder auch nach unten sind? Ich denke, die quantitativen Aspekte, auf die mehrere Redner, wie die Herren Morfeld, Kranig und Greim hingewiesen haben, sind sozusagen der Punkt, wo wir doch noch etwas „Licht im Nebel“ finden müssen – wo eine Konvention her müsste.

Prof. Schlüter: Vielen Dank, Herr Brüning. Sie kommen mir schon mehrere Schritte voran oder voraus. Dass wir diesen „Nebel“ versuchen wollen zu lichten, ist sicherlich eine wichtige Facette. Wenn ich nochmal einen Schritt zurückgehen darf: Wenn ich Herrn Keller gestern richtig verstanden habe, ist ein Aspekt, der auch unter legalen Aspekten berücksichtigt werden kann und sollte, ob und inwieweit es neue mechanistische Erklärungen gibt, die das Ganze als mindestens additiven Effekt noch mal zusätzlich untermauern. Und ich meine schon, dass wir noch mal zwei, drei Statements haben sollten, die uns doch noch mal klarer sagen, dass das, was wir hier haben in Bezug auf die DNA-Interaktion, schon bis zum gewissen Grade Fixpunkte sind – bezogen auf das gentoxische Ereignis –, die wir uns alle noch mal

wirklich verinnerlichen sollten. Da wäre meine Frage, noch mal kurz etwas zu hören von Herrn Heinrich und natürlich auch vonseiten der Pathologie.

Prof. Heinrich: Ich möchte mal so antworten, selbst wenn wir keine tierexperimentellen Tumorbefunde hätten und nur Daten zum Mechanismus der Gentoxizität und zur Kinetik, d.h., dass die PAK und Fasern die Zielzellen der Tumorentstehung auch erreichen, würden wir von folgendem Kenntnisstand ausgehen: Wir wissen, dass PAK DNA-Addukte bilden und dass DNA-Addukte repariert werden. Wir wissen, dass die Reparaturen auch fehlerhaft erfolgen und dass dadurch Mutationen entstehen. Wir wissen auch, dass Asbest Chromosomenschäden und Mutationen verursacht. Wir wissen, dass diese Mutation auch in krebsrelevanten Genen, in Onkogenen und Suppressor-genen gefunden worden sind und wir wissen, dass je mehr DNA-Addukte und Chromosomenschäden gesetzt werden, die Mutationsfrequenz μ und die Wahrscheinlichkeit einer Tumorentstehung erhöht ist und das auch die Zeit der Tumorentstehung verkürzt wird. Auf das exponierte Versuchstier oder den exponierten Menschen bezogen muss daraus der Schluss gezogen werden, dass das Krebsrisiko durch zwei gentoxische Stoffe, die auf die gleiche Zielzelle einwirken, natürlich größer ist, als wenn der Organismus nur gegenüber einem der bei-

den Stoffe ausgesetzt ist. Das lässt sich mechanistisch gut belegen und gut nachvollziehen und man müsste auch schon zu der Schlussfolgerung einer synkanzerogenen Wirkung von PAK und Asbest kommen, wenn man den Nachweis im tierexperimentellen Kanzerogenitätstest und der Epidemiologie nicht vorliegen hätte. Ansonsten müsste man die ganze mechanistische Datenlage negieren oder postulieren, dass diese Erkenntnisse und Daten für die Lungenzellen des Menschen nicht zutreffen; und dafür gibt es keinerlei Hinweise

Prof. Müller: Wie ich Ihnen zeigen konnte, habe ich dort relativ schlechte Karten, wenn ich die kausale Verknüpfung herbeiführen müsste. Ich würde es gerne tun. Die einzige Möglichkeit ist – das ist aber sehr hypothetisch –, wenn man tatsächlich sehr saubere und klare Daten zu den Expositionen bekommt, um diese dann zu korrelieren, wobei ich noch mal darauf hinweisen möchte, dass die Korrelation am Endpunkt, am manifesten Tumor, sehr, sehr problematisch ist. Aber es gibt doch einen gewissen Hoffnungsschimmer, dass man heute diesen Zeitpunkt der Kanzerogenese wesentlich vorverlegen kann. Ich will uns die Hoffnung nicht nehmen, dass wir eines Tages doch noch besser die kausale Verknüpfung vornehmen können. Was heute morgen mal zwischendrin etwas angesprochen worden ist, ist, wenn ich Rauchen, Asbest und PAK habe, dann müsste ich

alleine epidemiologisch aus der überadditiven, multiplikativen Wirkung sehen, dass die Leute jünger sind, dass das eine ganz andere Kohorte ist usw. Aber dafür kann ich einen Beitrag im Moment nicht leisten.

Prof. Schlüter: Ich fasse das im Augenblick mal zusammen. Wir haben von der mechanistischen Seite und wir haben von der tierexperimentellen und auch epidemiologischen Seite durchaus Hinweise, dass in diesem spezifischen Synkanzerogenese-Ereignis Asbest plus PAK zumindestens additive, in aller Regel sogar zumindest, was das Experiment anbelangt, überadditive oder multiplikative Ergebnisse bringt. Wenn ich das richtig verstehe, ist das Problem eigentlich, dass wir bei beiden Stoffen nun an dem Problem der Grenzdosen festsitzen, sprich 25 Faserjahre und 100 BaP-Jahre bezogen auf das Benz[a]pyren. Das bekommt natürlich schon eine andere Dimension, selbst wenn es Konvention ist und ein Kompromiss ist, unter dem Gesichtspunkt, dass wir sagen müssen: Diese beiden Stoffe haben mindestens eine additive Wirkung. Und es bekommt sicherlich – und ich hoffe, dass wir das gleich noch herausarbeiten können – eben auch eine entsprechende Relevanz. Aber um diesen Aspekt der Konvention 25 Faserjahre und 100 BaP-Jahre würde ich gerne noch mal direkt an die Arbeitsmedizin zurückgeben, um uns an dem Punkt noch einmal sagen und beleuchten zu lassen: Wie sehen wir diese

Podiumsdiskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

Grenzdosen und ihre Problematik im Hinblick auf die Übersetzung und Umsetzung der Befunde, die wir, das habe ich eigentlich unisono vernommen, aus epidemiologischen und experimentellen Untersuchungen ableiten, dass nämlich mehr als nur die Addition der Effekte abläuft? Hierzu würde ich gerne Herrn Letzel, als Vertreter der Arbeitsmedizin, befragen.

Prof. Letzel: Vielen Dank, diese Frage kann ich sicherlich zunächst nicht so einfach beantworten. Ich darf aber noch einmal ein paar Punkte aufführen, die ich bereits in meinem Vortrag erwähnt habe. Alle diejenigen, die daran beteiligt waren, können das sicherlich bestätigen; die Festsetzung der 25 Faserjahre und der 100 BaP-Jahre war nicht ganz einfach, mit sehr viel Mühe wurden hier auf der einen Seite die wissenschaftlichen Erkenntnisse eingebracht und auf der anderen Seite ist man dann in der großen Gruppe zu einem Kompromiss bzw. einer Konvention gekommen. Da kann man nicht sagen, das ist falsch. Aber es ist nicht die wahre Wissenschaft – um es auf den Punkt zu bringen: Es war jeweils eine von der Wissenschaft mitgetragene Konvention. Wenn wir jetzt noch berücksichtigen, dass in einzelnen Studien, die entweder für die BaP-Jahre oder für die Faserjahre herangezogen worden sind, sicherlich bereits Koexpositionen bestanden haben, würde ich aus meiner Sicht sehr, sehr vorsichtig sein, eine Überadditivität zu disku-

tieren. Wenn wir die aufgeführten Punkte berücksichtigen, glaube ich aus meiner persönlichen Sicht, über die Additivität kann man nicht hinausgehen. Mehr kann eigentlich nicht sein. Zudem dürfen wir eines nicht vergessen; es ist vielleicht in der Diskussion ein bisschen zu kurz gekommen: Wir tun ja so, als ob wir bei der Einzelfallbeurteilung optimale Messwerte vorliegen haben und diese über ein ganzes Arbeitsleben dokumentieren. Auch das haben wir nicht, sondern wir haben ggf. punktuelle Messwerte, teilweise müssen wir über Analogieschlüsse für den Einzelfall Werte generieren. Also auch da müssen wir ein bisschen aufpassen, dass die Daten, die uns vorliegen oder die uns zur Verfügung stehen, bei der Einzelfallbetrachtung sicherlich auch nicht absolut die Wahrheit widerspiegeln. Um es auf den Punkt zu bringen, das ist ja mehrfach schon angesprochen worden: Es ist schlüssig, dass Asbest und PAK zusammen zu einem höheren Lungenkrebsrisiko führen als eine der Substanzen alleine. Wie stark es quantitativ zu fassen sein wird, werden wir sicher noch mal diskutieren müssen.

Prof. Schlüter: Vielen Dank. Herr Morfeld, könnten Sie noch mal einen Takt dazu sagen, weil mich das schon sehr berührt und vielleicht auch einen Aspekt in der Zielfähigkeit der Diskussion wiedergibt: Wenn wir es uns doch noch mal klarmachen, kommen wir zur Aussage: Es ist additiv oder es ist zumindest

additiv oder es ist eben mehr als zumindest additiv. Ich glaube schon, dass das wichtige Punkte für die weiterführende Diskussion sind.

PD Dr. Morfeld: Diese quantitativen Aussagen in der Epidemiologie stehen auf tönernen Füßen. Ich habe versucht, das hier mehrfach darzulegen. Mir ist daher Folgendes wichtig, nämlich, dass wir uns über den Additivitätsbegriff Rechenschaft ablegen. Wir haben sowohl in den vorgestellten tierexperimentellen Studien als auch in der Epidemiologie – es ist hier völlig einheitlich – die Variablen immer als Null und Eins definiert (Ja/Nein). Wir haben also nur binäre qualitative Stufen gehabt, entweder gar nicht exponiert (gegenüber beidem nicht) oder wir haben eine bestimmte Exposition (allein in einer bestimmten Weise) beschrieben. Wir haben nie die Situation gehabt, weder in den Tierexperimenten, die wir vorgestellt bekommen haben, noch in der Epidemiologie, dass sich so etwas, womit Herr Prof. Schlüter startete, beobachten lässt, nämlich die Wirkung verdoppelter Eingangsbelastungen. Das ist das Bild, das aus der Pharmakologie kommt, wo ich mehrfach versucht habe, die Argumentationslinie zu klären, wie man denn Synergie bewerten soll, also das Zusammenwirken zweier Substanzen. Das heißt, wir haben hier nicht einmal die Darlegung auf einer Skala mit Null /Eins/Zwei auf der einen Expositionsskala und Null/Eins/Zwei auf der anderen

Seite – um den Respons verfolgen zu können. Von daher ist das, was ich beschrieben habe, als Additivität im Sinne von Zuwachs durch die gemeinsame Kombination gegenüber jeder einzelnen Ja-Situation zu verstehen. Wir können aber daraus nicht ablesen, dass das dasselbe wäre, als würde ich sozusagen bei Asbest oder bei PAK eine verdoppelte Eins bewerten. Die gibt es nicht in der binären Logik. Ich habe nur Nein und Ja, es gibt kein zweimal Ja – in keiner dieser Studien. Das heißt, der Ansatz, den wir eben gehört haben, der sich zunächst mal scheinbar direkt logisch anschließt, dass ich das in eine quantitative Exposition umsetze und sage, ich halbiere dann irgendwo etwas oder ich gehe runter um einen gewissen Betrag – der geht mit diesem Additivitätsbegriff nicht zusammen. Diesen Zusatzschritt muss man schultern, wenn man das will, aber er folgt nicht aus den Studien. Die Additivität ist also hier auf das Binäre beschränkt. Wir haben nichts anderes – weder in den Tierexperimenten noch bei der Epidemiologie.

Prof. Schlüter: Das ist schon ein Punkt, den ich noch gerne ins Plenum zurückspielen möchte. Denn dort sitzen auch „Erfahrungswerte“, die wir vielleicht auch beleuchten sollten.

Dr. Pesch: Es gibt dies jetzt nicht für speziell diese berufliche Belastung. Aber für Rauchen und Asbest hat *Gustavson* das durchaus nach

Podiumsdiskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

Belastungskategorien gemacht, auch konservativ aufgeschlüsselt. Danach hat er auch festgestellt, dass das Zusammenwirken von Asbestfaserjahren und Rauchen bei seinen oberen Kategorien auch nicht multiplikativ ist. Bei multiplikativem Effekt müsste ein Odds-Ratio von etwa 400 rauskommen – und es kommt etwa 80 heraus. Also hat er schon mit seinen relativ vielen Daten in seiner Fallkontrollstudie versucht auszurechnen, hilfsweise jetzt fürs Rauchen. Der Effekt ist leicht überadditiv. Der Effekt ist nicht multiplikativ, im Sinn einer astronomischen Risiko-Erhöhung.

Prof. Greim: Ich fühle mich bei dieser Diskussion nicht sehr wohl, weil – wie vorhin schon gesagt – allein die Expositionsabschätzung, wenn es jetzt um epidemiologische Schätzungen geht, auf tönernen Füßen steht und ganz grobe Annahmen gemacht werden und – wie auch immer wieder gesagt wird – die rückwirkende Betrachtung von Expositions-szenarien vor 20, 30, 40 und mehr Jahren extrem problematisch ist. Da gibt es schöne Bilder und man kann auch nur noch abschätzen: Das war eine sehr hohe Exposition. Ob die Exposition nun drei- oder fünf-, zehn- oder nur zwei- oder eineinhalbmahl höher war, ist überhaupt nicht zu sagen, weil auch die Einzelstoffe sehr unterschiedlich gewesen sein können. Das ist extrem problematisch. Wir sollten aber dennoch die Sache nicht zerreden. Wir sollten davon ausgehen, dass wir eine Wirkungsverstärkung haben, wenn

mehrere Chemikalien zusammen wirken. Ob das nun überadditiv oder unteradditiv oder der Faktor zwei ist. Es ist dann eine Frage der Konvention, wie man damit umgeht. Wir können nicht irgendwie tun, als ob das präzise ist. Das ist das Entscheidende. Sondern es ist eine Konvention und eine grobe Abschätzung. Ob es nun mehr ist, über zwei oder unter zwei, das kann man so präzise nicht sagen. Und daran müssen wir uns auch bei der Interpretation der Situation halten.

Prof. Schlüter: Gehen wir bei den Wortmeldungen der Reihenfolge nach: Gemeldet hatten sich Herr Woitowitz, Herr Brüning, dann Herr Heinrich und Herr Sonnenschein.

Prof. Woitowitz: Ich kann Herrn Greim in dieser Aussage nur unterstützen. Wie läuft eine solche Studie – ich spreche jetzt von Asbestarbeitern – in der Praxis ab, vor allem eine Kohortenstudie? Selbst bei Fallkontrollstudien ist es auch schwierig und anders als im Kohlebergbau, in dem Herr Morfeld seine Haupterfahrungen gesammelt hat, wo man ja – wie alle wissen – seit über 50 Jahren ständig aufgrund gesetzlicher Vorschriften Messungen durchführt. Das ist in der obertägigen Industrie überhaupt nicht der Fall.

Wie kann ich das beurteilen? Die Abschätzung der Krebsgefährdung eines ganzen Arbeitslebens – vor allen Dingen bei einem

Krebspatienten? Eine Aufgabe, die Herr Sonnenschein dann als Technischer Aufsichtsbeamter hat? Das ist mit einer Fehlerbreite versehen, einem Varianzbereich, der unendlich groß ist. Das sollten wir nicht verschweigen und das sollten auch alle verantwortlichen Juristen und Entscheidungsträger einmal bedenken. Dieser Fehler ist mit Sicherheit größer als ein relatives Risiko von 2,2 gegenüber 2 oder 1,8 zu 2. Das sind andere Größenordnungen. Das betrifft die Studienplanung.

Im Einzelfall, wenn ich den Krebspatienten nun vor mir sehe – und ich spreche hier als Arzt, der diese Krebspatienten vor Augen hat und nicht nur die Tabellen der wissenschaftlichen Publikationen – wird es noch viel schwieriger. Solange der Patient keine Hirnmetastasen hat, bekomme ich vielleicht noch eine halbwegs qualifizierte Arbeitsanamnese, die es mir erlaubt, mich an diese Dosis-Aspekte anzunähern.

Also der langen Rede kurzer Sinn: Die Wissenschaft ist das eine, und wir haben uns zwei Tage bemüht, das beste Wissen auch hier vorzutragen. Aber die Umsetzung dieses Wissens dann im einzelnen BK-Feststellungsverfahren, das ist eine andere Sache. Ich denke, man sollte – ich wiederhole mich – die Wissenschaft nicht überfordern. Alle Referenten haben das Beste gegeben, was im Moment zu geben ist.

Das könnte auch dem Verordnungsgeber, Herr Dr. Molkentin, vielleicht eine Hilfestellung sein.

Prof. Brüning: Mir hat sehr gut gefallen, was Herr Greim gerade noch mal zum Schluss in Bezug auf die Konvention formuliert hat. Auch Herr Morfeld hatte das angesprochen. Ihre Kernaussagen waren: Eine Konvention muss her, weil wir auch auf der quantitativen Ebene Schwierigkeiten haben. Unter anderem spielt auch eine Rolle, was Herr Morfeld in Bezug auf die Tierversuche von Herrn Heinrich gesagt hat, wo man nicht weiß, wie die Befunde auf den Menschen zu transferieren sind. An der Stelle sollte auch das, was Herr Woitowitz gerade sagte, nämlich einen wissenschaftlichen sozialpolitischen Kompromiss anzugehen, beachtet werden.

Prof. Schlüter: Just das werden wir ja noch versuchen zu erläutern. Herr Sonnenschein bitte und dann Herr Piekarski und Herr Hallier, dann Herr Heinrich und Herr Morfeld!

Sonnenschein: Die dosimetrischen Aspekte interessieren mich natürlich riesig. Ich glaube, ich bin der Einzige, der aus dem Bereich der Technik kommt und der über Jahre mit der Technik und den Modellen 100 BaP- und 25 Asbestfaserjahre von der technischen Seite beschäftigt ist. Die Dinge, über die wir hier reden, sind ja keine Ereignisse, die sich

Podiumsdiskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

gestern im Betrieb ereignet haben, sondern die haben sich vor 20 oder 30 Jahren vollzogen. Wir sollten uns allein erinnern, dass die BaP-Einheit aus der großen Palette der möglichen PAK ja deshalb genommen worden ist, weil es über Jahre messtechnisch erfasst worden ist und auch messtechnisch und analytisch zur Verfügung stand, das heißt: Alle anderen Aspekte der BaP-Zusammensetzung sind deswegen auf diesen einen Faktor heruntergebrochen worden. Aber, meine Damen und Herren, es ist nicht so, als könnten wir in die Schublade greifen und uns Werte herausuchen. Das einzige, wo wir das wirklich können, ist bei Quarzexpositionen seit Anfang der 70er-Jahre, wir haben gerade etwas Entsprechendes vorbereitet. Aber bei den PAK und der Kombination mit Asbest glauben Sie bitte nicht, dass wir in der Richtung schon die Lösung haben. Es bedarf Anstrengungen, auch von der technischen Seite, solche Unterlagen zusammenzustellen. Auch ich bin einerseits froh, dass es in die Richtung läuft, weil ich diese Erkrankungen kenne, wo beide Expositionen eine Rolle spielen. Aber diese jetzt in irgendeiner Weise als Messergebnis zusammenzutragen und als Ergebnis einer Exposition über X-Jahre – das bedarf von der technischen Seite noch sehr viel Arbeit.

Prof. Schlüter: Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt, den wir auch berücksichtigen müssen. Im Augenblick sind wir ja noch in

der Situation zu definieren, was wir unter der Doppelbelastung Asbest und PAK eigentlich vor uns haben. Soweit ich das im Augenblick verstehe und zusammenfassen kann, haben wir zumindestens einen additiven Effekt. Wie man mit diesem additiven Effekt auf der Verordnungsebene umgeht, ist etwas, was wir gleich noch diskutieren müssen. Das ist klar, aber dies ist zunächst mal der für mich wichtige Punkt, dass wir sagen: Wir haben hier eine Situation, wo 1 und 1 zumindest zu 2 führt. Eventuell auch zu mehr, ich glaube, dass man das mit der jetzigen Situation der Grenzdosen auf Anhieb nicht mehr in Einklang bringen kann und dass man sich dazu neue Modelle überlegen muss. Diese Modelle müssen natürlich auch irgendwo wiederum einen wissenschaftlichen Kompromiss darstellen. Den kann die Wissenschaft eventuell vortragen und vorlegen.

Prof. Piekarski: Ich habe in der Diskussion jetzt ein kleines Problem bekommen. Wir haben Konsens gefunden, dass die epidemiologischen Studienergebnisse den Tierversuchen und den Zellversuchen und den toxikologischen Betrachtungen nicht widersprechen. Wir haben Konsens gefunden, dass ein offensichtlich nicht kompensierender oder antagonistischer Mechanismus dahinter steckt, sondern in irgend einer Weise beide Komponenten sich additiv oder wie auch immer zusammenfügen. Ich denke, das ist im Moment noch die Grundlage. Das Haupt-

problem ist ja ein anderes. Nämlich: Ich habe gegenüber der bisherigen Konvention so und so viel weniger Fasern und habe dafür eine bestimmte wie auch immer gearbete ebenfalls niedrigere Menge BaP-Jahre. Und das ist doch der Schritt, der momentan vollzogen werden soll. Wie bringt man die Dinge jetzt zusammen, um sozusagen nicht auf die 130 % aber auf die 100 % zu kommen. Und da habe ich nach wie vor aus der bisherigen Diskussion noch keine neuen Erkenntnis gesehen. Wir haben lediglich festgestellt, was wir seit einigen Jahren wissen und haben uns auch noch mal geschworen, dass das nun so sei. Aber wie gehen wir jetzt damit um? Wir haben zwei Konventionen und ich würde gerne auch bitten, den Begriff des wissenschaftlichen Kompromisses zu vermeiden – es gibt in der Wissenschaft keine Kompromisse. Entweder man weiß es oder man weiß es nicht. Alles andere ist ein Konstrukt, das wir mit der Sozialpolitik treiben müssen, damit wir auch Wissenschaft von Sozialpolitik trennen. Das heißt Risiko und Risikoakzeptanz, ich wollte das nur noch mal zur Klarheit der Begrifflichkeit sagen, aber ich bin bisher in der Diskussion kein bisschen weitergekommen, was machen wir mit dem tatsächlichen Problem, weshalb wir jetzt zwei Tage hier zusammen sind?

Prof. Hallier: Herr Piekarski ist schon weiter gegangen als ich. Ich hatte mich vorhin gemeldet, auch weil mir der Begriff Kompro-

miss nicht gefällt. Das sieht so aus, als gäbe es zwei Gegenpositionen und wir müssten irgendwie im Basarhandel etwas aushandeln. Es geht ja darum: Die Jurisprudenz verlangt von uns im BK-Recht, dass eine gewisse Sicherheit der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorliegt, bevor man das umsetzt in das praktische Recht. Und da haben wir doch festgestellt, wenn ich allein die versammelte Expertise im Podium sehe und dazu noch im Auditorium einiges an Expertise, dass wir zumindest in der Gesamtschau der Befunde und Ergebnisse aus den verschiedenen Wissenschaften doch zu dem Ergebnis kommen, dass es mindestens eine Summation der Wirkungen von PAK und Asbestfasern gibt. Also das ist ein kleinster gemeinsamer Nenner, sozusagen, den wir alle unterschreiben können. Was darüber hinaus geht, das ist noch Gegenstand der wissenschaftlichen Forschungen und Erkenntnisfindung.

Prof. Schlüter: Bevor wir auf Herrn Molkentin kommen, von meiner Seite eine Ergänzung: Was gemeint war, war sicherlich nicht der wissenschaftliche Kompromiss, sondern schon, dass wir eine gemeinsame Lösung finden müssen, die wissenschaftlich tragbar ist. Ich hatte eigentlich zumindest nach dem gestrigen Abend, Herr Piekarski, das muss ich schon sagen, noch erhebliche Bedenken, ob wir eigentlich bei einem Konsens angekommen waren. Ich hatte auch versucht, das

Podiumsdiskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

in der Einleitung klar zu machen. Mir ist das heute sehr viel klarer geworden, dass wir offensichtlich an diesem Punkt stehen: Zumindestens bei dieser spezifischen Kombination haben wir etwas, was einer Summation entspricht. Und wenn Sie sagen, das ist für mich eigentlich schon seit längerem klar, höre ich das natürlich sehr gerne, weil das alles andere in der Zukunft nur einfacher macht.

Dr. Stollewerk: Unter Berücksichtigung, dass die einzelnen BKen doch abhängig sind – auch wenn es nicht ganz klar ist, wie Prof. Brüning darlegte – von einem Tumorverdoppelungsrisiko, so glaube ich, dass man die Kombination auch hiervon abhängig machen muss. Das heißt, es muss dafür gesorgt werden, dass dann eine Anerkennung möglich ist, wenn ein Tumorverdoppelungsrisiko auch wahrscheinlich gemacht werden kann. Und hier hat Prof. Rüdiger eben einen Vorschlag vorgelegt. Es gibt hier bereits Vorschläge: Prof. Woitowitz und Dr. Koch haben darüber publiziert, und ich denke, dass nur das ein Weg sein kann. Wir werden sonst ungerecht, wenn beispielsweise der Asbestbelastete mit 23 Faserjahren abgelehnt wird, der BaP-Belastete mit 80 BaP-Jahren und demgegenüber jemand unter einem Verdoppelungsrisiko bei einer Kombination anerkannt würde – das wäre eine Ungerechtigkeit, die wir so nicht akzeptieren könnten.

Prof. Heinrich: Ich wollte nur kurz darauf hinweisen, dass bei den BaP- und Faserjahren die Zeit auch mit berücksichtigt wurde und nicht nur die Dosis. Wenn ich das aus der tierexperimentellen Situation eines 24-Monate-Kanzerogenitätstests betrachte und eine inhalative Exposition gegenüber einem PAK-Gemisch bei der Ratte habe, die über 10 Monate geht, und vergleiche die daraus resultierenden Tumorbefunde mit denjenigen Befunden, die ich nach einer Exposition über 20 Monate erhalte, dann bekomme ich bei den 20 Monaten mehr als eine Verdoppelung der Tumorinzidenz im Vergleich zu den 10 Monaten; die Gesamtversuchszeit war bei beiden Expositionsgruppen 24 Monate. Also die Zeit spielt hier auch für das Tumorrisiko schon eine ganz wesentliche Rolle, und das kann man experimentell auch belegen. Es ist also nicht nur die Dosis, sondern auch die Zeit, die hier bei der Betrachtung des Tumorrisikos berücksichtigt werden muss.

PD Dr. Morfeld: Vielleicht noch einmal zur Klarstellung dieser Diskussion um die Metrik und die Bedeutung, wie weit in der Epidemiologie die Expositionsschätzungen schlecht sind. Wir haben hier in dem gesamten Material, das uns vorliegt, wo wir gemeinsam über PAK und Asbest nachdenken können, lediglich eine Null-/Eins-Einstufung – nichts anderes. Es ist nur niedrig oder hoch, je nachdem wie der Cut-Point

gelegt ist. Die anderen quantitativen Daten, die auch gerade einmal zitiert wurden, die noch existieren, liegen beim Rauchen vor. Wenn wir bei Asbest und PAK am Arbeitsplatz bleiben, haben wir nichts anderes als Null /Eins in der Epidemiologie. Die Tierexperimente sind hier genauso. Das wollte ich nur noch betonen, auch hier haben wir nur Null/Eins- Expositionen. Wir haben keine Tierexperimente, die uns sagen, wie diese Responsfläche sich überhaupt entwickelt. Ich sehe im Moment keinen wissenschaftlichen Ansatz, um das in eine quantitative Metrik zu überführen. Das muss dann mit einer Konvention gemacht werden, da es nicht eindeutig ableitbar ist. Einen Vorschlag hatten wir eben, der kommt vom pharmakologischen Denken, indem man sagt, man teilt die Expositionen entsprechend herunter. Ein zweiter Vorschlag deutete sich gerade an, wo man über die Risikoverdoppelung geht und sagt, wir schauen also, wenn wir ein lineares Risikoverdoppelungsmodell annehmen und jetzt auf Additivität gehen: Wann sind die attributablen Risiken in Kombination größer 50 % ? Das ist aber eine andere Formel, d.h., man bekäme sofort zwei sich widersprechende Rechenalgorithmen angeboten und beide können wir aus dieser Null-/Eins-Welt heraus von der Metrik her nicht stützen. Es bleibt eine Konvention, ich möchte das ganz klar stellen. Wir können das eine oder andere machen. Aber die beiden Ansätze sind dann irgendwo in

irgendwelchen Fällen nicht mehr kompatibel.

Prof. Letzel: Ich glaube wirklich, dass das der Punkt ist, über den wir diskutieren müssen. Das andere ist aus meiner Sicht klar, und wenn ich mich umschaue, sehe ich viele nicken. Einen Punkt müssen wir noch berücksichtigen: Ganz gleich, welche Art der Berechnung wir zugrunde legen: Wo sehen wir die Abschneidekriterien für die jeweilige Einzelsubstanz? Ich glaube, das ist noch viel problematischer als die Frage, welche Rechengrundlage wir zugrunde legen.

Prof. Schlüter: Ich glaube, das ist schon ein wichtiger Punkt und auch der Schritt in die nächste Richtung. Wenn wir also festhalten: Es besteht Konsens, dass PAK und Asbest in der Kombination eine Summation darstellen. Dann würde ich mal davon ausgehen, dass damit nur die bisherige Kombination – 25 Faserjahre und 100 BaP-Jahre müssen es sein, um diesem additiven Effekt gerecht zu werden – eigentlich nicht mehr zählen kann. Insofern kommen wir damit an die Möglichkeiten der verschiedenen Modelle, die dieser Additivität gerecht werden. Das kann sich auf BaP-Jahre beziehen, das kann sich auf Asbestjahre beziehen. Dort gibt es sicherlich, wie Herr Morfeld gerade schon angedeutet hat, verschiedene Möglichkeiten, wie wir uns dort rechnerisch stellen können. Eine Möglichkeit, die ja offensicht-

Podiumsdiskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

lich schon einmal herangezogen worden ist und vor Gerichten auch Bestand gehabt hat, ist das Heranziehen der Verursachungswahrscheinlichkeit. Das ist das, was Herr Woitowitz vor das Landessozialgericht gebracht hat. Ich werfe in den Raum: Das könnte der Ansatz für eine solche Lösung sein. Ich bin interessiert, Ihre Meinungen zu hören. Ist das etwas, was auf Antrieb konsensfähig unter den Beteiligten ist? Oder gibt es so viele Anhaltspunkte für Bedenken, dass dieser Aspekt eigentlich nicht derjenige ist, der durchgehend exerziert werden sollte? Da wäre ich einfach als Nichtmathematiker und Nichtstatistiker und Nichtepidemiologe interessiert, entsprechende Meinungen zu erfahren.

Dr. Molkentin: Jetzt ist die Diskussion schon ein bisschen weitergegangen, und wir sind jetzt mitten in den mathematischen und statistischen Fragestellungen. Deswegen stört das jetzt fast schon ein bisschen, was ich sagen wollte. Ich wollte zunächst mal sagen: Gestern bei der Diskussion schien mir zwischendrin eine gewisse Konfusion zu bestehen, sodass ich gestern sagte, das ist ja noch die Frage, ob man über den § 9 Absatz 2 SGB VII geht, oder ob wir hier die Chance haben, über den Absatz 1 mit einer neuen Berufskrankheit zu gehen. Heute würde ich sagen, wir haben eine sehr gute Chance, über den Absatz 1 zu gehen. Aus juristischer Sicht würde ich zunächst einmal

sagen, das ist nicht sonderlich kompliziert. Wie man eine solche Verordnung juristisch zunächst fassen könnte und welche Mechanismen es da geben würde, das kann ich mir schon sehr gut vorstellen. Wir haben uns mit den 25 Faserjahren als Grenzwert natürlich auch ein gewisses Problem geschaffen. Jetzt müssen wir eigentlich eine Ausnahme zulassen. Das ist eigentlich das Juristische, was man jetzt schaffen muss. Das ist auch nicht schwer. Man muss im Zweifel eine wissenschaftliche Begründung ergänzend heranziehen, in der drinsteht, für welche Fälle man das eigentlich gedacht hat. Wenn man das hinbekommen hat, ist die eigentliche Hausaufgabe getan. Ich wollte, als ich mich vorhin gemeldet hatte, noch mal sicherstellen: Sind wir jetzt an dem Punkt, dass wir sagen, die Addition gilt ohnehin, oder ist es das Höchste, was wir hier erreichen können. Herr Letzel, Sie hatte ich vorhin mal so verstanden, dass das maximal der Fall sein kann, dass wir hier zu einer Addition kämen. Das wäre für mich noch einmal spannend, ob wir hier an dem Punkt einen Konsens hatten oder ob ich Sie vorher etwas restriktiver verstanden hatte.

Prof. Letzel: Ich habe vorhin versucht, auf die Unzulänglichkeiten der Einzelwerte und auch auf die Problematik der Messungen hinzuweisen, sodass ich überadditiv persönlich ablehnen würde. Mit additiv kann ich leben.

Prof. Brüning: Auf der Basis dieser Argumentationslinie – Herr Morfeld hat es immer wieder versucht darzulegen – würde ich jedenfalls sagen: Addition, aber nicht mehr.

PD Dr. Morfeld: Es tut mir leid, dass ich jetzt noch mal eine zusätzliche Verunklarung hineinbringe – sonst habe ich später das Problem, dass ich das so nicht gesagt habe. Wenn man also glaubt, dass wir in solchen Modellen mit Additionen arbeiten sollten, so müssen wir berücksichtigen, dass ein großer Teil des Rauchens auch über die PAK wirkt. Es ist nicht so, dass es darauf reduzierbar ist, aber die PAK wirken eben auch. Dann muss ich aber das Rauchen auch mit in das Bild hineinnehmen. Jetzt kommt ein schwieriger Punkt. In dem Moment, wo ich die Multiplikatивität in der Wirkung verlasse, wirkt das Rauchen auf die Höhe des relativen Risikos immer mit. Ich habe nicht mehr eine vom Rauchen unabhängige Situation. Ich habe versucht, das auch in den Darstellungen ein bisschen herauszuarbeiten, und Sie haben das in einem Zitat – ich weiß gar nicht mehr, wer das eingebracht hat – auch gefunden. Da wurde die *Armstrong*-Arbeit zitiert, die Grundlage war, für die PAK-BK. In dieser *Armstrong*-Arbeit zu den Aluminiumhütten in Kanada wird geschaut, wann eine Risikoverdoppelung auftritt. Sie finden dort zwei Auswertungsansätze, den multiplikativen Ansatz und den additiven Ansatz. Die Autoren dieser Studie schreiben ausdrücklich:

Wenn wir denken, dass vielleicht der additive Ansatz besser ist, dann die Höhe des jeweiligen attributablen Risikos eindeutig von der Rauchgewohnheit abhängt, also nicht mehr von ihr unabhängig ist. Das bedeutet, wenn Sie jetzt sich hier alle einigen, dass im Grunde Asbest und PAK additiv wirken, dann muss man sich gleichzeitig damit auseinandersetzen: Wie wird das Rauchen berücksichtigt? Ansonsten kommen wir wieder in Schwierigkeiten. Das heißt, wir kämen nur raus, wenn wir dem multiplikativen Ansatz folgen; sobald wir sagen, wir sehen keinen guten Grund für Multiplikatивität, muss das Rauchen mit bedacht werden.

Dr. Kranig: Für mich ist die Frage, ob diese Aussage für die epidemiologische Forschung gilt oder für die Frage der Übertragung in das Berufskrankheitenrecht. Das sind ja doch zwei Paar Stiefel. Da meine ich, sind Sie eher noch bei der konzeptionellen Überlegung. Wie gehe ich epidemiologische Forschung richtig an?

PD Dr. Morfeld: Ich darf das vielleicht präzisieren. Es geht um das attributable Risiko. Das ist jetzt nicht nur in der Nachauswertung zur *Pastorino*-Tabelle so aufgetreten, sondern das ist auch bei *Armstrong* so nachzulesen, wo es um die PAK geht, da findet man das eindeutig. Ich glaube, es war sogar in der Form so zitiert, dass, wenn man auf additive Effekte setzt, die Verursachungswahrschein-

Podiumsdiskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

lichkeit, die ich abschätze, mithilfe des attributablen Risikos, dann für Nichtraucher und Raucher völlig verschieden ausfällt. Das heißt, unter den Bedingungen haben wir für Raucher und Nichtraucher unterschiedliche Anerkennungsbedingungen. Wenn wir dieser Art des Zusammenwirkens zweier Expositionen folgen, müssen wir das Rauchen als dritte Exposition mit hineinnehmen, weil es den Verursachungsanteil modifiziert. Der ist dann nicht mehr gleich bei Rauchern und Nichtrauchern.

Prof. Brüning: Ich darf das bestätigen, weil ich die Arbeit hier vorliegen habe.

Prof. Woitowitz: Ich möchte daran erinnern, dass wir das Problem der unterschiedlichen Dosiswirkungsbeziehungen für Raucher und Nichtraucher bei der Setzung von Dosisgrenzwerten, Herr Piekarski, schon einmal exemplifiziert haben. Und ich denke, was uns *Jacobsen* damals an Studiendaten geliefert hat, zeigte ja im Falle der Bergmannsbronchitis und des Emphysems eindeutig, dass für die Nichtraucher das Verdoppelungsrisiko bei etwa 92 Kohlegrubenfeinstaubjahren lag, aber für die Zigarettenraucher in cumulo – also nicht geschichtet nach der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten – bei etwa 110 Kohlegrubenfeinstaubjahren.

Ich möchte hier an dieser Stelle – ohne einen Vertrauens- oder Geheimnisbruch zu

begehen – einmal sagen, wie diese Diskussion mit der Bundesregierung bzw. dem Vorgänger von Herrn Dr. Molkentin ausgegangen ist. Wir haben diese Kurven auf den Tisch gelegt und gesagt, für Nichtraucher wäre die Verdoppelung dann bei rund 90, also 92, für Raucher bei 110. Was wünscht die Bundesregierung? Eine Verordnung für Raucher oder Nichtraucher?

Die Antwort lautete: Das kann die Bundesregierung nicht machen, die Lifestyle-Gewohnheiten der arbeitenden Bevölkerung in die Verordnung einzubringen. Ihr Mediziner, macht mal bitte einen Kompromissvorschlag! Und der Kompromissvorschlag war: $A + B$ durch 2 – das waren die „in der Regel 100 Kohlegrubenfeinstaubjahre“. Ich denke, wenn Sie das jetzt so verkomplizieren, dann müssen wir uns im Beirat irgendwas überlegen, wie wir auch für diesen Fall zu einer praktikablen Lösung kommen, die die Bundesregierung dann unter Umständen akzeptiert, Herr Morfeld.

Prof. Hallier: Ich wollte praktisch das Gleiche sagen, was Herr Woitowitz noch viel besser und mit mehr Erfahrung ausdrücken konnte.

Prof. Letzel: Ich glaube, wir vergaloppieren uns, wenn wir die Raucher-Problematik jetzt weiter diskutieren. Wir dürfen eines nicht vergessen: Erstens: Der Raucher

ist als Raucher versichert. Punkt zwei: Bei den 25 Faserjahren und bei den 100 BaP-Jahren haben wir diese Differenzierung nicht gemacht. Deshalb können wir es aus meiner Sicht auch an diesem Punkt nicht machen. Der dritte Punkt ist die Risikoverdoppelung, die Sie ja vor vielen Jahren, Herr Woitowitz, ins Gespräch gebracht haben, da war ja die Überlegung, solche Faktoren ein bisschen auszuklammern. Vielleicht der letzte Punkt – Punkt vier: Die Angaben von Rauchern sind auch nicht immer so objektiv, wie wir jetzt tun. Aus meiner Sicht sollten wir das Verdoppelungsrisiko zugrunde legen und uns jetzt mit dem eigentlichen Grundproblem beschäftigen: Wie kann man das ggf. mit oder ohne Abschneidekriterien auf die Reihe bringen?

Prof. Schlüter: Ich bringe das nur noch einmal auf den Punkt: Mit der additiven bzw. nur additiven Situation kommen wir durchaus weiter. Dann wäre da noch der Aspekt, der ja auch vor Gericht Bestand gehabt hat, die Verursachungswahrscheinlichkeit bei größer 0,5 und das Verdoppelungsrisiko. Ich weiß von Herrn Morfeld, dass das nicht deckungsgleich ist, aber dem kann man ja noch mal gezielt nachgehen. Herr Woitowitz, können Sie uns noch mal den Ansatz erläutern. Wir schauen dann: Ist das seitens des Plenums und des Podiums der zweite Konsens, von dem wir sagen können: Das ist die Ebene, wie wir mit unterschiedlichen Belastungen, Fasern und PAK, die nicht die Grenzdosis-

situation erfüllen, in Zukunft umzugehen haben. Herr Woitowitz!

Prof. Woitowitz: Ich muss hier zurückgreifen, denn die Idee der Verursachungswahrscheinlichkeit ist keine Idee, die mir irgendwann eingefallen ist. Hierzu gibt es eine Vorgeschichte. Sie stammt aus der Bergbau-BG. Diesen Verdienst muss man zunächst einmal an unsere Kollegen aus der Jurisprudenz der Bergbau-BG weitergeben.

Zweitens hat man damals einen Auftrag erteilt, an Herrn Wichmann und Frau Brüske-Hohlfeld in München – Frau Brüske-Hohlfeld ist Arbeitsmedizinerin und Herr Wichmann ist Epidemiologe –, die das in einem Gutachten für die Bergbau-BG ausgeführt haben. Wenn ich richtig informiert bin, war die Basis dann das *Jacobi*-Gutachten.

Man hat jetzt 12 oder 13 Jahre lang im Uranbergbau bei vielleicht ca. 1000 Bronchialkrebsfällen, d.h., Fällen des Schneeberger-Lungenkrebses, diese Verursachungswahrscheinlichkeit praktiziert. Das hat auch bei den Gerichten meines Wissens bis hin zur LSG-Ebene – das BSG hat sich nicht so intensiv damit beschäftigt – immer Anerkennung gefunden.

Wir haben dann Jahre später überlegt, ob das Modell dieser *Brüske-Hohlfeld/Wichmann*-Formel auch zu übertragen ist

Podiumsdiskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

auf unsere Asbest- und PAK-Konstellation. Ich halte es bei der Rechtsprechung des Landesozialgerichts Hessen für einen Durchbruch, abgesehen beim BSG, 2. Senat, dass man erstmalig wohl auch gesagt hat, man kann mit dieser Verursachungswahrscheinlichkeit auch juristisch arbeiten und zu einer Entscheidung kommen.

Der weitere Gedanke, der mich als Sozialmediziner dazu bewogen hat, diese Empfehlung auszusprechen, ist, wie Sie gestern und heute mehrfach gehört haben, dass der Verordnungsgeber eine hinreichende Sicherheit verlangt für seine legislative Entscheidung. Aber für die Einzelfallentscheidung vor Gericht oder bei dem Rechtsanwender/UV-Träger ist die „hinreichende Wahrscheinlichkeit“ maßgeblich.

Ich denke, die hinreichende Wahrscheinlichkeit ist mit einer Verursachungswahrscheinlichkeit sehr verwandt. Das spricht für mich dafür, dieses Modell auch sozialmedizinisch zu unterstützen.

Prof. Schlüter: Vielen Dank, das ist ein klares Statement. Ich würde das gerne aufgreifen. Ich meine, dass das schon der Weg sein kann, auf dem man weitergehen kann. Ich würde gerne einige Stimmen aus dem Plenum und dem Podium hören, ob es Punkte gibt oder klare Ergebnisse oder Hinweise, die uns zeigen, dass es sich eignet als

Modell mit dem man agieren kann. Gibt es dort noch Wortmeldungen oder konkrete Einwände?

Prof. Brandenburg: Ich würde gerne Herrn Prof. Greim noch mal fragen: Welche Vorstellung hatten Sie, als Sie sagten, Sie würden die Einzelfälle sich anschauen wollen. Wir haben Sie zum Schluss Ihres Vortrages so verstanden, dass Sie damit wirklich die einzelne Konstellation meinten. Dabei haben Sie weiter gesagt, vor allem die Expositionsverhältnisse würde ich mir genau anschauen. Da sehe ich jetzt schon noch eine gewisse Diskrepanz zwischen einer solchen Verallgemeinerung, wie wir Sie eben angesprochen haben über die Verursachungswahrscheinlichkeit, über die wir ja schon lange nachdenken, und dem, was Sie gesagt haben. Vielleicht können Sie anhand typischer Konstellationen, wo Sie zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen würden, uns das noch etwas klarer machen.

Prof. Greim: Das kann man in der Theorie leicht machen, aber im Einzelfall muss man sich halt hinsetzen und versuchen, das herauszukriegen. Sie haben meine Einzelfallbetrachtungsargumentation völlig richtig interpretiert. Es geht vor allem bei der Einzelfallbetrachtung um die Expositionsabschätzung – das ist das Entscheidende. Hier muss dann eben im Einzelfall versucht werden abzuklären, wie die Expositionsszenarien

gewesen sind. Das muss im Einzelfall dann zusammengestellt werden, und aus dieser Gesamtinformation kommt man zu dem Schluss, das reicht oder es reicht nicht. Aber was ich bei der ganzen Diskussion betonen möchte: Wenn jetzt diese Verdoppelungsdiskussion geführt wird, dann hängen wir wieder mit der Verdoppelung da und wenn es 1,9 ist und nicht 2 – dann hängt man wieder in den Problemen drin. Was ich betonen möchte, bei all den Unsicherheiten erstmal der Biologie und zweitens, wie auch das HEI (Health Effect Institut) das bewertet, bei den noch größeren Unsicherheiten in der Expositionsabschätzung, ist so eine Verdoppelung von Schaden. Das erschwert die ganze Sache. Was man eher sagen sollte, ist, dass man das flexibel zu sehen hat unter Berücksichtigung der Unsicherheiten der Expositionsabschätzung und der Unsicherheiten in der Biologie.

Prof. Schlüter: Ich glaube, das kann man nur unterstreichen.

Dr. Römer: Ich frage mich, wenn ich auch das noch einmal überlege, was Dr. Morfeld gesagt hat, ob wir nicht, wenn wir auf diese Verursachungswahrscheinlichkeit abstellen, sozusagen eine Mogelpackung machen. Eigentlich versuchen wir jetzt, eine Konvention zu bauen, die sich an den Faser- und BaP-Jahren orientiert. Dann sollten wir vielleicht so ehrlich sein und sagen, wir gehen

dann auch für die Frage, bin ich drüber oder drunter, von den Faserjahren und BaP-Jahren aus, wie es auch schon mal ganz einfach vorgeschlagen wurde. Wenn ich 70 % der Faserjahre habe und mehr als 30 % der BaP-Jahre, dann akzeptiere ich das und entschädige. Das kann ich auch meinem Versicherten erklären, ohne dass er jetzt versuchen muss, komplizierte Wahrscheinlichkeitsberechnungen nachzuvollziehen. Wir lösen uns davon, dass wir behaupten, wir machen ein Verdoppelungsrisiko, das wissen wir auch nicht, ob wir das bei den 25 Faserjahren und 100 BaP-Jahren überhaupt und für wen, Raucher, Nichtraucher, haben. Wir lösen uns von dem Versuch, mehr zu scheinen als wir tatsächlich machen. Wir gehen einfach weiter und tragen die Konvention der BaP-Jahre und Faserjahre in die Kombination mit dem Grundsatz: Additiv geht.

Prof. Schlüter: Das ist sicherlich ein wichtiger Punkt.

Dr. Stollewerk: Meines Erachtens kann man es nicht flexibel gestalten, Herr Prof. Greim. Natürlich haben Sie Recht, dass alles nicht klar festgelegt ist, aber wir brauchen ja Rechtssicherheit. Wenn wir das flexibel gestalten, überlassen wir die ganze Entscheidung wieder nur dem Richter. Das wollen wir ja nicht – dafür sitzen wir ja hier, dass wir hier eine vernünftige Lösung finden.

Podiumsdiskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

Erlinghagen: Wenn ich das bisher richtig verstanden habe, sind wir uns zwar einig, dass es ergänzende Wirkungen zweier Stoffe gibt, ich sage jetzt bewusst nicht additiv, weil das Wort additiv immer irgendwo suggeriert, dass es um bewiesene Zahlen geht, die man addiert – dem ist augenscheinlich nicht so. Wir haben verschiedene Erkenntnisquellen, aus denen sich ergibt, dass sich die beiden Effekte ergänzen und damit zu einem höheren Ergebnis führen, als man bei jedem Einzelstoff hätte. An dem Punkt kann man erst mal sagen, es besteht augenscheinlich allgemeiner Konsens. Die Quantifizierung dieses Vorgangs habe ich bisher – bei allem Versuch, aufmerksam zu sein, ich sage es mal vorsichtig als Jurist – nicht gefunden. Es gibt Versuche dazu, es gibt epidemiologische Untersuchungen, die höchst unterschiedlich auswertbar sind, auch das haben wir ja heute von Herrn Morfeld gelernt. Ich will das alte Beispiel mit den gefälschten Statistiken nicht bringen, aber je nachdem wie man darauf guckt, bekommt man ganz unterschiedliche Ergebnisse. Da wir also nicht quantifizieren können, können wir nur die qualitative Aussage machen: Die beiden Dinge ergänzen sich. Wenn wir die ursprünglichen Werte Faserjahre und BaP-Jahre nehmen und das fortführen, was Herr Dr. Römer richtig gesagt hat, dass das ja mit Verlaub irgendwo gegriffene Werte sind, und zwar aus guten Gründen, dann werden wir nicht umhin kommen, diese Fehlerquelle

zu berücksichtigen. Wenn man dann rein die beiden Noxen gegenüberstellt, dann setzt das zunächst einmal voraus, dass die beiden gleichwertig betrachtet werden. Wenn Sie Proportionalrechnung betreiben, dann können Sie das nur tun, wenn Sie beide zunächst in der Wirkung für gleich halten. Ob das richtig ist, weiß ich auch nicht genau, habe ich heute noch nicht so richtig herausgehört, das man das wirklich so sagen kann. Zwei Faktoren heißt nicht, dass die gleichwertig sind, sondern das sind zwei Dinge, die wirken. Wenn man das so sieht und rein rechnerisch vorgeht – wir nehmen vom einen 90 % und vom anderen 10 %, dann reicht uns das –, dann wäre das etwas, was ich, bei all der Unsicherheit, die wir heute gehört haben, so nicht verstehen und auch nicht mittragen würde. Sondern man muss sich m.E. dann auch auf die sichere Seite stellen. Es muss von beiden Stoffen eine gewisse Mindestquantität da sein, bezogen auf die gegriffenen Werte 25 Faserjahre und 100 BaP-Jahre. Dann kann man sagen, es geht ab diesem unteren Level, wir denken überhaupt über das Thema Addition nach – jetzt bringe ich das mal als Wort. Was jetzt hier passieren könnte, wäre ein Vorschlag, diese Bandbreite (Was muss mindestens bei beiden Stoffen vorliegen?) festzulegen, von welcher Mindestgrenze ab wir das als entsprechend ausreichend annehmen können. Was wir hier machen, ist außerordentlich wichtig, und ich bin froh, dass wir heute eine andere

Situation haben als gestern Abend, wo es – mit Verlaub – mehr ums Persönliche als ums Fachliche ging. Aber wir sind hier kein Bundestag und keine Bundesregierung, d.h., die Rechtsetzung, das Umsetzen der Erkenntnisse, die wir heute so haben, ist nicht Job der BG, nicht Job der Wissenschaft, auch nicht hochqualifizierter Experten, sondern letztendlich Aufgabe des Verordnungsgebers, ob er alles das, was heute hier besprochen worden ist, für genügend ansieht, um zu sagen, wenn man eine bestimmte Mindestebene bei den beiden Stoffen hat, dann können wir empfehlen, eine Anerkennung vorzunehmen. Deswegen möchte ich ein bisschen davor warnen, wenn wir hier mit Zahlenspielen arbeiten: Das sind keine exakten Zahlen, sondern diese Zahlen sind Ausdruck eines Empfindens aus einer Vielzahl von Quellen, die aber nicht in quantitativen Werten wirklich spitz berechnet werden können, sondern die sich nachher nur in irgendeinem Verordnungstext ausdrücken, damit man damit fachlich arbeiten kann. In diesem Zusammenhang wäre dann zu sagen, dass in der Tat die Exposition immer schwierig zu ermitteln ist: je weiter die Exposition zurück liegt, desto schwieriger ist das. Aber mit dem Problem leben wir bei vielen Bken, nicht nur in diesem Thema. Das sollte man jetzt außen vor lassen und einfach mit Bedauern zur Kenntnis nehmen, dass wir da nicht exakter sein können. Eine Bitte als Rechtsanwender habe ich, was immer dabei

herauskommt: Bitte legen Sie uns nicht das Ei ins Nest, dass wir dann doch wieder darüber streiten, was gemeint ist. Dass wir dann eine klare Anweisung bekommen, bezogen auf die BaP-Jahre oder die 25 Faserjahre: Dieser Prozentsatz der Exposition bei jedem der beiden Stoffe muss vorliegen, damit dann eine Anerkennung möglich ist, damit wir dann nicht wieder die offene Frage haben, wenn der eine dann 95 % hat und der andere 5 % – was dürfen wir?

Prof. Schlüter: Vielen Dank, das war ein klares und wichtiges Statement, vielleicht können Sie damit auch noch einmal nachvollziehen, weswegen ich so sehr darauf aus war festzustellen: Haben wir hier einen additiven oder eben einen überadditiven Effekt? Denn der überadditive Effekt würde eine Reihe Ihrer Bemerkungen von vornherein zunichte machen, dann wäre man eben einen ganzen Schritt weiter. Wir sind im Augenblick bei der Additivität gelandet. Wir kommen dann gleich auf den Punkt zurück, dass wir fragen: Wie ist die Verursachungswahrscheinlichkeit und ist das ein Lösungsansatz? Wobei ich dann sage: Wie dann die Rechenmodelle im Einzelnen aussehen, ist auch nicht meine Disziplin. Das kann ich auch nicht mehr beurteilen, damit müssen sich andere befassen. Aber wichtig ist, dass man erst einmal sagt: Die Verursachungswahrscheinlichkeit ist der Weg,

Podiumsdiskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

den wir versuchen zu gehen, um das Zusammenwirken beider Stoffe adäquat zu regeln.

Prof. Greim: Ich kann nur meine allergrößte Zufriedenheit zum Ausdruck bringen, wenn wir durch diese Diskussion die Juristen zur Einsicht gebracht haben, dass von der Biologie, der Arbeitsmedizin und der Epidemiologie her keine präzisen Angaben zu erwarten sind aufgrund der ganzen Punkte, die wir hier angesprochen haben. Das ist genau das, was wir von Herrn Salzwedel gelernt haben. Herr Salzwedel ist Ihnen ja wohl bekannt. Wir hatten ewige Auseinandersetzungen im Sachverständigenrat genau zu diesen Punkten. Wie präzise kann die Naturwissenschaft oder Medizin uns Angaben machen. Wir haben immer darauf hingewiesen, dass das nicht so ist. Salzwedel hatte es kapiert und hat uns immer wieder ermutigt, in den Diskussionen mit den Juristen dieses zu betonen und dann die Juristen aufzufordern, daraus Schlüsse zu ziehen, um eine Handhabung für die Regelung dieser Situation zu schaffen. Wir sind ja keine Juristen, das müssen Sie sich dann schon ausdenken, wie man damit umgeht.

Prof. Brüning: Was Herr Erlinghagen eben gesagt hat, zeigt doch, dass dieser Workshop doch einiges gebracht hat. Denn vielleicht erinnern sich noch einige, ich habe zitiert: „Das medizinische Gutachten im Pro-

zess – Kommunikationsprobleme zwischen Ärzten und Juristen“. Was Herr Erlinghagen eben als Jurist formuliert hat, würden wir hier alle im Saal unterschreiben. Das zeigt, dass hier doch sehr zielführend diskutiert wurde.

Prof. Schlüter: Sie sprechen sicher uns allen hier auf dem Podium aus der Seele. Das ist schon ein wichtiger Aspekt. Ich glaube schon, dass wir im Augenblick eine ganze Ecke weiter gekommen sind.

Prof. Brandenburg: Ich würde auch sehen, dass wir weitergekommen sind.

Meines Erachtens wäre es gut, wenn im Zuge der wissenschaftlichen Zusammenfassung dieses Kolloquiums oder nachgehend uns da noch eine Vorlage geschaffen wird. Denn Sie haben Recht, nachher irgendetwas daraus machen im Sinne eines Abschneidekriteriums ist in diesem Fall Aufgabe der Rechtsetzung, das haben Sie nicht zu tun. Aber die Vorlage, ob es dem Grunde nach dafür Anhaltspunkte gibt, die müssten Sie uns liefern. Ich habe hier ja auch die Geschichte mit den Einschüssen gelernt. Wenn ich das richtig verstanden habe, wirkt da auch vielleicht eine geringe Dosis. Ist das so oder gibt es da doch Kriterien, die sagen, ein gewisses Maß muss man haben, um überhaupt von einer Wirkung auszugehen? Das betrachte ich jetzt schon noch als einen wichtigen Punkt. Ein Teil der Fälle würde sich

aber möglicherweise auch ohne dieses Problem schon lösen lassen.

Prof. Schlüter: Vielen Dank. Um den Aspekt der Tür noch mal aufzugreifen: Wenn häufig viele kleine Schüsse auf die Tür erfolgen, haben Sie irgendwann natürlich auch die Situation, dass der nächste zum Durchschlag führt. Insofern glaube ich, dass das schon adäquate Modelle sind, die man auch in die Hand nehmen soll und an denen entlang man auch agieren muss. Ich würde schon einmal betonen: Wenn wir im Augenblick festhalten, es ist Konsens, wir haben eine additive Wirkung, dann ist für mich genauso klar, der Konsens, dass diese additive Wirkung dazu führen muss, dass die Abschneidekriterien 25 Faserjahre und 100 BaP-Jahre nicht zum Maßstab genommen werden könnten. 0,5 Punkte darunter wird entschädigt oder wird eben nicht entschädigt. Ich glaube schon, dass das ein Punkt ist, der jetzt auch klar geworden ist. Wir müssen in eine neue Dimension gehen, die eben schon bestimmte statistische und rechnerische Aspekte berücksichtigt. Da ist eben für mich im Augenblick am plausibelsten und ehesten nachvollziehbar die Verursachungswahrscheinlichkeit. Aber bevor ich das abschließend als den Konsens des Plenums und des Podiums zu Ende führen würde, noch mal die Frage an Herrn Hallier, der sich schon seit längerem gemeldet hatte.

Prof. Hallier: Eine Frage an den Mathematiker, Herrn Morfeld. Wir haben gerade von Herrn Woitowitz gehört, dass das Modell der Verursachungswahrscheinlichkeit in der Rechtspraxis vor verschiedenen Gerichten schon akzeptiert wurde. Und dann haben wir aber einen Vorschlag zu Quotienten dieser Dosisgrenzwerte gehört. Macht das denn im Ergebnis überhaupt irgendeinen nennenswerten Unterschied oder ist das eigentlich mehr eine akademische Frage, was man dann anwendet?

PD Dr. Morfeld: Ich möchte drei Dinge dazu sagen. Erstens, zur Frage der Verursachungswahrscheinlichkeit gibt es noch intensive konzeptionelle Diskussionen, wonach das attributable Risiko, das wir hier ableiten, in den meisten Fällen nur eine untere Abschätzung liefert. Es gibt zwar dieses Gutachten, aber gleichzeitig läuft momentan bei der Strahlenschutzkommission ein Forschungsprojekt hierzu, um zu prüfen, ob das überhaupt standhält im Hinblick auf die inzwischen publizierte Literatur, wonach das so nicht stimmt. Das ist aber noch mal eine andere Diskussionsebene, wonach die Aspekte der linksverschiebung nicht genügend berücksichtigt sind.

Zweitens war nun die konkrete Frage: Was macht das für einen großen Unterschied, ob man über die „Verursachungswahrscheinlichkeiten“ direkt argumentiert in einem additiven

Podiumsdiskussion

Leitung: Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

Modell, vielleicht auch in einem multiplikativen Modell, oder ob man über den mehr pharmakologischen Ansatz geht? Das kann ich momentan nicht völlig überblicken, das müsste man ausrechnen. Es ist aber kein großes Problem, diese unterschiedlichen Szenarien auszuwerten – unter der simplifizierenden Annahme, dass Sie immer einen sozusagen linearen Zusammenhang haben. Das müsste man ohne genaue Kenntnis der Responsflächen reinstecken einschließlich der Annahme, dass es bis zu niedrigen Dosen runtergeht und es niemals so etwas wie Schwellen gibt oder ähnliche nicht-lineare Wirkungen. Das führt uns jetzt wieder zu dem Problem zurück, das ich mehrfach versucht habe nach vorne zu bringen, dass wir die eigentliche Responsfläche gar nicht kennen. Wir haben nur Ja/Nein-Informationen und müssen jetzt, wenn man den konventionellen Schritt gehen will, einfach mutig sagen, wir tun es so oder so. Sie können nicht erwarten, dass Sie heute hier Informationen bekommen, ob im unteren Bereich das Zusammenwirken anders ist als im oberen Bereich. Ob z.B. 10 oder 5 Faserjahre in Kombination mit PAK noch wirken. Ich habe mehrfach darauf hingewiesen, dass wir nur eine sehr grobe 0/1-Information haben, und das auch in den Tierexperimenten. Mehr ist da nicht, mehr zu dieser Frage bekommen Sie nicht. Das muss man schultern, ablehnen oder irgendwas anderes tun. Aber aus der Wissenschaft bekommen Sie dazu keine Antwort.

Ich darf noch als Drittes Folgendes zu Ihrer Frage als Antwort ergänzen, auch das ist ein Punkt zu *Brüske-Hohlfeld/Wichmann*. Es wurde in dem Gutachten nicht herausgestellt, dass in dem Moment, wo man eben auf additive Welten geht, gar nicht so sehr der Verrechnungsalgorithmus kritisch wird, sondern, dass Sie dann rein formal die anderen Variablen mit hineinnehmen müssen. Jetzt variieren die Anerkennungswahrscheinlichkeiten, z.B. massiv in Abhängigkeit vom Raucherstatus. Das ist der viel größere Effektunterschied zwischen den Ansätzen, während Sie im multiplikativen Modell – und die Einführung der BaP-Jahre und der Faserjahre wurde auf multiplikative Modelle gegründet, wo man sagte, das Rauchen wirkt mit diesen Expositionen multiplikativ zusammen – das in der Rechnung rauskürzen. Wenn Sie jetzt auf additive Annahmen gehen, spielt in dem Moment das Rauchen eben eine Rolle, und die Verursachungswahrscheinlichkeiten, die man abschätzt, variieren jetzt ganz stark von diesem Raucherhintergrund; viel mehr als ob Sie jetzt die pharmakologische Formel nehmen würden oder ob Sie direkt in der Berechnung über die Risiken gehen. Das ist an der Stelle das größere Problem, quantitativ gesehen, wenn Sie wissen möchten, wo sozusagen eine Variation ins Spiel kommt, die man irgendwie bearbeiten muss, wenn man vom multiplikativen zum additiven Verrechnen übergeht.

Lang: Ich möchte nur daran erinnern und darauf hinweisen, dass wir ja schon im BK-Recht nach der Verursachungswahrscheinlichkeit entschädigen. Wir haben in Gera bisher 2 800 Lungenkrebsfälle entschädigt aufgrund der Verursachungswahrscheinlichkeit nach dem antizipierten *Jacobi-1*-Gutachten. Herr Morfeld, jetzt zu dem Gutachten *Brüske-Hohlfeld/Wichmann*: Es geht vom multiplikativen Ansatz aus. Sie haben das völlig klar gesagt. In dem Gutachten steht auch nichts anderes. Wir haben das Problem bei den Uranerzbergbauarbeitern: Wir haben im Minimum mindestens drei kanzerogene Noxen, K1-Noxen. Wir haben ionisierende Strahlung, Quarz und Arsen, dazu kommt noch eine Asbestbelastung in späteren Berufen, und dann haben wir natürlich zu 80 % das Rauchen. Also haben wir fünf kanzerogene Noxen. Wir haben das Problem ja erkannt. In den Nachsorgeuntersuchungen der ZeBWiS haben wir derzeit noch 24 000 Versicherte. Von den 24 000 Versicherten sind 12 000 über 70 Jahre alt. Von den 24 000 Versicherten haben 6 000 eine WLM über 200, d.h., wenn die einen Lungenkrebs erleiden, haben wir bei der BK-Anerkennung kein Problem. Aber wir haben 18 000, die eine WLM-Zahl bis zu 200 haben und noch andere kanzerogene Noxen. Diese Frage muss geklärt werden. Herr Prof. Woitowitz, nicht nur das Hessische LSG hat bislang so entschieden,

wir sind ja inzwischen auch zur Entschädigung von Kombinationsschäden in drei Fällen verurteilt worden. Das dürfen wir nicht vergessen, und die Fälle häufen sich. Wir haben 150 WML und 10 kumulative Faserjahre, ohne die Arsenproblematik und ohne die Quarzproblematik zu beachten, und wir wurden verurteilt nach dem Prinzip der Verursachungswahrscheinlichkeit, weil das relative Risiko 2,0 – also eine Verursachungswahrscheinlichkeit von 50 % und mehr gegeben war. Es ist ja nicht neu, dass wir nach dem Prinzip der Verursachungswahrscheinlichkeit nach den relativen Risiken von mehreren kanzerogenen Noxen entschädigen.

Prof. Schlüter: Vielen Dank, ich wusste gar nicht, dass wir eigentlich schon so weit sind und dass das der Stand der Rechtsprechung ist. Das Problem bei Asbest und PAK ist im Augenblick die Grenzdosis, die für beide Noxen existiert, und dass man an diesem Problem festhängt. Es sei denn, wir haben irgendeine Öffnungsklausel. Für mich würde das am ehesten die Verursachungswahrscheinlichkeit sein. Ich würde gerne von meiner Seite zum Schluss kommen. Wir haben etwas erreicht, was ich zumindest gestern nicht gehofft hatte. Wir haben Konsens, was die Situation Additivität „Asbest und PAK“ betrifft. Das ist ein wichtiger Punkt und ich sehe eigentlich auch, dass wir

Podiumsdiskussion

Leitung: *Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter*

konsensfähig sind in der Anwendung der Verursachungswahrscheinlichkeit als die Möglichkeit für die Gerichtsbarkeit bei Einzelfallentscheidungen – Herr Greim hat klar definiert, was man unter Einzelfallentscheidung zu verstehen hat und was die Einzelbedingungen sind. Ich danke allen Mitstreitern, die vorgetragen haben, und denen, die hier oben auf dem Podium zugegen sind, sowie denen, die im Plenum mitdiskutiert haben. Ein wichtiger Aspekt, insbesondere im Berufskrankheitenrecht, dass wir die Betroffenen oder deren Hinter-

bliebenen auch unter ärztlichen Gesichtspunkten sehen, ist adäquat herausgearbeitet worden.

Prof. Piekarski:

Meine sehr verehrten Damen und Herren, Kollegen, auch verehrtes Podium, ich glaube, dass wir in der Tat zwei denkwürdige Tage miteinander verbracht haben. Das ernsthafte Bemühen aller Beteiligten, einen Weg zur Lösung der Problematik zu finden, war im hohen Maße vorhanden.

Zusammenfassung der Ergebnisse des Fachgesprächs

Prof. Dr. med. Claus Piekarski

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene der Universität Köln

Das Fachgespräch zur Synkanzerogenese wurde in allen Facetten der Toxikologie einschließlich tierexperimenteller Betrachtungen, der Pathologie, der Epidemiologie und der Arbeitsmedizin unter den Partnern aus der medizinischen Wissenschaft, der sozialen Rechtsetzung und Rechtsanwendung mit großem Engagement geführt, wobei ein wissenschaftlich fundiertes, in hohem Maße Konsens orientiertes Resultat erzielt wurde.

Als Ergebnis des Fachgesprächs ist folgende grundsätzliche Positionierung festzuhalten:

1. Auf dem Synkanzerogenese-Kolloquium in der BG-Akademie Hennef am 25. und 26. November 2005 wurde sowohl die sozialrechtliche wie die wissenschaftliche Bewertung des derzeit zur Fragestellung „synkanzerogene Wirkung von Asbest und PAK“ vorliegenden Erkenntnisstandes diskutiert.
2. Es gibt nur wenige wissenschaftlich belastbare spezifische epidemiologische Daten, die das synergistische Zusammenwirken einer beruflichen Asbest- und beruflichen PAK-Exposition belegen bzw. quantifizieren. Die hier vorliegenden Ergebnisse widersprechen den tierexperimentellen und weiteren toxikologischen Studien nicht.
3. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien zum Zusammenwirken von Asbest und PAK sowie toxikologische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der beiden krebserzeugenden Gefahrstoffe weisen darauf hin, dass sich die primären genotoxischen Mechanismen beider Stoffe/Stoffgruppen unter der Grundvoraussetzung einer ausreichend hohen Exposition der „Einzelkomponenten“ im Tierexperiment und auf der in vitro Ebene zumindest nicht abschwächen. Es gibt deutliche Hinweise auf einen verstärkenden, zumindest summierenden Effekt als Resultat der primären genotoxischen Wirkung. Dies betrifft konkret die qualitative Betrachtung. Unter quantitativen Aspekten sind Expositionen im Niedrigdosisbereich sowie die Randbedingungen der Exposition (z.B. kombiniert, sequentiell, kumulativ, Expositionsspitzen) weiterhin zu diskutieren.
4. Nicht in allen Fällen geklärt ist die Frage der unmittelbaren Übertragbarkeit dieser In-vitro-Befunde und tierexperimentellen Resultate auf den Menschen. Insbesondere kann wissenschaftlich nicht sicher quantifiziert werden, welche „Mindestexpositionshöhe“ der jeweiligen Stoffe/Stoffgruppen notwendig ist, um ein synergistisches Zusammenwirken beider Stoffe/Stoffgruppen zu erzeugen.

Zusammenfassung der Ergebnisse des Fachgesprächs

Prof. Dr. med. Claus Piekarski

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene der Universität Köln

- Der Mechanismus des Zusammenwirkens von Asbest und PAK auf den Menschen kann insbesondere im Niedrigdosisbereich und unter Berücksichtigung der Randbedingungen der Exposition auf der Basis des derzeitigen Wissenstandes nicht sicher erklärt werden. Die heutige wissenschaftliche Datenlage erlaubt nicht das Festlegen einer wissenschaftlich begründeten Dosischwelle für die jeweiligen Einzelkomponenten, ab der ein synergistisches Zusammenwirken zu unterstellen ist.
- Bei der Festlegung der Dosisgrenzwerte für Asbest und PAK wurde unter Einbeziehung sozialpolitischer sowie sozialrechtlicher Kriterien eine Konvention für den Ordnungsgeber und damit auch den Rechtsanwender getroffen. Dies erschwert die wissenschaftsbasierte Ableitung von Dosisgrenzwerten für eine synergistische Wirkung dieser Stoffe/Stoffgruppen unter Berücksichtigung der weiterhin gültigen jeweiligen Dosisgrenzwerte der Einzelnoxen von 25 Faserjahren und 100 BaP-Jahre.
 - Somit kann eine im wissenschaftlichen Sinn belastbare Begründung lediglich für eine qualitative BK „Lungenkrebs aufgrund der synkanzerogenen Wirkung von beruflicher Asbest- und PAK-Exposition“ gegeben werden. Aus den dargelegten Gründen und dem Gang der Diskussion ist die Abgrenzung durch einen Dosisgrenzwert derzeit nur im Sinne einer weiteren von Wissenschaft und Sozialpolitik gemeinsam getragenen Konvention sinnvoll.
 - Somit sind die bisher festgelegten und weiterhin gültigen Grenzkriterien für die Einzelsubstanzen PAK und Asbest keine Abschneidekriterien für die kombinierte Einwirkung beider Stoffgruppen. Es wird vorgeschlagen, dass der Ordnungsgeber auf der Basis des oben dargestellten Erkenntnisstandes über die erforderliche Konvention entscheidet.

Referenten und Moderatoren

- Prof. Dr. med. Helmut Greim* Institut für Toxikologie und Umwelthygiene
Technische Universität München
Hohenbachersstrasse 15-17
85350 Freising-Weihenstephan
- Prof. Dr. med. Ernst Hallier* Zentrum Umwelt- und Arbeitsmedizin
Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
Georg-August-Universität Göttingen
Waldweg 37
37073 Göttingen
- Prof. Dr. Uwe Heinrich* Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin
(ITEM)
Nikolai-Fuchs-Str. 1
30625 Hannover
- Wolfgang Keller* Richter am LSG Mainz
Landessozialgericht
Ernst-Ludwig-Str. 1
55116 Mainz
- Dr. jur. Andreas Kranig* Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften
Abteilung Leistungs- und Versicherungsrecht
Alte Heerstraße 111
53754 Sankt Augustin
- Prof. Dr. med. Stephan Letzel* Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Obere Zahlbacher Straße 67
55131 Mainz
- Dr. jur. Gerhard Mehrtens* Hauptgeschäftsführer der Berufsgenossenschaft
für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege
Pappelallee 35/37
22089 Hamburg

Referenten und Moderatoren

- PD Dr. Peter Morfeld* Institut für Arbeitswissenschaften
RAG Aktiengesellschaft
Hülshof 28
44369 Dortmund
- Prof. Dr. med.
Klaus-Michael Müller* Institut für Pathologie/Deutsches Mesotheliomregister
Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil
Postfach 10 02 20
44702 Bochum
- Prof. Dr. med. Claus Piekarski* Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität zu Köln
Josef-Stelzmann-Straße 9
50931 Köln
- Prof. Dr. med.
Hugo W. Rüdiger* Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Arbeitsmedizin
Währinger Gürtel 18-20
A – 1090 Wien
- Prof. Dr. med. Klaus Scheuch* Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin
der Medizinischen Fakultät
Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
- Prof. Dr. med.
Gerhard Schlüter* Gellertweg 35
42115 Wuppertal
- Dr. jur. Jürgen Schürmann* Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft
Bezirksverwaltung Wuppertal
Viktoriastraße 21
42115 Wuppertal

Teil II
Synkanzerogenese
Workshop der DGAUM
am 25. und 26. Februar 2004 in Berlin

Programm

1. Tag, 25. Februar 2004

Begrüßung:	Prof. Dr. G. Schäcke
Grußwort:	Prof. Dr. Dr. R. Winau Direktor des Zentrums für Human- und Gesundheitswissenschaften Charité-Universitätsmedizin Berlin Freie Universität Berlin & Humboldt-Universität zu Berlin
Eröffnung	Prof. Dr. Scheuch
Moderation:	H. Greim
09.30 Uhr	Pathomechanistische Erkenntnisse der Toxikologie zur Synkanzerogenese Th. Brüning, B. Pesch, G. Johnen – Diskussion –
10.10 Uhr	Dosis-Wirkung-Beziehungen und Betrachtungen zum Schwellenwertproblem H. Bolt – Diskussion –
10.50 Uhr	Synkanzerogenese: Übertragbarkeit vom Tier auf den Menschen G. Schlüter – Diskussion –
Moderation:	G. Schäcke
12.30 Uhr	Synergistische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht P. Morfeld – Diskussion –

Programm

- 13.10 Uhr Antagonismus kanzerogener Arbeitsstoffe –
Illusion oder Realität?
H. Rüdiger
– Diskussion –
- 13.50 Uhr Arbeitsbedingte synkanzerogene Einwirkungen
am Beispiel des Lungenkrebses
H.J. Voitowitz
– Diskussion –
- Moderation: C. Piekarski
- 14.50 Uhr Asbest und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe –
Tierexperimentelle synkanzerogene Evidenz
U. Heinrich
– Diskussion –
- 15.30 Uhr Asbest und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe –
epidemiologisch-synkanzerogene Evidenz
K. Straif
– Diskussion –

2. Tag, 26. Februar 2004

- Moderation: K. Norpoth
- 09.00 Uhr Arbeitsbedingte Synkanzerogenese bei K1-Stoffen
aus toxikologischer Sicht
D. Henschler
– Diskussion –

- 09.40 Uhr Ionisierende Strahlen und toxikologische Substanzen –
strahlenbiologisch-synkanzerogene Evidenz
Ch. Streffer
– Diskussion –
- 10.20 Uhr Radon-Folgeprodukte und polyzyklische aromatische
Kohlenwasserstoffe – begründeter Vorschlag
zur Verursachungswahrscheinlichkeit im Hinblick
auf die Synkanzerogenese
I. Brüske-Hohlfeld, M. Möhner, H.-E. Wichmann
– Diskussion –
- Moderation: K. Etzler
- 11.00 Uhr Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen –
tierexperimentelle und epidemiologische Evidenz
H.J. Raithel
– Diskussion –
- 11.40 Uhr Arbeitsbedingte Synkanzerogenese
im Bereich des blutbildenden Systems
H.W. Thielmann
– Diskussion –
- 12.20 Uhr Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Haut
S. Letzel, H. Drexler
– Diskussion –
- 13.20 Uhr Arbeitsbedingte Synkanzerogenese
im Bereich des Kehlkopfes
U. Bolm-Audorff
– Diskussion –

Programm

14.00 Uhr	Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Harnblase? M. Nasterlack – Diskussion –
14.40 Uhr	Diskussion und Verabschiedung des Kommuniké E. Hallier
15.40 Uhr	Schlusswort K. Scheuch

Pathomechanistische Erkenntnisse der Toxikologie zur Synkanzerogenese

Prof. Dr. Thomas Brüning

Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin, Bochum

Die Krebsentstehung verhält sich wie ein stochastischer Prozess, der aus der Interaktion einer Vielzahl äußerer und innerer Faktoren resultiert. Diese Multikausalität trägt zu der Individualität einer jeden Krebserkrankung bei. Nicht nur ein jeder Patient ist individuell, auch jede Zelle kann individuell reagieren. Die Kanzerogenese ist somit hochkomplex und nicht mit einem einfachen Modell zu erklären. Stochastische Prozesse äußern sich zum Beispiel in einer Exponentialfunktion, wie es die Krebssterblichkeit in Abhängigkeit vom Alter zeigt.

Die Krebsentstehung ist ein Mehrstufenprozess, der analog einer Darwinschen Evolution verläuft, d.h., es erfolgt eine klonale Selektion bestimmter Veränderungen. Dabei müssen vielfältige Schutz- und Kontrollfunktionen in Zelle, Gewebe und Organismus ausgeschaltet werden. Entscheidende Defekte betreffen vor allem die Ein- und Ausschaltung von Schlüsselgenen. Die für eine Transformation notwendige Zahl der Defekte ist jedoch nicht genau bekannt. Diese Defekte und Fehlfunktionen werden aber nicht nur durch Mutationen herbeigeführt – auch nicht-genotoxische Mechanismen können entscheidend zur Krebsentstehung beitragen.

Der Mehrstufenprozess der Krebsentstehung ist nicht mehr nur als einfacher Mechanismus nach dem klassischen Modell „Initiation – Promotion – Progression“ zu verstehen,

sondern erfordert mehrere „kritische Ereignisse“ (Mutationen etc.), die dann jeweils klonal expandieren – bis sich schließlich ein transformiertes Gewebe gebildet hat, das alle Eigenschaften eines malignen Tumors aufweist. In einem Selektionsprozess überleben und vermehren sich immer nur diejenigen veränderten Zellen, welche sich am besten den sie umgebenden Umständen anpassen.

Was sind nun die grundlegenden Eigenschaften eines malignen Tumors?

Hanahan und Weinberg haben im Jahr 2000 in *Cell* ein vereinfachtes Modell vorgestellt, nach dem ein Krebsgewebe mindestens sechs essenzielle Eigenschaften aufweisen muss. Es sind dies:

1. Die Unabhängigkeit von externen Wachstumssignalen (z.B. über Aktivierung des H-ras-Onkogens)
2. Die Unempfindlichkeit gegenüber wachstumshemmenden Signalen (z.B. infolge Verlust des Rb-Suppressorgens)
3. Die Ausschaltung der Apoptose (z.B. durch Mutation des p53-Gens)
4. Die uneingeschränkte Fähigkeit der Genomreplikation (z.B. durch Einschaltung des Telomerase-hTERT-Gens)

Pathomechanistische Erkenntnisse der Toxikologie zur Synkanzerogenese

Prof. Dr. Thomas Brüning

Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin, Bochum

5. Die eigenständige Induktion der Blutgefäßbildung (z.B. durch VEGF-Überexpression)

6. Die Fähigkeit, in Gewebe einzudringen und Metastasen zu bilden (z.B. durch Inaktivierung von E-Cadherin)

Das Modell ist sicherlich nicht vollständig und erhebt auch nicht diesen Anspruch. Es kann aber eine Basis für ein besseres Verständnis bilden. Es sollten jedoch noch einige wichtige Eigenschaften eines Krebsgewebes als Ergänzungen zum Modell angefügt werden. Krebs ist kein isoliertes Ereignis in einer Petrischale, sondern muss in Wechselwirkung mit dem Gesamt-Organismus gesehen werden. So muss Krebs z.B. einen Weg finden, um den natürlichen immunologischen Abwehrkräften des Körpers zu entgehen. Die Interaktion mit dem Stroma und umliegendem Gewebe ist eine weitere wichtige Eigenschaft, die die Entwicklung von Krebs beeinflusst. Krebs ist in der Lage, umliegendes gesundes Gewebe zu seinem Vorteil einzusetzen und z.T. auch umzubauen. Dies wirkt sich nicht nur auf die Bildung von Blutgefäßen, Freisetzung von Wachstumsfaktoren, Gewebeinvasion und Metastasierung aus. Auch die lokale und systemische Abwehr und die Differenzierung werden beeinflusst. Generell gilt, dass je mehr eine Zelle differenziert ist, desto weniger proliferiert sie. Umgekehrt gilt entsprechend, dass

mit Verlust der Differenzierung die Teilungsfähigkeit steigt. Dieses Gleichgewicht wird stark von der zellulären Umgebung bestimmt. Die verschiedenen Stadien lassen sich sehr schön am Aufbau der Krypten im Darm demonstrieren. Am unteren Ende einer Krypte liegen neun Stammzellen, die sich nahezu unbegrenzt teilen können. Darüber liegen die Tochterzellen, die infolge der steigenden räumlichen Distanz weniger Wachstums-signale erhalten und daher weniger proliferieren und bereits teilweise differenziert sind. Am oberen Ende befinden sich die voll differenzierten Zellen, die sich nicht mehr teilen und schließlich nach einiger Zeit absterben und sich ablösen. Es mehren sich die Anzeichen dafür, dass Krebs entweder von gewebespezifischen Stammzellen ausgeht oder zumindest stammzellähnliche Eigenschaften annimmt. Stammzellen bringen bereits einige der Eigenschaften mit, die im *Hanahan-Weinberg-Modell* gefordert werden, z.B. unbegrenzte Replikationsfähigkeit und, bedingt durch die Lokalisation, eine gewisse Unabhängigkeit von äußeren Wachstumssignalen. Für Darmtumoren wurde von *Portier und Toyoshiba* ein mathematisches Modell entwickelt, nach dem der Krebs sich in einer Krypte nur dann entwickelt, wenn die Stammzellen oder die noch proliferierenden Tochterzellen im unteren Bereich der Krypte mutieren oder mutierte Zellen durch Obstruktion in die Stammzell-Nische gelangen. Weiter ent-

fernte Zellen könnten, auch wenn sie mutiert sind, keinen Schaden anrichten, da sie abgestoßen werden, bevor sie zusätzliche Mutationen akkumulieren und sich weiter verändern. Dies würde auch erklären, warum bei erblichen Darmkrebsleiden bereits eine einzelne Mutation ausreicht, um Krebs so frühzeitig auftreten zu lassen. Das stochastische Modell von *Portier und Toyoshiba* deckt sich gut mit physiologischen und klinischen Beobachtungen. Zudem ist es übertragbar auf alle Organe, die ähnliche regenerative Strukturen wie der Gastrointestinaltrakt bilden, also z.B. Lunge, Nieren und die Haut.

Der eingangs erwähnte Mehrstufenprozess der Krebsentstehung verläuft nach einem *Darwinischen* Selektionsprozess. Hierzu ist es aber notwendig, dass im Krebsgewebe immer wieder Mutationen und andere genomische Veränderungen stattfinden, die die nötige Variationsbreite für einen „erfolgreichen“ Selektionsprozess schaffen. Tatsächlich zeigen viele Tumoren schon in frühen Stadien – entgegen früheren Lehrmeinungen – genomische Instabilitäten. Diese reichen von kleinen Defekten und chromosomalen Umlagerungen bis zu verschiedenen starken Ausprägungen einer Aneuploidie.

Zurück zum *Hanahan-Weinberg*-Modell: Auf welchem Wege bzw. in welcher Reihenfolge werden die Eigenschaften eines Krebsgewebes erworben? Zunächst ist die Reihenfolge

auslösender Ereignisse nicht streng vorgegeben – aber auch nicht völlig beliebig: es sind also verschiedene Wege möglich, um die Gesamtheit aller sechs Endpunkte zu erreichen. Bestimmte Ereignisse wie Mutationen können sogar zwei Funktionen gleichzeitig beeinflussen. So wird z.B. durch Ausschaltung von p53 sowohl die Apoptose gehemmt als auch, durch Wegfall des Angiogenese-Hemmers Thrombospondin-1, die Angiogenese erleichtert. Infolge Systemredundanz sind aber evtl. mehrere „Hits“ pro Krebs-Eigenschaft notwendig, um diese jeweils herbeizuführen – auch hier sind somit jeweils verschiedene Wege möglich. Es sind z.B. für die Reaktivierung der Telomerase, die beim Menschen streng reguliert ist, oft mehrere Veränderungen notwendig.

Im Folgenden sollen die Details der Mechanismen etwas näher betrachtet werden. Die Signalwege einer Zelle sind zahlreich und komplex. Selbst wenn man nur die Funktionen Wachstumsregulation und Apoptose betrachtet, so ergibt sich bereits eine große Zahl von Angriffspunkten für ein Kanzerogen. Diesen stehen umfangreiche Schutzfunktionen und Systemredundanzen gegenüber, sodass oft mehrere „Treffer“ notwendig sind, um einen Sicherheitsmechanismus zu überwinden. Durch die enge Verknüpfung einiger Signalwege ergeben sich aber auch Möglichkeiten, wie zwei oder mehr Substanzen sich gegenseitig verstärken (oder auch

Pathomechanistische Erkenntnisse der Toxikologie zur Synkanzerogenese

Prof. Dr. Thomas Brüning

Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin, Bochum

abschwächen) könnten. Zu bedenken ist natürlich, dass nicht alle „erfolgreichen“ Treffer, z.B. in einem Tumorsuppressorgen, einen vollständigen Funktionsverlust verursachen. Abgesehen davon, dass meist beide Allele getroffen werden müssen, wird manchmal auch die Funktion eines Allels lediglich moduliert oder nur teilweise ausgeschaltet. Bei der Apoptose, die durch verschiedene Ereignisse und Wege initiiert werden kann, wäre es in Bezug auf deren Ausschaltung z.B. denkbar, dass zwei Stoffe an unterschiedlichen Punkten angreifen (Aktivierung von Bcl-2, Inhibierung von Bim, Bid, Bax und/oder p53) und so additiv oder überadditiv wirken könnten. Denkbar wäre auch eine Stoffkombination, bei der eine Substanz (z.B. Asbest) chromosomale Schäden und Aneuploidie hervorruft und die andere (z.B. ein PAK) bevorzugt Mutationen im p53-Gen auslöst und dadurch eine Eliminierung dieser Schäden durch Hemmung der Apoptose verhindert.

Zunächst wollen wir jedoch nur die Wirkungsweise eines einzelnen Kanzerogens betrachten, welche bereits sehr komplex sein kann. Es lässt sich z.B. im Falle von Cadmium (Waisberg *et al.*, 2003) eine Vielzahl von nicht-gentoxischen Wirkungen belegen. Cadmium wirkt aber auch indirekt gentoxisch, indem es mit dem System zellulärer Antioxidantien interferiert (z.B. durch Hemmung von Catalase und SOD sowie

Bindung an Glutathion u.Ä.) oder aus Proteinen Fe²⁺- und Cu²⁺-Ionen freisetzt, welche wiederum reaktive Sauerstoffspezies generieren können. Durch seine generelle Fähigkeit, an SH-Gruppen und viele Metall-Bindungsstellen zu binden und so z.B. Kalzium- oder Zn²⁺-Ionen zu ersetzen, kann Cadmium diverse Enzyme inhibieren und Proteine in ihrer Funktion stören, so u.a. DNA-Reparaturenzyme, Zinkfinger-Transkriptionsfaktoren und E-Cadherin. Auf der anderen Seite kann vor allem durch Langzeiteinwirkungen eine Aktivierung von Schutzfunktionen eintreten, z.B. durch Induktion von Metallothioneinen. Ein wichtiger neuer Mechanismus in der Krebsentstehung ist die Fähigkeit des Cadmiums und anderer Kanzerogene, die Methylierung von DNA zu beeinflussen.

Die Methylierung von DNA erweist sich zunehmend als ein zentraler Mechanismus zellulärer Regulationsprozesse (Goodman und Watson, 2002). Normale Methylierung umfasst z.B. genetisches Imprinting, X-chromosomale Inaktivierung und Silencing von parasitären DNA-Sequenzen. Bei kanzerogenen Prozessen kann, ähnlich wie bei Mutationen, eine Hypermethylierung Tumorsuppressorgene ausschalten, während Hypomethylierung Proto-Onkogene und transponierbare Elemente zu aktivieren vermag. Methylierte Cytosinreste können zu Thymin deaminiert werden und somit Mutationen hervorrufen. Auch wirkt sich die Methylierung

auf die Stabilität der Chromosomen aus. Folglich liegt hier ein epigenetischer Pathomechanismus vor, der sowohl nicht-gentoxische und promovierende als auch gentoxische Aspekte aufweist.

Wie wirken nun mehrere Stoffe zusammen? Es können prinzipiell subadditive (Antikanzerogenese), additive und überadditive Effekte (Synkanzerogenese) auftreten. Nach der Definition der Synkanzerogenese von Hayes (2001) resultiert das Zusammenwirken zweier oder mehrerer Kanzerogene, üblicherweise vom gentoxischen Typ, am gleichen Zielorgan in Überadditivität oder zumindest in einer Summation der Einzeleffekte. Die Reihenfolge der Exposition spielt nach Hayes keine Rolle. Beim Menschen sind durch epidemiologische Studien einige Beispiele beschrieben, z.B. Lungenkrebs durch Rauchen und Asbest, Arsen oder Radon, und Hautkrebs durch Arsen und UV-Strahlung.

Weitere Modi der Interaktion sind nach Hayes als Kokanzerogenese, Promotion und schließlich Antikanzerogenese definiert. Unter Kokanzerogenese versteht man die Verstärkung der Wirkung einer gentoxischen Substanz durch eine nicht-gentoxische Substanz, wobei letztere vor, gleichzeitig mit oder kurz nach der gentoxischen Schädigung einwirken muss. Das heißt, das Kokanzerogen muss anwesend sein, also

zeitgleich agieren können, solange der initiale molekulare Schaden oder der primäre Schadstoff noch vorliegt. Ein Beispiel wäre die Verstärkung der BaP-Adduktbildung durch Benzo[ghi]perylen (BghiP). BghiP, das selber keine Addukte bildet, verstärkt die Metabolisierung von BaP zu kanzerogenen Epoxiden durch erhöhte CYP1A1-Expression über die Aktivierung des Ah-Rezeptors.

Analog versteht man unter Promotion die Verstärkung der Wirkung einer gentoxischen (initiierenden) Substanz durch eine zweite, üblicherweise nicht-kanzerogene oder zumindest nicht DNA-reaktive Substanz, die aber eine gewisse Zeit nach der Initiation einwirkt. Beispiele für Promotoren sind TPA, Phenobarbital, Dioxine, PCB oder Östrogene (die jedoch z.T. auch ein gewisses gentoxisches Potenzial haben).

Die Antikanzerogenese wird definiert als Abschwächung der Wirkung eines Kanzerogens durch eine üblicherweise nicht-kanzerogene Substanz, die vorher, zugleich oder nachfolgend verabreicht wurde. Antagonistische Wirkungen zeigten in Versuchen z.B. Selenverbindungen (Selen ist Bestandteil antioxidativer Enzyme) oder Substanzen wie Vitamin E, die unter anderem als Antioxidantien agieren.

Schließlich ist noch eine unabhängige Wirkung von Schadstoffen denkbar. Diese tritt

Pathomechanistische Erkenntnisse der Toxikologie zur Synkanzerogenese

Prof. Dr. Thomas Brüning

Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin, Bochum

auf, wenn zwei Stoffe sich nicht gegenseitig beeinflussen, da sie z.B. an verschiedenen Zielorganen wirken.

In der Literatur findet sich eine Reihe von tierexperimentellen und In-Vitro Untersuchungen, die synkanzerogene Wirkungen von Stoffgemischen beschreiben, die im Folgenden kurz zusammengefasst sind (Arcos *et al.*, 1988; Popp, 1996; Streffer *et al.*, 2000; Rossmann *et al.*, 2002). In Tierversuchen zeigten vor allem N-Nitrosoverbindungen über-additive Wirkungen in Kombination mit verschiedenen anderen Stoffen wie z.B. aromatische Amine, Halogenverbindungen, Asbest, Ethanol, BaP, Hydrazo-/Azoxy-Verbindungen oder diverse anorganische Verbindungen. Untersucht wurden zudem BaP bzw. PAK, die synergistische Effekte mit Asbest, Halogenverbindungen, Alpha-Strahlung, Ethanol oder anorganischen Verbindungen bzw. Stäuben zeigten. Auch zeigte Arsen mit UV-Strahlung Überadditivität im Tierversuch.

Für die Synkanzerogenese – vor allem innerhalb der engen Definition nach Hayes – gibt es in der Literatur noch kein Beispiel für einen detaillierten und vollständig aufgeklärten Mechanismus. Es sind aber viele Untersuchungen zu Teilaspekten durchgeführt worden. Es seien hier nur einige aktuellere Beispiele, die zumindest Teilaspekte synergistischer Wirkungen beleuchten, repräsen-

tativ aufgeführt. So wurde das Zusammenwirken von Benzo[*a*]pyren-diol-epoxid (BPDE) und Chrom(VI) in Fibroblasten der humanen Lunge untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Chrom(VI) nach vorheriger Exposition spezifisch die Bildung von BPDE-DNA-Addukten in Hotspot-Codons der Exons 7 & 8 des p53-Gens verstärkt (Feng *et al.*, 2003). Weiterhin wurden Benzo[*a*]pyren und Arsen in Zellkultur untersucht. Dabei wurde eine Verstärkung der Bildung von BPDE-DNA-Addukten in Hepatoma-Hepa-1-Zellen der Maus durch das Arsen nachgewiesen (Maier *et al.*, 2002). Nach einer In-Vitro-Studie von Prakash *et al.* (2000) ließ sich eine Verstärkung der mutagenen Wirkung von BPDE durch Cadmium ableiten.

Betrachtet man die bisherige Forschung zum Thema Kanzerogenese, so kann sicherlich eine sehr große Zahl neuer Erkenntnisse über die Eigenschaften von Krebsgeweben, die Signal- und Regulationswege von Zellen sowie die Mechanismen maligner Veränderungen belegt werden. Diese Erkenntnisse sollten auch der Erforschung der Synkanzerogenese zugute kommen. Zum Thema Synkanzerogenese direkt gibt es weitaus weniger Erkenntnisse. Eine Reihe von tierexperimentellen und In-Vitro-Versuchen geben Hinweise auf synkanzerogene/synergistische Wirkungen und erklären teilweise die zugrunde liegenden Mechanismen. Diese alleine reichen aber bisher noch nicht aus,

um eine hinreichende wissenschaftliche Grundlage für die Synkanzerogenese beim Menschen zu schaffen, da vor allem für die Quantifizierung der Wirkungen noch nicht genügend Daten vorliegen. Hier ist neben weiteren mechanistischen Erkenntnissen eine Synthese aus Molekularbiologie und Epidemiologie – die molekulare Epidemiologie – erforderlich, um die hohe Komplexität der Problematik angehen zu können. Diese Kombination von epidemiologischen Ansätzen mit der Bestimmung von geeigneten molekularen Markern sollte in Zukunft eine Vielzahl von Antworten liefern können.

Literatur

- Arcos, J.C.; Woo, Y.T.; Lai, D.Y.: Database on binary combination effects of chemical carcinogens. Environ. Carcino. Revs. C6 No. 1, Special Issue (1988)
- Feng, Z.; Hu, W.; Rom, W.N.; Costa, M.; Tang, M.S.: Chromium(VI) exposure enhances polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA binding at the p53 gene in human lung cells. Carcinogenesis 24: 771-778 (2003)
- Goodman, J.I.; Watson, R.E.: Altered DNA methylation: a secondary mechanism involved in carcinogenesis. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 42: 501-525 (2002)
- Hanahan, D.; Weinberg, R.A.: The hallmarks of cancer. Cell 100: 57-70 (2000)
- Hayes, A.W.: Principles and methods of toxicology. 4th Ed., Taylor & Francis, Philadelphia (2001)
- Maier, A.; Schumann, B.L.; Chang, X.; Talaska, G.; Puga, A.: Arsenic co-exposure potentiates benzo[a]pyrene genotoxicity. Mutat. Res. 517: 101-111 (2002)
- Popp, W.: Neue Erkenntnisse zur Synkanzerogenese bei exogen verursachten Tumoren. Zentralbl. Hyg. Umweltmed. 198: 407-428 (1996)
- Prakash, A.S.; Tran, H.P.; Peng, C.; Koyalamudi, S.R.; Dameron, C.T.: Kinetics of DNA alkylation, depurination and hydrolysis of anti diol epoxide of benzo(a)pyrene and the effect of cadmium on DNA alkylation. Chem. Biol. Interact. 125: 133-150 (2000)
- Rossmann, T.G.; Uddin, A.N.; Burns, F.J.; Bosland, M.C.: Arsenite cocarcinogenesis: an animal model derived from genetic toxicology studies. Environ. Health Perspect. 110 Suppl. 5: 749-752 (2002).
- Streffler, C., et al.: Umweltstandards. Springer-Verlag, Berlin (2000)
- Waisberg, M.; Joseph, P.; Hale, B.; Beyersmann, D.: Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. Toxicology 192: 95-117 (2003)

Dosis-Wirkungs-Beziehungen und Betrachtungen zum Schwellenwertproblem

Prof. Dr. med. Hermann M. Bolt
Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund

Einleitung

In der gutachterlichen Praxis der Arbeitsmedizin gibt es einige Konventionen (Setzungen) über kumulative Dosis-schwellen krebs-erzeugender Stoffe in Bezug auf eine BK-Anerkennung. Zu nennen sind hier Asbestjahre, Benzoljahre, BaP-Jahre sowie 2-Naphthylaminjahre in der Gummiindustrie. Diese Setzungen legen für die krebs-erzeugende Wirkung prinzipiell ein Dosis-(Konzentrations)-Zeit-Produkt zugrunde ($c \cdot t$). Eine solche Annahme folgt dem „Haberschen Gesetz“, das beispielsweise für die Wirkungen von Phosgen abgeleitet wurde (siehe Henschler, 1985).

Klassische Dosis-Wirkungs-Untersuchungen bei krebs-erzeugenden Stoffen

Klassische toxikologische Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Druckrey in den 50er-Jahren zeigen jedoch, dass diese Annahme bei genauerer Analyse der Dosis-Wirkungs-Zeitbeziehungen nicht zutrifft, sondern dass diese allenfalls eine grobe Näherung darstellt. Diesbezüglich kann auf die zusammenfassende und ausführliche Darstellung von Schmähl (1981) verwiesen werden; dort sind auch entsprechende Beispiele wiedergegeben. So wurde in Durchfütterungsversuchen an der Ratte, beispielsweise mit dem

Leber-Karzinogen Diethylnitrosamin, dargestellt, dass der Zeitfaktor bis zur Entstehung des Tumors deutlich überproportional in das Wirkungsprodukt eingeht als die tägliche Dosis. Das mit der Wirkung korrelierende Äquivalent ist nach Druckrey das Produkt $c \cdot t^n$.

Hier wird die Zeit durch einen stoffspezifischen Exponenten besonders gewichtet, welcher häufig zwischen 2 und 3 liegt. Aus heutiger Sicht des mehrstufigen Charakters der chemischen Kanzerogenese drücken sich in dem Druckrey'schen Exponenten n in erster Linie die Partial-Effekte der Tumorpromotion und Tumorprogression aus.

Schwelleneffekte bei krebs-erzeugenden Stoffen?

Schwelleneffekte sind für einzelne Tumormodelle selbst bei genotoxischen Karzinogenen experimentell erwiesen, bei anderen kann eine Linearität der Dosis-Wirkungskurve selbst bis zu sehr kleinen Dosen aufgezeigt werden (Hengstler et al., 2003; Bolt, 2003).

Dieses kann jedoch selbst bei dem gleichen Karzinogen von Organ zu Organ verschieden sein. Das klassische Beispiel hierfür ist die so genannte „Mega-Maus-Studie“ (Staffa und Mehlman, 1979), bei der der krebs-

Dosis-Wirkungs-Beziehungen und Betrachtungen zum Schwellenwertproblem

Prof. Dr. med. Hermann M. Bolt
Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund

erregende Stoff N-Acetylaminofluoren an insgesamt 24 192 weiblichen BALB/c-Mäusen im Langzeitversuch getestet wurde. Ziel der Studie war es, die Dosis-Wirkungskurve noch bis in Bereiche sehr geringer Wirkung hinab zu verfolgen. Eines der verblüffenden Ergebnisse war, dass bei den experimentell erzeugten Lebertumoren eine Linearität mit der Dosis gefunden wurde, und zwar ohne jeden Hinweis auf einen Schwelleneffekt. Gleichzeitig traten jedoch auch Harnblasentumoren auf, die eine klare Dosischwelle bei Nichtlinearität der Dosis-Wirkungs-Kurve aufwiesen. Die Dosis-Wirkungs-Charakteristik war damit bei demselben Stoff und demselben Tiermodell bei unterschiedlicher Tumorlokalisation sehr verschieden!

Faktoren, die die Dosis-Wirkungs-Charakteristik generell beeinflussen, sind vielfältig und auf allen Ebenen der Krebsentstehung angesiedelt (Hengstler *et al.*, 2003; Streffer *et al.*, 2004). Komplexe Wirkungsmechanismen erschweren dabei die Interpretation im Einzelfall. Als neueres Beispiel kann die krebserzeugende Wirkung von Cadmium angeführt werden, wie sie von Waisberg *et al.* (2003) diskutiert wurde. Die Frage der Existenz von Schwellenwerten für krebserzeugende Stoffe ist somit ebenfalls in engem Zusammenhang mit Mechanismen der Krebsentstehung zu sehen (Streffer *et al.*, 2004).

Kombinations-Effekte

Synergie-Effekte bei Einwirkung mehrerer krebserzeugender Stoffe sind möglich, zumal wenn jeweils das gleiche Zielorgan betroffen ist (Thier *et al.*, 1998). Dies kann aber nicht als allgemein gültige Regel gelten, da auch antagonistische Effekte im Einzelfall beschrieben wurden. Als Beispiel kann hier das Zusammenwirken von Chromat und Zigarettenrauch mit dem Zielorgan des Atemtraktes angeführt werden. Bekanntlich verursachen Chromate Lungenkrebs. Eine neue Studie an amerikanischen Beschäftigten der Chromat-Produktion (Luippold *et al.*, 2003) hat dies wiederum bestätigt, aber auch die Frage eines Schwelleneffektes aufgeworfen, was mit neuesten tierexperimentell-toxikologischen Befunden (Izzotti *et al.*, 2002) durchaus konsistent wäre.

Balanski *et al.* (2000) hatten nun Befunde vorgelegt, bei denen Sprague-Dawley-Ratten einerseits Zigarettenrauch per inhalationem verabreicht wurde; die Tiere erhielten andererseits intratracheale Instillationen von Kaliumdichromat. Untersucht wurden die insgesamt resultierenden klastogenen Effekte am Zielorgan im Micronucleus-Test. Ein irgendwie gearteter Synergismus der beiden pulmonalen Karzinogene wurde dabei nicht gefunden. Als plausible Erklärung hierfür können experimentelle Befunde angeführt werden, nach denen polyzyklische Kohlen-

wasserstoffe, z.B. Benzo[a]pyren, die chromatreduzierende Kapazität von alveolaren Makrophagen erhöht. Tabakrauch-Inhalation wirkt in Bezug auf diesen Teilprozess daher protektiv, indem durch die verstärkten Reduktionsprozesse vermehrt Chrom(VI) in das unwirksame Chrom(III) reduziert wird.

Aus experimentell-toxikologischer Sicht kann daher keine allgemein gültige Regel angegeben werden, die die Interaktion von Karzinogenen beschreibt, selbst bei gleichem Zielorgan.

Schlussfolgerungen

Folgende Schlussfolgerungen sind insgesamt zu ziehen:

- ❑ Der chemischen Kanzerogenese liegen vielfältige und komplizierte Mechanismen zugrunde.
- ❑ Dosis-Wirkungs-Charakteristika variieren nach Substanz, Tierart und Expositionsschema.
- ❑ Die Frage von Schwellenwerten krebs-erzeugender Wirkung erfordert zur Beantwortung gute mechanistische und stoffspezifische Daten.
- ❑ Die quantitative Frage der Interaktion zweier Karzinogene, selbst bei gleichem

Wirkort, erweist sich im Einzelfall als kompliziert.

- ❑ Die generelle Annahme eines linearen Wirkungsproduktes ($c \cdot t$) stellt eine starke Vereinfachung (Konvention) dar.

Literatur

Balansky, R.M.; d'Agostini, F.; Izzotti, A.; de Flora, S. (2000): Less than additive interaction between cigarette smoke and chromium(VI) in inducing clastogenic damage in rodents. Carcinogenesis 21: 1677-1682

Bolt, H.M. (2003): Genotoxicity – threshold or not? Introduction of cases of industrial chemicals. Toxicol. Lett., 140/141: 43-51

Hengstler, J.G.; Boddanffy, M.S.; Bolt, H.M.; Oesch, F. (2003): Challenging dogma – Thresholds for genotoxic carcinogens? The case of vinyl acetate. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 43: 485-520

Henschler, D. (1985): Development of occupational limits in Europe. Ann. Am. Conf. Ind. Hyg. 12: 37-40

Henschler, D.; Bolt, H.M.; Jonker, D.; Pieters, M.N.; Groten, J.P. (1996): Experimental designs and risk assessment in

Dosis-Wirkungs-Beziehungen und Betrachtungen zum Schwellenwertproblem

Prof. Dr. med. Hermann M. Bolt
Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund

combination toxicology: panel discussion.
Food Chem. Toxicol. 34: 1183-1185

*Izzotti, A.; Cartiglia, C.; Balansky, R.;
d'Agostini, F.; Langobardi, M.; de Flora, S.*
(2002): Selective induction of gene expres-
sion in rat lung by hexavalent chromium.
Mol. Carcinog. 35: 75-84

*Luippold, R.S.; Mundt, K.A.; Austin, R.P.;
Liebig, E.; Panko, J.; Crump, C.; Crump, K.;
Proctor, D.* (2003): Lung cancer mortality
among chromate production workers.
Occup. Environ. Health 60: 451-457

Schmähl, D. (1981): Maligne Tumoren.
Arzneimittel-Forschung, 21. Beiheft, Editio
Cantor, Aulendorf

Staffa, J.A.; Mehlman, M.A. (1979): Inno-
vations in Cancer Risk Assessment (ED01

study). Pathotox. Publishers Inc., Forest Park
South, Ill, USA

*Streffler, C.; Bolt, H.M.; Føllesdal, D.;
Hall, P.; Hengstler, J.G.; Jacob, P.; Ough-
ton, D.; Priess, K.; Rehbinder, E.; Swaton, E.*
(2004): Environmental Standards – Dose-
Effect Relations in the Low Dose Range and
Risk Evaluation. Springer-Verlag, Berlin,
Heidelberg, New York

Thier, R.; Brüning, T.; Bolt, H.M. (1998):
Kombinationswirkungen in der Toxikologie.
Deutsche Hochschulschriften, DHS 2585,
Verlag Hänsel-Hohenhausen, Egelsbach

*Waisberg, M.; Joseph, P.; Hale, B.;
Beyersmann, D.* (2003): Molecular and
cellular mechanisms of cadmium carcino-
genesis. *Toxicology* 192: 95-117

Synkanzerogenese – Übertragbarkeit vom Tier auf den Menschen

Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter
vormals Leiter Globale Toxikologie, Bayer AG

Der Frage nach kanzerogenen Kombinationswirkungen kommt in der Arbeitswelt eine erhebliche Bedeutung zu. An vielen Arbeitsplätzen ist der Arbeitnehmer nicht nur der Einwirkung eines einzelnen möglicherweise krebserzeugenden Stoffes ausgesetzt, sondern häufig spielen auch Stoffgemische eine wesentliche Rolle. Aber auch dann, wenn von Monoexposition auszugehen ist, können Faktoren aus dem täglichen Lebensumfeld der Betroffenen einen kanzerogenen Kombinationspartner darstellen. Zu nennen sind hier das Zigarettenrauchen und der übermäßige Alkoholkonsum, aber auch Fragen des Geschlechts und des Hormonhaushaltes, des Alters sowie der Nahrungsmittel und Ernährungsgewohnheiten können eine wichtige Rolle spielen (Übersicht bei Williams, 1982).

Die Definition kanzerogener Kombinationswirkungen erfolgt in der Literatur unterschiedlich. Entsprechend der von beobachteten Effekten ausgehenden Definitionen (z.B. Preussmann und Habs, 1981) werden die Kombinationswirkungen in additive, überadditive und multiplikative Risiko-Erhöhungen eingeteilt und als synergistische Kanzerogenitätswirkungen bezeichnet. Des Weiteren werden aber auch subadditive bis hin zu entgegengerichteten Effekten beschrieben, sie werden demzufolge als antagonistische Wirkungen bezeichnet. Nach IARC werden mit Blick auf die Epidemiologie z.B. nur

mindestens überadditive Effekte als Ausdruck einer synkanzerogenen Wirkung angeführt. Hier stehen somit die beobachteten Effekte im Vordergrund, die sich besonders deutlich in epidemiologischen, in geringerem Ausmaß auch in experimentellen Untersuchungen beobachten lassen (Popp, 1995). Insbesondere die Epidemiologie hat zum Teil drastisch erhöhte Kombinationseffekte aufgezeigt. So erreicht z.B. das nach Einwirkung von Tabakrauch und Alkoholkonsum beobachtete relative Risiko für Oesophagus-Karzinome ein Ausmaß von bis zu 70 % (Tuyns et al., 1977). Ähnlich liegen die Verhältnisse für berufliche Asbestexposition und Rauchen (Hammond et al., 1977). Hier lassen sich somit Erhöhungen der relativen Krebsrisiken für die Kombinationen erkennen, die jeweils annähernd multiplikativ sind (Woitowitz, 2002).

Anders als bei der auf Effekte zielenden Definition wird bei der mechanistischen Betrachtung unter Synkanzerogenese das Ergebnis des Einwirkens zweier oder mehrerer genotoxischer Kanzerogene verstanden, die zudem ihre Wirkungen auf dasselbe Zielorgan entfalten und zumindest additive Effekte zeigen (Schmähl, 1970, 1976; Nakamura, 1970; Williams und Iatrou-polus, 2001).

Hiernach ist der Begriff Synkanzerogenese Teilaspekt einer Kombinationswirkung, die

Synkanzerogenese – Übertragbarkeit vom Tier auf den Menschen

Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter
vormals Leiter Globale Toxikologie, Bayer AG

von *Williams und Iatroupolus* (2001) als interaktive Kanzerogenese definiert wird. Neben der Synkanzerogenese werden in diese Definition auch die Tumorpromotion, die Co-Kanzerogenese und die Anti-Kanzerogenese eingeschlossen.

Bei der Frage der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus dem Tierversuch auf den Menschen ist diese den Mechanismus der Kombinationswirkung in das Zentrum zu stellende Betrachtungsweise hilfreich. Da genotoxische Kanzerogene in die Gruppen EU Kat 1 oder EU Kat 2 fallen und nach IARC den Kategorien 1 und 2A/2B entsprechen, ist die Humanrelevanz auch der jeweiligen Kombinationseffekte entweder bewiesen oder zu unterstellen. Bisher haben denn auch die beim Menschen synkanzerogen wirkenden Stoffe ihre Entsprechungen im Tierversuch (*Popp, 1995; Williams und Iatroupolus, 2001*). Dabei lassen sich jedoch in aller Regel die beim Menschen zum Teil drastisch übersteigerten Risiken in diesem Ausmaß nicht erkennen. Als Beispiel für eine auch experimentell zumindest deutlich überadditive Kombinationswirkung sei auf eine Studie verwiesen (*Heinrich et al., 1986*), in der nach einer für den Arbeitsplatz relevanten Dosis von 0,5 mg Krokydolith-Asbestfasern, 20-mal intratracheal appliziert, und gleichzeitiger Inhalation von 90 mcgBaP/m³ als Leitsubstanz von aus Teerpech gewonne-

nen PAK-Tumorraten beobachtet wurde, die mit annähernd 60 % erheblich mehr als die Summe der nach Verabreichung der Einzelsubstanzen beobachteten Inzidenzen ausmachten.

Bei Zugrundelegung der mechanistischen Definition wird auch verständlich, dass Kanzerogene selbst dann deutlich synkanzerogen wirken können, wenn Applikationsroute und -ort unterschiedlich sind; es kommt lediglich darauf an, dass die Kinetik der Stoffe ihre Verteilung in die Organe ermöglicht, in denen sich Kombinationswirkungen entfalten können. So wurde von *Yoshimura und Take-moto* (1991) gezeigt, dass bei Ratten ebenfalls multiplikativ erhöhte Tumorzinzenzen auch dann auftraten, wenn neben der intratrachealen Verabreichung von Chrysotil-Asbestfasern als weiteres kanzerogenes Agens ein Nitrosamin intraperitoneal appliziert wurde.

Substanzen, bei denen epidemiologisch und experimentell synkanzerogene Wirkungen beobachtet werden, sind in der Literatur der letzten Jahre, auch geordnet nach Struktur-Wirkungs-Beziehungen, ausgiebig gewürdigt worden (*Berger, 1996; Henschler, 2000*). Diese Zusammenstellungen berücksichtigen sowohl Befunde aus der Epidemiologie wie auch die Ergebnisse klassischer experimenteller Langzeitstudien.

Nach *Henschler* (2000) ergeben sich aus diesen zusammenfassenden Bewertungen folgende Schlussfolgerungen: Es lassen sich deutlich drei mögliche Kombinationseffekte unterscheiden, nämlich unter-additive (bis zum Antagonismus), additive und überadditive bis hin zu multiplikativen Wirkungen. Insgesamt treten nach Verabreichung von Kombinationen mehr (über-)additive als sub-additive Effekte auf. (Über-)additive Wirkungen werden besonders nach Gabe von Kombinationen mit N-Nitroso-, Hydrazo- und Azoxyverbindungen beobachtet. Weiterhin wird angemerkt, dass überadditive Effekte in kanzerogenen Gemischen vor allem in Dosisbereichen auftreten, in denen hohe Tumorzinidenzen zu beobachten sind. Zudem entsprechen die zugrunde liegenden Kurvenverläufe der kanzerogenen Kombinationswirkung einer Exponentialfunktion. Daher lässt sich schließen: Je geringer die Dosis, um so geringer die Wahrscheinlichkeit über-additiver Effekte. Subadditive und antagonistische Effekte lassen sich vornehmlich darauf zurückführen, dass einer der Kombinationspartner enzyminduzierend wirkt und somit die Wirkung des Kombinationspartners abgeschwächt wird; es können aber auch Sättigungseffekte verantwortlich sein. Entsprechend aktueller Vorstellungen zum Ablauf des mehrstufigen Kanzerogenitätsprozesses (*Hengstler et al.*, 2003) kann eine solche enzymatische Interaktion auch bereits auf der Stufe der Initiation ablaufen. Schließ-

lich wird von *Henschler* (2000) darauf hingewiesen, dass Überadditivität besonders tumorpromovierenden Effekten zuzuschreiben ist. Für diese Effekte können aber nach akzeptierter wissenschaftlicher Vorstellung Grenzwerte abgeleitet werden.

Henschler (2000) hat in seinen Schlussfolgerungen nicht nur die Daten von Langzeitstudien berücksichtigt, sondern auch die Experimente mit zeitlich deutlich abweichenden und kürzeren Designs gewürdigt. Zu nennen sind hier der Leberfoci-Assay mit immunhistochemischer Darstellung von GST-P- (placentare Form der Gluthation-S-Transferase)-positiven Leberzellfoci als Vorstufe des Leberkrebs nach Gabe eines Tumor-Initiators, partieller Hepatektomie und Verabreichung eines Test-Agens (*Ito et al.*, 1992) sowie ein gegenüber der Langzeitstudie deutlich abgekürzter Test mit Applikation mehrerer bekannter genotoxischer Kanzerogene mit unterschiedlicher Organotropie und nachfolgender Verabreichung kanzerogen-suspekter Stoffe (Multiorgan-Assay nach *Ito et al.*, 1992) Schließlich hat im Konzert der Kurzzeittests der in seinen Grundzügen schon von *Williams et al.* (1981, 1984) eingeführte Initiator-Promotor-Assay einen besonderen, noch genauer zu schildernden Stellenwert. Die Aussagekraft des Leberfoci-Tests mit partieller Hepatektomie, der in Deutschland nach dem Tierschutzgesetz allerdings nicht durchführbar ist, konnte auch anhand der

Synkanzerogenese – Übertragbarkeit vom Tier auf den Menschen

Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter
vormals Leiter Globale Toxikologie, Bayer AG

Prüfergebnisse mit der Kombination aus fünf heterozyklischen Aminen, die als Pyrolyseprodukte bei der Hitzebehandlung von Fleisch- und Fischeiweiß auftreten, belegt werden. Die kanzerogene Wirkung dieser Amine ist aus Langzeitstudien bekannt. Alle fünf Amine ließen, wenn als Einzelstoffe verabreicht, in diesem Test eine signifikant erhöhte Zahl und Größe an GST-P-positiven Leberfoci erkennen. Darüber hinaus ließ sich in diesem Test aber auch zeigen, dass nach kombinierter Verabreichung der fünf Amine in Mengen, die jeweils nur 1/5 der jeweiligen Einzeldosen betragen, die Zahl der Foci gegenüber dem Mittelwert der Einzelstoffe immer noch signifikant erhöht war und Additivität vorlag. Hinweise auf eine additive Wirkung bestanden selbst noch im Niedrigdosisbereich, der nur noch 1/25 der jeweiligen Einzelstoffdosen betrug (Hasegawa *et al.*, 1995). Dies bestätigt die noch zu Recht geltende Vorstellung, dass für genotoxische Kanzerogene keine Dosis ohne Effekt angegeben werden kann und der zugrunde liegende Mechanismus der kanzerogenen Wirkung auch für den Menschen seine Gültigkeit hat. Allerdings wird, wie in der Abhandlung von Bolt (2004) im Rahmen dieses Workshops ausgeführt ist, dieses Dogma in neuerer Zeit mit dem wachsenden Verständnis für die insbesondere im Rahmen der Tumorinitiation ablaufenden Schritte und die vielfältigen Reparaturmöglichkeiten eines DNA Schadens zunehmend aufgebrochen

(Hengstler *et al.*, 2003). Dennoch zeigen auch die Vergleiche epidemiologischer Auffälligkeiten bei kanzerogenen Kombinationswirkungen mit der überwiegenden Zahl der Tierversuche, dass der Mensch zumindest beim Prozess der Synkanzerogenese sogar empfindlicher als das Tier reagieren kann. Diesem Befund sollte deshalb bis auf weiteres auch Rechnung getragen werden. Der wissenschaftliche Nachweis der Existenz von Schwellenwerten für Stoffe mit synkanzerogenen Wirkungen kann beim gegenwärtigen Erkenntnisstand sicher noch nicht in der Regulation umgesetzt werden.

Der Multiorgan-Assay mit Gabe von Tumorinitiatoren mit unterschiedlicher Organotropie (Ito *et al.*, 1992), der auch bei niedrigen Dosen durchgeführt werden kann und auch eingesetzt wird, hat mit einer Laufzeit von etwa 32 Wochen nur ein Drittel des Zeit- und weniger als ein Fünftel des Kostenbedarfs einer Langzeitstudie; die Ergebnisse sind aber als treffsicher einzuordnen. Dieser Test ist auch in einer groß angelegten Studie in Japan eingesetzt worden, die im Folgenden näher beschrieben werden soll (Ito *et al.*, 1995). Hier ging es um die Frage, inwieweit die kombinierte Verabreichung zugelassener und auch in Kombination verwendeter Pestizide ein besonderes Risiko darstellt. Geprüft wurde zum einen ein Gemisch aus 40 hochtonnagigen Pflanzenschutzmitteln, zum anderen ein Gemisch aus 20 Pestiziden mit ver-

muteter Kanzerogenität. Als Positivkontrolle wurde das chlororganische Pestizid Captafol eingesetzt. Als Ergebnis war zunächst eine deutliche Kanzerogenität der Positivsubstanz zu erkennen. Das Design der Studie, die in diesem Umfang als klassischer Langzeitversuch niemals hätte durchgeführt werden können, zeigte das kanzerogene Potenzial der Verbindung somit richtig an. Bei der kombinierten Verabreichung der 20 und 40 Pestizide, wenn jeweils verabreicht in der Dosis ihrer ADI-Werte, erbrachte demgegenüber keine Hinweise auf eine übersteigerte oder additive Wirkung. Der ADI-Wert beträgt in aller Regel 1/100 der im Tierversuch als No-adverse-effect-Dosis (NOAEL) ermittelten Substanzmenge und gilt als für den Menschen sicher tolerabler Wert. Demzufolge lässt sich aus den Ergebnissen des Versuches ableiten, dass solch niedrige Dosen auch bei kombinierter Verabreichung augenscheinlich kein nennenswertes Risiko mehr darstellen. Allerdings muss für den Arbeitsschutz bedacht werden, dass die Konzentrationen, denen Arbeiter am Arbeitsplatz ausgesetzt, durchaus in anderen Größenordnungen liegen können. Daher muss in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass in einem weiteren Untersuchungsteil der Studie mittels des Leberfoci-Assay (DEN-Induktion und partielle Hepatektomie) dokumentiert werden konnte, dass Zahl und Größe der GST-P-positiven Foci bei Applikation einer Kombination von 20 weiteren Pestiziden in

einer Dosis von 100-mal jeweiliger ADI-Wert deutlich erhöht war. Die Kombination von Stoffen in einer Menge, die somit in etwa den jeweiligen NOAEL entsprach, zeigte somit klare additive Wirkungen auf.

Bei klinischem Verdacht auf kanzerogene Kombinationseffekte kommt zur weiteren Abklärung die Durchführung eines Langzeitversuchs aus Zeit- und Kostengründen sicher nicht infrage. Neben den molekular-epidemiologischen Untersuchungen haben hier somit die Kurzzeittests ihre Berechtigung.

Namentlich der Initiator-Promotor-Test (*Williams et al.*, 1981) ist besonders interessant, da er bei der am Arbeitsplatz häufigen Exposition gegenüber Stoffgemischen eine Aussage darüber zulässt, inwieweit Tumor-Promotoren an einer synergistischen additiven oder überadditiven (bis multiplikativen) kanzerogenen Wirkung, allerdings nicht im o.g. Sinne der genotoxischen Synkanzerogenese, beteiligt sind und für das Zustandekommen der Effekte eine besondere und eigenständige Bedeutung haben. Endpunkte der Untersuchung sind sowohl histochemisch detektierbare gamma-glutamyl-transferase-(GGT)-positive Leberzellfoci als Vorstufe des Leberkrebs wie auch Leberzelltumoren. Die Tumorpromotion und die diesen Effekt auslösenden Stoffe spielen im Gesamt Ablauf zur klinisch manifesten Krebserkrankung auf der Seite der eigentlichen Entwicklung zur Neo-

Synkanzerogenese – Übertragbarkeit vom Tier auf den Menschen

Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter
vormals Leiter Globale Toxikologie, Bayer AG

plasie eine erhebliche Rolle. Das Beispiel aus einer schon in den 80er-Jahren durchgeführten Untersuchung zeigt (Williams *et al.*, 1984), dass bei Fisher-Ratten nach Gabe des Initiators FAA über acht Wochen am Ende der Gesamtversuchszeit nach 32 Wochen Lebertumoren zu erkennen sind. Bei Gabe des Promotors Phenobarbital (PB) in deutlichem zeitlichem Abstand nach der Gabe des Initiators – dieser Abstand ist erforderlich, um die DNA-Schädigung manifest werden zu lassen und um die Effekte von einer kokanzerogenen Wirkung zu unterscheiden – zeigt sich, dass die Tumorraten gegenüber der alleinigen Gabe des kompletten Kanzerogens FAA weiter ansteigt und auf 100 % erhöht ist. Hier hätte also die Reduktion des Promotors einen Sinn, denn sie könnte dazu beitragen, die synergistischen Effekte nach kombinierter Gabe des Expositionsgemisches deutlich geringer zu halten. Wird der Promotor PB vor Verabreichung des Initiators FAA appliziert, so lassen sich Anhaltspunkte für eine verstärkende Wirkung der durch alleinige Gabe von FAA ausgelösten Tumorigenität nicht erbringen. Damit ist nachdrücklich belegt, dass die tumorpromovierende Aktivität des PB bei der beobachteten kanzerogenen Kombinationswirkung eine wesentliche Rolle spielt. Daran ändern auch nichts neuere tabellarische Zusammenstellungen (Williams und Iatropoulos, 2001), aus denen ersichtlich ist, dass viele Promotoren zugleich eine – wenn

auch nur schwache – eigenständige tumorigene Wirkung haben; sie also epigenetische Kanzerogene sind. Somit macht die Reduktion solcher Promotoren in kanzerogenen Gemischen unter klinischen Gesichtspunkten Sinn und sollte, wo immer möglich, in jedem Falle erfolgen.

Insgesamt lässt sich als Zwischenergebnis dieser Betrachtungen festhalten, dass die Frage der Übertragbarkeit der Befunde vom Tierversuch auf den Menschen in quantitativer Hinsicht sicher schwierig zu beantworten ist. In qualitativer Hinsicht lässt sich jedoch bei Zugrundelegung der Definition interaktive Kanzerogenese gut belegen, dass die im Tierversuch gewonnenen Erkenntnisse bezüglich grundlegender Mechanismen der Synkanzerogenese auch für den Menschen relevant sind. Somit kann in Umkehrung der ursprünglichen Fragestellung die experimentelle Toxikologie durchaus helfen, für den Menschen relevante Mechanismen der Kanzerogenese und insbesondere solche der Synkanzerogenese zu erkennen, die sich aus der alleinigen Würdigung der Epidemiologie nicht erbringen lassen. Auch ermöglichen nur spezielle toxikologische Studiendesigns Einblicke in die Bedeutung und Beteiligung von Tumorpromotoren am Auftreten des manifesten Krebs nach kombinierter Einwirkung kanzerogener Verbindungen. Dabei muss zudem besonders betont werden, dass diese wichtigen Aussagen mit Einsatz verhältnis-

mäßig bescheidener Mittel sowohl im Hinblick auf die Tierzahlen wie auch auf Zeit und Geld erreicht werden können.

Schließlich sind bei der Frage der Übertragbarkeit auch metabolische Unterschiede zwischen Populationen der Bevölkerung einerseits und zwischen Mensch und Tier andererseits sowie speziesspezifische Effekte ohne Relevanz für den Menschen zu beachten.

Schon seit längerem gibt es Hinweise auf Polymorphismen in der Enzymausstattung beim Menschen, besonders bekannte Beispiele sind hier die Interferenz von Fremdstoffen mit detoxifizierenden Cytochrom-P450-Subspezies sowie das Phänomen der langsamen und schnellen Acetylierer. Diese Interaktionen können gerade bei synkanzerogenen Wirkungen eine besondere Bedeutung dadurch erhalten, dass sich die an diesen Prozessen beteiligten Stoffe gegenseitig beeinflussen und zur Verstärkung, aber auch Abschwächung der Kombinationswirkung beitragen. Solche Interaktionen können bereits auf der Ebene der Initiation auftreten, insbesondere spielen sie aber eine Rolle in der Promotionsphase. Da beim Menschen z.B. die enzyminduktionsabhängige Metabolisierung von Kanzerogenen vorwiegend in Richtung weniger toxischer Metabolite verläuft, kann die durch den Kombinationspartner ausgelöste Enzyminduktion zu subad-

ditiver oder sogar antagonistischer Wirkung führen (Williams, 1989). Andererseits kann die vornehmlich in den Leberzellen ablaufende Detoxifizierung diese als Zielorgan vor dem Auftreten von Tumoren schützen, zugleich aber die kanzerogene Wirkung in anderen Organen, insbesondere in der Blase, verstärken. Dieses Phänomen ist z.B. deutlich ausgeprägt bei der durch Verabreichung von 2-AAF-induzierten Leberkanzerogenität. Hier führt die gleichzeitige Gabe von Butylhydroxytoluol offensichtlich zu einer verstärkten Ausscheidung konjugierter und damit harngängiger Metabolite, die dann in der Blase ihre kanzerogene Wirkung entfalten (Williams *et al.*, 1989). Die Unterscheidung in langsame und schnelle Acetylierer spielt eine wesentliche Rolle bei der Charakterisierung des individuellen humanen Risikos. Tierexperimentelle Daten weisen z.B. darauf hin, dass bei bestimmten kanzerogenen Arylaminen wie Auramin, Benzidin und 2-Naphthylamin die langsame Acetylierung Vorbedingung für die Entwicklung des Blasenkrebses ist (Grant *et al.*, 1997; Rüdiger, 2000). Dabei spielen Polymorphismen der N-Acetyltransferase 1 und 2 (Nat1, Nat2) mit Konstellationen einer verminderten Aktivität in der Leber und gesteigerter Aktivität im Blasenepithel eine wesentliche Rolle (Grant *et al.*, 1997). Schon 1982 beschrieben Cartwright *et al.*, dass sich bei Arbeitern, die in Betrieben mit Exposition gegenüber diesen Stoffen tätig waren, auffällig viele

Synkanzerogenese – Übertragbarkeit vom Tier auf den Menschen

Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter
vormals Leiter Globale Toxikologie, Bayer AG

langsame Acetylierer unter den an Blasenkrebs Erkrankten finden (*Cartwright et al.*, 1982). Dies kann als deutlicher Hinweis auf die besondere Empfindlichkeit dieser Subpopulation angesehen werden und muss im Rahmen des Arbeitsschutzes entsprechend beachtet werden. Die Kenntnisse über bestimmte Verteilungsmuster haben möglicherweise sogar einen prognostischen Wert in der Risikoermittlung bestimmter Bevölkerungsgruppen. So wiesen *Caporaso et al.* (1989) bereits darauf hin, dass eine Beziehung zwischen einem erhöhten Lungenkrebsrisiko bei beruflicher Asbestexposition und der Aktivität des P450-Subtyps CYP2D6 besteht. Diejenigen Beschäftigten, die eine schnelle Metabolisierung des über dieses Enzym ablaufenden Debrisoquinmetabolismus aufweisen, hatten ein 18-fach erhöhtes Lungenkrebsrisiko. Es ist daher vorgeschlagen worden, im Sinne der Molekular-Epidemiologie eine Phänotypisierung des Debrisoquinmetabolismus-Musters bei Exponierten vorzunehmen, um Arbeiter mit hohem Risiko zu schützen.

Da solche Enzym polymorphismen bei den in toxikologischen Studien eingesetzten In- oder Auszuchtstämmen gerade nicht bestehen, ist für diese Situation eine angemessene Abschätzung der Übertragbarkeit kaum möglich. Bereits weiter oben wurde dargelegt, dass eine Berücksichtigung dieser Gegebenheiten durch die

Einführung weiterer Sicherheitsfaktoren keinen Lösungsansatz darstellt, da sich Tier und Mensch gerade bei kanzerogenen Kombinationswirkungen in der Empfindlichkeit nicht wesentlich unterscheiden. Allenfalls können diese Besonderheiten der Enzymkonstellationen Berücksichtigung finden bei der Beschreibung der Risiken, denen Arbeiter bei Exposition gegenüber technischen Konzentrationen krebserzeugender Noxen (TRK-Werte für krebserzeugende Arbeitsstoffe) unvermeidbar ausgesetzt sind.

Abschließend soll der Vollständigkeit halber noch darauf hingewiesen werden, dass im Tierversuch auch speziesspezifische Tumoren auftreten, die keine Relevanz für den Menschen besitzen. Als ein Beispiel ist die Nephrokanzerogenese bei der männlichen Ratte zu nennen, die sich infolge der alpha2-microglobulininduzierten Nephropathie entwickelt. Eine Reihe von Chemikalien besitzt die Fähigkeit, an das Protein alpha2-Microglobulin zu binden und damit die enzymatische Degradation in den Lysosomen des P2-Segments im Nephron der Ratte zu verhindern (*Hildebrand et al.*, 1997). Da der Mensch solche alpha2-Microglobuline nicht synthetisiert, besteht bei ihm auch kein Risiko einer Nephrokanzerogenität bei Verabreichung solcher bei der Ratte positiver Stoffe (*Melnick et al.*, 1996) in experimentell kanzerogenen Stoffkombinationen. Unter diesen spielen z.B. dreifach halogenierte

Methanverbindungen auch am Arbeitsplatz eine wichtige Rolle.

Ein sehr aktuelles Beispiel für eine spezie-spezifische Kanzerogenität ist die aus der EPA abgeleitete Schlussfolgerung, dass die beim Tier nach Verabreichung von Peroxisomenproliferatoren beobachteten Lebertumoren für den Menschen offenbar nicht relevant sind. Zwar aktiviert auch der menschliche Organismus den für die Proliferation erforderlichen Rezeptor PPAR alpha, eine daran gekoppelte Tumorpromotion und eine manifeste Krebserkrankung treten nach ausgiebiger Evaluierung der Datenlage durch die für ihre eher vorsichtige Vorgehensweise bekannte Behörde aber nicht auf. Da Peroxisomenproliferatoren eine wichtige Stoffklasse darstellen, der zudem auch als Partner bei der kanzerogenen Kombinationswirkung eine große Bedeutung zukommt, sollte diese jüngste EPA-Einschätzung nicht unerwähnt bleiben.

Literatur

Berger, M.R.: Synergism and antagonism between chemical carcinogens. In: *Arcos, J.C.:* Chemical induction of cancer, 23-49, (1996)

Bolt, H.M.: Beitrag dieser Workshop (2004)

Caporaso, M.; Hayes, R.B.; Dosemeci, M.; Hoover, R.; Ayesh, R.; Hetzel, M.; Idle, J.: Lung cancer risk occupational exposure, and the debrisoquine metabolic phenotype. *Cancer Res.* 49, 3675-3679 (1989)

Cartwright, R.A.; Rogers, H.J.; Barham-Hall, D.; Glashan, R.W.; Ahmad, R.A.; Higgins, E.; Kahn, M.A.: Role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis: a pharmacogenetic epidemiological approach to bladder cancer. *Lancet* 2, 842 (1982)

EPA Scientific Advisory Panel (SAP). Dec. 9-10 (2003)

Grant, D.M.; Hughes, N.C.; Janezic, S.A.; Goodfellow, G.H.; Chen, H.J.; Gaidick, A.; Yu, V.L.; Grewal, R.: Human acetyltransferase polymorphisms. *Mutat. Res.* 376, 61-70, (1997)

Hammond, E.C.; Selikoff, I.J.; Seidman, H.: Asbestos exposure, cigarette smoking, and death rates. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 330, 473-490 (1977)

Heinrich, U.; Pott, F.; Rittinghaus, S.: Comparison of chronic inhalation effects in rodents after long-term exposure to either coal oven flue gas mixed with pyrolyzed pitch of Diesel engine exhaust. In: *Ishinishi, N.:* Carcinogenic and mutagenic effects of Diesel engine

Synkanzerogenese – Übertragbarkeit vom Tier auf den Menschen

Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter
vormals Leiter Globale Toxikologie, Bayer AG

exhaust. Developments in toxicology and environmental science, Vol. 13, 441-457, Elsevier: Amsterdam (1986)

Hildebrand, H.; Hartmann, E.; Popp, A.; Bomhard, E.: Quantitation of alpha 2-microglobulin after administration of structurally divergent chemical compounds. *Archiv Toxicology* 71, 351 (1997)

Hasegawa, R.; Kato, T.; Hirose, M.; Takahashi, S.; Shirai, T.; Ito, N.: Enhancement of hepatocarcinogenesis by combined administration of food-derived heterocyclic amines at low doses in the rat. *Food and Chemical Toxicology* 43, 1076-1101 (1995)

Hengstler, J.G.; Bogdanffy, M.S.; Bolt, H.M.; Oesch, F.: Challenging dogma: Thresholds for genotoxic carcinogens? The case of vinylacetate. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 43, 485-5204 (2003)

Henschler, D.: Kombinierte Einwirkungen chemischer Stoffe. In: *Streffer, C., et al.:* Umweltstandards. Kombinierte Expositionen und ihre Auswirkungen auf den Menschen und seine Umwelt, 717-250, Springer, Berlin (2000)

Ito, N.; Shirai, T.; Hasegawa, R.: Medium-term bioassay for carcinogens. In: *Mechanisms of carcinogenesis in risk assessment.*

Ed. *Vainio, H.; Magee, P.N.; McGregor, D.B.; McMichaw, IARC,* monographs, 353-388 (1992)

Ito, N.; Hagiwara, A.; Tamanos, S.; Futacuchi, M.; Imaida, K.; Shirai, T.: Effects of pesticide mixtures at the acceptable daily intake level on rat carcinogenesis. *Food and Chemical Toxicology* 34, 1091-1096 (1995)

Melnick, R.L.; Kohn, M.C.; Portier, C.J.: Implications for risk assessment of suggested nongenotoxic mechanisms of chemical carcinogenesis. *Env. Health Persp.* 104, 123-134 (1996)

Nakahara, W.: Mode of origin and characterization of cancer. In: *Chemical tumor problems*, ed. *Nakahara, W.*, 287-330 (1970)

Popp, W.: Neue Erkenntnisse zur Synkanzerogenese bei exogen verursachten Tumoren. *Zbl. Hyg.* 198, 407-428 (1995)

Preussmann, R.; Habs, H.: Kombinationseffekte in der Carcinogenese. In: *Schmähl, D.:* Maligne Tumoren. *Editio Cantor*, 251-271 (1981)

Rüdiger, H.W.: Konstitutionelle Unterschiede der Biotransformation organischer Lösungsmittel – Bedeutung für die Arbeitsmedizin.

- Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 35, 205-209 (2000)
- Schmähl, D.*: Syncarcinogenesis: experimental results. In: Chemical tumor problems, ed. Nakahara, W., 287-330 (1970)1970
- Schmähl, D.*: Combination effects in chemical carcinogenesis (experimental results) *Oncology*, Vol. 33, 73-76 (1976)
- Tuyns, A.J.; Esteve, J.; Raymond, I.; Bernho, F.; Benhamou, E.; Blanchet, F.; Bofetta, P.; Crosignani, O.; del Moral, A.; Lehmann, W.; Merletti, F.; Pequignot, G.; Riboli, E.; Sancho-Garnier, H.; Terracini, B.; Zubiri, A.; Zubih, L.*: Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol. *Int. J. Cancer* 41, 483-491 (1988)
- Williams, G.M.; Katayama, S.; Ohmori, T.*: Enhancement of hepatocarcinogenesis by sequential administration of chemicals: summation versus promotion effects. *Carcinogenesis* 2, 1111-1117 (1981)
- Williams, G.M.*: Modulation of chemical carcinogenesis by xenobiotics. *Fundamental and applied Toxicology* 4, 325-344 (1984)
- Williams, G.M.*: Interaction of host and lifestyle factors with occupational chemicals in cancer causation. In: *Carcinogens and mutagens in the environment*, Vol. 4 ed. Stich, H.F., Boca Raton, CRC Press (1982)
- Williams, G.M.*: Interactive carcinogenesis in the liver. In: *Liver cell carcinoma*. Ed. Bannasch, P., et al., Dordrecht – Boston – London: Kluwer Academic Publishers (1989)
- Williams, G.M.*: Types of enhancement of carcinogenesis and influences on human cancer. In: *carcinogenesis*, Vol. 8, ed. Mass, M.J., et al., Raven press, New York (1985)
- Williams, G.M.; Furuya, K.*: Distinction between liver neoplasm promoting and syncarcinogenic effects demonstrated by exposure to phenobarbital or diethylnitrosamine either before or after N-2-Fluorenyl-acetamide. *Carcinogenesis* 5, 171-174 (1984)
- Williams, G.M.; Iatroupolus, M.*: Chapter 19: Principles of testing for carcinogenicity. In: *Principles and methods in toxicology*, ed. Hayes, A.W. 636-727 (2001)
- Williams, G.M.; Iatroupolus, M.*: Chapter 20: Testing for carcinogenic activity. In: *Principles of testing for carcinogenicity*. In: *Principles and methods*

Synkanzerogenese – Übertragbarkeit vom Tier auf den Menschen

Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter
vormals Leiter Globale Toxikologie, Bayer AG

in toxicology, ed. Hayes, A.W., 728-1000
(2001)

Woitowitz, H.J.: Berufsbedingter Lungenkrebs – offene Fragen: Synkanzerogenese. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 37, 118-127 (2002)

Yoshimura, H.; Takemoto, K.: Effect of cigarette smoking and/or N-bis-(2-hydroxypropyl)nitrosamine (DHPN) on the development of lung cancer and pleural tumors in rats induced by administration of asbestos. *Sungyo Igaku* 33, 81-93 (1991)

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Zusammenfassung

Der Begriff „Synergismus“ bzw. „Synergie“ wird uneinheitlich verstanden und definiert (u.a. Kriterien der Additivität, Multiplikatitivität, nach *Loewe*, nach *Bliss*). Eine konsistente Definition erlaubt der kontrafaktische Kausalansatz. Er deckt sowohl Anforderungen der klassischen Philosophie, der modernen Physik, der Epidemiologie und des Berufskrankheitenrechts ab. Im Rahmen der Synkanzerogenese beschränkt sich die Anwendung des Synergismusbegriffs im Wesentlichen auf einen binären Respons (Krebs liegt vor oder nicht).

Definition des **Synergismus**: bei binärem Respons liegt genau dann im Individuum Synergismus (= Synergie) vor, wenn jeder Einzeleffekt neutral ist, aber nicht der gemeinsame Effekt. Der Synergismus heißt genau dann kausativ (präventiv), wenn der gemeinsame Effekt kausativ (präventiv) ist.

Definition des **Antagonismus**: bei binärem Respons liegt genau dann im Individuum Antagonismus vor, wenn kein Einzeleffekt neutral ist, aber der gemeinsame Effekt. Der Antagonismus heißt genau dann kausativ (präventiv), wenn die Einzeleffekte kausativ (präventiv) sind.

Aus einer vorliegenden Synergie kann weder eine Überadditivität der Exzessrisiken, noch eine Übermultiplikatitivität der relativen Risiken abgeleitet werden. Umgekehrt kann aus einer Unteradditivität der Exzessrisiken nicht

auf einen Antagonismus geschlossen werden. Das *Loewe*-Kriterium erweist sich als unvollständig, das *Bliss*-Kriterium als inkonsistent. Ansätze, die versuchen, das Konzept des Synergismus an dem Kriterium der Additivität/Überadditivität oder dem Kriterium der Multiplikatitivität/Übermultiplikatitivität festzumachen, erweisen sich als widersprüchlich. Des Weiteren ergeben sich eine Reihe von Konsequenzen für die Interpretation epidemiologischer und tierexperimenteller Studien zu kombinierten Belastungen, insbesondere auch für ihre Anwendung im Berufskrankheitenrecht:

1. Eine Überadditivität der Exzessrisiken belegt synergetische Wirkungen, falls präventive Effekte a priori ausgeschlossen werden können.
2. Powerbeschränkung sowie Vermengungen von Interaktionen mit nicht-linearen Expositions-Respons-Termen, mit Latenzzeitphänomenen und mit (nicht-differenziellen) Messfehlern limitieren aber die Möglichkeit, Überadditivitäten in realen Studien nachzuweisen.
3. Die Suche nach Synergien ist deshalb besser durch die allgemeine Aufgabe zu ersetzen, die Responsfläche unter Exposition optimal zu ermitteln. Dies entspricht auch dem berufskrankheitenrechtlichen Blickwinkel, wonach es im

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Wesentlichen darum geht, den Effekt der gemeinsamen Exposition im Vergleich zur gemeinsamen Nicht-Exposition festzustellen. Ob – und wenn ja, in welchem Grad – hierbei synergetische Wirkungen vorliegen, erscheint zweitrangig.

4. Der Effekt der gemeinsamen Exposition ist – gerade bei vermuteten Synergien – im Allgemeinen nicht allein aus den beobachteten Einzeleffekten, durch z.B. Multiplizieren der relativen Risiken oder Addieren der Exzess-Risiken, korrekt ermittelbar (kein simpler Reduktionismus rechtfertigbar). Ein solches Verfahren bedarf in jedem Anwendungsfall einer besonderen Begründung, da das Vorliegen von Synergien sowohl mit einer Untermultiplikativität der relativen Risiken als auch einer Unteradditivität der Exzessrisiken einhergehen kann.
5. Synergetische Wirkungen können das Phänomen verstärken, wonach Verursachungswahrscheinlichkeiten durch Risikostatistiken nicht vollständig erfasst werden (Vorverlagerung des Erkrankungseintritts durch Mehrfachexposition). In berufskrankheitenrechtlicher Hinsicht empfiehlt sich deshalb gerade bei vermuteten synergetischen Wirkungen die zusätzliche Berücksichtigung von zu Risikostatistiken komplementären Maßen,

welche die Vorverlagerung des Erkrankungseintritts geeignet quantifizieren.

Die kontrafaktische Kausaltheorie erlaubt eine widerspruchsfreie Einführung des Synergiebegriffs. Eine konsequente Anwendung dieser Denkstrukturen vermeidet Missverständnisse und Fehlinterpretationen. Die weitreichenden Konsequenzen hinsichtlich der Interpretation epidemiologischer und tierexperimenteller Studien sollten gerade bei ihrer Anwendung im berufskrankheitenrechtlichen Bereich die gebührende Berücksichtigung finden.

1 Einleitung und Vorgehensweise

In der wissenschaftlichen Literatur werden die Begriffe „Synergie“, „Synergismus“ und „Synkanzerogenese“ in unterschiedlicher Weise verwendet. Eine wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Phänomen der Synergie setzt allerdings eine konsistente Terminologie voraus. Die häufig in der Literatur leider anzutreffende uneinheitliche Verwendung wird im Folgenden zunächst an Beispielen aus Arbeitsmedizin und Sozialmedizin, aber auch an Beispielen aus Pharmakologie sowie Mengenlehre/Wahrscheinlichkeitstheorie belegt. Die verschiedenen und z.T. vagen Begrifflichkeiten werden dann mit einem konsistent aus der

kontrafaktischen Kausaltheorie abgeleiteten Synergiebegriff kontrastiert. Eine Reihe von Konsequenzen zur Interpretation epidemiologischer, aber auch tierexperimenteller Studien im Hinblick auf das mögliche Vorliegen von Synergien werden abgeleitet und deren Bedeutung für berufskrankheitenrechtliche Überlegungen werden erörtert.

Im Folgenden werden die Begriffe „Synergie“ und „Synergismus“ synonym verwendet. Ebenso werden die Adjektive „synergetisch“ und „synergistisch“ als bedeutungsgleich verstanden.

2 Beispiele aus Arbeits- und Sozialmedizin für die unterschiedliche Verwendung des Synergie-Begriffs

Auf dem 12. Duisburger Gutachtenkolloquium „Synkarzinogenese“ (24. August 1995) formulieren *Schneider und Woitowitz* (1996): „Speziell die synergistische Wirkung, also die 'Synkanzerogenese' im eigentlichen Sinne, hat wegen des daraus resultierenden überadditiven Risikos besondere Bedeutung.“ Die Autoren definieren somit nicht den Begriff der synergetischen Wirkung oder den Begriff der Synkanzerogenese selbst, sondern stellen lediglich fest, dass nach ihrem Verständnis aus dem Vor-

liegen einer synergetischen Wirkung stets ein überadditives Risiko folge. Worin sich nach Ansicht der Autoren eine unabhängige Wirkung oder gar ein Antagonismus zeigen könnte, wird nicht erklärt. *Schneider und Woitowitz* (1996) verweisen auf Ausführungen von *Preussmann und Habs* (1981).

Auf demselben Kolloquium definieren *Popp und Norpoth* (1996) dagegen:

„Additiver Synergismus = Gesamtwirkung von zwei Stoffen, bezogen auf die Einzelwirkung, addiert sich

Überadditiver Synergismus = Die Summenwirkung der beiden Stoffe ist größer als die Summe der Einzelwirkungen“

Nach diesen Autoren gibt es also zumindest zwei Formen von Synergie, nämlich eine additive und eine überadditive Variante. Die Einführung eines additiven Synergismus steht im offensichtlichen Widerspruch zu den Ausführungen von *Schneider und Woitowitz* (1996), wonach aus einem Synergismus stets ein überadditives Risiko folgen soll. Im Unterschied zu den Ausführungen von *Schneider und Woitowitz* (1996) lassen *Popp und Norpoth* (1996) allerdings unbestimmt, worauf sich die Wirkungen beziehen sollen. So bringen diese Autoren den Begriff „Synergismus“ nicht per definitionem mit dem Risikobegriff

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

in Verbindung. *Popp und Norpoth* (1996) verweisen zu ihren begrifflichen Darlegungen auf die Arbeiten von *Bolt et al.* (1993) sowie von *Habs und Schmähl* (1988).

Schließlich formuliert *Koch* (1996) auf demselben Gutachtenkolloquium „...multiplikative, synergistische Effekte – Krebserkrankung häufiger, schneller...“, wodurch nun der Begriff der Multiplikativität mit dem Phänomen des Synergismus in Zusammenhang gebracht wird. Der Autor lässt, wie *Popp und Norpoth* (1996), grundsätzlich aber unbestimmt, worauf sich die multiplikativen Effekte beziehen sollen. Zudem bleibt hier unklar, wie untermultiplikative und übermultiplikative Effekte zu deuten sind: Meint *Koch* (1996), dass diese Konstellationen nicht mit synergistischen Effekte assoziiert sind? Und wie äußert sich – in Abgrenzung zum Synergismus – Antagonismus? Vermutlich zurückgehend auf Formulierungen von *Bauer* (1949) wird von *Koch* (1996) noch eine weitere Position eingebracht, nämlich dass bei Vorliegen eines Synergismus die Krebserkrankung häufiger oder schneller auftreten solle. Während das Adverb „häufiger“ in einem unmittelbaren Zusammenhang mit dem von *Schneider und Woitowitz* (1996) angeführten Risikobegriff gesehen werden kann, bringt die Umschreibung „schneller“ einen neuen Aspekt in die Diskussion ein (Stichwort: „Linksverschiebung“ = Vorverlagerung des Erkrankungseintritts, vgl. hierzu auch Kapitel 7).

In einer neueren Arbeit definiert *Woitowitz* (2002), jetzt *Popp und Norpoth* (1996) wörtlich zitierend:

- *Die unabhängige Wirkung:*
Die einzelnen Stoffe beeinflussen sich weder direkt noch indirekt in ihrer jeweiligen Wirkung.
 - *Der Antagonismus:*
Die Wirkung einer Substanz wird durch den zweiten anwesenden Stoff abgeschwächt.
 - *Der Synergismus:*
Der Effekt eines Wirkstoffes wird durch einen weiteren Stoff verstärkt, entweder als
 - *additiver Synergismus:*
Die Gesamtwirkung von zwei Stoffen, bezogen auf die Einzelwirkung, addiert sich
- oder als*
- *überadditiver Synergismus:*
Die Summenwirkung der beiden Stoffe ist größer als die Summe der Einzelwirkungen.“

Hier übernimmt *Woitowitz* (2002) nun die Idee, dass es zwei Arten einer Synergie gibt, nämlich die einer additiven und die einer überadditiven, und stellt neben den Synergis-

musbegriff zusätzlich den Begriff der unabhängigen Wirkung. Unklar bleibt, ob nach der Vorstellung des Autors gleichzeitig z.B. ein additiver Synergismus und eine unabhängige Wirkung vorliegen können, oder ob sich diese Begriffe ausschließen. Falls sich die Begriffe ausschließen, bleibt offen, wie *Woitowitz* (2002) den Begriff des Antagonismus in diese Vorstellungen abgrenzend einreihen möchte, denn in beiden Situationen (unabhängige Wirkung, Antagonismus) läge eine unteradditive Wirkung vor. Die in den Ausführungen von *Schneider und Woitowitz* (1996) noch dargelegte Verknüpfung mit dem Risikobegriff wird in der aktuelleren Darstellung, *Popp und Norpoth* (1996) folgend, nicht mehr betont.

Nowak (1998) erläutert: „Wenn die Einflussgrößen 'Rauchen' und 'Karzinogene Noxen am Arbeitsplatz' voneinander unabhängige Effekte aufweisen, verhalten sich die einzelnen Risiken multiplikativ.“ Der Autor greift hier den Begriff der Unabhängigkeit auf und legt aus seiner Sicht dar, dass aus einer Unabhängigkeit der Effekte die Multiplikatивität von Risiken folge; also Unabhängigkeit in der Situation gelte, wo nach *Koch* (1996) Synergie vorliegt. Unklar ist, ob der Autor auch meint, dass sich Effektabhängigkeiten – im allgemeinen Sinne von Synergien? – stets in nicht-multiplikativen Risiken äußern müssen. Obgleich nicht explizit geäußert, könnte das angeführte Zitat eine solche Interpretation

nahe legen. Zeigt sich ein Antagonismus nach Vorstellung von *Nowak* (1998) in untermultiplikativen Risiken? Hier bleibt die Position des Autors unbestimmt.

In einem Aufsatz, mit *Woitowitz* (2002) gemeinsam publiziert in einer Ausgabe der Zeitschrift „Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin“, legt *Koch* (2002) jetzt Folgendes dar: „Der Begriff Synergismus wird allerdings unterschiedlich verwendet. So beziehen einige Autoren auch die unabhängige additive Kombinationswirkung von Stoffen ein (*Popp und Norpoth*, 1966; *Künstler und Klein*, 1988). Aus juristischer Sicht erfasst der Begriff demgegenüber eine Wirkung von Stoffen, die größer ist als ihre Summe, also zumindest die überadditive oder die multiplikative im Sinne des Produkts aus den Einzelrisiken bis hin zur übermultiplikativen Wirkung.“ Offensichtlich setzt sich *Koch* (2002) bewusst von dem Konzept eines additiven Synergismus ab, wie er von *Popp und Norpoth* (1996), jetzt aber auch von *Woitowitz* (2002) angeführt wird, und erklärt, dass aus juristischer Sicht zumindest die überadditive oder die multiplikative oder gar eine übermultiplikative Wirkung gemeint sei. Wiederum bleibt unklar, worauf sich diese Ausführungen beziehen, also welche mathematischen Größen verrechnet werden sollen. Lässt sich einerseits eine gewisse Nähe zur Position von *Schneider und Woitowitz* (1996) erkennen, so steht die Auffas-

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

sung von Koch (2002) andererseits in Spannung zur Ausführung von Nowak (1998), wonach die Multiplikativität im Zusammenhang mit unabhängigen Effekten stehe und nicht die Additivität. Koch (2002) scheint auch eine gewisse quantitative Ausprägung des Synergismus zu unterstellen, wobei diese Ausprägung offenbar von „überadditiv“ über „multiplikativ“ bis „übermultiplikativ“ reicht. Ohne die fehlende klare Definition, worauf sich diese Rechenoperationen beziehen sollen, bleibt diese Vorstellung aber im Dunkeln: So ist $1,2 \cdot 1,2 = 1,44$, also deutlich kleiner als $1,2 + 1,2 = 2,4$ und selbst eine „übermultiplikative“ Verrechnung, wie $1,2^2 \cdot 1,2^2 \approx 2,1$ fällt kleiner aus als die einfache Addition. Ohne eine eindeutige Angabe, worauf sich die Überlegungen beziehen sollen, liegt also keine natürliche Ordnung eines „Synergismusgrades“ entsprechend der angeführten Rechenoperationen vor. Ob bei Unteradditivität für Koch (2002) ein Antagonismus vorliegt, bleibt ebenfalls offen.

Diese Beispiele aus Arbeits- und Sozialmedizin belegen, dass zumindest der einen Aussage von Koch (2002), wonach der Begriff „Synergismus“ unterschiedlich verwendet wird, uneingeschränkt zugestimmt werden muss. Zu ergänzen ist, dass manche der Positionen weitgehend unklar bleiben, sich jedoch zumindest soweit erklären, dass sie als unverträglich gelten müssen. Diese ange-

fürten Beispiele sind einem engen Anwendungsfeld, nämlich allein der arbeits- und sozialmedizinischen Literatur entnommen. Im Folgenden wird der Blick etwas geweitet, und es werden Begriffsbestimmungen zum Synergismus aus Pharmakologie und Mengentheorie zusätzlich vorgestellt.

3 Beispiele aus Pharmakologie und Mengentheorie für die unterschiedliche Verwendung des Synergie-Begriffs

Seit Mitte der 20er-Jahre des letzten Jahrhunderts wird in vielen pharmakologischen Publikationen ein Konzept des Synergismus (und Antagonismus) verwendet, das vermutlich auf Loewe und Muischnek (1926) zurückgeht und grafisch in Form von so genannten Isobologrammen dargestellt wird (siehe auch Berenbaum, 1981 und 1985; Loewe, 1953 und 1959). Abbildung 1 stellt das Konzept vor.

Der Loewe-Ansatz ist zunächst für einen metrischen Respons (Intervall-Skala) formuliert und orientiert sich an linearen Systemen. Sind nämlich alle Effekte lineare Funktionen der Konzentrationen, so folgt unmittelbar die Loewe-Additivität. Allerdings ergibt sich bei Konzentrations-Effekt-Beziehungen mit Schwellen als ungewöhnliche Konsequenz, dass auch dann Loewe-Additivität vorliegen

Abbildung 1:
Das *Loewe*-Kriterium

Zwei Stoffe 1 und 2 in Konzentrationen c :
 Kombi-Effekt $Y(c_1, c_2)$; Einzeleffekte $Y(c_1, 0)$, $Y(0, c_2)$

Ann.: zu jeder Komb. c_1, c_2 existieren eindeutige c_1^*, c_2^* :
 $Y(c_1, c_2) = Y(c_1^*, 0) = Y(0, c_2^*)$

$$L : = \frac{c_1}{c_1^*} + \frac{c_2}{c_2^*} \quad \text{Loewe-Kriterium}$$

$L < 1$: Loewe - Synergismus
 $L = 1$: Loewe - Additivität
 $L > 1$: Loewe - Antagonismus

kann, wenn beide Einzelkonzentrationen unterhalb der Schwellenwirkung, jedoch die gemeinsame Belastung oberhalb der Schwellenwirkung liegt. Dies verdeutlicht, dass der gedachte Anwendungsbereich des *Loewe*-Kriteriums aus glatten, streng monoton steigenden, metrischen Responsfunktionen mit jeweils demselben Bild besteht, was allerdings eine starke Einschränkung für die Verwendbarkeit des Konzeptes mit sich bringt. Speziell ergibt sich, dass dieses pharmakologische Konzept i.Allg. nicht auf einen binä-

ren Respons (z.B. Krebserkrankung liegt vor/liegt nicht vor) angewandt werden kann, also für die Bearbeitung der Synkanzerogenese nur bedingt einsetzbar ist.

Eine andere, ebenfalls weit verbreitete Definition von Synergismus (und Antagonismus) geht auf mengentheoretische Überlegungen zurück, die vermutlich erstmals explizit von *Bliss* (1939) dargelegt wurden (siehe z.B. auch *Finney* 1942 und 1971). Eine Definition gibt Abbildung 2 (siehe Seite 230).

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Abbildung 2:
Das *Bliss*-Kriterium

Zwei Stoffe 1 und 2 in Konzentrationen c_1, c_2 :

Kombi-Effekt $Y(c_1, c_2)$; Einzeleffekte $Y(c_1, 0)$, $Y(0, c_2)$

$$B := Y(c_1, 0) + Y(0, c_2) - Y(c_1, 0) \cdot Y(0, c_2) \quad \text{Bliss-Kriterium}$$

$B < Y(c_1, c_2)$: Bliss - Synergismus

$B = Y(c_1, c_2)$: Bliss - Unabhängigkeit

$B > Y(c_1, c_2)$: Bliss - Antagonismus

Das *Bliss*-Kriterium stützt sich auf eine Grundaussage der Mengenlehre, wonach die Vereinigungsmenge zweier nicht-disjunkter Mengen im Unterschied zur Summe der beiden Mengen den Durchschnitt nur einmal enthält. Entsprechend wird im *Bliss*-Kriterium die Summe der Effekte um das Produkt verringert. Gemäß seiner Motivation bezieht sich das *Bliss*-Kriterium auf einen binären Respons (Zählen von z.B. Ja/Nein-Ereignissen wie etwa das Auftreten oder Vorliegen einer Krebserkrankung). Damit scheint dieses Kriterium eher als das *Loewe*-Kriterium geeignet, Fragen nach einer Synkanzerogenese zu beantworten. Offensichtlich geht *Bliss*-Unabhängigkeit i.Allg. aber weder mit einer

Additivität noch mit einer Multiplikativität der Effekte einher. Im Unterschied zum *Loewe*-Kriterium ergibt sich bei gemeinsamer Exposition mit einer Wirkung oberhalb der Schwelle und beiden Einzelwirkungen unterhalb der Schwelle stets ein *Bliss*-Synergismus, was also eher der intuitiven Erwartung entspricht als die Antwort des *Loewe*-Kriteriums, wonach in einer solchen Situation auch Additivität vorliegen kann. Der zentrale Anwendungsbereich des *Bliss*-Kriteriums besteht im Unterschied zum *Loewe*-Kriterium also aus nicht-glatten, binären Responsfunktionen, wobei die Bilder unter Einzel- bzw. gemeinsamer Belastung durchaus verschieden sein können.

Allein aus der unterschiedlichen Bewertung von Expositions-Respons-Beziehungen mit Schwellenwirkungen folgt, dass das *Loewe*-Kriterium und das *Bliss*-Kriterium nicht miteinander verträglich sind. Offensichtlich fallen die Begriffe *Loewe*-Additivität und *Bliss*-Unabhängigkeit aufgrund ihrer abweichenden Definition nicht zusammen. Eine kritische Gegenüberstellung und Wertung beider Kriterien enthalten die Übersichtsarbeiten von *Bödeker et al.* (1992) und *Greco et al.* (1992).

Das Phänomen dieser zum Teil ad-hoc-motivierten und unverträglichen, aber auch gerade im arbeits- und sozialmedizinischen Bereich unbestimmten Synergie-Konzepte wirft die Frage auf, ob überhaupt eine wissenschaftliche Basis existiert, um den Synergiebegriff eindeutig, konsistent und überzeugend zu entwickeln. Im Folgenden wird eine Antwort im Rahmen der sog. kontrafaktischen Kausaltheorie versucht.

4 Kontrafaktische Kausaltheorie

In dieser Arbeit wird die grundlegende Position vertreten, dass Synergismus eine spezielle Form von Kausalität bezeichnet. Somit ist zunächst zu klären, was unter „Kausalität“ verstanden werden soll.

Eine konsistente analytische Behandlung von Kausalfragen erlaubt der Multiversalansatz (kontrafaktische Kausaltheorie) wie er auch zunehmend in der modernen Physik in der mathematischen Gestalt abstrakter *Hilbert*-Räume zur Darstellung der Quantenmechanik üblich ist (*Weberruß*, 1998; *Hughes*, 1999; *Penrose*, 1994; *Mittelstaedt*, 1972; vgl. auch *Feynman*, 2002). Ein Fundamentalphänomen der experimentell hochgradig gesicherten Quantenphysik ist die gleichzeitige Existenz sich ausschließender Zustände an demselben Objekt (Superpositionsprinzip), wonach sich z.B. Elementarteilchen, aber auch größere Objekte, wie Fulleren-Moleküle, gleichzeitig an verschiedenen Orten als „Welle“ aufhalten können (*Zeilinger*, 2003). Entsprechend den Ausführungen von *Everett* (1957) kann eine solche Quantentheorie konsistent im Sinne einer Viele-Welten-Philosophie (Multiversumtheorie) gedeutet werden, die heute zunehmend als Entwicklungshintergrund für die Quanteninformatik verwendet wird (vgl. *Deutsch*, 2000) und mit der Einführung einer zusätzlichen imaginären Zeitachse in der Kosmologie (*Hawking*, 2001a; *Hawking*, 2001b) korrespondiert. Eine auf Anwendungen in der Epidemiologie abzielende Darstellung des Multiversalansatzes wird von *Maldonado und Greenland* (2002) gegeben, allerdings ohne den komplexen Zusammenhang zur Quantenmechanik auszuführen.

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Im Rahmen dieses Kausalansatzes wird jeder Person nicht nur eine Responsvariable zugewiesen, sondern unterschiedliche Versionen einer Responsvariablen in Abhängigkeit von der Expositionsausprägung. Damit wird der Kausaleffekt auf der Ebene des Individuums durch Vergleich z.B. zweier Versionen des Individuums (exponiert vs. nicht-exponiert) repräsentiert. *Greenland et al.* (1999b) geben einen detaillierten Überblick. Zur Verwendung dieses auch aus einem experimentellen Ansatz motivierten Konzeptes (*Neyman*, 1923; *Rubin*, 1974; *Holland*, 1986) in Beobachtungsstudien vergleiche die ausführliche Darstellung und Diskussion in *Rosenbaum* (1995). Kritische bis ablehnende philosophisch-statistische Positionen, wie z.B. von *Dawid* (2000) bezogen, übersehen allerdings die Verbindungen zur sowie Rechtfertigungen durch die Quantenmechanik und können keine logisch-stringente alternative mathematische Theorie der Kausalität anbieten.

Als eine einfache, aber wichtige Konsequenz ergibt sich aus der Multiversaltheorie, dass die Kausalinterpretation risikobasierter Statistiken problematisch sein kann. Als Beispiel sei eine Kohortenstudie angeführt, in der der Tod durch eine beliebige Ursache (Gesamt-mortalität) als Endpunkt verfolgt werde.

Die Studie sei ideal angelegt, sodass unter anderem keine Zensierung auftritt. Darüber hinaus sei auch kein Confounding in dem

Sinne vorhanden, dass jeder hoch Exponierte in der Kohorte einen niedrig exponierten Partner besitze, der mit ihm austauschbar sei. Letzteres bedeutet, dass in einer solchen idealen Studie die beiden Partner die unterschiedlichen Versionen desselben Individuums abbilden. Nun ergibt sich in einer derartigen Studie, dass sowohl unter den Exponierten als auch unter den Nicht-Exponierten alle Personen bei beliebig langem Follow-up versterben werden, sodass das kumulierte Risiko („incidence proportion“, *Rothman und Greenland*, 1998) in beiden zu vergleichenden Kollektiven eins beträgt. Entsprechend berechnet sich für das relative Risiko als Quotient der Einzelrisiken auch ein Wert von eins. Dieses Ergebnis stellt sich selbst dann ein, wenn die exponierten Personen stets vor ihrem Partner versterben, also in allen Personen ein eindeutiger nachteiliger Kausaleffekt der Exposition vorliegt. Diese grundsätzliche Limitation des Risikokonzeptes, nämlich eine kausal verursachte Verlagerung des Ereigniseintritts im Individuum nicht korrekt spiegeln zu können, wird von *Morfeld und Straif* (2001) sowie *Morfeld und Piekarski* (2001) dargelegt und hinsichtlich seiner weitreichenden Konsequenzen, insbesondere bezüglich der Anerkennung von Berufskrankheiten, diskutiert.

Fundamentaler als Risikostatistiken stellen sich somit unter dem Multiversalansatz Statistiken dar, die die Verlagerung des Ereigniseintritts

im Individuum beschreiben. Ein solches Beispiel stellt die sog. „stronger version“ des „accelerated failure time model“ dar, wie sie von *Cox und Oakes* (1985, S. 64) eingeführt wurde: „a stronger version is that any individual having survival time t under $z = 0$ would have survival time t/Ψ under $z = 1$, i.e. the corresponding random variables are related by $T_1 = T_0/\Psi$ “.

Diese Version des Beschleunigungsmodells („accelerated failure time model“) wird als „stronger“ bezeichnet, da der Effekt auf der individuellen Ebene gemessen wird und nicht nur im Kollektivmittel. Zudem macht die Formulierung von *Cox und Oakes* deutlich, warum die Multiversaltheorie auch als kontrafaktisch bezeichnet wird: die Überlebenszeiten (survival times) werden im Irrealis (Konjunktiv II) beschrieben, stellen also keine faktischen (= beobachteten) Größen dar. Auch in der Alltagswelt werden kontrafaktische Konstruktionen verwendet, um Kausalzusammenhänge auszudrücken. So formuliert etwa die deutsche Krebsgesellschaft: „90 % könnten noch leben, wenn sie nicht geraucht hätten.“ (zitiert nach *Ruhrnachrichten*, 28. Mai 2002).

Historisch steht dieser Ansatz in Verbindung zum ältesten ausformulierten Ursache-Wirkungs-Modell, dem Vier-Ursachen-Konzept des *Aristoteles* (vgl. *Vorländer*, 1979) und wurde explizit von *David Hume* ausformuliert: „We may define a cause to be an object,

followed by another, ..., where, if the first object had not been, the second had never existed“ (*Hume*, 1748). Nicht nur unter Beachtung der Quantenmechanik, sondern bereits bei Ursache-Wirkungs-Betrachtungen im Rahmen der Allgemeinen Relativitätstheorie stellt dieser kontrafaktische Denkansatz den Zugang zur Kausalität in der Physik dar: „We say that an event, let us call it A, is in part the cause of another event, B, if A was necessary for B to occur. If A had not occurred, B could not have. In this case we can say that A was a contributing cause of the event B“ (*Smolin*, 2001). Auch in den Rechtswissenschaften wird diese Denkweise in Form der Lehre der rechtlich wesentlichen Bedingung wiedergefunden: „die wesentliche Mitursache ist ..., wenn nur durch ihr Hinzutreten ... der Erfolg eintreten konnte“ (*Hess. LSG*, 1993). Das heißt: Wäre die wesentliche Mitursache nicht hinzugekommen, so hätte der Erfolg nicht eintreten können.

Eine ausführliche philosophische Abhandlung des kontrafaktischen Kausalmodells gibt *Lewis* (1973).

Der Multiversalansatz der Kausalität (kontrafaktisches Denken) ist somit weit verbreitet von der Alltagswelt über klassische Philosophie bis hin zur modernen Physik und erlaubt – was in wissenschaftlicher Hinsicht wesentlich ist – eine mathematisch wohldefi-

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

nierte Explikation kausaler Zusammenhangsstrukturen.

5 Die Kombinationswirkung zweier Expositionen im Rahmen der kontra- faktischen Kausaltheorie

In diesem Kapitel wird der Begriff der Synergie so eingeführt, dass er im Rahmen von Diskussionen zur Synkanzerogenese möglichst gut verwendbar erscheint. Deshalb wird der Respons im Folgenden als binär vorausgesetzt, d.h., es geht um das Zählen von z.B. Ja/Nein-Ereignissen, wie etwa des Auftretens oder Vorliegens einer Krebserkrankung, wobei im Individuum die Abwesenheit mit 0 und die Anwesenheit mit 1 kodiert werden. Zudem wird zur Vereinfachung und möglichst hohen Klarheit des Zugangs die einfachste aller Expositionssituationen untersucht: zwei ebenfalls binäre Expositionsindikatoren beschreiben das Vorliegen bzw. die Abwesenheit der jeweiligen Exposition, wobei auch hier die Abwesenheit mit 0 und die Anwesenheit mit 1 kodiert wird. Des Weiteren wird unterstellt, dass unter allen Diskutanten Einigkeit darüber besteht, welcher inhaltliche Expositions Wert die jeweilige Referenzkategorie stellt. Unterschiede zwischen Responswerten bei verschiedenen Expositions-kombinationen werden als Effekte bezeichnet. Effekte, die den Respons erhö-

hen, werden kausativ genannt; Effekte, die den Respons verringern, werden als präventiv bezeichnet; und Effekte, die mit keiner Responsänderung einhergehen heißen neutral.

5.1 Der Begriff des Synergismus auf der Individualebene

Folgende Beobachtung wird im als Ausgangspunkt genommen, um den Begriff der Synergie zu erläutern: ein asbestexponierter Raucher ist im Alter von 75 Jahren an Lungenkrebs verstorben. Damit drängen sich zumindest zwei einfache Kausalfragen auf: War die Asbestexposition die Ursache, oder war das Rauchen die Ursache? Auf die erste Frage antworten wir im Rahmen des kontrafaktischen Kausalmodells mit „ja“, wenn Folgendes gilt: Wäre der asbestexponierte Raucher nicht asbestexponiert gewesen, so wäre er nach dem 75. Lebensjahr oder gar nicht an Lungenkrebs verstorben. Trifft dies aber nicht zu, so antworten wir auf die erste Frage mit „nein“. Entsprechend lässt sich die zweite Frage behandeln.

Offensichtlich können die möglichen Antwort-Konstellationen auf solche kausalen Fragen in Form von Wahrheitswerttafeln dargestellt werden. Abbildung 3 enthält ein Beispiel.

Abbildung 3:
 Beispiel für einen einfachen kausalen Reaktionstypus: der Respons (Lungenkrebs) stellt sich unter allen faktischen und kontrafaktischen Expositionsbedingungen ein („doomed“, *Miettinen*, 1982)

		<u>EXPOSITIONEN</u>			<u>RESPONS</u>	
		RAUCHEN	ASBEST		LUNGENKREBS	
faktisch		1	1	= ja	1	} Zielperson
kontra- faktisch	}	1	0	= nein	1	
		0	1		1	
		0	0		1	

➔ weder eine kausale Wirkung des Rauchens,
 noch der Asbestexposition

Abbildung 3 stellt die oben geschilderte faktische Situation eines asbestexponierten Rauchers dar, der Lungenkrebs entwickelte. Kontrafaktisch möge er unter allen denkbaren Expositionskonstellationen ebenfalls Lungenkrebs entwickelt haben. Damit liegt in diesem Szenario weder eine kausale Wirkung des Rauchens, noch der Asbestexposition auf den Lungenkrebs vor.

Abbildung 4 (siehe Seite 236) stellt nun die Situation vor, in der allein das Rauchverhal-

ten kausal auf die Entstehung des Lungenkrebses wirkt. Wie dargestellt sind in diesem Szenario die Effekte (Differenzen zwischen den Responswerten) unabhängig, d.h., sie nehmen a) für Asbest stets denselben Wert an, unabhängig von der Ausprägung des Rauchverhaltens und b) für Rauchen stets denselben Wert an, unabhängig von der Ausprägung der Asbestexposition. Zudem stellen sich die Effekte im Vergleich zum gemeinsamen Grundniveau als additiv, aber nicht als multiplikativ dar, denn der gemeinsame

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Abbildung 4:

Der asbestexponierte Raucher entwickelt genau dann einen Lungenkrebs,
wenn die Person faktisch oder kontrafaktisch raucht

RAUCHEN R	ASBEST A	LUNGENKREBS	
1	1	1	= R11
1	0	1	= R10
0	1	0	= R01
0	0	0	= R00

➔ **kausale Wirkung des Rauchens, aber nicht der Asbestexposition**

$$\left. \begin{aligned} \text{EFFEKT}_A &= R11 - R10 = R01 - R00 = 0 \\ \text{EFFEKT}_R &= R11 - R01 = R10 - R00 = 1 \end{aligned} \right\} \text{unabhängige Effekte}$$

im Vergleich zum gemeinsamen Grundniveau:

$$\left. \begin{aligned} \text{Einzeleffekte: } R10 - R00 &= 1, R01 - R00 = 0 \\ \text{Gemeinsamer Effekt: } R11 - R00 &= 1 \end{aligned} \right\} \text{additiv, nicht multiplikativ}$$

Effekt ist die Summe, aber nicht das Produkt der Einzeleffekte. Ein analoges Szenario zu Abbildung 4 stellt sich ein, wenn die kausalen Rollen von Asbestexposition und Rauchverhalten vertauscht werden.

Abbildung 5 stellt ein Szenario vor, wonach sowohl das Rauchen als auch die Asbestexposition kausale Ursachen des Lungenkrebses sind. In diesem Fall ergeben sich die

Effekte als abhängig, nicht-additiv und multiplikativ. Der Einzeleffekt ist stets identisch mit dem gemeinsamen Effekt.

Abbildung 6 (siehe Seite 238) stellt den im Rahmen dieser Untersuchungen besonders interessanten Fall dar, wonach sich der Respons genau dann einstellt, wenn beide Expositionen (Rauchverhalten und Asbestbelastung) gleichzeitig vorliegen. In diesem

Szenario sind die Effekte abhängig, jedoch weder additiv noch multiplikativ. Jeder Einzeleffekt ist kleiner als der gemeinsame Effekt: es entfalten sich synergetische Wirkungen. Dieser Sprachregelung liegt die nachstehende zentrale Definition von Synergismus zugrunde, die hier vorgeschlagen werden soll.

Definition des Synergismus: Im Rahmen der kontrafaktischen Kausaltheorie liegt bei binärem Respons genau dann im Individuum Synergismus (= Synergie) vor, wenn jeder Einzeleffekt neutral ist, aber nicht der gemeinsame Effekt. Der Synergismus heißt genau dann kausativ (präventiv), wenn der gemeinsame Effekt kausativ (präventiv) ist.

Abbildung 5:
Der asbestexponierte Raucher entwickelt genau dann einen Lungenkrebs, wenn mindestens eine der beiden Expositionen faktisch oder kontrafaktisch vorliegt

RAUCHEN	ASBEST	LUNGENKREBS	
1	1	1	= R11
1	0	1	= R10
0	1	1	= R01
0	0	0	= R00

➔ Rauchen und Asbest sind kausal wirksam

R=1: $\text{EFFEKT}_A = R11 - R10 = 0$	}	Effekte sind abhängig
R=0: $\text{EFFEKT}_A = R01 - R00 = 1$		
A=1: $\text{EFFEKT}_R = R11 - R01 = 0$		
A=0: $\text{EFFEKT}_R = R10 - R00 = 1$		

IM VERGLEICH ZUM GEMEINSAMEN GRUNDNIVEAU:

$R01 - R00 = R10 - R00 = R11 - R00 = 1$	}	nicht additiv, multiplikativ
INZELEFFEKT = GEMEINSAMER EFFEKT		

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Abbildung 6:

Der asbestexponierte Raucher entwickelt genau dann einen Lungenkrebs,
wenn beide Expositionen vorliegen: (kausativer) Synergismus

RAUCHEN	ASBEST	LUNGENKREBS
1	1	1
1	0	0
0	1	0
0	0	0

➔ **Rauchen und Asbest sind kausal wirksam**

R=1: $\text{EFFEKT}_A = R_{11} - R_{10} = 0$	} Effekte sind abhängig
R=0: $\text{EFFEKT}_A = R_{01} - R_{00} = 1$	
A=1: $\text{EFFEKT}_R = R_{11} - R_{01} = 0$	
A=0: $\text{EFFEKT}_R = R_{10} - R_{00} = 1$	

IM VERGLEICH ZUM GEMEINSAMEN GRUNDNIVEAU:

$R_{01} - R_{00} = R_{10} - R_{00} = 0 < R_{11} - R_{00} = 1$	} weder additiv, noch multiplikativ
---	-------------------------------------

EINZELEFFEKT < GEMEINSAMER EFFEKT: SYNERGIE !

Werden präventive Effekte ausgeschlossen, so liegt Synergismus also genau dann vor, wenn der gemeinsame Effekt größer ist als jeder Einzeleffekt. Dieser Synergismus ist notwendig kausativ.

Damit ergibt sich der folgende Überblick zu Kausaleffekten im Individuum, hier wieder

unter der einschränkenden Annahme, dass beide Expositionen, wie in den angeführten Beispielen, niemals präventiv wirken und alle Größen binär sind.

- 1 Beide Expositionen zeigen keinen Effekt: die Expositionen wirken unabhängig, additiv und multiplikativ.

- 2 Nur eine Exposition zeigt einen Effekt: die Expositionen wirken unabhängig, additiv und nicht-multiplikativ.
- 3 Beide Expositionen zeigen einen Effekt:
 - 3.1 gemeinsamer Effekt = Einzeleffekt: die Expositionen wirken abhängig, nicht-additiv und multiplikativ.
 - 3.2 gemeinsamer Effekt ist größer als jeder Einzeleffekt (Synergie): die Expositionen wirken abhängig, nicht-additiv und nicht-multiplikativ.

Multiplikatивität der Effekte bedeutet also nicht Synergie, Nicht-Multiplikatивität der Effekte bedeutet ebenfalls nicht Synergie; Additivität der Effekte bedeutet nicht Synergie und Nicht-Additivität ebenfalls nicht Synergie. Damit stellen sich die Begriffe „Synergie“ einerseits und „Multiplikatивität“ sowie „Additivität“ andererseits als voneinander verschiedene Begriffsbildungen dar, und dies sogar in der hier stark eingegrenzten Situation, wonach keine präventiven Effekte vorliegen und alle Größen binär sind. Auf der individuellen Ebene gibt es allerdings in dem dargestellten eingeschränkten Szenario eine Identität der Begriffe von „Additivität“ und „Unabhängigkeit“ sowie „Nicht-Additivität“ und „Abhängigkeit“. Die Unverträglichkeiten und Unklarheiten der in Kapitel 2 dargestellten arbeits- und sozialmedizinischen Konzepte zum Synergismusbegriff erklären sich

also aus einer unzulässigen Vermengung der Begriffe „Additivität“ und „Multiplikatивität“ auf der einen Seite mit dem Begriff des „Synergismus“ auf der anderen Seite.

Eine Darstellung und Diskussion aller theoretisch denkbaren 16 Reaktionstypen, auch unter Berücksichtigung präventiver Wirkungen und möglicher Antagonismen, enthält das ausführliche Kapitel zur Interaktion im Lehrbuch von *Rothman and Greenland* (1998). Aus den Wahrheitswerttafeln motiviert sich analog zur Synergismusdefinition die nachfolgende Definition des Antagonismus.

Definition des Antagonismus: Im Rahmen der kontrafaktischen Kausaltheorie liegt bei binärem Respons genau dann im Individuum Antagonismus vor, wenn kein Einzeleffekt neutral ist, aber der gemeinsame Effekt. Der Antagonismus heißt genau dann kausativ (präventiv), wenn die Einzeleffekte kausativ (präventiv) sind.

Angemerkt sei, dass die beiden hier definierten Mechanismen (Synergismus und Antagonismus) bisweilen zu einem Synergismus-Oberbegriff zusammengefasst werden. Dies stellt dann den „Synergismus im weiteren Sinne“ dar, der sich seinerseits dann in kausalen oder präventiven Synergismus (i.e.S.) bzw. kausalen oder präventiven Antagonismus differenzieren lässt.

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Die hier gewählte Definition des Synergismus und Antagonismus weicht bewusst von den Begriffsbestimmungen *Miettinen* (1982) ab. Zur Kritik der Begriffswahl *Miettinen* vgl. die Ausführungen in *Greenland und Poole* (1988).

Die Grenzen der Anwendbarkeit vom *Loewe*- und *Bliss*-Kriterium werden im Folgenden an dem in Abbildung 5 dargestellten Beispiel erläutert. Die kontrafaktische Kausallogik ergibt für dieses Szenario, dass die Einzeleffekte dem gemeinsamen Effekt entsprechen (also insbesondere weder ein Synergismus noch ein Antagonismus vorliegt), wobei nicht-additive, aber multiplikative, abhängige Effekte wirken. Das *Loewe*-Kriterium errechnet sich zu $1/1 + 1/1 > 1$, weshalb ein *Loewe*-Antagonismus folgt. Das *Bliss*-Kriterium ergibt sich dagegen zu $1 + 1 - 1 \cdot 1 = 1$, wonach *Bliss*-Unabhängigkeit gilt. Beide Kriterien treffen also nicht die aus der kontrafaktischen Kausallogik abgeleiteten Aussagen zu Abhängigkeit bzw. Nicht-Antagonismus. Zu ergänzen ist, dass das *Loewe*-Kriterium bei binären Expositionen oft nicht definiert ist (Division durch Null tritt auf), und das *Bliss*-Kriterium bei kontrafaktisch präventivem Antagonismus in irritierender Weise einen *Bliss*-Synergismus ergibt. Das *Loewe*- und das *Bliss*-Kriterium erweisen sich also erneut als miteinander unverträgliche Konzepte und geben, gemessen an den Aussagen der kontrafaktischen Kausallogik, unzutreffende

Auskünfte zum Vorliegen von Synergie und Antagonismus.

5.2 Der Begriff des Synergismus auf der Gruppenebene

Aussagen zur Kanzerogenität von Substanzen werden in fast allen epidemiologischen und tierexperimentellen Arbeiten nicht an einer einzelnen Beobachtungseinheit festgemacht, sondern an Gruppen von Individuen. Somit stellt sich die Frage, ob aufgrund des Übergangs vom Individuum zur Gruppe, und die sich dadurch erhöhenden Freiheitsgrade, ein zusätzlich zu beachtender neuer Aspekt in die Struktur der kombinierten Belastungswirkung eingebracht wird.

Im Folgenden wird zur Erläuterung der Begrifflichkeiten ein einfaches Gedankenexperiment zur synergetischen Wirkung zweier Substanzen vorgestellt: Zwei toxische Substanzen E1 und E2 sollen in ihrer Wirksamkeit auf das Überleben/Abtöten von Bakterien geprüft werden. Hierzu werden die zwei toxischen Substanzen in ihren vier möglichen Kombinationen vier verschiedenen Bakterienkolonien verabreicht. Zur Vereinfachung der Überlegungen unterstellen wir, dass sich die Bakterien während der Studiendauer nicht vermehren („closed cohort design“, vgl. *Rothman und Greenland*, 1998) und untereinander wechselwirkungs-

frei sind, also der Zustand von Bakterium A den Zustand von Bakterium B nicht beeinflusst (SUTVA: stable unit value treatment assumption, vgl. *Rosenbaum, 1995*). Drei dieser Bakterienkolonien mögen aus jeweils allein einer von drei Subtypen bestehen, die es zu dem Bakterium gebe: aus dem Normaltyp N und aus zwei mutierten Formen, wobei eine dieser mutierten Formen (M1) sehr empfind-

lich auf Umwelteinflüsse reagieren möge und die andere Form (M2) nahezu resistent sei. Als vierte Kolonie wird eine gepoolte Bakterienpopulation untersucht, die zu 25 % aus dem Normaltyp N, zu 25 % aus der sensitiven Variante M1 und zu 50 % aus der nahezu resistenten Variante M2 besteht. Abbildung 7 zeigt das Ergebnis der 4 · 4 Untersuchungen, d.h., den jeweiligen Anteil

Abbildung 7:

Vier Experimentserien zu den möglichen Expositions kombinationen von E1 und E2 zu normalen (N) und mutierten (M1 bzw. M2) sowie gepoolten (25 % N + 25 % M1 + 50 % M2) Bakterienpopulationen; präventive Effekte liegen nicht vor; nur M2-Bakterien zeigen Synergie; R00, R01, R10 und R11 sind die sich ergebenden Risiken (incidence proportion, *Rothman und Greenland, 1998*) in der gepoolten Population

Prozentsatz der abgetöteten Bakterien (Risiken)						
E1	E2	N	M1	M2	gepoolt	
0	0	0%	100%	0%	25%	= R00
0	1	100%	100%	0%	50%	= R01
1	0	100%	100%	0%	50%	= R10
1	1	100%	100%	10%	55%	= R11
		↑	↑	↑	↑	
Synergie:		nein	nein	ja	ja	
von allen mit		0%	0%	10%	5%	
E1 = E2 = 1:		(0/100)	(0/100)	(10/100)	(5/100)	
unter Fällen mit		0%	0%	100%	1/11	
E1 = E2 = 1:		(0/100)	(0/100)	(10/10)	(5/55)	
 Synergieexzessfraktion im gepoolten Experiment = 1/11 ≈ 9%						

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

der innerhalb einer festen Versuchsdauer abgetöteten Bakterien als Reaktion der vier Bakterienkolonien auf die vier Expositionskombinationen.

Die Normalbakterien (N) werden durch jede Einzel- und die gemeinsame Exposition während der Versuchsdauer vollständig abgetötet. Die zu höherer Empfindlichkeit mutierten Bakterien (M1) sterben zusätzlich bereits unter der Negativkontrolle ($E1 = E2 = 0$, Referenzwert) innerhalb der Versuchszeit vollständig ab. Die zu höherer Resistenz hin mutierten Bakterien (M2) überleben dagegen vollständig die Negativkontrolle und auch beide Einzelexpositionen, jedoch 10 % der doppelt exponierten Bakterien werden abgetötet. Somit liegen in diesem Experiment niemals präventive Effekte vor, und nur der Bakterientyp M2 zeigt (kausative) Synergie. Poolen wir diese drei Bakterienstämme entsprechend der vorgegebenen Anteile, so beobachten wir Sterberisiken von 25 % unter der Negativkontrolle, 50 % unter jeder Einzelexposition und 55 % bei kombinierter Belastung. In diesem gepoolten Experiment können aufgrund der Eigenschaften der Einzelgruppen zum einen keine präventiven Effekte wirken, jedoch zum anderen muss Synergie vorliegen, die entsprechend den Vorgaben 5 % aller doppelt exponierten Bakterien bzw. $\frac{1}{11}$ aller unter kombinierter Exposition reagierenden Bakterien betrifft (Synergieexzessfraktion). Abbildung 8 stellt

die Ergebnisse zum gepoolten Experiment in Form von Risiken und relativen Risiken dar.

Als relatives Risiko ergibt sich unter kombinierter Belastung ein Wert von $2,2 = 55/25$. Unter Einfachexposition liegt jeweils eine Verdopplung des Risikos vor. Prüft man das Szenario nun auf Additivität der Exzess-Risiken und auf Multiplikativität der relativen Risiken, so ergibt sich, dass im gepoolten Experiment sowohl eine Subadditivität der Exzess-Risiken als auch eine Submultiplikativität der relativen Risiken vorliegt (Abbildung 9).

Dieses Beispiel belegt, dass subadditive und submultiplikative Risikokonstellationen mit einem (kausativen) Synergismus verträglich sind, und dies selbst dann, wenn keine präventiven Wirkungen vorliegen. Auch folgt, dass die vielleicht zunächst nahe liegende Vorstellung, wonach Subadditivität und Submultiplikativität einen Antagonismus belegen mögen, selbst unter der Annahme, dass sonst keine präventiven Wirkungen existieren, falsch ist. Desweiteren impliziert das Ergebnis des gepoolten Experimentes, dass der Versuch, (kausativen) Synergismus als Überadditivität oder Übermultiplikativität zu definieren, scheitern muss, wie die folgenden einfachen Überlegungen beweisen. Die Testpopulationen N und M1 zeigen weder Überadditivität noch Übermultiplikativität, jedoch die Population M2 beides. Danach

Abbildung 8:
Risiken und relative Risiken im gepoolten Experiment über den Expositionscombinationen

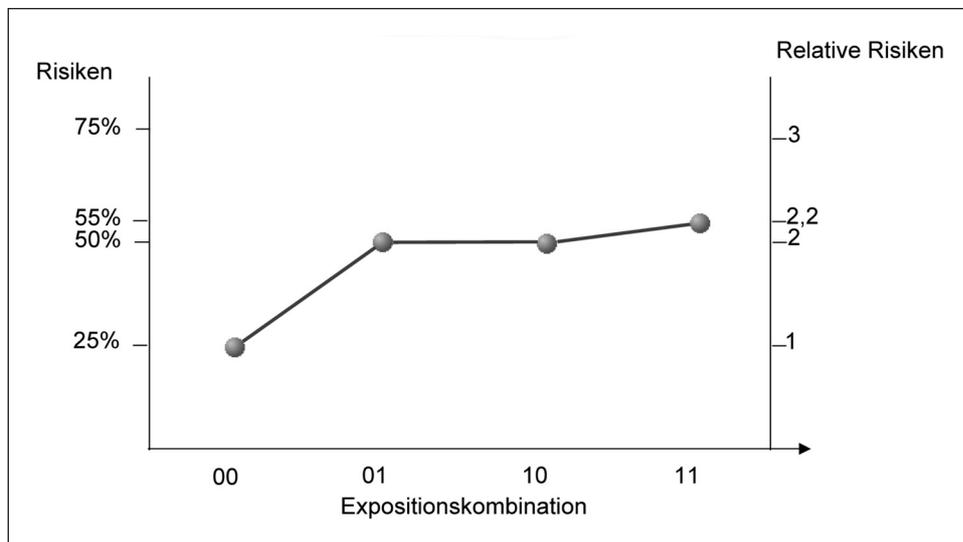


Abbildung 9:
Auswertung des gepoolten Experiments unter Annahme einer Additivität der Exzessrisiken bzw. einer Multiplikativität der relativen Risiken

bei Additivität der EXZESS-RISIKEN:

$$RR11_A = 1 + (RR01 - 1) + (RR10 - 1) = 1 + 1 + 1 = 3$$

bei Multiplikativität der RELATIVEN RISIKEN : $RR11_M = RR01 \cdot RR10 = 2 \cdot 2 = 4$

$\Rightarrow RR11 < RR11_A < RR11_M$

 $\left\{ \begin{array}{l} \text{subadditiv} \\ \text{submultiplikativ} \end{array} \right.$

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

läge in der M2-Population Synergismus vor, also muss auch im gepoolten Experiment Synergie wirken. Jedoch gilt, wie gezeigt, im gepoolten Experiment Unteradditivität und Untermultiplikativität, was einen Widerspruch bedeutet. In dieselben logischen Schwierigkeiten führt der Versuch, Synergie über Additivität oder Überadditivität bzw. Multiplikativität oder Übermultiplikativität zu definieren und diese Widersprüche treten selbst dann auf, wenn Additivität oder Überadditivität bzw. Multiplikativität oder Übermultiplikativität lediglich als Eigenschaft eines Synergismus festgelegt werden. Die in Kapitel 2 vorgestellten arbeits- und sozialmedizinischen Konzeptbeispiele erweisen sich somit allesamt als unhaltbar.

Bleibt die Frage, ob das *Bliss*-Kriterium, das gerade für den binären Respons entwickelt wurde, konsistent auf Gruppendaten angewandt werden kann. Abbildung 10 stellt eine solche Beispielanwendung des *Bliss*-Kriteriums vor.

Das angeführte Beispiel (Abbildung 10) zeigt in keiner der Teilgruppen (nie, immer, genau bei Exposition) präventive Effekte oder Synergien. Die Anwendung des *Bliss*-Kriteriums ergibt für jede dieser Teilgruppen *Bliss*-Unabhängigkeit. Somit kann auch in der gepoolten Population weder ein präventiver Effekt noch eine Synergie vorliegen, und man erwartet ebenfalls *Bliss*-Unabhängigkeit.

Jedoch zeigen die Auswertungen, dass sowohl unter Verwendung absoluter Risiken, relativer Risiken, absoluter Exzessrisiken und relativer Exzessrisiken als Maßzahlen im *Bliss*-Kriterium sich niemals *Bliss*-Unabhängigkeit für die Gesamtpopulation ergibt. Das *Bliss*-Kriterium ist somit inkonsistent und insbesondere nicht in der Lage anzugeben, dass in dem vorliegenden Beispiel insgesamt, also auch in der gepoolten Gruppe, weder synergetische noch antagonistische Wirkungen vorliegen.

6 Folgerungen aus der Anwendung der kontrafaktischen Kausaltheorie und weitere Ausblicke

Die bisherigen Ausführungen erlauben eine Reihe von Folgerungen.

- Synergie führt nicht notwendig zu Additivität, Überadditivität, Multiplikativität oder Übermultiplikativität der (Exzess-, relativen) Risiken. Es handelt sich hier um unterschiedliche Begrifflichkeiten. Insbesondere ist die synergetische Wirkung mit subadditiven Exzessrisiken verträglich. Dies gilt selbst dann, wenn keine präventiven Effekte vorliegen. Eine Vermengung oder gar Gleichsetzung eines Synergismus mit einer bestimmten Form von Additivität/Überadditivität oder Multiplikati-

Abbildung 10:
Anwendung des *Bliss*-Kriteriums auf eine Serie von Experimenten zu allen vier denkbaren Expositions-
kombinationen von E1 und E2 in drei Einzelpopulationen mit jeweils einheitlichem Responstyp (nie, immer,
genau bei Exposition) und in einer entsprechend der angegebenen Anteile gepoolten Population

Bliss-Kriterium in der Gruppe						in jeder Teilgruppe: Bliss-Unabhängigkeit (keine präventiven Effekte, keine Synergie)
E ₁	E ₂	Nie	Immer	Exp	Risiko	
0	0	0	1	0	5%	
0	1	0	1	1	30%	
1	0	0	1	1	30%	
1	1	0	1	1	30%	
Anteile		70%	5%	25%		
1) Absolute Exzess-Risiken:						
$0,25 + 0,25 - 0,25 \cdot 0,25 \approx 0,44$						$> 0,3 \Rightarrow$ Bliss-Antagonismus
2) relative Exzess-Risiken:						
$5 + 5 - 5 \cdot 5$						$= -15 < 5 \Rightarrow$ Bliss-Synergismus
\Rightarrow Bliss-Kriterium ist inkonsistent!						

vität/Übermultiplikativität muss daher aus wissenschaftlicher Sicht, gerade auch zur Vermeidung innerer Widersprüche, abgelehnt werden. Die in Kapitel 2 vorgestellten, vage und zum Teil sich widersprechend formulierten Synergie-Konzepte sollten dementsprechend unbedingt verlassen werden. Das *Loewe*-Kriterium erweist sich zudem als unvollständig, das *Bliss*-Kriterium als inkonsistent.

□ Selbst wenn synergetische Wirkungen aufgrund mechanistischer Überlegungen in bestimmten Situationen plausibel erscheinen, kann der Effekt der gemeinsamen Exposition nicht allein aus beobachteten Einzeleffekten (Randverteilungen), z.B. durch Multiplizieren der relativen Risiken oder Addieren der Exzessrisiken ohne starke Zusatzannahmen korrekt ermittelt oder abgeschätzt wer-

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

den. Dem von *Möhner et al.* (1998) unterbreiteten Vorschlag kann insofern nicht gefolgt werden, da es in jedem Einzelfall einer gesonderten Begründung bedarf, warum eine Sub-Multiplikativität bzw. Sub-Additivität a priori ausgeschlossen werden darf. Dies ist im Allgemeinen erst dann möglich, wenn die Auswirkung der gemeinsamen Exposition auch tatsächlich untersucht wurde.

- Der Anteil der Beobachtungseinheiten, die synergetisch reagieren, lässt sich ohne sehr strenge und im Allgemeinen unbeweisbare Zusatzannahmen nicht empirisch bestimmen (Kapitel 7 und Anhang 4 in *Morfeld und Piekarski*, 2001).
- Es lässt sich der folgende implikative Zusammenhang zwischen überadditiven Risiken und dem Vorliegen von Synergismen unter der Annahme niemals präventiver, binärer Expositionen und einem ebenfalls binären Respons zeigen, falls keine Verzerrungen in der Studie durch selection bias, information bias und confounding etc. vorliegen: Werden überadditive Risiken in einer Studiengruppe beobachtet, so reagiert mindestens ein Individuum synergetisch (*Rothman und Greenland*, 1998). Angemerkt sei, dass diese wahre Aussage die Umkehrung der von *Schneider und Weitowitz* (1996) gemachten Behauptung

darstellt (vgl. Kapitel 2), welche aber im Allgemeinen falsch ist.

Im Folgenden werden einige zusätzliche Ausblicke in Ergebnisse der Anwendung einer kontrafaktischen Kausaltheorie auf den Synergismusbegriff gegeben.

- Die bisherigen Überlegungen gingen davon aus, dass eine natürliche Referenzkategorie und damit eine bevorzugte Codierung der Variablen vorliegt. Treten jedoch in den Studien Variablen auf, deren Referenzkategorie beliebig gewählt werden kann (z.B. könnte die Variable „Geschlecht“ gleichwertig sowohl mit männlich = 0/weiblich = 1 als auch mit männlich = 1/weiblich = 0 codiert werden), so werden einige Respons-Typen ununterscheidbar. Sind beide binären Expositionen beliebig codierbar, so werden die 16 möglichen Respons-Typen durch sieben Äquivalenzklassen ersetzt. Kausativer und präventiver Antagonismus stellen eine der Äquivalenzklassen. Dagegen liegen kausativer und präventiver Synergismus in verschiedenen Klassen und sind jeweils mit den drei anderen Responstypen äquivalent, die ebenfalls für genau eine bzw. genau drei Expositionskombinationen einen Respons zeigen. Ist die Kodierung der Exposition also beliebig wählbar, so liegt nur dann kein Synergismus im weiteren Sinne vor, wenn eine der

Expositionen immer eine Wirkung zeigt und die andere keine, oder beide Expositionen niemals eine Wirkung entfalten. Eine Übersicht geben *Greenland und Poole* (1988).

- Alle bisherigen Darstellungen setzen einen deterministischen Respons im Individuum voraus. Dies ist in der Tat eine für viele Situationen durchaus plausible Annahme, da es sich im Wesentlichen im Rahmen der epidemiologischen und tierexperimentellen Forschungsgegenstände um makroskopische Objekte aus Sicht der Elementarteilchenphysik handelt. Jedoch sind Situationen nicht auszuschließen, in denen der quantenmechanische Zufall eine bedeutende Rolle spielt. So ist selbst bei deterministischer Exposition gegenüber Radonfolgeprodukten die interne Bestrahlungsdosis eines Uranbergarbeiters von den Zerfallsgesetzen der Quantenmechanik abhängig. Die Kausalkette von der Exposition zum Lungenkrebs im Individuum ist objektiv unterbrochen und das Auftreten des Respons rein zufällig. Wird der Individualrespons r_{ij} , $i, j \in \{0, 1\}$ für solche Situationen stochastisch formuliert, so ergibt sich nach *Miettinen* (1982) eine stochastische Variante des Bliss-Kriteriums als probabilistisches Unabhängigkeitskriterium: $r_{11} = r_{10} + r_{01} - r_{10} \cdot r_{01}$. Es läßt sich zeigen, dass dieses Kriterium äquivalent ist zur Multi-

plikativität der zugehörigen Survivor-Funktionen und zur Additivität der zugehörigen Hazard-Funktionen. Für weitere Ausführungen vgl. *Miettinen* (1982) und *Greenland und Poole* (1988).

- Eine genauere Untersuchung der praktischen Möglichkeiten, Überadditivitäten unter der Annahme niemals präventiv wirkender Effekte als Hinweise für Synergien mit Modellierungsansätzen in Tierexperimenten oder epidemiologischen Studien nachzuweisen, bringen wesentliche Limitationen zum Vorschein: Power-Beschränkungen, Vermengungen der Interaktionen mit nichtlinearen Expositions-Respons-Termen, mit Latenzzeitphänomenen sowie (nicht-differenziellen) Messfehlern können leicht Überadditivitäten maskieren oder vortäuschen. Es erscheint daher günstiger, von der speziellen Synergie-Frage abzurücken und stattdessen sich der allgemeinen Aufgabe zu widmen, die Responsfläche unter Exposition optimal zu ermitteln. Zu diesen Aspekten vgl. auch die Ausführungen in *Greenland* (1993).

7 Synergie von Expositionen und die Vorverlagerung des Risikoeintritts

Die bisherigen Ausführungen konzentrierten sich auf die Frage, ob ein Respons auftritt

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene der Universität zu Köln

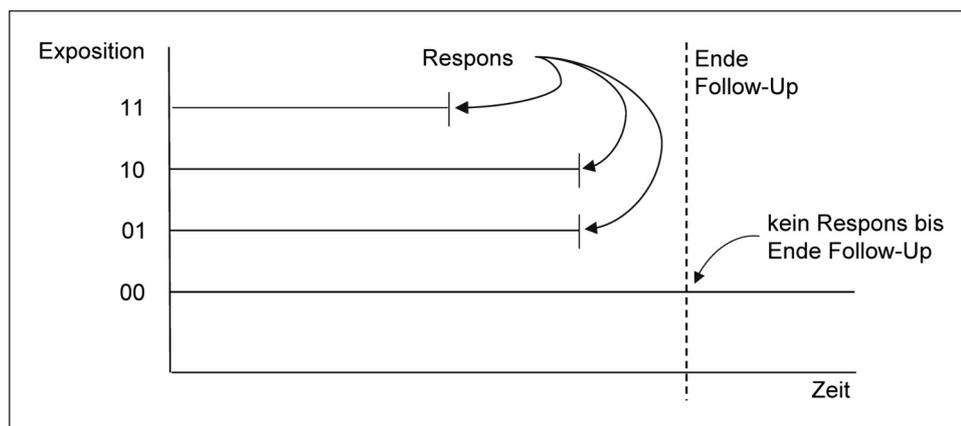
Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

und, wenn ja, unter welchen Expositionskombinationen. Der zeitliche Aspekt wurde in diesen Überlegungen vernachlässigt. Gerade dies ist aber für sich latent unter Langzeitexposition entwickelnde, chronische Erkrankungen, also z.B. für viele Berufskrebse, von besonderer Bedeutung. Hier sei zur Erläuterung zusätzlich auf die entsprechenden Ausführungen in Kapitel 4 zur kontrafaktischen Kausaltheorie verwiesen.

Abbildung 11 stellt schematisch einen möglichen Zeithintergrund für die in Abbildung 5 dargestellte Respons-Situation als Beispiel dar. Die Auswertung von Abbildung 5 kam bei alleiniger Fokussierung auf die Frage, ob

ein Respons auftritt, zum Ergebnis, dass kein (kausativer) Synergismus vorliegt. Jedoch ergibt sich bei zusätzlicher Berücksichtigung des zeitlichen Aspektes ein klarer Beleg für einen (kausativen) Synergismus: der Respons tritt unter kombinierter Exposition früher auf als unter Einzelexposition. Der kausale Effekt (Vorverlagerung des Ereigniseintritts) ist also größer unter kombinierter Belastung als unter jeder Einzelbelastung, was bei Ausschluss präventiver Effekte einem Begriff des kausativen Synergismus zu einem Wartezeitrespons auf Individualebene entspricht, analog zu der in Kapitel 5.1 eingeführten kontrafaktischen Definition des kausativen Synergismus zu einem binären Respons auf Individual-

Abbildung 11:
Vorverlegung des Respons-Eintritts durch kombinierte Exposition



ebene. Dies ist der von Koch (1996) als „... früher ...“ bzw. Bauer (1949) als „... schneller ...“ eingebrachte Aspekt der Vorverlagerung des Responseintritts unter gemeinsamer Exposition (Stichwort: „Linksverschiebung“). Da Risiko- und Ratenstatistiken Verursachungswahrscheinlichkeiten aufgrund dieser Vorverlagerung des Ereigniseintritts nicht korrekt widerspiegeln (Greenland, 1999; Morfeld und Piekarski, 2001), muss diesem Phänomen gerade bei Unterstellung eines möglichen Synergismus besondere Beachtung geschenkt werden.

8 Diskussion, insbesondere unter berufskrankheitenrechtlichen Gesichtspunkten

Gegründet auf eine kontrafaktische Kausaltheorie wurde ein konsistenter Synergiebegriff entworfen. Die Untersuchung potenziell synergetischer Strukturen im Rahmen dieser Theorie und die Kontrastierung der gewonnenen Ergebnisse mit Aussagen anderer Konzepte haben auch Auswirkungen auf die Interpretation des Synergismusphänomens im Rahmen berufskrankheitenrechtlicher Anwendungen.

Während sich die Frage nach einer möglichen Synergie auf den Vergleich des Effektes bei gemeinsamer Exposition mit den Effekten bei Einzelexpositionen fokussiert, steht

dies bei Fragen zur Einführung oder Anerkennung von Berufskrankheiten nicht im Vordergrund. Entsprechend der allgemein von Greenland (1993) ausgesprochenen Empfehlung, besser die Responsfläche unter allen Expositionsbedingungen möglichst optimal zu schätzen und nicht nur eingeschränkt der Synergiefrage, d.h. allein einem Einzelaspekt der Responsfunktion, forschend nachzugehen, ergibt sich ganz entsprechend im berufskrankheitenrechtlichen Bereich als zentrale Aufgabe epidemiologischer Forschung, den Respons der gemeinsamen Exposition im Vergleich zum Respons bei gemeinsamer Nicht-Exposition so gut wie möglich als Grundlage für Einführungs- und Anerkennungsdiskussionen zu ermitteln. Ob und in welchem Grad hierbei synergetische Wirkungen vorliegen, ist für die berufskrankheitenrechtliche Überlegung zweitrangig und insofern nur von akademischem Interesse. Eine solche Besinnung auf die wesentliche Fragestellung ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da synergetische Wirkungen sich durchaus verschiedengestaltig entfalten können, so auch in Form subadditiver Risiken. Somit kann – wie oben ausgeführt – dem z.B. von Möhner *et al.* (1998) gemachten Vorschlag nicht gefolgt werden, im Rahmen von berufskrankheitenrechtlichen Überlegungen generell eine Summierung der Einzelexzessrisiken oder eine Multiplikation der relativen Einzelrisiken vorzunehmen, um das unbekannte Risiko unter gemeinsamer Exposition

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

zu schätzen oder abzuschätzen. Ob tierexperimentelle Erkenntnisse zur Form der Responsfläche hier hilfreich sein können, bleibt anzuzweifeln, da es kaum überzeugende Argumente dafür gibt, dass die quantitativen Details der Expositions-Respons-Beziehungen über Spezies hinweg invariant bleiben. Die berufskrankheitenrechtliche Reflexion synergetischer Wirkungen sollte auf Basis epidemiologischer Studien neben dem Vergleich von Risikostatistiken unter gemeinsamer Exposition und gemeinsamer Nicht-Exposition zusätzlich den Aspekt bedenken, wonach sich ein Synergismus auch in einer Vorverlagerung des Erkrankungseintritts unter gemeinsamer Belastung äußern kann. Dies ist ein Aspekt des Kausalgeschehens, den Risikostatistiken in seiner Ausprägung und damit in seiner quantitativen Bedeutung für die berufskrankheitenrechtliche Einführungs- und/oder Anerkennungsdiskussion nicht vollständig spiegeln können.

Insgesamt stellt das kontrafaktische Kausal-konzept einen konsistenten Ansatz zur Behandlung von Synergismus- und Antagonismusphänomenen dar. Deshalb empfiehlt es sich, zur Vereinheitlichung der Terminologie und zur Vermeidung von Widersprüchen auf Basis dieses Konzeptes zukünftige Synergismuskonversationen zu führen, um sowohl im wissenschaftlichen als auch im sozialrechtlichen Bereich die notwendige begriffliche und kausallogische Sicherheit zu erreichen.

9 Literaturverzeichnis

Bauer, K.H.: Das Krebsproblem. Springer, Berlin (1949)

Berenbaum, M.C.: Criteria for analysing interactions between biologically active agents. *Adv. Cancer Res.* 35: 269-335 (1981)

Berenbaum, M.C.: The expected effect of a combination of agents: the general solution. *J. Theor. Biol.* 114: 413-431 (1985)

Bliss, C.I.: The toxicity of poisons applied jointly. *Ann. Appl. Biol.* 26: 585-615 (1939)

Bödeker, W.; Alternburger, R.; Fausch, M.; Grimme, L.H.: Synopsis of concepts and models for the quantitative analysis of combination effects: from biometrics to ecotoxicology. *ACES* 4 (3): 45-53 (1992)

Bolt, H.M.; Westphal, G.; Riemer, F.: Kenntnisstand und Bewertungskriterien für Kombinationswirkungen von Chemikalien. Studienbericht im Auftrag der Enquete-Kommission „Schutz des Menschen und der Umwelt“ des Deutschen Bundestages. Dortmund (1993)

Cox, D.R.; Oakes, D.: Analysis of survival data. *Monographs on Statistics and Applied*

- Probability. London, New York: Chapman and Hall, 2. Auflage (1985)
- Dawid, A.P.:* Causal inference without counterfactuals (with discussion). *J. Am. Statist. Assoc.* 95: 407-448 (2000)
- Deutsch, D.:* Die Physik der Welterkenntnis. München: DTV (2000)
- Everett, H.:* Relative State Formulation of Quantum Mechanics. *Reviews of Modern Physics* 29: 454-462 (1957)
- Feynman, R.P.:* QED – Die seltsame Theorie des Lichts und der Materie. München, Zürich: Piper, 7. Auflage (2002)
- Finney, D.J.:* The analysis of toxicity tests on mixtures of poisons. *Ann. Appl. Biol.* 29: 82-94 (1942)
- Finney, D.J.:* Probit Analysis. Cambridge University Press (1971)
- Greco, W.; Unkelbach, H.-D.; Pösch, G.; Sühnel, J.; Kundi, M.; Bödeker, W.:* Consensus on concepts and terminology for combined-action assessment: the Saariselkä agreement. *ACES* 4 (3): 65-69 (1992)
- Greenland, S.:* Basic problems in interaction assessment. *Environ. Health Perspectives, Suppl.* 101: 59-65 (1993)
- Greenland, S.:* The relation of the probability of causation to the relative risk and the doubling dose: A methodological error that has become a social problem. *Am. J. Public Health* 89: 1166-1169 (1999)
- Greenland, S.; Poole, Ch.:* Invariants and noninvariants in the concept of interdependent effects. *Scand. J. Work Environ. Health* 14: 125-129 (1988)
- Greenland, S.; Robins, J.M.; Pearl, J.:* Confounding and collapsibility in causal inference. *Statistical. Sci.* 14: 29-46 (1999)
- Habs, M.; Schmähl, D.:* Combination effects in different organs in small rodents. In: Schmähl, D.: Combination effects in chemical carcinogenesis. VCH, Weinheim, 75-92 (1988)
- Hawking, St.:* Die illustrierte kurze Geschichte der Zeit. Reinbeck, Rowohlt: (2001a)
- Hawking, St.:* Das Universum in der Nusschale. Hamburg: Hoffmann und Campe (2001b)
- Hessisches Landessozialgericht: Urteil vom 9. Dezember 1992, ZFS 1993, S. 341 f.
- Holland, P.:* Statistics and causal inference (with discussion). *J. Am. Stat. Assoc.* 81: 945-970 (1986)

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Hughes, R.I.G.: The Structure and Interpretation of Quantum Mechanics. Cambridge MA: Harvard University Press, 5. Auflage (1999)

Hume, D.: An enquiry concerning human understanding, London (1748) [vgl. auch Vorländer K.: Philosophie der Neuzeit. Die Aufklärung. Geschichte der Philosophie V (mit Quellentexten). Reinbeck: Rowohlt (1979)]

Koch, B.: Synkarzinogenese – Unfallversicherungsrechtliche Lösungsansätze. 12. Duisburger Gutachtenkolloquium. Hrsg.: Landesverband Rheinland-Westfalen der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Düsseldorf, 81-93 (1996)

Koch, B.: Synkarzinogenese – Rechtliche Aspekte. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 37 (3): 129-135 (2002)

Künstler, K.; Klein, R.: Mathematical Approaches in Combination Effects. In: Schmähl, D. (Hrsg.): Combination Effects in Chemical Carcinogenesis. Weinheim, 40:31-43 (1988)

Lewis, D.: Causation. J. Philos. 70: 556-567 (1973)

Loewe, S.: The problem of synergism and antagonism of combined drugs. Drug Res. 3: 285-290 (1953)

Loewe, S.: Randbemerkungen zur quantitativen Pharmakologie der Kombinationen. Drug Res. 9: 449-456 (1959)

Loewe, S.; Muischnek, H.: Über Kombinationswirkungen. 1. Mitteilung: Hilfsmittel der Fragestellung. Naunym-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 114: 313-326 (1926)

Maldonado, G.; Greenland, S.: Estimating causal effects. Int. J. Epidemiol. 31: 422-429 (2002)

Miettinen, O.S.: Causal and preventive interdependence: elementary principles. Scand. J. Work Environ. Health 8: 159-168 (1982)

Mittelstaedt, P.: Philosophische Probleme der modernen Physik. BI Hochschultaschenbücher, Band 50. Mannheim, Wien, Zürich: Bibliographisches Institut, 4. Auflage (1972)

Möhner, M.; Brüske-Hohlfeld, I.; Wichmann, H.-E.: Lungenkrebsrisiko bei Uranbergarbeitern der Wismut AG durch kombinierte berufliche Noxen am Beispiel von Strahlen- und Asbestexposition. Zbl. Arbeitsmed. 48: 398-407 (1998)

Morfeld, P.; Piekarski, C.: Anerkennung von Berufskrankheiten aus Sicht der Epidemiologie – Missverständnis und Missbrauch

- des Kriteriums der Risikoverdopplung. Zbl. Arbeitsmed. 51: 276-285 (2001)
- Morfeld, P.; Straif, K.:* Zur Anerkennung von Berufskrankheiten (Editorial). Zbl. Arbeitsmed. 51: 254-261 (2001)
- Neyman, J.:* On the application of probability theory to agricultural experiments. Essay on principles. Section 9. (In Polish) Roczniki Nauk Roinicznych, Tom X, pp. 1-51. Reprinted in Statistical Science 1990, 5: 463-480, with discussion by T. Speed and D. Rubin (1923)
- Nowak, D.:* Berufskrebs – Überlegungen zur arbeitsmedizinischen Risikoabschätzung. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 33 (8): 334-343 (1998)
- Penrose, R.:* Shadows of the Mind. New York: Oxford, Kapitel 5 und 6 (1994)
- Popp, W.; Norpoth, K.:* Aktuelle Erkenntnisse zur Synkanzerogenese. 12. Duisburger Gutachtenkolloquium. Hrsg.: Landesverband Rheinland-Westfalen der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Düsseldorf, 23-67 (1996)
- Preussmann, R.; Habs, H.:* Kombinationseffekte in der Carcinogenese. In: D. Schmähl: Maligne Tumoren. Editio Cantor, Aulendorf: 251-271 (1981)
- Rosenbaum, P.R.:* Observational Studies. Springer Verlag (1995)
- Rothmann, K.J.; Greenland, S.:* Modern Epidemiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2. Auflage (1998)
- Rubin, D.B.:* Estimating the causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. J. Educ. Psychol. 66: 688-701 (1974)
- Schneider, J.; Waitowitz, H.J.:* Epidemiologische Erkenntnisse zur Synkanzerogenese durch arbeitsbedingte und nicht arbeitsbedingte Einwirkungen. 12. Duisburger Gutachtenkolloquium. Hrsg.: Landesverband Rheinland-Westfalen der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Düsseldorf, 1-22 (1996)
- Smolin, L.:* Three Roads to Quantum Gravity, New York: Basis Books (2001)
- Vorländer, K.:* Philosophie des Altertums. Geschichte der Philosophie I (mit Quellentexten). Reinbeck: Rowohlt (1979)
- Weberruß, V.A.:* Quantenphysik im Überblick. München und Wien: Oldenburg (1998)
- Waitowitz, H.J.:* Berufsbedingter Lungenkrebs – offene Fragen: Synkanzerogenese.

Synergetische Effekte – Definition und Terminologie
aus epidemiologischer Sicht

PD Dr. Peter Morfeld

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene
der Universität zu Köln

Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft, Dortmund

Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 37 (3): 118-127 (2002) *Zeilinger, A.*: Einsteins Schleier – Die neue
Welt der Quantenphysik. München: Beck,
5. Auflage (2003)

Antagonistic combinations of occupational carcinogens*)

Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien

Abstract

Several epidemiological and experimental studies demonstrate that combinations of carcinogens may interact in a synergistic way. This has prompted speculations that modulating interactions of individual chemical carcinogens are synergistic as a rule. However, various combinations of chemical carcinogens have been described which interact not even additively but in an antagonistic way. The aim of this review is to collect information of antagonistic interactions of occupational carcinogens obtained by epidemiologic and animal studies. In addition, appropriate *in vitro* studies with the genotoxic endpoints DNA-adducts and micronuclei are included. The toxicological mechanisms of antagonistic interactions, although speculative in some cases, are discussed.

Introduction

Alteration of genetic information in somatic cells is a key event in the process of carcinogenesis (Ames *et al.*, 1973; Bodmer, 1994) and may induce an irreversible tumor initiation. This has an additional implication: the genetic material accumulates alterations and

errors from various sources throughout the life of the organism leading to the increasing probability of developing a malignant disease with increasing age of the individual. Thus it has been argued that all carcinogenic agents which may directly or indirectly alter DNA in living cells will contribute to the life time cancer risk and that no safe dose of a carcinogenic agent can be scientifically delineated. In other words all carcinogens from this point of view will at least in principle act in an additive or even in a synergistic way with respect to a cancer risk (Preussmann, 1976; Popp, 1996). However, besides the crucial ability of a carcinogenic agent, directly or indirectly, to alter genetic information in somatic cells, it may react with many other targets in a living organism as well: reactions with macromolecules like enzymes, receptors and other structural proteins may lead to an activation or an inhibition of processes relevant to carcinogenicity and may alter uptake, elimination or metabolism of other chemical agents, being carcinogenic. Considering this broad spectrum of possible interactions within a living organism it would by no means be surprising if besides syncarcinogenic a broad spectrum of non-syncarcinogenic and even anticarcinogenic interactions of carcinogenic agents can be found as well. The present

*) Hugo W. Ruediger: Antagonistic combinations of occupational carcinogens. Received: 5 May 2005 / Accepted: 13 September 2005, Springer-Verlag 2005 (2006) 79: 343-348

Antagonistic combinations of occupational carcinogens

Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien

paper reviews systematic studies that demonstrate an anticarcinogenic interaction of two or more carcinogenic agents, either by epidemiology, animal experiments or genotoxicity studies. The term 'antagonistic' is used here to describe a weaker effect than expected on the basis of additivity (Grotten *et al.*, 1999), since 'synergistic (non-synergistic)' is not unambiguously defined in the literature. Some authors equate synergism with potentiation, while others also include partial additivity under the term (Musch, 1996).

Skin tumors by coal tar and dichloroethylsulfide (DCS)

At the beginning of the last century it was *Isaak Berenblum* who was studying the effect of coal tar on the skin of mice, in order to find out the conditions responsible for a development of papillomatous tumors. During these studies, which later on led him to the distinction and definition of initiation and promotion in carcinogenesis, he used tar in combination with various skin irritants such as phorbolacetate or DCS (Berenblum, 1929). Surprisingly DCS (=mustard gas, a strong carcinogen by itself) led to a dramatic attenuation of the tar induced tumor incidence in the skin of mice, when DCS was applied together with tar or following an alternating schedule, making a simple chemical interaction of both agents

unlikely. In other additional experiments he found that mustard gas inhibited the formation and not simply the growth of papillomas. *Berenblum* did not offer an explanation of his unexpected results, not even a speculative one, but concluded 'that one is dealing with more than one factor here' and that negative animal studies cannot exclude that an agent may in fact be carcinogenic under different experimental conditions.

Inhibitory effects of 3-methylcholanthrene (MC)

3-Methylcholanthrene has been shown to be a potent carcinogen that induces cancer of the mammary gland and the skin (Gruenstein *et al.*, 1966) and is frequently used in experimental cancer studies. However, MC – a potent inducer of Cyp 450 1A Monooxygenase—has also frequently been shown to inhibit the formation of tumors by a variety of chemical carcinogens of different origin. MC, which does not induce tumors in the rat liver itself, strongly reduces the tumor induction by the potent liver carcinogen 3-methyl-4-dimethylaminoazobenzene (Miller *et al.*, 1952; Odashima, 1962; Conney *et al.*, 1956; Meechan *et al.*, 1958). A similar strong tumor inhibition was observed in combination with 2-acetylaminofluorene, a substance that in the rat leads to liver tumors, carcinomas of the ear ducts and

adenocarcinomas of the small intestine (Miller *et al.*, 1958). Another study has reported a strong inhibitory effect of MC on the formation of ear duct tumors by 4-dimethylaminostilben (Tawfig, 1965). Besides MC several other carcinogens from the group of polycyclic aromatic hydrocarbon such as 3, 4-benzopyrene, 1, 2, 5, 6-dibenzanthracene, 1, 2-benzanthracene and to a lesser extent 9, 10-dimethyl-1, 2-benzanthracene have also been shown to inhibit the hepatocarcinogenic action of 3-methyl-DAB (Miller *et al.*, 1958). The mechanism involved in the antagonistic action of MC here may be similar to the one discussed for 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) (see chloroorganic compounds) and is being related to stimulatory effects of MC on the enzymatic breakdown of the chemical carcinogen used.

Chloroorganic compounds

Among this class of compounds are many potent inducers of Cyp 450 dependent microsomal monooxygenases, some being extremely toxic as chlorinated dibenzo-p-dioxines and dibromobenzofuranes. Others are less toxic, such as polychlorinated and polybrominated biphenyls which have been widely used, because they are thermally stable, resistant to oxidation, acids, bases

and other chemical agents and have excellent dielectric properties. Although the production has been banned for more than 20 years now, the environmental load is still high, because of the widespread contamination of water and soil. Chlorinated dioxins and chlorinated biphenyls produce liver tumors and cholangiocarcinomas in rats of both sexes (IARC Monographs, 1997, vol 69). However, several studies with rodents have demonstrated that these compounds may have strong inhibitory effects on the tumor formation by a variety of carcinogens (Makiura *et al.*, 1974; Kimura *et al.*, 1976; Okey, 1972; Kimbrough *et al.*, 1975). This inhibitory effect was strongly dependent on the timing of the application and could only be observed when the inhibitory substance was applied prior to the respective carcinogen. An enhanced tumor formation had been observed when PCBs were given subsequent to the carcinogen treatment. This has been interpreted as tumor promotion by PCBs in hepatocarcinogenesis. Systematic studies, however, on skin carcinogenesis in mice failed to show any promoting properties of TCDD and of PCBs, although a strong tumor inhibition was observed in particular with TCDD (Berry *et al.*, 1979). Interestingly the modulating effect of TCDD on skin carcinogenesis in the mouse is strongly dependent in a qualitative way on dose: low dose TCDD (0.01 µg/ mouse) resulted in an about two

Antagonistic combinations of occupational carcinogens

Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien

fold enhancement of carcinogenesis by DMBA, whereas 0.1 and 1.0 µg/ mouse reduced the tumor incidence to one half and one third, respectively, of the one with DMBA alone (Lesca *et al.*, 1994). Since TCDD is a strong ligand to the Ah receptor being 10 million fold more potent than DMBA, it is feasible that at low doses TCDD leads to an increased metabolic activation of DMBA and thus to a higher concentration of ultimate carcinogen. The authors speculate that the tumor inhibition at higher doses of 0.1 µg per animal causes a very rapid metabolic elimination of the carcinogen thereby exerting an anticarcinogenic effect in spite of the transient increase in ultimate carcinogen level.

The dual (tumor enhancing and tumor inhibiting) effect of TCDD becomes also visible in an epidemiologic study of tumor incidence in the region of Seveso. The residents in this area had been exposed to TCDD due to a chemical accident in 1976. The cancer incidence there has been followed over a 10-year period (Bertazzi *et al.*, 1993). This important epidemiologic study revealed increases of soft tissue sarcoma and non-Hodgkins-Lymphoma (nHL) but a significant total tumor reduction in the lowest exposure group in both sexes. This reduction was most prominent for cancer of the corpus uteri (RR=0.5) and male primary liver cancer (RR=0.2). It has been pointed out (Kaya-

janian, 1997, 1999) that this anticarcinogenic effect is consistent with the findings of a cohort study on TCDD exposed workers (Fingerhut *et al.*, 1991) and an oncogenicity study of TCDD in rats (Kociba *et al.*, 1978). Recently a 20-year follow up of the Seveso cohort has been published which confirms the earlier findings of a reduced incidence of tumors of the liver (RR=0.6) and of the uterus (RR=0.6) in the low exposed zones and of increases of nHL (RR=2.6) in highly exposed males (Pesatori *et al.*, 2003).

The herbicide and wood preservative pentachlorophenol (PCP) has been classified for carcinogenicity by IARC as inadequate evidence in humans and sufficient evidence in laboratory animals (IARC Monographs, 1991, vol 53). This substance is likely to exert an anticarcinogenic effect via a different mechanism (Ress *et al.*, 2002): tetrahydrochlorochinon, a metabolite of PCP, induces P53 protein and its response pathways. P53 protein acts as an important regulator of the cell cycle, it facilitates DNA repair in the presence of genotoxicants and/or may induce apoptosis (Haupt *et al.*, 2003). In the presence of the P53 inducer PCP a significant reduction of benzo[a]pyrene DNA-adducts can be observed in P53 wild type, but not in P53 knock out mice, when the animals are exposed to benzo[a]pyrene.

Combinations of two complete carcinogens with different metabolic activation

Using aberrant crypt foci, putative pre-neoplastic lesions for colon cancer in the rat, the combination of the two different carcinogens 3, 2'-dimethyl-4-aminobiphenyl (DMAB) and 1, 2-dimethylhydrazine (DMH) has been investigated (Steffensen *et al.*, 1995). Both substances are complete carcinogens, which must be metabolized in order to form ultimately genotoxic products leading to cancer. DMAB is activated mainly by Cyp 450 1A2 dependent N-hydroxylation in the liver and subsequently a reactive Nitrenium ion is formed by O-acetylation. DMH is metabolized through several steps by the alcohol-inducible Cyp 450 2E1 monooxygenase to form the reactive methyl diazonium ion ultimately. Surprisingly the number of AFC/colon was much reduced when both carcinogens had been applied in combination either together or successively as compared to DMH alone. This effect occurred similarly in two different strains of rats (F344 and Lewis) and occurred largely independent from the sequence (first DMH, second DMAB and vice versa). This unexpected result is not easy to explain, and the authors themselves consider an interaction at the DNA-adduct level. Another example of an antagonistic effect of two complete carcinogens in F344 rats is the combination of nitrolotri-acetic acid (NTA,

a carcinogen in the kidneys and in the urinary tract) and the stomach carcinogen N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Here NTA reduces the incidence of stomach cancer and in combination with N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine it reduces the incidence of bladder cancer (Fears *et al.*, 1988).

Antagonistic interaction between tobacco smoking and occupational carcinogens

Tobacco smoke (TS) is a human carcinogen (Wynder and Graham, 1950), is held responsible for 25–40% of the total cancer incidence in humans (Doll and Peto, 1981) and contains a large variety of carcinogens (Hoffmann *et al.*, 1986). It has not been possible unquestionably to define which of the many individual carcinogenic constituents of TS are the predominant and most relevant carcinogens. Thus TS itself is an example of a complex carcinogenic mixture (IARC Monographs, 2004, vol 83) with innumerable possibilities of enhancing and attenuating interactions with respect to carcinogenesis. Studies on the interaction of TS with other human carcinogens gave contradictory results: a syncarcinogenic action has been described with asbestos (Selikoff *et al.*, 1980), alcoholic beverages (Tuyns *et al.*, 1988) and Radon daughters (Archer, 1988), and antagonistic action was

Antagonistic combinations of occupational carcinogens

Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien

observed with others (*Steenland and Thun, 1986*). When BDF mice were exposed to mainstream tobacco smoke (MTS) in combination with CrVI (potassium dichromate i.p.), the rate of micronuclei in the polychromatic erythrocytes of the bone marrow was clearly not additive as compared to an exposure of the single agents CrVI and MTS (*Balansky et al., 2000*). A similar non-additive effect has been obtained by the same authors with SD rats being exposed to a combination of environmental tobacco smoke and sodium dichromate i.t. In addition the authors claim that in their previous studies an MTS condensate attenuated the direct mutagenicity of CrVI in strain T 100 of *Salmonella typhimurium*. This result is in agreement with a recent genotoxicity study in smoking and non-smoking welders, occupationally exposed to chromium and nickel, using the comet assay (blood lymphocytes) and micronucleus assay (buccal epithelial cells) (*Danadevi et al., 2004*). Although non-welding smokers had an about twofold increase of both comet and micronucleus assays as compared to non-smoking controls, there was no significant difference between smoking and non-smoking welders. This result can possibly be explained by the metabolic reduction of chromium by alveolar-macrophages being enhanced in smokers (*Petrilli et al., 1986*). MTS can also modulate the carcinogenicity of ethyl-carbamate (EC, urethane) in the lung

of Balb/c mice (*Balansky, 1995*): when MTS was administered prior to EC, the number of EC induced lung tumors per animal was reduced to one half. However, this tumor reducing effect of MTS was no more statistically significant, when EC was administered i.p.

Urethane is metabolically activated in two steps by Cyp 450 2E1 microsomal monooxygenase to the ultimate electrophilic metabolite vinyl carbamate epoxide (*Park et al., 1993*). Similar, but more pronounced attenuation of EC carcinogenicity was observed in the presence of disulfiram, a known inhibitor of Cyp 450 2E1 monooxygenase. The reduction of EC induced tumors by MTS may be due to an inhibition of the microsomal monooxygenase activity in the lung of mice, since it has been demonstrated that TS constituents and cigarette tar extract strongly inhibit the activation of some procarcinogens catalyzed by Cyp 450 2E1 monooxygenase (*Van Vleet et al., 2001*).

Chloromethyl-ethers are potent chemical carcinogens in humans (IARC, Monographs 1987, Suppl 7). This has been clearly revealed in a prospective study of 125 chemical workers carried out for 10 years. Some workers in the highest exposure group (30%) developed lung cancer. Surprisingly the highest incidence of lung cancer occurred

in 13 non-smokers and the lowest in current heavy smokers (Weiss and Boucot, 1975). This extremely high cancer incidence has to be attributed mainly to bis(chloromethyl)-ether (BCME) rather than to monochloromethyl-ether, which showed a carcinogenicity of low order (Laskin *et al.*, 1975) as compared to BCME (Kuschner *et al.*, 1975). Although these findings are based on small absolute figures, an anticarcinogenic effect of MTS on BCME carcinogenesis seems convincing. By mathematical analysis of the data performing calculations under the assumption of additive or even multiplicative interaction of both the strong lung carcinogens MTS and BCME, both synergistic models were rejected (Thomas and Whittemore, 1988). The anticarcinogenic mechanism, however, of this interaction is far from clear. It was speculated that the increased mucus secretion with the subsequently increased expectoration rate and an altered viscosity or increased thickness of the mucous blanket in smokers may protect the bronchial epithelium (Weiss, 1980).

Epidemiologic data on the interaction of MTS and arsenic are ambiguous. Studies on 525 retirees of an US copper smelter, who had been exposed to arsenic, yielded a higher incidence of lung cancer in non-smokers than in smokers and ex-smokers, but these differences in rate ratios were not statistically

significant (Pinto *et al.*, 1978). Another nested case-control study within a cohort of Swedish smelter workers (Pershagen *et al.*, 1981) yielded an insignificant difference of the odds ratios for lung cancer (2.36 among non-smokers and of 2.93 among smokers). Taken together both studies suggest that smoking neither enhances nor attenuates the carcinogenicity of arsenic.

Arsenic in combination with other carcinogens

Arsenic has been classed as a carcinogen with sufficient evidence in humans, where it causes cancer of the lungs and the skin, and limited evidence in animals (IARC Monographs, 2004, vol 84). Since groundwater is the major source of ingested inorganic arsenic in the general population (Naqvi *et al.*, 1994), arsenic exposure together with other carcinogens commonly found in contaminated groundwater can be considered to be rather the rule than the exception. Pott *et al.* (1998) have conducted a systematic carcinogeni study of arsenic together with a mixture of the three common groundwater contaminants 1, 2-dichloroethane (DCE), vinyl chloride (VC) and trichloroethylene (TCE). F344 rats were initiated according to the DMD protocol (Ito *et al.*, 1996) with the three broad spectrum initiators diethylnitrosamine, N-methyl-N-nitro-

Antagonistic combinations of occupational carcinogens

Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien

sourea and dihydroxy-di-N-propylnitrosamine.

An increase of hepatic foci and broncho-alveolar hyperplasia in the exposed animals was used as bioindicators of a carcinogenic effect. The authors described a strong dose dependent reduction of DMD induced hepatic foci by arsenic in combination with DCE, VC and TCE. The inhibitory effect on broncho-alveolar hyperplasias was less pronounced but statistically significant. Possible mechanisms of this inhibitory action by a mixture of four substances, each being carcinogenic in humans and/or laboratory animals, are discussed. The authors consider a decreased cell proliferation, increased apoptosis and enhanced remodeling in pre-neoplastic lesions, but without experimental proof.

Conclusions

Chemical compounds with an inherent carcinogenic potency in humans and/or in laboratory animals may antagonize or attenuate the carcinogenic action of other agents. Various mechanisms exist, which can account for this inhibitory effect. Mechanisms with experimental evidence are:

- ❑ inhibition of metabolic activation of procarcinogens,

- ❑ induction of metabolic inactivation,
- ❑ slow down of the cell cycle via P53 protein,
- ❑ metabolic reduction of carcinogenic transition metals,
- ❑ interference on the level of DNA-adducts, and
- ❑ induction of apoptosis.

Postulated inhibitory mechanisms without or with insufficient experimental proof include:

- ❑ inhibition of telomerase,
- ❑ induction of DNA repair processes,
- ❑ inhibition of cell proliferation (other than via P53 protein), and
- ❑ induction of immunological defense.

Modulating effects on the carcinogenicity may also be dependent on

- ❑ host factors,
- ❑ organ factors and tissue factors,

- dose of the interacting carcinogens,
- mode of application, and
- time factors of application.

All the proposed mechanisms of cancer inhibitory action of a compound are not confined to, and not even linked to, the carcinogenic property of a substance. On the contrary, the inhibitory net effect of a combination of two or more carcinogens seems only possible if the modulating partner has a lesser carcinogenic potency than the other(s). Chemical inhibition of cancer is a general and by no means uncommon phenomenon (*Wattenberg, 1996*), and chemoprevention of cancer may represent a promising solution (*Wattenberg, 1997*), although anticarcinogens which are carcinogenic themselves are clearly unsuitable for a preventive approach. The elucidation of anticarcinogenic mechanisms will be helpful to conduct carcinogenicity studies with laboratory animals and may caution against rash conclusions drawn from a negative experimental outcome.

References

Ames, B.N.; Durston, W.E.; Yamasaki, E.; Lee, F.D. (1973): Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria

for detection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 70 (8): 2281-2285

Archer, V.E. (1988): Lung cancer risks of underground miners: cohort and case-control studies. *Yale J. Biol. Med.* 61 (3): 183-193

Balansky, R.M. (1995): Effects of cigarette smoke and disulfiram on tumorigenicity and clastogenicity of ethyl carbamate in mice. *Cancer Lett.* 94: 91-95

Balansky, R.M.; D'Agostini, F.; Izzotti, A.; De Flora, S. (2000): Less than additive interaction between cigarette smoke and chromium (VI) in inducing clastogenic damage in rodents. *Carcinogenesis* 21 (9): 1677-1682

Berenblum, I. (1929): The modifying influence of dichloroethyl sulphide on the induction of tumours in mice by tar. *J. Pathol. Bacteriol.* 32: 425-434

Berry, D.L.; Slaga, T.J.; DiGiovanni, J.; Juchau, M.R. (1979): Studies with chlorinated dibenzo-p-dioxins, polybrominated biphenyls, and polychlorinated biphenyls in a two-stage system of mouse skin tumorigenesis: potent anticarcinogenic effects. *Ann. NY Acad. Sci.* 320: 405-414

Bertazzi, P.A.; Pesatori, A.C.; Consonni, D.; Tironi, A.; Landi, M.T.; Zocchetti, C. (1993):

Antagonistic combinations of occupational carcinogens

Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien

Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Epidemiology* 4: 398-406

Bodmer, W.F. (1994): Cancer genetics. *Br. Med. Bull.* 50 (3): 517-526

Conney, R.T.; Miller, E.C.; Miller, J.A. (1956): The metabolism of methylated aminoazo dyes. V. Evidence for induction of enzyme synthesis in the rat by 3-methylcholanthrene. *Cancer Res.* 16: 450-459

Danadevi, K.; Rozati, R.; Banu, B.S.; Grover, P. (2004): Genotoxic evaluation of welders occupationally exposed to chromium and nickel using the comet and micronucleus assays. *Mutagenesis* 19 (1): 35-41

Doll, R.; Peto, R. (1981): The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *JNCI* 66: 1193-1308

Fears, T.R.; Elashoff, R.M.; Schneiderrman, M.A. (1988): The statistical analysis of a carcinogen mixture experiment. II. Carcinogens with different target organs, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine, and nitrotriacetic acid. *Toxicol. Ind. Health* 4 (2): 221-255

Fingerhut, M.A.; Halpern, W.E.; Marlow, D.A., et al. (1991): Mortality among

US workers employed in the production of chemicals contaminated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *New Engl. J. Med.* 324: 212-218

Groten, J.P.; Cassee, F.R.; Van Bladeren, P.J.; De Rosa, C.; Feron, V.J. (1999): In: *Marquardt, H.; Schäfer, S.G.; McClellan, R.O.; Welsch, F.* (eds): *Toxicology*. Academic., London, Chapter 12, pp 257-270

Gruenstein, M.; Meranze, D.R.; Shimkin, M.B. (1966): Mammary, sebaceous, and cutaneous neoplasms and leukemia in male Wistar rats receiving repeated gastric instillations of 3-methylcholanthrene. *Cancer Res.* 26 (10): 2202-2205

Haupt, S.; Berger, M.; Goldberg, Z.; Haupt, Y. (2003): Apoptosis—the p53 network. *J. Cell Sci.* 116 (20): 4077-4085

Homann, D.; Hecht, S.S.; Melikian, A.A.; Haley, N.J.; Brunneemann, K.D.; Adams, J.D.; Wynder, E.L. (1986): Tumorigenic agents in tobacco products and their uptake by chewers, smokers, and non-smokers. In: *Harris CC* (ed) *Biochemical and molecular epidemiology of cancer*. Allan R. Liss Inc., New York, pp 191-204

Ito, N.; Hasegawa, R.; Imaida, K.; Hirobe, M.; Shirai, T. (1996): Medium-term

liver and multi-organ carcinogenesis bioassays for carcinogens and chemopreventive agents. *Exp. Toxicol. Pathol.* 48: 113-119

IARC: Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs, vol 1-42 (1987), IARC Supplement 7, Lyon

IARC: Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans (1997) IARC, vol. 69, Lyon

IARC: Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. Tobacco smoke and involuntary smoking (2004) IARC, vol. 83, Lyon

IARC: Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including Arsenic. (2004) IARC, vol. 84, Lyon

IARC: Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides (1991) IARC, vol. 53, Lyon

Kayajanian, G.M. (1997): Comment: dioxin is a promoter blocker, a promoter, and a net anticarcinogen. *Regul. Toxicol. Pharm.* 26: 134-137

Kayajanian, G.M. (1999): Commentary: a critical review—dioxin is a systemic promoter blocker, II. *Ecotox. Environ. Safe.* 42: 103-109

Kimbrough, R.D.; Squire, R.A.; Linder, R.E.; Strandberg, J.D.; Montali, R.J.; Burse, M.W. (1975): Induction of liver tumors in Sherman strain female rats by polychlorinated biphenyl Aroclor 1260. *J. Natl. Cancer Inst.* 55: 1453-1459

Kimura, N.T.; Kanematsu, T.; Baba, T. (1976): Polychlorinated biphenyl(s) as a promoter in experimental hepatocarcinogenesis in rats. *Z Krebsforsch* 87: 257-266

Kociba, R.J.; Keyes, D.G.; Beyer, J.E., et al. (1978): Results of a twoyear chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46: 279-303

Kuschner, M.; Laskin, S.; Drew, R.T., et al. (1975): Inhalation carcinogenicity of alpha haloethers: III. Lifetime and limited period inhalation studies with bis(chloromethyl) ether at 0.1 ppm. *Arch. Environ. Health* 30: 73-77

Laskin, S.; Drew, R.T.; Capiello, V., et al. (1975): Inhalation carcinogenicity of alpha haloethers: II. Chronic inhalation

Antagonistic combinations of occupational carcinogens

Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien

studies with chloromethyl methyl ether.
Arch. Environ. Health 30: 70-72

Lesca, P.; Perrot, N.; Peryt, B. (1994):
Modulating effects of 2,3,7,8-tetrachloro-
dibenzo-p-dioxin on skin carcinogenesis
initiated by the weak inducer 7,12-dimethyl-
benz(a)anthracene. Drug Metabol. Drug
Interact. 11 (1): 37-57

*Makiura, S.; Aoe, H.; Sugihara, S.;
Hirao, K.; Arai, M.; Ito, N.* (1974): Inhibito-
ry effect of polychlorinated biphenyl on liver
tumorigenesis in rats treated with 3'-methyl-4-
dimethylaminoazobenzene, N-2-fluorenyl-
acetamide and diethylnitros amine. Cancer
Inst. 53: 1253-1257

Meechan, R.J.; McCaerty, D.E.; Jones, R.S.
(1958): E-methylcholanthrene as an inhibitor
of hepatic cancer induced by 3'-methyl-4-
dimethyl-aminoazobenzene in the diet of the
rat: a determination of the time relationships.
Cancer Res. 13: 802-806

Miller, E.C.; Miller, J.A.; Brown, R.R.
(1952): On the inhibitory action of certain
polycyclic hydrocarbons on azo dye carcino-
genesis. Cancer Res. 12: 282-288

*Miller, E.C.; Miller, J.A.; Brown, R.R.;
MacDonald, J.C.* (1958): On the protective
action of certain polycyclic aromatic hydro-
carbons against carcinogenesis by amino-

azo dyes and 2-acetylaminouorene. Cancer
Res. 18: 469-477

Musch, A. (1996): In: Niesink, R.J.M.;
DeVries, J.; Hollinger, M.A. (eds): Toxicolo-
gy, principles and applications. CRC Press,
New York, Chapter 9, pp 271-287

Naqvi, S.M.; Vaishnavi, C.; Singh, H.
(1994): Toxicity and metabolism of arsenic
in vertebrates. In: Nriagu, J.O. (ed): Arsenic
in the environment, Part II: Human health
and ecosystems effects. Wiley, New York,
pp 55-91

Odashima, S. (1962): Combined effect of
carcinogens with different actions. I. Devel-
opment of liver cancer in the rat by the feed-
ing of 4-dimethylaminostilbene following
initial feeding of 4-dimethylaminoazoben-
zene. Gann 53: 247-257

Okey, A.B. (1972): Dimethylbenzan-
thracene-induced mammary tumors in
rats. I. Inhibition by DDT. Life Sci. 11:
833-843

*Park, K.K.; Liem, A.; Stewart, B.C.;
Miller, J.A.* (1993): Vinyl carbamate
epoxide, a major strong electrophilic,
mutagenic and carcinogenic meta-
bolite of vinyl carbamate and ethyl
carbamate (urethane). Carcinogenesis 14:
441-450

- Pershagen, G.; Wall, S.; Taube, A., et al.* (1981): On the interaction between occupational arsenic exposure and smoking and its relationship to lung cancer. *Scand. J. Work Environ. Health* 7: 302-309
- Pesatori, A.C.; Consonni, D.; Bachetti, S.; Zocchetti, C.; Bonzini, M.; Baccarelli, A.; Bertazzi, P.A.* (2003): Short-and long-term morbidity and mortality in the population exposed to Dioxin after the "Seveso accident". *Ind. Health* 41: 127-138
- Petrilli, F.L.; Rossi, G.A.; Camoirano, A.; Romano, M.; Serra, D.; Bennicelli, C.; De Flora, A.; De Flora, S.* (1986): Metabolic reduction of chromium by alveolar macrophages and its relationships to cigarette smoke. *J. Clin. Invest.* 77: 1917-1924
- Pinto, S.; Henderson, V.; Enterline, P.* (1978): Mortality experience of arsenic-exposed workers. *Arch. Environ. Health* 33: 325-331
- Popp, W.* (1996): Neue Erkenntnisse zur Synkanzerogenese bei exogen verursachten Tumoren (new data on syncarcinogenesis in tumors of exogenous origin). *Zentralbl. Hyg. Umweltmed.* 198 (5): 407-428
- Pott, W.A.; Benjamin, S.A.; Yang, R.S.H.* (1998): Antagonistic interactions of an arsenic-containing mixture in a multiple organ carcinogenicity bioassay. *Cancer Lett.* 133: 185-190
- Preussmann, R.* (1976): Chemical carcinogens in the human environment: problems and quantitative aspects. *Oncology* 33 (2): 51-57
- Ress, N.B.; Donnelly, K.C.; George, S.E.* (2002): The effect of pentachlorophenol on DNA adduct formation in p53 wild-type and knockout mice exposed to benzo(a)pyrene. *Cancer Lett.* 178: 11-17
- Selikoff, I.J.; Seidman, H.; Hammond, E.C.* (1980): Mortality effects of cigarette smoking among amosite asbestos factory workers. *J. Natl. Cancer Inst.* 65: 507-513
- Steenland, K.; Thun, M.* (1986): Interaction between tobacco smoking and occupational exposures in the causation of lung cancer. *J. Occup. Med.* 28 (2): 110-118
- Steffensen, I.-L.; Paulsen, J.E.; Alexander, J.* (1995): Unexpected antagonistic action of 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl on aberrant crypt induction by 1,2-dimethylhydrazine or azoxymethane in rat colon. *Carcinogenesis* 16 (12): 2981-2988
- Tawfig, H.N.* (1965): Studies of ear duct tumors in rats—Part II: Inhibitory effect of

Antagonistic combinations of occupational carcinogens

Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien

methylcholanthrene and 1,2-benzanthracene on tumor formation by 4-dimethyl aminostilbene. *Acta Pathol. Jpn.* 15 (2): 255-260

Thomas, D.C.; Whittemore, A.S. (1988): Methods for testing interactions, with applications to occupational exposures, smoking, and lung cancer. *Am. J. Ind. Med.* 13: 131-147

Tuyns, A.J.; Esteve, J.; Raymond, L.; Berhno, F.; Benhamou, E.; Blanchet, F.; Boffetta, P.; Crosignani, P.; del Moral, A.; Lehmann, W., et al. (1988): Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol. *Int. J. Cancer* 41: 483-491

Van Vleet, T.R.; Bombick, D.W.; Coulombe, R.A., Jr. (2001): Inhibition of human cytochrome P450 2E1 by nicotine, cotinine, and aqueous cigarette tar extract in vitro. *Toxicol. Sci.* 64: 185-191

Wattenberg, L.W. (1996): Inhibition of tumorigenesis in animals. In: Principles of chemoprevention, vol. 139. IARC Scientific Publications, IARC, Lyon, pp 151-158

Wattenberg, L.W. (1997): An overview of chemoprevention: current status and future prospects. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 216: 133-141

Weiss, W. (1980): The cigarette factor in lung cancer due to chloromethyl ethers. *J. Occup. Med.* 22 (8): 527-529

Weiss, W.; Boucot, K.R. (1975): The respiratory effects of chloromethyl methyl ether. *JAMA* 234 (11): 1139-1142

Wynder, E.L.; Graham, E.A. (1950): Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma: a study of six hundred and eighty-four proved cases. *JAMA* 143: 329-336

Arbeitsbedingte synkanzerogene Einwirkungen am Beispiel des Lungenkrebses

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Woitowitz

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Einführung

Es liegt mehr als ein halbes Jahrhundert zurück, seit *K.H. Bauer*, Heidelberg, das Wesen der „Synkarzinogenese“ wie folgt treffend charakterisierte: „...Bei der Cance-
risierung wirken zwei oder mehrere Faktoren so zusammen, daß sie die Geschwülste häufiger, schneller oder an vorbestimmter Stelle zur Entwicklung bringen“ [1].

Jahrzehnte später hat einer der maßgeblichen Schüler *K.H. Bauer's*, der Toxikologe *R. Preussmann*, resümiert, dass die Umweltkarzinogenese wesentlich auf Kombinationseffekten von „Kanzerogenen untereinander“, sowie „Kanzerogenen mit anderen Chemikalien“ beruht. Gesichertes Erkenntnis sei es, dass Kombinationseffekte im Sinne einer Verstärkung der kanzerogenen Wirkung im Tierversuch – selbst bei niedrigen Dosen – zahlreich bewiesen worden sind [4, 5].

In Standardwerken der Toxikologie findet der Arbeitsmediziner heute unter dem Begriff der Synkanzerogenese u.a. das folgende grundlegende Lehrbuchwissen zusammengefasst [z.B. 9]:

1. Synkanzerogenese ist die Erhöhung der Kanzerogenese aufgrund aufeinander folgender oder gleichzeitiger Gabe zweier Kanzerogene, üblicher Weise des DNA-reaktiven Typs.

2. Diese Interaktion stellt im Falle von Kanzerogenen des DNA-reaktiven Typs eine **Summation der genetischen Effekte der Stoffe** dar.
3. Gewöhnlich tritt die Erhöhung in einem Zielorgan auf, indem beide Kanzerogene eine Tumorwirkung erzeugen.

Erfahrungen der arbeitsmedizinischen Poliklinik für Berufserkrankungen

An zahlreichen Arbeitsplätzen kommt es auch heute noch zu aufeinander folgenden oder gleichzeitigen inhalativen Inkorporationen für den Menschen gesichert krebserzeugender Arbeitsstoffe, zum Teil auch ionisierender Strahlung, d.h. zum Faktum synkanzerogener Einwirkungen [7, 10]. Die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe hat in ihrer Ausgabe der MAK- und BAT-Werte-Liste des Jahres 2003 im Kapitel III, Krebserzeugende Arbeitsstoffe, 24 Stoffe, die bei Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten, aufgelistet. Unter diesen Kategorie-1-(K 1-)Kanzerogenen befinden sich Arbeitsstoffe, die in Herstellungs- oder Bearbeitungsbetrieben in der Vergangenheit und Gegenwart zu synkanzerogenen Einwirkungen

Arbeitsbedingte synkanzerogene Einwirkungen am Beispiel des Lungenkrebses

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Woitowitz

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

geführt haben bzw. führen. Allein im Hinblick auf den arbeitsbedingten Lungenkrebs befinden sich in der geltenden Berufskrankheiten-Liste nicht weniger als zehn luftgetragene, humankanzerogene Noxen monokausal legal-definiert. Zugrunde liegt das seit 1925 im Prinzip monokausal strukturierte deutsche Berufskrankheiten-Recht [11]. Eine resultierende synkanzerogene Wirkungssteigerung findet daher gegenwärtig bisher in der Regel keine sozialrechtliche Würdigung.

Epidemiologische Erfahrungen zeigen, dass eine synkanzerogene Wirkungssteigerung sich z.B. als Häufigkeitszunahme der Tumorzinzidenz oder aber als Vorverlegung des Erkrankungszeitpunktes nachweisen lassen. Dieses Erkenntnis fügt sich in das pathomechanistische Basiswissen der toxikologisch-onkologischen Grundlagenforschung ein, wonach synkanzerogene Einwirkungen humankanzerogener Arbeitsstoffe mindestens zu einer Summation ihrer initiierenden gentoxischen Effekte führen.

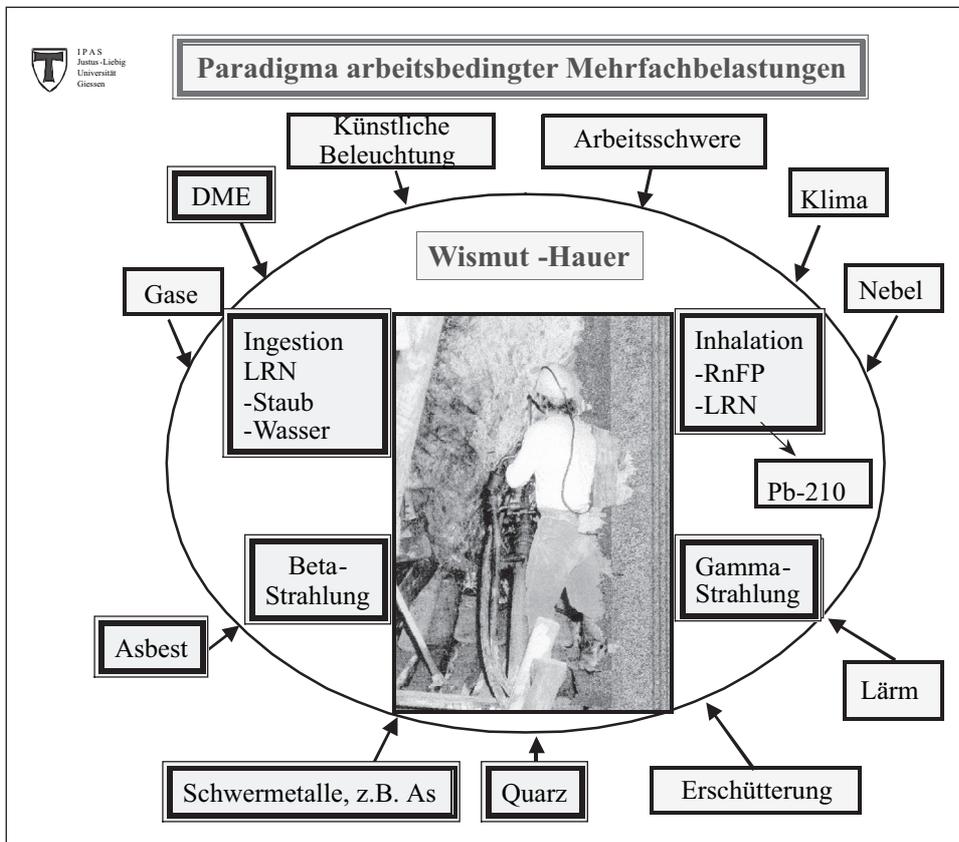
Aus den alltäglichen Erfahrungen der Poliklinik für Berufskrankheiten mit dem Schwerpunkt der Berufskrebs-Erkrankungen ergibt sich anhand konkreter Feststellungsverfahren bei Patienten mit dem begründeten Verdacht auf eine Berufskrebs-Erkrankung angesichts der geltenden Berufskrankheiten-Liste als zentrale Frage:

Entsprechen die seit 1925 tradierten monokausalen Denkweisen auch heute noch den „neuen Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft“?

Als ein Paradigma synergistisch-koexpositioneller Einwirkungen sei der Arbeitsbereich des Wismut-Hauers beim Abbau von Uranerzen mittels Presslufthammer näher betrachtet (Abbildung 1).

Kennzeichen der Tätigkeit des Bergmannes im Uranerzbergbau sind einerseits die Arbeitsschwere, das den Kreislauf belastende Klima, die künstliche Beleuchtung, der bei der Bohrkopfspülung entstehende Wasserdampf, der Lärm sowie die Vibrationen und Erschütterungen bei der Handhabung des Arbeitsgerätes. Im Hinblick auf das Ursachenspektrum des Schneeberger Lungenkrebses steht aus der Sicht der arbeitsmedizinischen Toxikologie die Inhalation der Alpha-strahlenden Radonfolgeprodukte und langlebigen Radionuklide im Vordergrund [2]. Hinzu tritt jedoch die Betastrahlung und Gammastrahlung insbesondere der inhalierten radioaktiven Staubpartikeln. In unterschiedlichem Maße und abhängig von den einzelnen Abbaubetrieben unter Tage ist als für den Lungenkrebs ebenfalls relevante arbeitsbedingte Einwirkung die Quarz-A-Staub-Inkorporation, teilweise eine Arsenstaub-Inkorporation, eine Asbestfaserstaub-Inkorporation

Abbildung 1:
 Mehrfachbelastungen durch den Arbeitsplatz des Uranbergmannes;
 die synergistisch synkanzerogene Koexposition durch krebserzeugende Noxen ist jeweils markiert



und die Einatmung von Dieselmotor-Emissionen von Fall zu Fall zu beachten. Bei Erkrankungen an Bronchialkarzinom ent-

sprechend exponierter Wismut-Hauer kommen berufskrankheitenrechtlich daher in Betracht:

Arbeitsbedingte synkanzerogene Einwirkungen am Beispiel des Lungenkrebses

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Woitowitz

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Nr. 2402 BKV „Erkrankungen durch ionisierende Strahlung“
medizinischen Wissenschaft anzuwenden.
2. Nr. 4112 BKV „Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung (Silikose oder Siliko-Tuberkulose)“
Der gegenwärtige Erkenntnisstand zum Problem der kombinierten Einwirkung von ionisierender Strahlung und kanzerogenen Stoffen wurde von C. Streffer, 2002, wie folgt subsummiert [8]:
3. Nr. 1108 BKV „Erkrankungen durch Arsen oder seine Verbindungen“
 - „Gentoxische Substanzen, die wie ionisierende Strahlen die initialen DNA-Schäden bei der Entwicklung von Krebs und Mutationen hervor rufen, führen nach kombinierten Expositionen im allgemeinen zu additiven Effekten“.
4. Nr. 4104 BKV „Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs“
 - in Verbindung mit Asbeststaublungenerkrankungen (Asbestose)
 - in Verbindung mit durch Asbeststaub verursachter Erkrankung der Pleura oder
 - bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren ($25 \cdot 10^6$ Fasern/m³ · Jahre)“
 - „Substanzen, die die Reparatur von DNA-Schäden nach Exposition durch ionisierende Strahlen hemmen, können überadditive Effekte hervor rufen. Dieses gilt z.B. für Schwermetalle.....“
 - „Substanzen, die die Regulation der Zellproliferationen nach einer Strahlenwirkung verändern, können überadditive Effekte verursachen. In diesen Fällen können Substanzen strahlenbedingte Verzögerungsprozesse im Proliferationszyklus der Zellen, die Reparaturprozesse ermöglichen, verkürzen und damit die DNA-Reparatur reduzieren“.

Da für Dieselmotoremissionen derzeit keine eigene Nummer der Berufskrankheitenliste besteht, bleibt bei einer entsprechend langjährig und hohen Einwirkung von Dieselmotor-Emissionen ggf. § 9 Abs. 2 SGB VII aufgrund neuer Erkenntnisse der

Für die praktische Anwendung im Berufs-krebs-Feststellungsverfahren lässt sich hieraus

das Fazit ziehen, dass bei kombinierten Einwirkungen von ionisierender Strahlung und humankanzerogenen Arbeitsstoffen von einer **mindestens additiv synergistischen Synkanzerogenese** auszugehen ist. Dem steht die Praxis der Anwendung des gegenwärtigen Berufskrankheiten-Rechts in Form des Berufskrankheiten-Listensystems gegenüber.

Hierzu soll das Beispiel eines 1939 geborenen und im Jahre 2000 61-jährig an Lungenkrebs verstorbenen ehemaligen Wismut-Uranbergmannes näher betrachtet werden.

Fallbeispiel 1

Der Patient war von 1954 bis 1966 etwa zwölf Jahre lang als Dachdecker tätig. Arbeitsmedizinisch-onkologisch relevant ist dabei die Tatsache der Asbestzement-Bearbeitung, für welche der Technische Aufsichtsdienst 6,14 Asbestfaserjahre abgeschätzt hatte (RR = 1,25; VW = 19,7 %). Bei Dacheindeckungen konnte die Verwendung von Steinkohlenteer und Teerkleber ermittelt werden, für welche der Technische Aufsichtsdienst eine kumulative Dosis von 22,5 BaP-Jahren abgeschätzt hatte (RR = 1,23; VW = 18,4 %).

In der Folgezeit wurde von 1966 bis 1996 eine ca. 33-jährige Tätigkeit bei der SDAG Wismut als Lehrhauer, Hauer, Grubenwehr-

mann unter Tage, Gerätewart und Abbrucharbeiter, meist über Tage, verrichtet. Die sicherheitstechnischen Ermittlungen durch den Technischen Aufsichtsdienst ergaben hierfür 70 WLM für Radon und Radonfolgeprodukte, daneben $2,99 \text{ kBq/m}^3$ für langlebige Radionuklide und 270,55 mSv an ionisierender Strahlung. Die kumulative Organ-Dosis wurde auf 9,05 Sv geschätzt (RR = 1,82; VW = 45 %). Im Untertagebereich bestand darüber hinaus eine jahrzehntelange Exposition gegenüber quarzhaltigen alveolengängigen Stäuben.

Weiterhin ermittelt war im Zeitraum 1980 bis 2000 ein täglicher Verbrauch von 10 bis 20 Zigaretten pro Tag, d.h. eine kumulative Dosis von ca. 15 Zigaretten-Packungsjahren.

Röntgenologisch bestand eine geringgradige Lungensilikose, die jedoch nicht das Stadium 1/1 nach der ILO-Röntgenklassifikation 1980 erreichte. Autopsisch konnten silikotische Veränderungen lediglich in den Hiluslymphknoten nachgewiesen werden. Asbestinhalationsfolgen an Lunge oder Pleura im Sinne einer Lungen- oder Pleura-Asbestose fanden sich nicht. Computertomographisch bestand im Februar des Jahres 2000 der Verdacht auf Hirnmetastasen. Im Bereich des linken Lungenunterlappens wurde ein fragliches Bronchialkarzinom festgestellt. Die Bronchoskopie ergab nach Probeexzision

Arbeitsbedingte synkanzerogene Einwirkungen am Beispiel des Lungenkrebses

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Woitowitz

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

den histologischen Befund eines „am ehesten entdifferenzierten Plattenepithelkarzinoms“. Asbestkörperchen wurden nicht nachgewiesen.

Der Tod trat im April des Jahres 2000 ein. Autopsisch wurde das Bronchialkarzinom des linken Unterlappens verifiziert. Ferner bestand eine abszedierende Herdpneumonie beiderseits. Ein multipler Organbefall durch septische Thrombosen und durch Abszesse wurde beschrieben.

Eine Anerkennung erfolgte weder nach Nr. 2402 oder Nr. 4112 BKV als Berufskrankheit noch nach § 9 Abs. 2 SGB VII als Quasi-Berufskrankheit.

Das besondere Problem der arbeitsbedingten Koexposition von Asbestfaserstaub und PAK

Als das Kernproblem des gegenwärtigen monokausalen Berufskrankheiten-Rechts erweist sich stets die synkanzerogene Koexposition von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) vom Typ des Benzo[a]pyrens (BaP). Zugrunde liegen die beiden in den Legaldefinitionen der Berufskrankheiten enthaltenen Grenzdosen der „**25 Asbestfaserjahre**“ und „**100 BaP-Jahre**“ [7, 11]. Eine arbeitsbedingte Erkrankung an Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasser-

stoffe bei einer Einwirkung von 100 BaP-Jahren kann derzeit lediglich nach der Öffnungsklausel des § 9 Abs. 2 SGB VII als Quasi-Berufskrankheit zur Anerkennung gelangen. Sozialjuristisch bestand bis in jüngste Zeit offenkundig keine systemkonforme Möglichkeit, im Einzelfall eine Erkrankung an Lungenkrebs bei jeweiliger Unterschreitung der genannten beiden Grenzdosen von 25 Asbestfaserjahren bzw. 100 BaP-Jahren haftungsausfüllend zu entschädigen.

Fallbeispiel 2

Der Sachverhalt soll am Beispiel eines 1921 geborenen und im Alter von 74 Jahren 1995 an Lungenkrebs verstorbenen Patienten erläutert werden. Von 1937 bis 1944 wurden Tätigkeiten als Laborant in einer Molkerei ohne erkennbare Gefahrstoff-Einwirkung ausgeübt. Von 1945 bis 1949 wurden im Schwarzdeckenbau Straßen mit Teerprodukten hergestellt. Die sicherheitstechnischen Ermittlungen des Technischen Aufsichtsdienstes kamen hierfür zu einer Abschätzung in Höhe von 49 BaP-Jahren. Anschließend erfolgten von 1949 bis 1981 etwa 32 Jahre lang Dachdeckertätigkeiten, u.a. unter Verarbeitung von Asbestzement-Produkten in Form von Harddächern und Fassadenplatten. Die Asbestprodukte wurden transportiert, zugeschnitten und dann verlegt. Die sicherheitstechnischen Ermittlungen kamen zu einer

Abschätzung von 20,7 Asbestfaserjahren. Flachdach-Isolierungen erfolgten u.a. mit Teerprodukten. Die Ermittlungen des Technischen Aufsichtsdienstes ergaben hierfür weitere 30,7 BaP-Jahre.

Im Jahre 1981 wurde die Altersrente der LVA gewährt.

Im Juni 1994 wurde die Diagnose eines Plattenepithel-Karzinoms des linken Lungenoberlappens gesichert. Trotz einer Radio-Chemotherapie kam es zu rezidivierenden Knochenmetastasen und zum Tod durch das Bronchialkarzinom im September 1995. Die Suche nach einer Lungen- oder Pleura-Asbestose zu Lebzeiten mittels hochauflösender Computertomographie war negativ verlaufen. Eine Autopsie fand nicht statt.

Obwohl die synkanzerogene Koexposition somit insgesamt eine kumulative Dosis von 79,7 BaP-Jahren und von 20,7 Asbest-Faserjahren ergeben hatte und daneben etwa 20 Zigaretten-Packungsjahre als konkurrierende Ursache des Bronchialkarzinoms unstrittig waren, erfolgte keine Anerkennung einer Berufskrebs-Erkrankung nach Nr. 4104 BKV oder als Quasi-Berufskrankheit gemäß der Öffnungsklausel des § 9 Abs. 2 SGB VII.

Fallbeispiel 3

Ferner soll das Ermittlungsergebnis des Technischen Aufsichtsdienstes bei einem im Alter

von 52 Jahren an Bronchialkarzinom verstorbenen Stahlwerker wie folgt skizziert werden:

- 21,3 Asbestfaserjahre (VW = 46 %)
- 79,3 BaP-Jahre (VW = 44 %)
- zuzüglich Chromat- und Nickeloxyd-Einwirkung

Dem zugehörigen Ablehnungsbescheid vom August 2003 sind folgende Ausführungen zu entnehmen:

- *„Ein Anspruch auf Entschädigungs- und Hinterbliebenenleistungen aus der GUV besteht nicht“.*
- *„Nach den Feststellungen unserer Präventionsabteilung war Ihr Ehemann bei seinen Tätigkeiten ... zwar gegenüber Chrom(6)-Verbindungen und Nickel exponiert tätig. Die geltenden Grenzwerte wurden nach den Feststellungen unserer Präventionsabteilung dauerhaft sicher eingehalten“.*
- *„Nach den Ermittlungen unserer Präventionsabteilung war Ihr Ehemann während seiner beruflichen Tätigkeit ... maximal 21,3 Asbestfaserjahren ausgesetzt ...“.*
„25 Asbestfaserjahre werden somit unterschritten“. Eine Lungen- oder Pleuraasbestose hat nicht vorgelegen.“

Arbeitsbedingte synkanzerogene Einwirkungen am Beispiel des Lungenkrebses

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Woitowitz

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

- „Die eingehenden Ermittlungen unserer Präventionsabteilung haben eine ... Exposition ... von 79,3 BaP-Jahren ergeben“ ... „100 BaP-Jahre unterschritten“.
- „Leistungen aus der gesetzlichen Unfallversicherung sind daher nicht zu erbringen“.

Bahnbrechender sozialjuristischer Lösungsansatz zum Problem der Synkanzerogenese

Für die besonders praxisrelevante Konstellation einer synkanzerogenen Koexposition von Asbestfaserstaub und PAK liegt seit kurzem erstmalig ein bahnbrechendes obergerichtliches Urteil vor, welches die Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft in angemessener Weise berücksichtigt [12]. Es handelt sich um einen Todesfall an Lungenkrebs nach arbeitsbedingter synkanzerogener Einwirkung von Asbestfaserstaub und PAK. Für derartige Koexpositionen wurde im Rahmen einer bevölkerungsbasierten epidemiologischen Fall-Kontroll-Studie bereits 1984 eine am ehesten multiplikative Synkanzerogenese festgestellt [3] (Abbildung 2).

Das in Abbildung 2 dargestellte Ergebnis stimmt mit zahlreichen Untersuchungen überein, die Kombinationswirkungen einer arbeitsbedingten Asbestexposition in Ver-

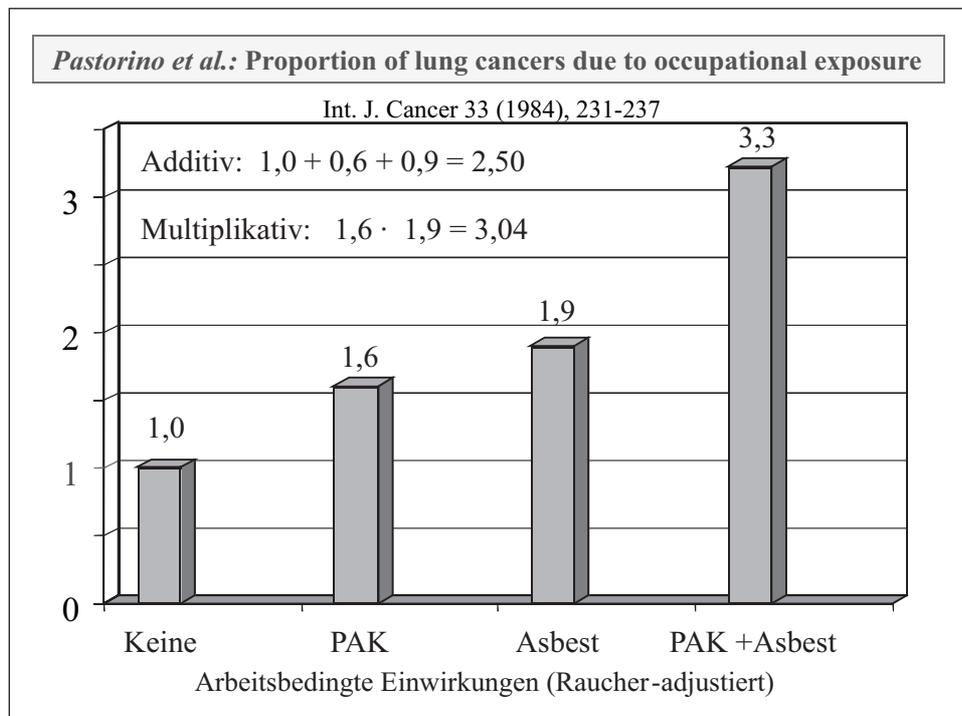
bindung insbesondere mit dem PAK-Effekt aufgrund des Zigarettenrauchens beschreiben [6]. Folgende Einzelheiten sollen anhand des Musterfalles erläutert werden.

Fallbeispiel 4

Der 1939 geborene und 1996 im Alter von 63 Jahren an Bronchialkarzinom verstorbene Mann war während seiner dreijährigen Lehre und zehnjährigen Gesellentätigkeit als Glasbläser bei der Herstellung von Fieberthermometern gegenüber Quecksilberdämpfen exponiert. Nach der Übersiedlung in den Westen 1960 erfolgte eine Umschulung zum Dachdecker. Von 1960 bis 1975 wurden insbesondere im Flachdach- und Industriebau 15 Jahre lang Dachdeckerarbeiten, danach weitere 19 Jahre im gleichen Betrieb Bauleitertätigkeiten ausgeübt. In dieser Zeit wurde u.a. Heißbitumen auf mit Dachpappen gedeckte Flachdächer aufgebracht. Außerdem wurden Asbestzementplatten bis 1991 in unterschiedlichen täglichen Zeitanteilen mittels Flex entweder selbst oder in unmittelbarer Nähe geschnitten und verlegt.

Die Ermittlungen des Technischen Aufsichtsdienstes ergaben insgesamt eine Einwirkung humankanzerogener K1-Arbeitsstoffe in Höhe der beiden kumulativen Dosen von

Abbildung 2:
 Raucher-adjustierte Risiken infolge arbeitsbedingter Einwirkungen polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe (PAK), Asbest und der Koexposition von PAK und Asbest als Ergebnis einer bevölkerungsbasierten Fall-Kontrollstudie; die Autoren bewerten den synkanzerogen-synergistischen Effekt von PAK und Asbest mit dem Resultat $RR = 3,3$ als am ehesten multiplikativ



- 14,6 Asbestfaser-Jahren und
- 39 Benzo[a]pyren-Jahren.

Konkurrierend wurden in der Zeit von 1945 bis 1995 täglich zwischen 7 und 20 Zigaret-

ten geraucht. Die kumulative Zigaretten-Packungsjahr-Dosis lag bei 21,6 PJ.

Im April 1995 trat eine Rezurrenzparese links auf. Wegen anhaltender Brustschmerzen erfolgte im Mai 1995 ein Thorax-Computer-

Arbeitsbedingte synkanzerogene Einwirkungen am Beispiel des Lungenkrebses

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Woitowitz

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

tomogramm. Der dabei geäußerte Lungenkrebs-Verdacht musste im Juni 1995 im Rahmen einer Oberlappenresektion links bestätigt werden. Histologisch handelte es sich um einen Mischtyp mit Anteilen eines Adeno- und Plattenepithelkarzinoms. Der Tumor wurde pathologisch-histologisch als pT4, pN2, pM0, G 2-3 stadiert und graduiert. Minimalasbestose oder Pleuraplaques konnten bei der Sektion im Juli 1995 nicht festgestellt werden. Eine BK gemäß Nr. 4104 BKV lag nach Ansicht der begutachtenden Pathologen nicht vor.

Auf den entsprechenden Rentenablehnungsbescheid des zuständigen Unfallversicherungsträgers erfolgte Klage vor dem Sozialgericht Darmstadt und nach der Klageabweisung im Oktober 1998 Berufung vor dem Hessischen Landessozialgericht in Darmstadt. Bei der erneuten Klageabweisung im April 2001 wurde Revision zugelassen. Der 2. Senat des Bundessozialgerichts in Kassel gab der Revision statt. Er verwies die weitere Sachaufklärung am 4. Juni 2002 an das Hessische Landessozialgericht zurück [Az.: B 2 U 16/01 R].

Aus dem Urteil vom 31. Oktober 2003 des 11. Senats des Hessischen Landessozialgerichts, Darmstadt [12], verdienen aus arbeits- und sozialmedizinischer Sicht folgende Details besonders hervorgehoben zu werden:

- *„Die Beklagte wird unter Aufhebung des Bescheides vom 1. September 1999 verurteilt, der Klägerin wegen der Lungenkrebskrankung des Versicherten Entschädigungsleistungen im gesetzlichen Umfang zu gewähren.“*
- *„... Anspruch auf Anerkennung ... wegen einer Einwirkung von Asbestfaserstaub und PAK während der Tätigkeit als Dachdecker wie eine BK gemäß § 551 Abs. 2 Reichsversicherungsordnung (RVO) ...“*
- *„... der Sachverständige ... hat für den Senat überzeugend ausgeführt, dass bei Erkrankungen, die multifaktoriell auf mehrere Kausalfaktoren zurückgehen, die sozialrechtliche Forderung des Nachweises gruppentypischer, statistisch-epidemiologischer Risikoerhöhungen erkenntnistheoretisch und praktisch offenkundig eine Überforderung der realen Möglichkeiten der medizinischen Wissenschaft darstelle.“*
- *„Der Sachverständige hat anhand seiner Kombinationstabellen für die beiden hier einschlägigen Kanzerogene nämlich aufgezeigt, dass sich konkret 2026 denkbare, bestimmte Personengruppen und im Falle gebrochener Zahlen noch entsprechend mehr ergeben.“*

- „Der Senat hält deshalb den vom Sachverständigen als 'zielführend' beschriebenen Lösungsansatz des mathematisch-statistisch unstrittigen Konzepts der Verursachungs-Wahrscheinlichkeit (VW) multifaktoriell verursachter Erkrankungen für überzeugend, demzufolge spätestens bei einer Verursachungs-Wahrscheinlichkeit $VW > 0,5$ (Bl. 197 GA) im sozialmedizinischen Sinne ein 'deutliches Überwiegen' der Gründe für einen Kausalzusammenhang im Rahmen der Rechtslehre der wesentlich mitwirkenden Bedingungen festzustellen sei.“
 - „Für den konkreten Fall des Versicherten hat der Sachverständige insoweit bei einer multiplikativen Wirkungssteigerung der beiden Kanzerogene eine Verursachungs-Wahrscheinlichkeit von 0,545 bzw. ein Relatives Risiko (RR) von 2,97 und für eine additiv-synkanzerogene Kombinationswirkung den Wert $VW = 0,492$ bzw. $RR = 1,97$ ermittelt.“
 - „... Diese Schlussfolgerung, dass nämlich die kausalrelevante Gewichtsproportion der Lungenkrebs verursachenden Einwirkung von Benzo(a)pyren aufgrund des 'eigenwirtschaftlichen Zigarettenkonsums' gegenüber derjenigen der versicherten Tätigkeit im Dachdeckerberuf sich näherungsweise etwa 1 zu 10 verhält, ist für den Senat nachvollziehbar und überzeugend.“
- Insgesamt eröffnet das vorgenannte bahnbrechende Urteil aus arbeits- und sozialmedizinischer Sicht Ansatzpunkte, den in langen Jahren eingetretenen Abstand zwischen den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft auf den Gebieten der Krebsforschung und der weitgehend monokausal strukturierten Berufskrankheiten-Rechtsetzung und -Rechtsprechung konstruktiv und systemkonform entscheidend zu verringern.
- Zusammenfassung**
- An zahlreichen Arbeitsplätzen kommt es auch heute noch zu aufeinander folgender oder gleichzeitiger inhalativer Inkorporation für den Menschen gesichert krebserzeugender (sog. K 1-)Arbeitsstoffe, z.T. auch ionisierender Strahlung, d.h. zum Faktum synkanzerogener Einwirkungen.
 - Für den Lungenkrebs sind nicht weniger als zehn luftgetragene, humankanzerogene Noxen monokausal legal definierte Bestandteile der geltenden Berufskrankheiten-Liste.
 - Wird toxikologisch-onkologisches und arbeitsmedizinisch-epidemiologisches

Arbeitsbedingte synkanzerogene Einwirkungen am Beispiel des Lungenkrebses

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Woitowitz

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Basiswissen zugrunde gelegt, ist von folgenden Tatsachen auszugehen:

- Synkanzerogene Einwirkung humankanzerogener Arbeitsstoffe führt (mindestens) zu einer Summation ihrer initiierenden, gentoxischen Effekte.
 - Die resultierende synkanzerogene Wirkungssteigerung wird epidemiologisch z.B. als Häufigkeitszunahme der Tumorzinzidenz oder Vorverlegung des Erkrankungszeitpunktes nachgewiesen.
 - Der Tumor tritt in der Regel in dem Zielorgan auf, in welchem die jeweiligen humankanzerogenen Arbeitsstoffe aufgrund ihrer Organotropie Tumoren verursachen.
- Seit 1925 besitzt das deutsche Berufskrankheiten-Recht eine im Prinzip monokausale Struktur. Die toxikologisch-arbeitsmedizinischen Erkenntnisse zur Synkanzerogenese konnten inzwischen seit mehr als einem halben Jahrhundert zunehmend abgesichert werden.
- Im konkreten Berufskrebs-Feststellungsverfahren ergibt sich daher angesichts der geltenden Berufskrankheiten-Liste als zentrale Frage: Entsprechen die seit 1925 tradierten monokausalen Denk-

weisen auch heute noch den „neuen Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft“?

- Eine sozialrechtliche Akzeptanz des inzwischen erreichten Erkenntnisstandes der medizinischen Wissenschaft zu den meist tödlichen Folgen der Synkanzerogenese, speziell bei arbeitsbedingten Erkrankungen an Lungenkrebs, erscheint erstmalig in einem bahnbrechenden Urteil des 11. Senates des Landessozialgerichts Hessen, Darmstadt, vom 31. Oktober 2003 gegeben [12].
- Das vorgenannte Urteil eröffnet aus arbeits- und sozialmedizinischer Sicht Ansatzpunkte, den in langen Jahren eingetretenen Abstand zwischen den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft auf den Gebieten der Krebsforschung und der weitgehend monokausal strukturierten Berufskrankheiten-Rechtsetzung und -Rechtsprechung konstruktiv und systemkonform entscheidend zu verringern.

Literatur

[1] Bauer, K.H.: Das Krebsproblem. Springer, Berlin, 1949

- [2] *Jacobi, W.; Henrichs, K.; Barclay, D.:* Verursachungs-Wahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch die berufliche Strahlenexposition von Uran-Bergarbeitern der Wismut AG. Hrsg.: Institut für Strahlenschutz der BG der Feinmechanik und Elektrotechnik und der BG der chemischen Industrie, Köln (1991) 1-58
- [3] *Pastorino, U.; Berrino, F.; Gervasio, A.; Pesenti, A.; Riboli, E.; Crosignani, P.:* Proportion of Lung Cancers due to Occupational Exposure. *Int. J. Cancer* 33 (1984) 231-237
- [4] *Preussmann, R.:* Vorkommen und Bedeutung chemischer Carcinogene in der menschlichen Umwelt. In: D. Schmähl: „Maligne Tumoren“. Editio Cantor, Aulendorf (1981) 160-202
- [5] *Preussmann, R.; Habs, M.:* Kombinationseffekte in der Cancerogenese. In: D. Schmähl : „Maligne Tumoren“. Editio Cantor, Aulendorf (1981) 251-271
- [6] *Saracchi, R.; Bofetta, P.:* Interactions of Tobacco-Smoking with other causes of lung cancer. In: Samet, J.M. (Ed.): *Epidemiology of Lung Cancer. Lung Biology in Health and Disease. Vol. 74*, Marcel Dekker, New York 1994, 465-493
- [7] *Schneider, J.; Erdogan, S.; Woitowitz, H.J.:* PAH-assoziierte Lungenkrebs-erkrankungen. Ein Beitrag zum Problem der synergistischen Synkanzerogenese. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 34, 11 (1999) 476-482
- [8] *Streffler, E.:* Kap. 2.3 Kombinierte Einwirkungen von Strahlen und Stoffen. In: *Streffler, C., et al.:* Umweltstandards. Kombinierte Expositionen und ihre Auswirkungen auf den Menschen und seine Umwelt. Springer, Berlin (2000) 107-170
- [9] *Williams, G.M.; Iatropoulos, M.J.:* Principles of Testing for Carcinogenic Activity. In: *Principles and Methods of Toxicology. Fourth Edition*, edited by A. Wallace Hayes. Taylor & Francis, Philadelphia 2001, 959-1000
- [10] *Woitowitz, H.J.:* Die Problematik der konkurrierenden Kausalfaktoren. Kolloquium Krebserkrankungen und berufliche Tätigkeit. Hrsg.: Süddeutsche Eisen- und Stahl-BG, Berichtsband zum Kolloquium „Krebserkrankungen und berufliche Tätigkeit“, Mainz, 13. Juli 1988, 37- 61
- [11] *Woitowitz, H.J.:* Berufsbedingter Lungenkrebs – offene Fragen: Synkanzerogenese. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 37, 3 (2002) 118-127
- [12] Urteil des Landessozialgerichts Hessen, Darmstadt, 31. Oktober 2003 (Az.: L 11/3 U 740/02 ZVV) in Verbindung mit dem Urteil des Bundessozialgerichts, Kassel, 4. Juni 2002 (Az.: B 2 U 16/01 R)

Asbest und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – tierexperimentelle-synkanzerogene Evidenz

Prof. Dr. Uwe Heinrich

Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

Zusammenfassung

Seit den epidemiologischen Befunden von *Selikoff et al.* (1968) wird die Kombinationswirkung von Asbestexposition und Zigarettenrauch sehr häufig als ein Paradebeispiel für die Verursachung eines überadditiven Krebsrisikos von zwei Kanzerogenen angeführt. Das eine Kanzerogen ist klar definiert, die Asbestfaser in WHO-Dimension. Das andere Kanzerogen ist eher ein hoch komplexes Gemisch von mehr als 3 500 chemischen Stoffen, von denen eine ganze Reihe als toxisch und einige wie z.B. die 4-7-Ring-PAK, aber auch Nitrosamine und aromatische Amine als Kanzerogene identifiziert worden sind.

Die genotoxische, mutagene und auch kanzerogene Wirkung von Zigarettenrauch und von Asbestfasern ist *in vitro* bzw. im Tierexperiment (mit einem speziellen Mäusestamm und in einem besonderen Versuchsansatz und sonst in Form von Zigarettenrauchkondensat) belegt. Gleichermäßen gilt für beide Kanzerogene, dass sie im Respirationstrakt, dem Zielorgan ihrer tumorinduzierenden Wirkung, auch zytotoxische, entzündliche, proliferative und Asbestfasern auch fibrotische Effekte auslösen. Für die Asbestfasern ist auch die mesotheliomerzeugende Wirkung nachgewiesen.

Im Gegensatz zu Asbestfasern konnte bisher mit der inhalativen Applikation von Zigarettenrauch bei der Ratte keine erhöhte Lungentumorrate erzeugt werden. Es gibt nur einen Versuchsansatz, bei dem mit einem PAK-haltigen Kondensationsaerosol, das auch verbrennungstypische Reizgase wie Stickstoff- und Schwefeloxide enthält, dosisabhängig nach inhalativer Applikation signifikant erhöhte Tumorraten in der Rattenlunge induziert werden konnten (*Heinrich et al.*, 1986). Der Vergleich der Tumorraten in diesem Versuchsmodell mit und ohne zusätzliche intratracheale Applikation von Asbestfasern und der Bezug zu der tumorigenen Wirkung der Asbestfasern allein, zeigte eine signifikante überadditive Wirkung von PAK-haltigem Pyrolyseabgas in Kombination mit Krokydolith. Unterstützend in dieser Richtung ist auch der mit syrischen Goldhamstern publizierte Versuch, der nur nach kombinierter intratrachealer Applikation von Asbestfasern und BaP, aber nicht mit den Einzelkomponenten Lungentumoren erbrachte (*Kimizuka et al.*, 1987, 1993).

Können diese Versuchsergebnisse als Beispiele einer mehr als additiven Erhöhung des Lungenkrebsrisikos bei der Einwirkung zweier kanzerogener Stoffe (PAK und Asbest) gewertet werden? Das kanzerogene Wirkprinzip der PAK läuft über DNA-Addukte von PAK-epoxiden und über oxidative DNA-Schäden. Bei den Asbestfasern geht

Asbest und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – tierexperimentelle-synkanzerogene Evidenz

Prof. Dr. Uwe Heinrich

Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

man ebenfalls von einer oxidativen DNA-Schädigung und von einer direkten mechanischen Chromosomenschädigung aus. Während bei den Fasern eine entzündlich-proliferative, den Tumorentstehungsprozess promovierende Wirkung in der Lunge immer begleitend in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden ist, ist dies bei der PAK-Wirkung und auch bei der Wirkung des PAK-Kondensationsaerosols nicht der Fall. Beruht der beobachtete Kombinationseffekt von Asbest und PAK also „nur“ auf einer Erhöhung der Wirkungsstärke der PAK durch die asbestfaserbedingte entzündlich-proliferative Gewebsreaktion und, wie häufig in der Literatur spekuliert, auf einer durch die Fasern bedingte bessere zelluläre Zugänglichkeit der PAK?

Wenn dies der Fall ist, müssten andere Stoffe wie z.B. schwerlösliche granuläre Stäube, die ebenfalls entzündlich-proliferative Prozesse in der Lunge verursachen, gleichermaßen zu einer Erhöhung der PAK-bedingten Lungentumorrate führen. Erste Hinweise darauf finden sich in Publikationen schon Ende der 70-iger und Anfang der 80er-Jahre, in denen gezeigt wurde, dass die Tumorausbeute in der Lunge von syrischen Goldhamstern durch PAK oder Nitrosamine deutlich gesteigert werden konnte, wenn den Tieren gleichzeitig Metallpartikeln oder auch Kohlenstoffpartikeln verabreicht wurden. Die Stäube selber verursachten auch

in hohen Dosierungen in diesem Tiermodell keine Tumoren. Die Rattenlunge reagiert dagegen auf die durch schwerlösliche granuläre Partikel bedingte entzündlich-proliferative Reaktion dosisabhängig mit der Ausbildung von Lungentumoren. Im Gegensatz zu Asbestfasern ist von diesen granulären Partikeln keine direkte genotoxische Wirkung bekannt.

Wie sieht die Kombinationswirkung dieser Partikeln mit kanzerogenen PAK in der Rattenlunge aus? In einem Inhalationsexperiment mit nahezu PAK-freiem Industrieruß, mit PAK-angereichertem Industrieruß und mit einem PAK-Kondensationsaerosol ohne Rußpartikel mit gleicher PAK-Konzentration wie der PAK-angereicherte Industrieruß zeigte sich ähnlich wie in dem Kombinationsexperiment mit PAK-Kondensationsaerosol und Krokydolithfasern eine überadditive tumorigene Wirkung der Kombination aus Rußpartikeln und PAK (Heinrich *et al.*, 1991, 1994). Die wirkungsmechanistische Erklärung für die Kombinationseffekte in den hier zitierten Versuchsreihen von Asbestfasern mit PAK und von PAK-freien Rußpartikeln mit PAK fällt nicht sehr unterschiedlich aus. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass durch die direkte genotoxische Wirkung der Asbestfaser auf die Chromosomen die durch oxidative DNA-Schäden und durch DNA-Addukte von PAK-Epoxiden verursachten DNA-Veränderungen in verstärktem Maße zu Mutationen führen und dadurch das Krebs-

risiko mehr als additiv erhöht wird. Am Ergebnis des überadditiven Krebsrisikos lässt sich solch ein wirkungsmechanistischer Unterschied natürlich nicht erkennen.

Erstaunlich ist die hohe tumorverursachende Wirkung in der Rattenlunge von PAK-freiem Industrieruß (Partikeleffekt) im Vergleich zu reinem BaP; die intratracheale Applikation dieser beiden Stoffe in einer Gesamtdosis von 15 mg aufgeteilt auf 15 wöchentliche Verabreichungen zu 1 mg ergab für den Industrieruß eine Tumorratenrate von 27 % und für das BaP von 25 %. Das BaP induzierte allerdings vorrangig maligne und der Industrieruß vorrangig benigne Tumoren (*Dasenbrock et al.*, 1996). Die Frage der Extrapolation

der Rattenergebnisse in einen niedrigen Dosisbereich und auf den Menschen bedarf einer detaillierten Diskussion und auch die Frage ob und wenn ja, mit welchen Einschränkungen, von den Erkenntnissen der Kombinationswirkung von faserigen und granulären Stäuben mit PAK auf die Kombinationswirkung dieser Stäube mit dem hochkomplexen und verschiedene kanzerogene und cytotoxische Stoffe enthaltenden Zigarettenrauch geschlossen werden kann. Die stark irritative, cytotoxische und den Reinigungsmechanismus der Lunge beeinträchtigende Wirkung von Zigarettenrauch könnte ebenfalls die Ursache für eine Erhöhung des tumorigenen Risikos von Asbestfasern in der Lunge des Menschen sein.

Asbest und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – epidemiologisch-synkanzerogene Evidenz

PD Dr. med. Kurt Straif

International Agency for Research on Cancer World Health Organisation, Lyon – France

Der Beitrag lag bei Redaktionsschluss nicht vor.

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese bei K1-Stoffen aus toxikologischer Sicht

Prof. Dr. med. Dietrich Henschler
Institut für Toxikologie der Universität Würzburg

Einleitung, Eingrenzung

Das Thema ist nicht von mir formuliert. Es ist von den Veranstaltern des Workshops vorgegeben. Definiert man das Mandat meines Beitrages als die Behandlung des Zusammenwirkens von kanzerogenen Stoffen der Kategorie K1 der MAK-Werteliste untereinander, so beinhaltet die Formulierung zwei Ausgrenzungen, die eine Abhandlung der Synkanzerogenese nach dem wissenschaftlichen Kenntnisstand erschweren, z.T. auch ausschließen:

1. Die Beschränkung auf „arbeitsbedingt“ lässt eine Synkanzerogenese von Arbeitsstoffen mit solchen, die im Zuge der Einwirkung aus anderen Lebensbereichen und Verhaltensweisen („life style“) stammen, unberücksichtigt. Gerade solche Kombinationen liefern aber die überzeugendsten Beispiele für dramatische Ausmasse einer Synkanzerogenese unter realistischen Expositionsbedingungen. Einige dieser Kombinationen spielen auch eine integrale Rolle bei arbeitsmedizinischen Risikobewertungen: Wieviel Risikoanteil kommt einem als eindeutig ausgewiesenen K1-Stoff an der Entstehung eines Tumors zu, wieviel der nicht-beruflichen Exposition? Die Pflicht zur sorgfältigen Differenzierung ist quasi Alltagsgegenstand der arbeitsmedizinischen Begutachtung.

Sie gewinnt besonderes Gewicht bei sozialgerichtlichen Verfahren.

2. Die Kategorie K1, derzeit 25 Wirkstoffeinheiten umfassend, repräsentiert die arbeitsbedingten Krebsrisiken nicht allein. Sie erfasst nur die durch Einzelfall-Beobachtungen und Cluster aufgefallenen (die weit überwiegende Zahl) und die mit epidemiologischen Methoden ermittelten (nur wenige) Stoffe. Um den Nachweis auf diesen beiden Wegen erbringen zu können, müssen v.a. drei Voraussetzungen erfüllt sein:
 - a) Der Stoff muss mindestens über eine (z.T. tumorspezifische) Latenzzeit (meist mehrere Jahrzehnte) im Arbeitsleben angewendet worden sein.
 - b) Die Exposition muss hoch genug gewesen sein.
 - c) Es müssen hinreichend große Kollektive exponiert gewesen und für die Untersuchung verfügbar sein. Bei vielen, vor allem bei neu eingeführten Arbeitsstoffen, die aus Tierversuchen als notorisch krebserzeugend bekannt sind, sind diese Voraussetzungen nicht oder nur teilweise erfüllt. Die Einordnung von Stoffen in die Kategorie K1 oder K2 trägt insofern Züge des Zufälligen und Willkürlichen.

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese bei K1-Stoffen aus toxikologischer Sicht

Prof. Dr. med. Dietrich Henschler
Institut für Toxikologie der Universität Würzburg

Trotzdem hält sich die folgende Abhandlung an die in der Titeldefinition vorgegebene Begrenzung. Einige Abweichungen von diesem Arbeitsprinzip werden jedoch unumgänglich sein; vor allem dann, wenn es um die Bewertung von mehreren Vertretern einer Stoffgruppe geht, die nach der chemischen Konstitution, der Toxikokinetik, der Wirkungsweise und nach der Tumorart und -lokalisation identisch bzw. vergleichbar sind, jedoch aus den oben ausgeführten Gründen z.T. in K1, z.T. in K2 eingeordnet sind. Solche Fälle von „Grenzüberschreitungen“ sollen jeweils besonders begründet werden.

Einteilungsprinzipien

Als Synkanzerogenese wird verstanden: Aus der Einwirkung einer Kombination von zwei oder mehr krebserzeugenden Stoffen können resultieren

- unabhängige Wirkung: die Tumorinzidenzen und -lokalisationen entsprechen denen der Komponenten bei alleiniger Einwirkung
- Interaktion der Komponenten eines Gemisches. Es gibt drei Möglichkeiten:
 - a) Wirkungsverstärkung im Vergleich der Potenz der Komponenten allein; die Verstärkung kann additiv oder

überadditiv (auch potenzierend bezeichnet) sein

- b) Die Wirkung bleibt gleich
- c) Wirkungsabschwächung; die Kombinationswirkung ist schwächer als die der Einzelkomponente(n)

Für den Arbeitsschutz sind Wirkungsverstärkungen, vor allem überadditive, von besonderer Bedeutung. Solche sind bisher nur vereinzelt nachgewiesen (z.B. Ösophaguskarzinom bei Kombination von Zigarettenrauchen und Alkohol; Lungenkrebs bei Asbest und Zigarettenrauchen). In zahlreichen Tierexperimenten sind, sofern die Organotropie der Einzelkomponenten identisch ist, additive Effekte als Regelfall ausgewiesen. Ob dies auch für den Menschen, d.h. hier bei K1-Stoffen, gelten kann, ist mangels einschlägiger Untersuchungen nicht bewiesen.

Bei der häufigsten im Berufsleben beobachteten Tumorart und -lokalisation, dem Bronchialkarzinom, legt man im allgemein anerkannten Konsens ebenfalls Additivität zugrunde – mit der gut belegten Ausnahme Asbest.

Ferner gelten folgende Leitsätze:

- Für Kanzerogene mit direkt alkylierenden Eigenschaften, die am Ort der Einwirkung auf Haut und Schleimhäute Tumoren

erzeugen, nimmt man additive Effekte an.

- Für systemische Kanzerogene, die am gleichen Ort die histologisch identische Tumorart erzeugen und bei denen Toxikokinetik und der zugrunde liegende Wirkungsmechanismus als identisch anzunehmen sind, wird ebenfalls additive Wirkung in Kombination unterstellt.

Kategorien nach Wahrscheinlichkeit

Auf der Basis dieser Grundregeln lassen sich die K1-Stoffe vier verschiedenen Gruppen zuordnen. Als Ordnungsprinzip gilt das Ausmaß der Wahrscheinlichkeit des Auftretens additiver oder überadditiver Synkanzerogene.

Dem hauptsächlich praktischen Erfordernis folgend, werden zunächst Zweierkombinationen abgehandelt.

In Kategorie I (Tabelle 1) sind die Kombinationen erfasst, bei denen durch epidemiologische Untersuchungen ein Synergismus sicher nachgewiesen ist. Bei der Kombination Asbest-/Pyrolyseprodukte/PAK ist eine überadditive Interaktion gesichert, bei den anderen ist additive Wirkung wahrscheinlich. Die beiden chlorierten Dimethylether wirken stets gemeinsam ein; tierexperimentelle Differenzierung und Einbezug der Kenntnisse zum molekularen Wirkungsmechanismus machen einen additiven Effekt wahrscheinlich.

Kategorie II subsumiert die Kombinationen, bei denen aufgrund übereinstimmender

Tabelle 1:
Synergismus von K1-Stoffen epidemiologisch eindeutig nachgewiesen (Kategorie I)

Stoff 1	Stoff 2	Zielorgan	additiv/überadditiv
Asbest	Pyrolyseprodukte aus organischem Material/PAK	Lunge	überadditiv
Asbest	ionisierende Strahlung	Lunge	?
Radon	Pyrolyseprodukte aus organischem Material/PAK	Lunge	?
Bis(chlormethyl)ether	Monochlordimethylether	Lunge	wahrsch. additiv

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese bei K1-Stoffen aus toxikologischer Sicht

Prof. Dr. med. Dietrich Henschler
Institut für Toxikologie der Universität Würzburg

Tabelle 2:
Synkanzerogenese bei K1-Stoffen, hohe Wahrscheinlichkeit (Kategorie II)

Stoff 1	Stoff 2	Zielorgan	additiv/überadditiv
4-Aminodiphenyl Benzidin 2-Naphthylamin 4-Chlor-o-Toluidin (sowie alle K2-Stoffe vergleichbarer Struktur und Wirkungsweise, einschliesslich analoger Nitroverbindungen)	2-Naphthylamin 4-Chlor-o-Toluidin Benzidin 4-Aminodiphenyl	Harnblase	additiv
Asbest	Arsen	Lunge	?
Asbest	Beryllium	Lunge	?
Asbest	Nickel	Lunge	?
Asbest	Zinkchromat	Lunge	?
Arsen	Vinylchlorid	Lunge	?
Dichlordiethylsulfid	andere direkte Alkylantien	Haut, Lunge	additiv
Pyrolyseprodukte aus organischem Material (Dieselabgas)	Passivrauchen	Lunge	additiv
Trichlorethen	Perchlorethen	Niere	additiv

Organspezifität und mechanistisch begründbarer Analogien mit hoher Wahrscheinlichkeit auf mindestens additive Synkanzerogenese geschlossen werden kann. Dabei ist bei den Beispielen Dichlordiethylsulfid/andere direkte Alkylantien, und Trichlor-

ethen/Perchlorethen die mechanistische Evidenz am dichtesten. Die vier blasenkrebs-erzeugenden aromatischen Amine sind, da in der Tumorlokalisierung und -art, sowie im Wirkungsmechanismus identisch, in jeder Kombination als additiv synergistisch zu

erwarten. Aus den gleichen Gründen sind die folgenden strukturverwandten K2-Stoffe zuzurechnen: Auramin, 4,4'-Diaminodiphenylmethan, 3,3'-Dimethylbenzidin, 3,3'-Dimethyl-4,4'-diaminodiphenylmethan, Michlers Keton sowie die entsprechenden Nitroverbindungen.

Die Auflistung in Kategorie III (Tabelle 3) erfasst Kombinationen, für die weder klinisch-epidemiologische, noch experimentelle Daten vorliegen. Basis der Zuordnung sind allein Analogieschlüsse, die aber ein substanzielles Ausmaß an Wahrscheinlichkeit plausibel machen. Im Wesentlichen wird die

Identität der Organotropie (überwiegend Lunge) sowie die feingewebliche Tumorstuktur beigezogen. Die Nennung von aromatischen Aminen beruht auf der Tatsache, dass diese Stoffgruppe neben Blasenkrebs auch Lungenkarzinom als Sekundärtumor erzeugen kann, wenn auch in vergleichsweise sehr viel geringerer Inzidenz; das Verhältnis könnte sich aber zugunsten der Lungentumoren verschieben, wenn ein zweiter Stoff mit dieser Organotropie einwirkt. Der statistisch ausgewiesene Zusammenhang zwischen Passivrauchen und Lungenkrebs fußt zwar auf geringen Inzidenzen, doch ist eine Synergie mit anderen, lungenkrebs-

Tabelle 3:
Synergismus von K1-Stoffen, hinreichende Wahrscheinlichkeit (Kategorie III)

Stoff 1	Stoff 2	Zielorgan	additiv/überadditiv
Asbest	Passivrauchen	Lunge	?
Arsen Nickel Beryllium Zinkchromat	Passivrauchen	Lunge	?
Asbest Arsen Nickel Beryllium Zinkchromat	aromatische Amine	Lunge	?
Strahlen	Benzol	hämatopoet. System	?
Strahlen	1,3-Butadien	hämatopoet. System	?

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese bei K1-Stoffen aus toxikologischer Sicht

Prof. Dr. med. Dietrich Henschler
Institut für Toxikologie der Universität Würzburg

erzeugenden Stoffen im Grundsatz plausibel. Das Beispiel Strahlen/Leukämien zieht die Erfahrungen aus Japan über Ganzkörperexposition gegenüber A-Bombenzerfallsprodukten bei. Die Nennung in dieser Kategorie III bedeutet nicht, dass die Wahrscheinlichkeit ausreicht, in jedem Einzelfall die Herleitung von Ursachenzusammenhang zu rechtfertigen; sie soll als Verpflichtung verstanden werden, die Möglichkeit bei der Einzelfallprüfung zu diskutieren.

Die wenigen Beispiele der Kategorie IV (Tabelle 4) listen Verdachtsfälle von Synkanzerogenese auf, die auf die Organspezifität einerseits und auf die tumorpromovierende Wirkung durch Entzündungsreiz auf die Schleimhäute andererseits gründen. Das (begrenzte) Wahrscheinlichkeitsmaß in diesen Kombinationen reicht für die

Annahme von Ursachenzusammenhängen in der Begutachtungspraxis nicht aus; es sei denn, es werden für spezielle Fälle belastbare Daten aus Epidemiologie und/oder Tierversuchen beigebracht.

Ein Überblick über alle vier Kategorien zeigt: Bei der überwiegenden Zahl der Kombinationen manifestiert sich Synkanzerogenese am Zielorgan Lunge. Nur in wenigen Beispielen sind andere Organe betroffen (Blase, Niere, Haut, hämatopoetisches System, Nase). Diese Häufung am Zielorgan Lunge liefert eine wichtige Begründung, der Wahrscheinlichkeit und dem Verdacht auf Synkanzerogenese höheres Gewicht beizumessen. Demgegenüber werden in Inhalations-Tierversuchen weniger häufig Lungentumoren beobachtet, was z.T. auf die unterschiedliche Struktur und Funktion der Atemwege bei

Tabelle 4:
K1-Stoffe, massgeblicher Verdacht auf Synkanzerogenese (Kategorie IV)

Stoff 1	Stoff 2	Zielorgan	additiv/überadditiv
α-Chlortoluole	Asbest Arsen (and. Metalle?) Pyrolyseprodukte/PAK	Lunge	?
Holzstaub	Formaldehyd kanz. Metalle (v.a. Chromat, Zinkchromat)	Nase	?

Mensch und Nagetieren zurückzuführen ist. Immerhin gibt es bei den wichtigsten K1-Stoffen Übereinstimmung zwischen Mensch und Tier: Asbest, einige Schwermetalle und chlorierte Dimethylether. Die Resultate aus Tierversuchen bedürfen also stets einer differenzierten Betrachtung und Ausdeutung.

Kumulierende Synkanzerogenese in Vielkomponenten-Gemischen: quantitative Risikoabschätzung

Die dominierende Präsenz von Lungenkarzinomen bei K1-Stoffen ermöglicht eine quantitative Risikobewertung der Einwirkung komplexer Gemische, deren Einzelkomponenten Lungentumoren erzeugen können. Voraussetzung ist die luftanalytische Ermittlung der inhalatorischen Exposition aller Gemisch-Komponenten im Einzelnen. Ein gut dokumentiertes Beispiel hat der LAI (Länder-Ausschuss für Immissionsschutz) erarbeitet. Einbezogen sind sieben kanzerogene Luftschadstoffe in Verkehrsbelastungsgebieten. Für jeden Stoff wird nach bekannten Extrapolationsmethoden das „unit risk“ (Tumorzahrscheinlichkeit im Bevölkerungskollektiv bei lebenslanger Einwirkung von $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ in der Atemluft) kalkuliert und mit dem analytischen Expositionswert multipliziert. Vorausgesetzt wird additive Synkanzerogenese aller Gemisch-Komponenten. Das Gesamt-

risiko wird dementsprechend durch additive Aggregation der Einzelrisiken kalkuliert. Derartige Operationen bieten sich auch für arbeitsplatzbedingte Krebsrisiken an.

Literaturquellen

Berger, M.R. (1996): Synergism and antagonism between chemical carcinogens. In: Arcos et al.: Chemical Carcinogenesis

Greim, H.; Henschler D. (Hrsg.) (1972-2003): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. VCH-Verlag, Weinheim

Länderausschuss für Immissionsschutz (LAI) (1992): Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen. Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft NRW, Düsseldorf, 132 ff.

Popp, W.; Norpoth, K. (1996): Aktuelle Erkenntnisse zur Synkanzerogenese. In: 12. Duisburger Gutachterkolloquium. Düsseldorf, Landesverband der Rheinisch-Westfälischen Berufsgenossenschaften

Steffler, C., et al. (2000): Umweltstandards. Springer-Verlag, Heidelberg

Wirkungen kombinierter Expositionen von ionisierenden Strahlen und Substanzen*)

Prof. Dr. med. Christian Streffer
Institut für Wissenschaft und Ethik der Universität Essen

1 Einleitung

Während ihres Berufslebens erhalten Beschäftigte sehr häufig Expositionen durch verschiedene toxische Agenzien. Dieses kann an demselben Arbeitsplatz gleichzeitig oder sequenziell geschehen. Es können derartig kombinierte Expositionen aber auch bei einem Arbeitsplatzwechsel an verschiedenen Arbeitsplätzen, an denen jeweils ein toxisches Agens dominiert, auftreten. Es erhebt sich dann die Frage, ob und in welchem Maße die Wirkungen dieser toxischen Agenzien sich zueinander addieren oder verstärken. In diesem Beitrag sollen derartige Möglichkeiten beschrieben werden für kombinierte Expositionen, bei denen eines der toxischen Agenzien ionisierende Strahlen ist. Bei den Wirkungen ionisierender Strahlen am Arbeitsplatz und auch auf die menschliche Gesundheit in der Umwelt steht die mögliche Verursachung von Krebs im Vordergrund. Da epidemiologische Daten beim Menschen bisher selten sind, muss das Schwergewicht auf experimentellen Untersuchungen über die Induktion von Krebs bei Tieren sowie auf zellbiologischen Studien von Einzelschritten der Karzinogenese, z.B. der Zelltransformation liegen. Der Terminus synergistische Effekte ist häufig verwendet

worden, wenn Verstärkungen oder Additionen der Krebsverursachung vorliegen. Es sollen die bisherigen wissenschaftlichen Ergebnisse nach kombinierten Expositionen sowohl von experimentellen als auch von epidemiologischen Studien aufgearbeitet werden.

Die Analyse experimenteller Daten ergibt, dass eine fundierte Aussage über die Gesamtwirkung nach kombinierten Expositionen nur auf der Basis von Dosiswirkungsbeziehungen gemacht werden kann. Die Analyse ist einfach, wenn die Dosiswirkungsbeziehungen linearer Natur sind. Dann kann sehr schnell abgeschätzt werden, ob das Zusammenwirken von zwei toxischen Agenzien, z.B. ionisierende Strahlen mit einer toxischen Substanz, zu einem additiven, subadditiven oder supraadditiven Effekt führt (Streffer und Müller, 1984; UNSCEAR, 2000; Streffer et al., 2000). Es erscheint sinnvoll, für eine Verstärkung über die Additivität hinaus den Terminus Supraadditivität oder Überadditivität zu verwenden. Als synergistisch sollten alle derartigen kombinierten Wirkungen bezeichnet werden, bei denen die Wirkung der Einzelagenzien und dann auch der kombinierten Exposition in die gleiche Richtung geht, aber nach der Kombi-

*) Manuskript nach Vortrag gehalten beim Workshop der DGAUM im Februar 2004 in Berlin

Wirkungen kombinierter Expositionen von ionisierenden Strahlen und Substanzen

Prof. Dr. med. Christian Streffer
Institut für Wissenschaft und Ethik der Universität Essen

nation nicht notwendigerweise mehr als additiv und möglicherweise sogar weniger als additive Wirkungen resultieren.

Bei linear quadratischen Dosiseffektcurven oder anderen von der Linearität abweichenden Dosiseffektcurven ist eine Beurteilung des Zusammenwirkens wesentlich komplexer. Es ist dann notwendig, in diesen Fällen die Dosiswirkungsbeziehungen der beiden toxischen Agenzien in ihrer Einzelwirkung zu kennen und anschließend eine entsprechende Analyse z.B. durch Konstruktion des „envelope of additivity“ durchzuführen (Streffer und Müller, 1984; UNSCEAR, 2000; Streffer et al., 2000). Bei experimentellen Daten lässt sich letztendlich nur durch eine derartig aufwändige Analyse entscheiden, ob die kombinierte Exposition von zwei oder mehr toxischen Agenzien zu einer subadditiven, additiven oder überadditiven Wirkung führt. Für die Auswertung epidemiologischer Untersuchungen werden auch andere weniger aufwändige Verfahren benutzt (Streffer et al., 2000).

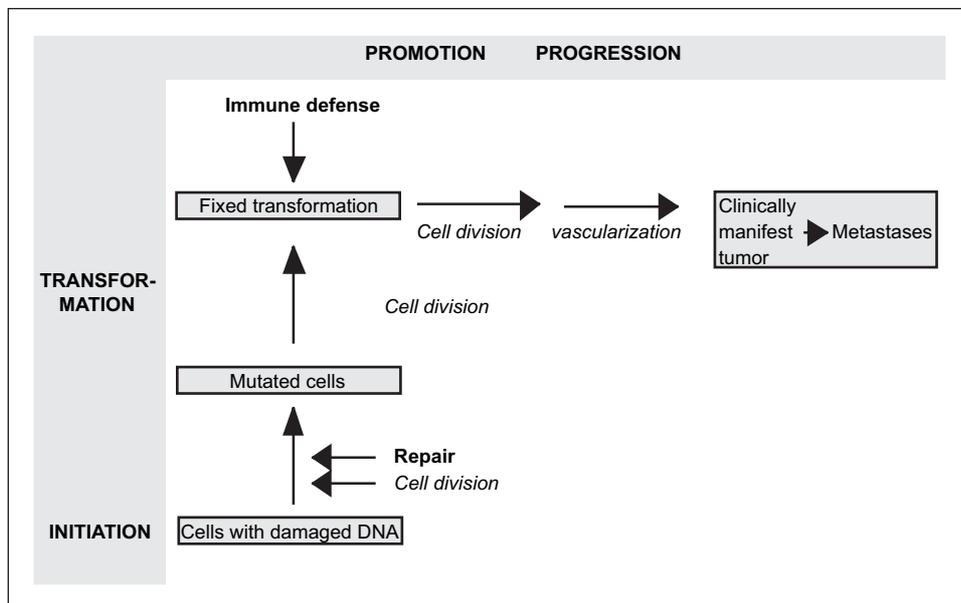
2 Klassifizierung von Substanzen bei kombinierten Effekten mit ionisierenden Strahlen

Die vielfältigen experimentellen Untersuchungen haben ergeben, dass Strahleneffekte in einzelnen Fällen durch Substanzen verstärkt

werden können und dass dieses offensichtlich auf der Basis bestimmter Mechanismen erfolgt. Daher hat es sich als sinnvoll erwiesen, bei der Vielfalt von Möglichkeiten derartiger kombinierter Expositionen eine Auswahl zu treffen, die auf wissenschaftlichen Überlegungen basiert. Die Entwicklung eines Krebses verläuft über mehrere Mutationschritte (Fearon und Vogelstein, 1990), bei denen insbesondere auch die Regulation der Zellvermehrung verändert wird (Abbildung 1). Substanzen, die auf den verschiedenen Stufen in die Entwicklungsschritte eingreifen, sind daher besonders geeignet, um Verstärkungen der Strahlenwirkung zu verursachen. Im Wesentlichen sind die folgenden Substanzklassen zu prüfen:

1. Substanzen, die in Wechselwirkung mit der Struktur und dem Stoffwechsel der Biomoleküle vor allem DANN treten (Zellkern, DNA Chromatin) und die möglicherweise ähnliche Wirkungen wie ionisierende Strahlen hervorrufen.
2. Substanzen, die die Erholung und den molekularen zellulären DNA-repair hemmen.
3. Substanzen, die die Proliferation beeinflussen
4. Substanzen, die das Immunsystem beeinflussen

Abbildung 1:
Scheme of Mechanism of Mutagenesis and Carcinogenesis (Steffler *et al.*, 2003)



5. Substanzen, die in die frühen strahlen-chemischen Prozesse eingreifen

2.1 Struktur und Stoffwechsel der DNA

Substanzen, die in Wechselwirkung mit der Struktur und dem Stoffwechsel der DNA treten und damit an denselben kritischen Targetmolekülen wie ionisierende Strahlen

angreifen. Das Interesse hat sich hier vor allem auf alkylierende Substanzen konzentriert. Diese Substanzen führen wie ionisierende Strahlen zu einer Veränderung der DNA und können damit Mutationen bzw. maligne Zelltransformationen und damit den initialen Schritt für die Krebsentwicklung auslösen. Damit beruhen kombinierte Expositionen, die zu einer Veränderung der initialen Phasen der Krebsentstehung beitragen können, bei

Wirkungen kombinierter Expositionen von ionisierenden Strahlen und Substanzen

Prof. Dr. med. Christian Streffer
Institut für Wissenschaft und Ethik der Universität Essen

diesen toxischen Agenzien auf ähnlichen Mechanismen. Die dann folgenden Schritte der Krebsentwicklung sind ähnlicher oder sogar gleicher Natur (Streffer *et al.*, 2004). Die Untersuchung von derartigen Substanzen, wie Benzpyren, Ethylnitrosoharnstoff, Fluorenylenbisazetamid (FAA) und andere Substanzen haben allerdings immer wieder ergeben, dass kombinierte Expositionen dieser Art nicht zu Gesamteffekten führen, die über die additive Wirkung beider Agenzien hinausgehen. Häufig werden sogar subadditive Effekte beobachtet (UNSCEAR, 2000; Streffer *et al.*, 2000).

Bei Untersuchungen der Karzinogenese im Tierexperiment hat sich gezeigt, dass es notwendig ist, für eine sorgfältige Beurteilung nicht nur einzelne Tumoren in einem Tier-system zu betrachten, sondern nach Möglichkeit neben den einzelnen Krebsarten auch die Gesamtrate an Tumoren. Bei einer derartigen Betrachtung wurde im Allgemeinen ein subadditiver Effekt für die Gesamtrate an malignen Tumoren beobachtet, wenn auch bei einzelnen Tumoren durchaus supraadditive Effekte auftreten können. So beobachteten *Schmahl und Kriegel* nach einer kombinierten Exposition von schwangeren Mäusen durch eine fraktionierte Röntgenbestrahlung und Gabe von Ethylnitrosoharnstoff, dass die Rate an Leukämien mehr als additiv in der kombinierten Wirkung zunahm, eine ganze Reihe weiterer Tumoren aber geringere Raten

zeigte, als man durch die Addition der beiden Effekte erwarten durfte. So lagen z.B. die Raten für Lungentumoren, Hepatome und andere Malignitäten bei der kombinierten Exposition niedriger, als man erwartet hätte (*Schmahl und Kriegel*, 1978) (Tabelle 1).

Dagegen wurde bei einer Reihe von biologischen Systemen *in vitro* eine Verstärkung der Strahlenwirkung beobachtet, wenn z.B. die Zahl der chromosomalen Aberrationen oder Transformationsraten an Zellsystemen *in vitro* untersucht wurden. So waren die Transformationsraten von Säugerzellen nach der Einwirkung von Alphastrahlung und Asbestfasern größer, als man aufgrund der Einzeleffekte erwartet hätte (Abbildung 1) (*Hall und Hei*, 1990). Ähnliches wurde für die Bildung von dizentrischen Chromosomenaberrationen und Ringaberrationen in humanen Lymphozyten nach einer Röntgenbestrahlung in Kombination mit Natriumarsenit beobachtet (siehe Abbildung 2 auf Seite 302) (*Jha et al.*, 1992).

2.2 Ionisierende Strahlen in Kombination mit einer Hemmung des DNA-Repairs

Ein großer Teil von Strahlenschäden in der DNA kann durch effiziente enzymatische Reparatursysteme beseitigt werden. Hemmt eine toxische Substanz diese Reparatur, so kann es zu einer starken Erhöhung der Strah-

Tabelle 1:
 Wirkungen einer pränatalen Exposition mit 3·1-Gy-Röntgenstrahlung und Ethylnitrosoharnstoff [0,5 mM/kg] auf die Tumorentwicklung in Mäusen (nach *Schmahl und Kriegel, 1978*)

Post-mortem-Diagnose	Anzahl erkrankter Tiere nach			
	Bestrahlung	ENU	Bestrahlung + ENU	Kontrolle
Gehirn-Tumor	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Leukämie	3 (5,3 %)	3 (2,4 %)	10 (12,6 %)	2 (2,3 %)
Lungen-Tumor	8 (14,3 %)	22 (17,8 %)	6 (7,6 %)	11 (12,8 %)
Hepatom	2 (3,5 %)	6 (4,9 %)	2 (2,5 %)	1 (1,1 %)
Pankreas-Adenom	0 (0 %)	1 (0,8 %)	2 (2,5 %)	0 (0 %)
Darm-Tumor	0 (0 %)	2 (1,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Ovarial-Tumor	6 (10,6 %)	0 (0 %)	10 (12,6 %)	0 (0 %)
Gesamt Tumor-Inzidenz	19 (33,9 %)	34 (27,6 %)	30 (38,0 %)	14 (16,6 %)
Anzahl untersuchter Tiere	56	123	79	86
Mortalitätsrate	51 %	14 %	60%	9%

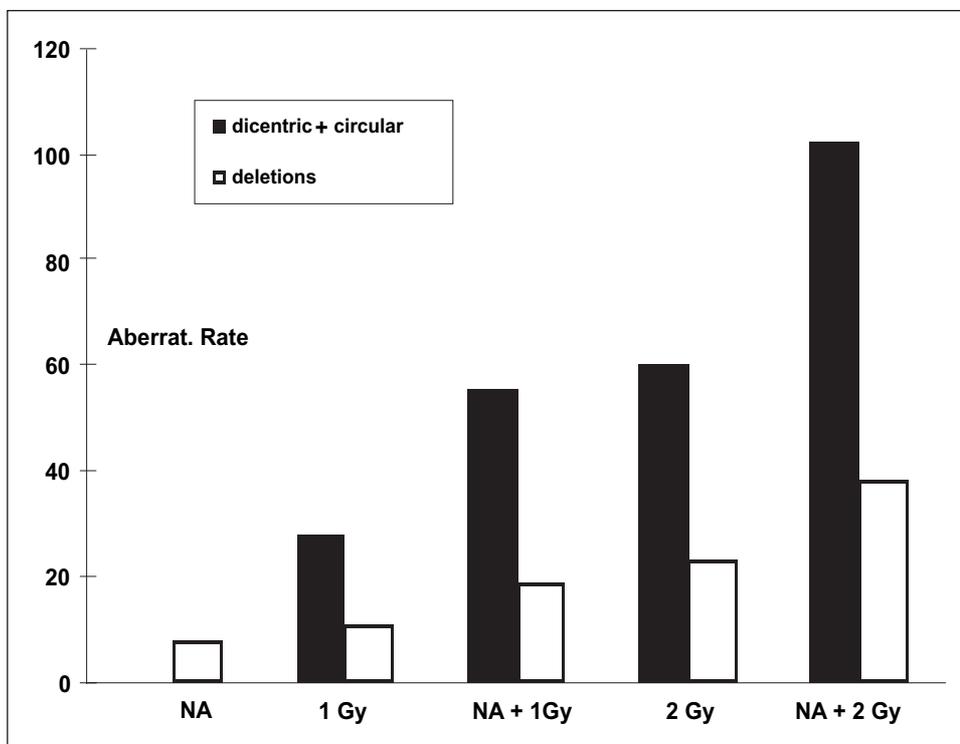
lenwirkung über die Additivität der Einzelwirkungen hinaus kommen. Die Störung der DNA-Reparatur stellt damit einen bedeutenden Mechanismus bei der Potenzierung des Schadens durch Kombinationsexpositionen dar. Eine Reihe von Metallen, insbesondere Schwermetalle, haben sich in diesem Zusammenhang als besonders wichtig und wirksam erwiesen. Für Beryllium konnten verschiedene

Wechselwirkungen mit dem chromosomalen Material nachgewiesen werden. In einer In-vitro-Studie untersuchten *Brooks et al.* (1989) die Interaktion zwischen Röntgenbestrahlung und Berylliumsulfat im Hinblick auf die Bildung von Chromosomenaberrationen. Die Exposition von chinesischen Hamsterzellen mit Berylliumsalzen allein induzierte selbst bei hohen Konzentrationen (1 mmol)

Wirkungen kombinierter Expositionen von ionisierenden Strahlen und Substanzen

Prof. Dr. med. Christian Streffer
Institut für Wissenschaft und Ethik der Universität Essen

Abbildung 2:
Aberrations in Hum. Lymph. after Sodium Arsenite (NA) and X-Rays (Jha et al., 1992; Streffer et al., 2003)



nur eine geringe Aberrationsrate. Dagegen konnte durch eine kombinierte Behandlung, bei der während der letzten zwei Stunden einer 20-stündigen Berylliumexposition eine Bestrahlung mit 1 oder 2 Gy durchgeführt wurde, eine synergistische, offensichtlich

mehr als additive Wirkung erzielt werden (Tabelle 2).

Es ist offensichtlich, dass im höheren Dosis- und Konzentrationsbereich Beryllium die Fähigkeit der Zellen, strahleninduzierte Schä-

den zu reparieren, stark vermindert. Eine supraadditive Wirkung von ionisierenden Strahlen mit Beryllium konnte auch im Tierexperiment für die Induktion von Lungentumoren beobachtet werden (*Finch et al.*, 1991, 1994).

Intensive Untersuchungen wurden durchgeführt, um die Entwicklung von Präimplantationsembryonen der Maus nach kombinierten Expositionen von Röntgenstrahlen und verschiedenen Schwermetallen zu beobachten.

Es wurden signifikant erhöhte Verstärkungen der Strahleneffekte auf die embryonale Entwicklung nach Inkubation der Präimplantationsembryonen mit Cadmium und Quecksilber beobachtet, dagegen fand eine signifikante Verstärkung dieser Wirkungen durch Blei und Arsen nicht statt (*Müller und Streffer*, 1987). Blei war dagegen in der Lage, die Induktion von Chromosomenaberrationen durch Röntgenstrahlung in erheblichem Maße zu verstärken. Diese Schwermetalle sind offensichtlich in der Lage, mit empfindlichen

Tabelle 2:
Induktion von chromosomalen Aberrationen nach Bestrahlung und Beryllium in CHO-Zellen
(*Brooks et al.*, 1989)

Behandlungsmodalität	Normale Zellen/ Gesamtzahl an Zellen	Aberrationen/ Zelle \pm S.D.
Control	192/200	0.05 \pm 0.015
0.2 mM Be	194/200	0.03 \pm 0.003
1.0 mM Be	182/200	0.09 \pm 0.02
1.0 Gy	166/200	0.21 \pm 0.03
2.0 Gy	150/200	0.34 \pm 0.03
1.0 Gy + 0.2 mM Be	163/200	0.22 \pm 0.04
1.0 Gy + 1.0 mM Be	134/200	0.45 \pm 0.04
2.0 Gy + 0.2 mM Be	144/200	0.34 \pm 0.03
2.0 Gy + 1.0 mM Be	122/255	0.85 \pm 0.03

Wirkungen kombinierter Expositionen von ionisierenden Strahlen und Substanzen

Prof. Dr. med. Christian Streffer
Institut für Wissenschaft und Ethik der Universität Essen

Aminosäureresten in Proteinen zu reagieren (insbesondere Sulfhydrylgruppen) und können damit diese Enzymproteine hemmen. Die Hemmung von Reparaturprozessen kann ebenfalls durch Koffein, allerdings erst in relativ hohen Konzentrationen von 2 - 5 mM, erreicht werden. In all diesen Fällen war eine Supraadditivität jedoch erst bei relativ hohen Konzentrationen und Expositionen durch die Substanzen über mehrere Stunden zu erreichen (Streffer und Müller, 1994; UNSCEAR, 2000).

2.3 Substanzen, die die Zellproliferation beeinflussen

Prozesse der Zellproliferation sind für die Entwicklung eines Krebses von erheblicher Bedeutung. Dieses gilt auch für die strahlenbedingte Verursachung und betrifft sowohl die initialen Prozesse der Zelltransformation als auch dann vor allem die Prozesse der weiteren Tumorentstehung, die auch als Tumorpromotion bezeichnet werden. Die Karzinogenese ist ein „Multistep-Prozess“, in dem mehrere Mutationen aufeinanderfolgen und regulative Prozesse der Zellproliferation von erheblicher Bedeutung sind. (Abbildung 1). Daher können Substanzen, die in diese Vorgänge eingreifen, in erheblichem Maße die Tumorentwicklung modifizieren. Der Tumorpromotor 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA) kann die Rate

strahleninduzierter Tumoren drastisch erhöhen. Experimentelle Daten haben ergeben, dass dieses sowohl für die Initiation (UNSCEAR, 2000; Streffer *et al.*, 2000) als auch für die späteren Prozesse zutrifft.

Die Daten in Tabelle 3 zeigen, dass eine Erhöhung der Rate an Hauttumoren nach Bestrahlung durch das Bestreichen der Haut mit TPA über 60 Wochen nach Bestrahlung in erheblichem Maße zunimmt. Dabei hat eine Behandlung der Mäuse mit TPA vor der Bestrahlung keinen signifikanten Einfluss auf die Tumorraten, wie dieses bei einem promovierenden Agens erwartet werden kann. Es ergibt sich bei diesen Untersuchungen, dass eine relativ niedrige Strahlendosis von 0,5 Gy keine Tumoren bei den 25 exponierten Tieren verursacht. Bei der kombinierten Behandlung werden dann jedoch erhebliche Zahlen von Hauttumoren gefunden.

Eine besonders herausgehobene Wirkung haben hormonell wirkende Substanzen wie Östradiol und Prolaktin (Streffer *et al.*, 2000), die ebenfalls zu einer erheblichen Verstärkung der Strahlenwirkung führen, insbesondere bei der Entwicklung von spezifisch weiblichen Tumoren der Brust und des Ovars. Die Tabelle 4 (siehe Seite 306) zeigt ein Beispiel der Erhöhung von Brusttumoren bei Rattenweibchen, bei denen die Rate an Brusttumoren erheblich zunimmt, wenn das Prolaktin nach der Bestrahlung verabreicht

Tabelle 3:

Die Wirkung einer TPA-Vorbehandlung (17 nmol, 24 Stunden vor Bestrahlung) auf Mäuse, in denen durch Bestrahlung und TPA Tumore induziert wurden; Tumor-positive Tiere/Gesamtzahl Tiere (nach Jaffe *et al.*, 1987)

Vorbehandlung	Bestrahlung [Gy]	TPA-Promotion [Wochen]	Tiere mit Tumoren	Tumore / Maus
-	0,5	-	0/25 (0 %)	0
-	11,25	-	3/22 (14%)	0,14
-	-	60	6/23 (26%)	0,26
TPA	0,5	60	9/24 (38%)	0,5
-	0,5	60	7/22 (32%)	0,36
TPA	11,25	60	7/25 (28%)	0,44
-	11,25	60	11/25 (44%)	0,44

wird (Yokoro *et al.*, 1987). Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass die Wirkung des Prolaktins auch noch wirksam ist, wenn es mehrere Monate nach Bestrahlung verabreicht wird. Dieses ist besonders zu betonen, da bei anderen die Strahlenwirkung modifizierenden Substanzen diese nur dann eine Verstärkung hervorrufen, wenn die Substanzgabe unmittelbar vor oder nach der Bestrahlung erfolgt. In diesem Falle können offensichtlich geringere Strahlendosen von 11 bzw. 41 mGy Neutronen und auch geringere Substanzgaben bereits eine drastische Wirkung erzielen. Dagegen wird eine Verstärkung der Strahlenwirkung bei Substanzen, die in die Reparaturprozesse eingreifen, im Allgemeinen erst beobachtet, wenn sowohl relativ hohe Strahlendosen (im Bereich von 1 Gy und höher) und hohe Substanzkonzentrationen eingesetzt werden (siehe Tabelle 5 auf Seite 307).

2.4 Substanzen, die das Immunsystem beeinflussen

Es ist immer wieder darüber diskutiert worden, dass immunsuppressive Substanzen die Strahlenwirkung verstärken. Bisher gibt es jedoch keine wirklichen harten Daten, die eine derartige Annahme bestätigen.

Die Vielzahl der experimentellen Daten zeigt also, dass Effekte nach kombinierten Expositionen, die über die Additivität hinausgehen, nur erreicht werden, wenn spezifische Mechanismen vorliegen, die insbesondere die DNA-Reparatur und die Zellproliferation betreffen. Die dosismodifizierenden Faktoren liegen in den meisten Fällen in dem Bereich von Verstärkungsfaktoren für die Strahlendosis von 1 - 3, nur in wenigen Ausnahmefällen gehen die Verstärkungsfaktoren

Wirkungen kombinierter Expositionen von ionisierenden Strahlen und Substanzen

Prof. Dr. med. Christian Streffer
Institut für Wissenschaft und Ethik der Universität Essen

Tabelle 4:
Induktion von Brust-Tumoren in Ratten-Weibchen durch Behandlung mit Spalt-Neutronen und Prolactin (P);
die Unterschiede in der Tumor-Inzidenz zwischen den Gruppen 4 und 8*, 5 und 9** oder 6 und 10***
waren signifikant (*p<0,05, **p<0,025; ***p<0,005) (nach Yokoro *et al.*, 1987)

Gruppe	Behandlung	Tiere mit Tumoren	Latenz-Zeit p.r. [Tage]
1	ohne	2/24 (8%)	597,843
2	Prolactin (P.)	0/14 (0%)	
3	11 mGy	1/14 (7%)	304
4	41 mGy	1/16 (6%)	205
5	73 mGy	0/16 (0%)	
6	166 mGy	0/16 (%)	
Prolactin-Gabe kurz nach Bestrahlung:			
7	11 mGy + P.	1/15 (7%)	237
8	41 mGy + P.	6/16 (38%)	191-334
9	73 mGy + P.	5/15 (33%)	165-365
10	166 mGy + P.	9/17 (53%)	163-365
Prolactin-Gabe 12 Monate nach Bestrahlung:			
11	11 mGy + P.	1/6 (17%)	502
12	41 mGy + P.	4/15 (27%)	463-567
13	73 mGy + P.	3/15 (20%)	504-549
14	166 mGy + P.	4/15(27%)	375-526

über diesen Bereich hinaus. Dieses gilt vor allem für diejenigen Prozesse, die die Zellproliferation modifizieren, bei denen Verstärkungsfaktoren im Bereich von 5 bis nahezu 10 erreicht werden (siehe Abbildung 3 auf Seite 308).

Hinsichtlich kombinierter Expositionen beim Menschen sind vor allem kombinierte

Expositionen durch Tabakrauch und ionisierende Strahlen, insbesondere durch Radon bei Bergarbeitern untersucht worden. *Steenland* (1994) berichtete, dass bei Uranbergarbeitern, die Zigaretten rauchten, eine Rate an Lungenkrebs auftrat, die höher war, als man auf der Basis eines additiven Modells erwarten würde (siehe *Streffer et al.*, 2000).

Tabelle 5:
Die Dosis- und Konzentrationsabhängigkeit von Kombinationseffekten am Präimplantationsembryo der Maus
(nach Müller *et al.*, 1985; Müller und Streffer, 1987)
Endpunkte für a): morphologische Entwicklung, Proliferation, cytogenetischer Schaden
Endpunkte für b): morphologische Entwicklung, Proliferation

a) Strahlung + Koffein

[mM] [Gy]	0,1	0,5	1	2
0,25			X	
0,5		X	XXX	
1	X		XXX	XXX
2				XXX

X = additiver Effekt, XXX = Effekt größer als additiv.

b) Strahlung + Quecksilber-Chlorid

[mM] [Gy]	0,5	3	5	10
0,25			X	
0,5	X		X	
1		XXX		XXX
2		XXX		

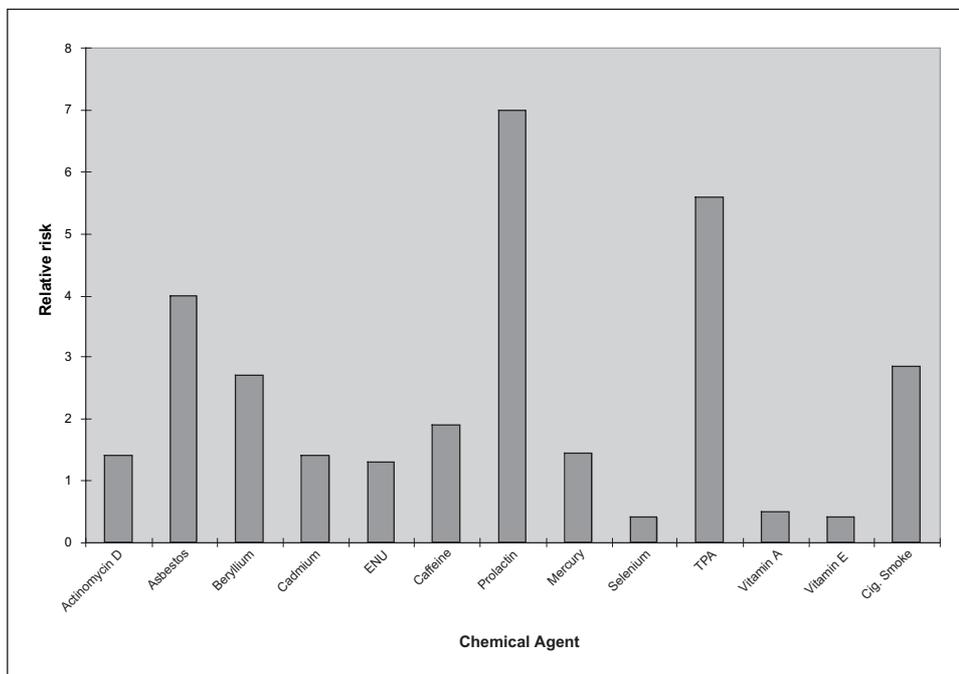
3 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

1. In vielen Fällen haben die kombinierten Expositionen durch zwei toxische Agenzien sich als additiv oder subadditiv hinsichtlich der Effekte erwiesen. Um eine Über- bzw. Supraadditivität zu erreichen, muss eine Interaktion zwischen den beiden Agenzien oder zwischen den Entwicklungsketten für den Schaden stattfinden.
2. Um die Additivität oder Supraadditivität zu beurteilen, ist die Analyse der Dosis-wirkungsbeziehungen notwendig.
3. Grundsätzlich sind nach gleichzeitigen oder sequenziellen Expositionen mehrerer toxischer Agenzien subadditive bis additive Effekte zu erwarten. Über spezifische Mechanismen können jedoch Interaktionen auftreten, die dann zu überadditiven Effekten führen.
4. Für die Entwicklung von Schäden nach Einwirkung ionisierender Strahlen sind Veränderungen in der DNA in den meisten Fällen die Ausgangsbasis. Diese Veränderungen können sehr effizient repariert werden. Die Regulation des Zellproliferationszyklus hat einen großen Einfluss auf diese Prozesse.

Wirkungen kombinierter Expositionen von ionisierenden Strahlen und Substanzen

Prof. Dr. med. Christian Streffer
Institut für Wissenschaft und Ethik der Universität Essen

Abbildung 3:
Relative Risk Coefficients after Combined Exposures to Radiation and Chemicals under „Optimal“ Conditions
(Streffer et al., 1999; Streffer et al., 2003)



5. Daher sind Substanzen, die den DNA-Repair hemmen oder die Regulation des Zellzyklus (z.B. die Reduktion des G1- oder G2-Blockes ändern) Kandidaten, um Strahlenwirkungen zu verstärken. Substanzen, die die Zellproliferationsprozesse stimulieren, wie Hormone, steigern die strahlenbedingte Karzinogenese beträchtlich. Dies kann

auch in späteren Stadien der Krebsentwicklung geschehen.

6. Untersuchungen des Mechanismus der Interaktionsprozesse können verwendet werden, um Schlussfolgerungen für eine weitergehende Risikoanalyse auf der Basis dieser Prinzipien zu ziehen.

7. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um diese Interaktionsprozesse besser zu verstehen und vor allem auch damit eine Einordnung der Substanzen in Klassen zu erreichen, die mögliche supraadditive Effekte prognostizieren können.
8. Dieses ist notwendig, da bei der Vielfalt der Kombinationsmöglichkeiten und der großen Zahl an möglichen interagierenden Substanzen ohne derartige rationale Ansätze keine sinnvolle Beurteilung erreicht werden kann.
9. Epidemiologische Daten bei Menschen sind bisher nur nach kombinierten Expositionen von ionisierenden Strahlen nach Radon-Inhalation und Zigarettenrauch untersucht worden. Es ergeben sich Lungenkrebsraten, die höher sind als die additiven Effekte.

4 Literatur

Brooks, A.L.; Griffith, W.C.; Johnson, N.F.; Finch, G.L.; Cuddihy, R.G. (1989): The induction of chromosome damage in CHO cells by beryllium and radiation given alone or in combination. *Radiat. Res.* 120, 494-507

Fearon, E.R.; Vogelstein, B. (1990): A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61, 759-767

Hall, E.J.; Hei, T.K. (1990): Modulation factors in the expression of radiation-induced oncogenetic transformation. *Environ. Health Perspect.* 88, 149-155

Jaffe, D.R.; Williamson, J.F.; Bowden, G.T. (1987): Ionizing radiation enhances malignant progression of mouse skin tumors. *Carcinog.* 8, 1753-1755

Jha, A.N.; Noditi, M.; Nilsson, R.; Nataraajan, A.T. (1992): Genotoxic effects of sodium arsenite on human cells. *Mutat. Res.* 284, 215-221

Müller, W.-U.; Streffer, C.; Wurm, R. (1985): Supraadditive formation of micronuclei in preimplantation mouse embryos in vitro after combined treatment with X-rays and caffeine. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 5, 123-131

Müller, W.-U.; Streffer, C. (1987): Risk to preimplantation mouse embryos of combinations of heavy metals and radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 51, 997-1006

Schmahl, W.; Kriegel, H. (1978): Oncogenic properties of transplacentally acting ethylnitrosourea in NMRI-mice after antecedent X-irradiation. *Zeitschrift für Krebsforschung und Klinische Onkologie* 91, 96-79

Streffer et al. (2000): Umweltstandards, Band 5 Wissenschaftsethik und Technik

Wirkungen kombinierter Expositionen
von ionisierenden Strahlen und Substanzen

Prof. Dr. med. Christian Streffer
Institut für Wissenschaft und Ethik der Universität Essen

folgenbeurteilung, Springer Verlag, Berlin –
Heidelberg – New York

Streffer et al. (2003): Environmental Stan-
dards, Springer Verlag, Berlin – Heidel-
berg – New York

Streffer, C.; Müller, W.-U. (1984): Radiation
risk from combined exposures to ionizing
radiations and chemicals. *Adv. Radiat. Biol.*
11, 173-210

Taylor et al. (1989): Relation of arsenic
exposure to lung cancer among tin miners in
Yunnan Province, China. *Brit.J. Ind. Med.*
46, 881-886

UNSCEAR (2000): United Nations Scientific
Committee on the Effects of Atomic Radia-
tion. Sources and Effects of Ionizing Radia-
tion. United Nations, New York

Xuan et al. (1993): A cohort study in southern
China of workers exposed to radon and
radon decay products. *Health Phys.* 64,
120-131

Yokoro, K.; Niwa, O.; Hamada, K. (1987):
Carcinogenic and co-carcinogenic effects of
radiation in rat mammary carcinogenesis
and mouse T-cell lymphomagenesis: a
review. *Int. J. Radiat. Biol. Rel. Stud. Phys.*
Chem. Med. 51, 1096-1080

Radon-Folgeprodukte und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – begründeter Vorschlag zur Verursachungswahrscheinlichkeit im Hinblick auf die Synkanzerogenese

Dr. I. Brüske-Hohlfeld, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Dr. M. Möhner, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Prof. Dr. H.-E. Wichmann, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit und Lehrstuhl für Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität

Hintergrund

Seit Bestehen des deutschen Berufskrankheitenrechts ist bekannt, dass der in der Berufskrankheiten-Verordnung implizit angenommene monokausale Zusammenhang zwischen beruflicher Exposition und Berufskrankheit der Realität in der Arbeitswelt nicht gerecht wird. Sehr häufig wirken gleichzeitig oder auch zeitlich versetzt mehrere Noxen am Arbeitsplatz. Aus der Studie zum Lungenkrebsrisiko durch berufliche Risikofaktoren [2; 14] wissen wir zum Beispiel, dass eine Exposition gegenüber Asbest heute in Deutschland sehr häufig ist – jeder 5. Studienteilnehmer (Kontrollpopulation) war jemals in seinem Arbeitsleben exponiert. Bei Berufswechsel oder auch im selben Beruf (beispielsweise Schweißer) können weitere Expositionen gegenüber anderen Kanzerogenen der Lunge auftreten. Bergleute, die vor 1955 untertage im Uranbergbau der früheren DDR gearbeitet haben, waren sowohl silikogenen Stäuben als auch ionisierender Strahlung ausgesetzt. Beispiele dieser Art lassen sich fast beliebig viele aufzählen. Auf ein Arbeitsleben bezogen sind sie wahrscheinlich eher die Regel als die Ausnahme. Diese tatsächlich vorhandene Mehrfachexposition (bzw. Kombinationsbelastung) im Arbeitsleben wird vom Berufskrankheitenrecht nicht hinreichend berücksichtigt.

Wir haben im Auftrag der Bergbau-Berufsgenossenschaft ein Konzept erarbeitet, dass eine BK-Anerkennung bei gemeinsamer beruflicher Exposition gegenüber Radonfolgeprodukten (RnFP) und Asbest ermöglicht [28; 19]. Dieses Konzept lässt sich auch auf die gemeinsame berufliche Exposition gegenüber RnFP und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) anwenden. Hierbei wird von einem multiplikativen und alternativ einem additiven Modell ausgegangen. Das Modell beschreibt die Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Kanzerogenen ebenso wie die Einflüsse der zu berücksichtigenden Störgrößen. Die Berechnung der gemeinsamen Verursachungswahrscheinlichkeit stellt eine natürliche Verallgemeinerung der Kriterien dar, die zur Beurteilung der jeweils monokausalen Verursachungswahrscheinlichkeit durch die beiden Kanzerogene derzeit in den BK-Anerkennungsverfahren praktiziert werden.

Epidemiologische Daten zum Lungenkrebsrisiko durch Radonfolgeprodukte (RnFP) und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

Schon vor Jahrhunderten wurde die „Schneeberger Lungenkrankheit“ bei böhmischen Bergarbeitern beobachtet und beschrieben. In den USA [8; 20; 22], der Tschechoslowakei

Radon-Folgeprodukte und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – begründeter Vorschlag zur Verursachungswahrscheinlichkeit im Hinblick auf die Synkanzerogenese

Dr. I. Brüske-Hohlfeld, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Dr. M. Möhner, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Prof. Dr. H.-E. Wichmann, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit und Lehrstuhl für Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität

[15; 23; 24; 27], Kanada [9; 16] und China [18; 29] sind zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten zum Lungenkrebs bei Bergleuten im Uran- und Erzbergbau durchgeführt worden. 1994 wurde vom amerikanischen Krebsinstitut (NCI) eine gemeinsame Analyse von elf Bergarbeiterstudien veröffentlicht [17]. Insgesamt lag die Zahl der beobachteten Lungenkrebstodesfälle bei über 2700, bezogen auf fast 68 000 Bergleute bzw. 1,15 Millionen Personennjahre Beobachtungszeit. Einige Faktoren modifizierten deutlich den Einfluss auf das Risiko: Das zusätzliche relative Risiko pro 100 WLM nahm ab mit dem erreichten Alter der Probanden, der Zeit seit Expositionsbeginn und mit der Zeit seit Beendigung der Exposition. Keine Abhängigkeit zeigte sich zum Alter bei Expositionsbeginn.

In verschiedenen epidemiologischen Studien konnte bei Beschäftigten in Kokereien und bei der Herstellung von Generatorgas ein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko nachgewiesen werden [10; 11]. Neben Kokereien und der Generatorgasherstellung fand sich bei Beschäftigten an verschiedenen anderen PAK-exponierten Arbeitsplätzen ein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko; darunter Beschäftigte in der Aluminiumherstellung nach dem Söderberg-Verfahren [1; 5], Beschäftigte in der Herstellung von Elektrographit [21], Former und Gießer in Eisengießereien mit einer Benzo[a]pyren-Exposition von $> 2,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [26], Straßenbauer [7; 13], Dachdecker, die Flachdächer mit Steinkohlenteerpech abdichteten [6], sowie Schornsteinfeger [4]. In mehreren epidemiologischen Studien zeigte sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Dauer der PAK-Exposition und der Höhe des Lungenkrebsrisikos [1; 3-5; 25].

Das Konzept der kumulativen Exposition

Während die Definitionen von Berufskrankheiten in der Berufskrankheiten-Liste bis in die 80er-Jahre nur qualitativ formuliert waren (z.B. Erkrankungen durch Kohlenmonoxid, Erkrankungen an Lungenfibrose durch Metallstäube bei der Herstellung oder Verarbeitung von Hartmetallen), wurde in den letzten Jahren versucht, die Höhe der kumulativen Exposition, die als erforderlich für eine Entschädigung angesehen wird, mit in die Definition aufzunehmen (z.B. Lungenkrebs, bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren ($25 \cdot 10^6$ [(Fasern/ m^3) · Jahre])). Dabei wird die kumulative Exposition als Produkt aus der Höhe der messbaren Exposition und ihrer Dauer definiert.

So wird z.B. die berufliche Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) in so genannten **BaP-Jahren** quantifiziert. Dabei dient Benzo[a]pyren (BaP) als Leitkomponente für die Vielzahl von PAK-Verbindungen. Als bestimmte Personengruppe, die durch ihre Arbeit in erheblich höherem Maße als die übrige Bevölkerung einer PAK-Exposition ausgesetzt ist, und bei der auftretende Lungenkrebskrankungen ursächlich auf die berufliche Exposition zurückzuführen sind, gelten Beschäftigte mit einer kumulativen PAK-Dosis von mindestens **100 BaP [$\mu\text{g}/\text{m}^3$] · Jahre**. Zur Frage des Lungenkrebsrisikos wurden durch den Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften umfangreiche Hinweise zur Ermittlung der kumulativen Exposition von Benzo[a]pyren am Arbeitsplatz erarbeitet (HVBG, 1999) und damit verbindliche Anerkennungskriterien für die BK 4110 geschaffen.

Maßgebend für die Strahlenexposition im Uranerzbergbau ist die Konzentration des Radons und vor allem diejenige seiner kurzlebigen Zerfallsprodukte in der Atemluft. Die gesamte in der Raumeinheit vorhandene Energie der Alphastrahlung dieses Radioaktivitätsgemisches dient als Maß für die Exposition. Die Einheit **Working Level (WL)** ist wie folgt definiert: 1 WL: $1,3 \cdot 10^8 \text{ MeV}/\text{m}^3 = 2,08 \cdot 10^{-5} \text{ J}/\text{m}^3$. Wirkt diese Alpha-Energiekonzentration in der Atemluft von 1 WL einen Arbeitsmonat (170 h) lang auf einen Menschen ein, so wird diese Dosis 1 **Working Level Month**, abgekürzt 1 **WLM**, genannt. Im derzeit üblichen Berufskrankheiten-Verfahren wird zur Ermittlung der kumulativen WLM-Exposition eines Versicherten die Job-Exposure-Matrix der Bergbau-Berufsgenossenschaft, Bezirksverwaltung Gera, genutzt. Hierbei wird für jedes Jahr der Exposition im Uranerzbergbau die Exposition berechnet und über die gesamte Beschäftigungszeit aufaddiert (kumuliert). Die Berechnung der Exposition berücksichtigt das Kalenderjahr und den Ort der Exposition sowie die Art der Tätigkeit. Während das Erkrankungsrisiko für Lungenkrebs bei früherer Asbest- oder PAK-Exposition direkt aus den kumulierten Asbestfaserjahren bzw. BaP-Jahren abgeschätzt werden kann, wird bei der Berechnung des Erkrankungsrisikos durch ionisierende Strahlung im Uranerzbergbau das Alter des Versicherten zum Zeitpunkt der Exposition und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung berücksichtigt (siehe Abbildung 1 auf Seite 314).

Direkte epidemiologische Evidenz für die Synkanzerogenese von PAK und RnFP gibt es nicht. Allerdings ist vom Tabakrauch bekannt, dass er in erheblichem Umfang PAK enthält und einen überadditiven, aber submultiplikativen Zusammenhang mit Radon und RnFP aufweist. Insofern erscheint die Annahme berechtigt, dass auch PAK und RnFP einen gemeinsamen Effekt bedingen, der zwischen additiv und multiplikativ liegt.

Radon-Folgeprodukte und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – begründeter Vorschlag zur Verursachungswahrscheinlichkeit im Hinblick auf die Synkanzerogenese

Dr. I. Brüske-Hohlfeld, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Dr. M. Möhner, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Prof. Dr. H.-E. Wichmann, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit und Lehrstuhl für Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität

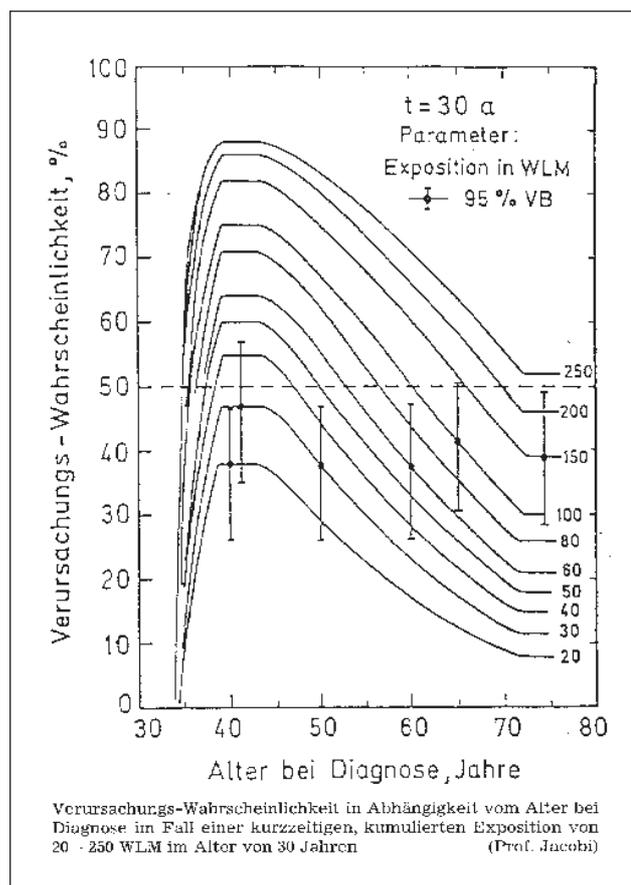


Abbildung 1:
Relatives Lungenkrebsrisiko
nach RnFP-Exposition
entsprechend dem Jacobi-Modell
(Expositionsbeginn mit 20 Jahren;
Expositionsdauer: 5 Jahre;
kumulative Exposition: 100 WLM)

Risikomodellierung in der Epidemiologie

Unter Risiko versteht man in der Epidemiologie den messbaren Zusammenhang zwischen einer Exposition und der späteren Entwicklung einer Krankheit in einer fest umschriebenen Personengruppe innerhalb eines bestimmten Zeitraumes. Als Risikomaß hat sich in der Epidemio-

logie das relative Risiko (RR) bewährt, welches als Verhältnis der Erkrankungs- bzw. Sterbehäufigkeit zwischen der exponierten Population und der nicht exponierten Population definiert ist:

$$RR = \frac{p_1}{p_0}, \quad (1)$$

wobei p_1 die Erkrankungs- bzw. Sterbehäufigkeit in der exponierten Population und p_0 die Erkrankungs- bzw. Sterbehäufigkeit in der nicht exponierten Population ist.

Unter der Verursachungswahrscheinlichkeit versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass der spezifische Fall einer Krebserkrankung durch eine bestimmte Exposition verursacht wurde. Sie entspricht somit dem Erkrankungsrisiko der exponierten Population minus das Erkrankungsrisiko der nicht exponierten Population, bezogen auf das Erkrankungsrisiko der exponierten Population

$$VW = \frac{p_1 - p_0}{p_1} \quad (2)$$

Zwischen der Verursachungswahrscheinlichkeit und dem relativen Risiko (RR) besteht folglich ein funktionaler Zusammenhang der Form:

$$VW = \frac{p_1 - p_0}{p_1} = \frac{p_0 \cdot \frac{p_1 - p_0}{p_0}}{p_1} = \frac{RR - 1}{RR} \quad (3)$$

Eine Verursachungswahrscheinlichkeit von 50 % entspricht somit einem relativen Risiko von 2. Da es sich um einen monotonen Zusammenhang zwischen VW und RR handelt, folgt, dass die Verursachungswahrscheinlichkeit genau dann über 50 % liegt, wenn $RR > 2$ gilt.

Bei einem Vergleich der Erkrankungs- bzw. Sterbehäufigkeiten zweier Personengruppen müssen oftmals auch solche Merkmale berücksichtigt werden, die Gruppenunterschiede hervorrufen können, ohne in einem direkten Zusammenhang mit der zu untersuchenden Exposition zu stehen. Diese Merkmale werden in der Epidemiologie als Störgrößen (Confounder) bezeichnet. Bei epidemiologischen Studien im Bereich der Krebsforschung muss in der Regel

Radon-Folgeprodukte und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – begründeter Vorschlag zur Verursachungswahrscheinlichkeit im Hinblick auf die Synkanzerogenese

Dr. I. Brüske-Hohlfeld, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Dr. M. Möhner, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Prof. Dr. H.-E. Wichmann, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit und Lehrstuhl für Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität

das Alter als Störgröße berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für Lungenkrebsstudien, denn beim Lungenkrebs werden sehr große Unterschiede in den altersspezifischen Erkrankungsraten beobachtet. So liegt z.B. für 65- bis 69-jährige Männer die Erkrankungsrate etwa 200-mal höher als im Altersbereich von 20 bis 40 Jahren.

Um den Effekt von Störgrößen zu eliminieren, wird bei entsprechenden Studien eine Schichtung nach der Ausprägung der Störvariablen vorgenommen. Von dem zu verwendenden Risikomaß wird dabei erwartet, dass es nach Möglichkeit als konstant über die Schichten angesehen werden kann. Es hat sich gezeigt, insbesondere im Hinblick auf die Störgröße Alter, dass das relative Risiko diesen Anforderungen in der Regel in befriedigender Weise genügt.

Nicht zuletzt fand das Konzept der relativen Risiken auch Eingang in die Kriterien zur Anerkennung von Berufserkrankungen. Die rechtliche Forderung, wonach eine Anerkennung als Berufskrankheit (BK) nur dann erfolgen soll, wenn die betreffende berufliche Exposition überwiegend an der Verursachung dieser Erkrankung beteiligt war, wird als praxisorientierte Regel so gehandhabt, dass eine BK-Anerkennung eine Verursachungswahrscheinlichkeit (VW) der Erkrankung durch die berufliche Exposition von mindestens 50 % voraussetzt.

Ausgehend vom Konzept der relativen Risiken, orientierte sich die Weiterentwicklung der statistischen Methoden in der Epidemiologie bisher fast ausschließlich an multiplikativen Ansätzen. Die Basis dieser Modellansätze ist das logistische Regressionsmodell. Man geht dabei davon aus, dass der Erkrankungsstatus als binomial verteilte Zufallsgröße modelliert werden kann. Logistische Regressionsmodelle haben die Form

$$p(z) = \frac{\exp\left(\beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i z_i\right)}{1 + \exp\left(\beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i z_i\right)} \quad (4)$$

wobei $z = (z_1, z_2, \dots, z_n)$ der Expositionsvektor sei. Mithilfe der logit-Transformation erhält man daraus

$$g(z) = \ln \left[\frac{p(z)}{1-p(z)} \right] = \beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_1 z_1 \quad (5)$$

Diese Transformation ist linear in ihren Parametern, kann sogar stetig in z sein und in Abhängigkeit von dem Wertevorrat von z nimmt sie Werte im Bereich von $-\infty$ bis $+\infty$ an. Auf diese transformierte Größe können die üblichen Methoden in der Regressionsanalyse angewendet werden.

Der Quotient

$$\frac{p(z)}{1-p(z)}$$

wird in der Epidemiologie als Verhältniszahl (odds) Parameter bezeichnet. Da die betrachteten Erkrankungshäufigkeiten zumeist klein sind (die altersspezifische Erkrankungshäufigkeit für Lungenkrebs erreicht z.B. bei Männern, bei denen es die häufigste Krebserkrankung insgesamt ist, ihr Maximum bei etwa 500 Erkrankungsfällen pro Jahr auf 100 000 Personen der entsprechenden Altersgruppe), gilt $1-p(z) \approx 1$ bzw.

$$\frac{p(z)}{1-p(z)} \approx p(z) \quad (6)$$

Das relative Risiko kann folglich durch den Quotienten der Verhältniszahlen, die so genannte odds ratio approximiert werden. Unter Nutzung der Formel (5) ergibt sich dann unter der Annahme, dass das Fehlen der Expositions Komponente i mit $z_i = 0$ gekennzeichnet wird:

$$RR(z) = \frac{p(z)}{p(0)} \approx \frac{1-p(z)}{1-p(0)} = \frac{\exp \left(\beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_1 z_1 \right)}{\exp \left(\beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_1 0_1 \right)} = \exp \left(\sum_{i=1}^n \beta_1 z_1 \right) = \prod_{i=1}^n \beta_1 z_1, \quad (7)$$

d.h. wir erhalten auf diesem Weg das klassische multiplikative Modell. Die Schätzungen der Modellparameter werden gewöhnlich über die Maximierung der Likelihood-Funktion gewon-

Radon-Folgeprodukte und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – begründeter Vorschlag zur Verursachungswahrscheinlichkeit im Hinblick auf die Synkanzerogenese

Dr. I. Brüske-Hohlfeld, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Dr. M. Möhner, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Prof. Dr. H.-E. Wichmann, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit und Lehrstuhl für Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität

nen (MLE – maximum likelihood estimates). Davon abgeleitet werden entsprechende Konfidenzintervalle konstruiert.

Als alternative Modellansätze werden sowohl das additive Modell als auch gemischte Modellansätze diskutiert. Im Hinblick auf die praktische Durchführung der BK-Anerkennungsverfahren haben diese alternativen Modellansätze gegenüber dem multiplikativen Modellansatz eine Reihe von Nachteilen, insbesondere erfordert die Schätzung der entsprechenden Modellparameter im Gegensatz zu einem multiplikativen Modellansatz eine breite Datenbasis nicht nur für die Exposition gegenüber den interessierenden beruflichen Noxen, sondern auch für die zu berücksichtigenden Störgrößen (z.B. zum Rauchen). In den meisten Kohortenstudien, die den Einfluss der RnFP-Exposition auf das Lungenkrebsrisiko untersucht haben, sind jedoch keine validen Angaben zum Rauchen vorhanden, weshalb diese Studien nicht zur Schätzung der entsprechenden Modellparameter in den Alternativ-Modellen herangezogen werden können.

Kriterien zur BK-Anerkennung bei beruflicher Exposition gegenüber RnFP

Zur Frage des strahleninduzierten Lungenkrebsrisikos (BK 92 bzw. BK 2402) ist 1992 im Auftrag des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften eine umfangreiche gutachterliche Stellungnahme erarbeitet worden [12], die auf den damals vorliegenden Ergebnissen epidemiologischer Studien an Uranbergarbeitern in der CSFR, in Kanada und in den USA beruht. Das so genannte „*Jacobi-Modell*“ beschreibt die Abhängigkeit des relativen Lungenkrebsrisikos (RR) vom RnFP-Expositionsprofil des Beschäftigten, vom Alter des Beschäftigten zur Zeit der Exposition und der Zeit seit Exposition. Die RnFP-Exposition wird in fast allen epidemiologischen Studien an RnFP-exponierten Uran-Bergarbeitern in der historischen Einheit „Working Level Month (WLM)“ angegeben, weshalb nachfolgend mit WLM der Vektor der kalenderjährlichen kumulativen Exposition bezeichnet wird. Das relative Risiko lässt sich dann wie folgt beschreiben:

$$RR(t,y,b,WLM) = 1 + \sum_{\tau} WLM_{\tau} \cdot \sum_{t_i} s_i(t_i) \cdot f_i(t_i) \cdot v_i(t-t_i), \quad (8)$$

wobei f_i der relative Expositionsanteil im Jahre i ist. Mit y_b wird das Geburtsjahr des Beschäftigten, mit t das aktuelle Kalenderjahr und mit $v(x)$ die Verteilungsfunktion der relativen Latenzzeit in der Form

$$v(x) = \begin{cases} 0 & \text{falls } x \leq 4a \\ 0,25 \cdot (x - 4) & \text{falls } 4a < x \leq 8a \\ 1 & \text{falls } 8a \leq x < 12a \\ \exp[-0,0693 \cdot (x - 12)] & \text{falls } x \geq 12a \end{cases}$$

bezeichnet. $s(t)$ ist ein altersabhängiger Risikofaktor der Form

$$s(t) = \begin{cases} 0,036 & \text{für } t < 25 \text{ Jahre} \\ 0,032 & \text{für } 25 \leq t < 30 \text{ Jahre} \\ 0,030 & \text{für } 30 \leq t < 35 \\ 0,0285 & \text{für } 35 \leq t < 40 \\ 0,027 & \text{für } 40 \leq t < 45 \\ 0,0255 & \text{für } 45 \leq t < 50 \\ 0,0255 & \text{für } 50 \leq t < 55 \\ 0,018 & \text{für } t \geq 55 \end{cases}$$

Ein Beispiel für die zeitliche Veränderung des Lungenkrebsrisikos nach einer RnFP-Exposition entsprechend dem *Jacobi*-Modell ist in Abbildung 1 gegeben.

Eine BK-Anerkennung wird empfohlen, wenn die Verursachungswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mindestens 50 % beträgt bzw. wenn das relative Risiko größer als 2 ist (vgl. [3]):

$$VW(t, y_b, WLM) = \frac{RR(t, y_b, WLM) - 1}{RR(t, y_b, WLM)} < 0,5 \quad (9)$$

Neben dem Alter des Beschäftigten zur Zeit der Exposition, der Zeit seit Exposition und der Höhe der kumulativen Exposition gegenüber Radon und seinen Folgeprodukten wirken sich jedoch auch andere Risikofaktoren auf das Lungenkrebsrisiko aus. Das *Jacobi*-Modell impli-

Radon-Folgeprodukte und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – begründeter Vorschlag zur Verursachungswahrscheinlichkeit im Hinblick auf die Synkanzerogenese

Dr. I. Brüske-Hohlfeld, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Dr. M. Möhner, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Prof. Dr. H.-E. Wichmann, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit und Lehrstuhl für Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität

ziert hinsichtlich des Zusammenwirkens verschiedener Kanzerogene ein multiplikatives Modell. Dieser Zusammenhang wird anhand folgender Gleichung deutlich, wobei WKANZ die kumulative Exposition gegenüber weiteren Kanzerogenen charakterisieren soll:

$$\begin{aligned} VW(t,yb,WLM,WKANZ) &= \frac{RR(t,yb,WLM,WKANZ) - RR(t,yb,WKANZ)}{RR(t,yb,WLM,WKANZ)} \\ &= \frac{RR(t,yb,WLM) \cdot RR(t,yb,WKANZ) - 1 \cdot (RR(t,yb,WKANZ))}{RR(t,yb,WLM) \cdot RR(t,yb,WKANZ)} = VW(t,yb,WLM) \end{aligned} \quad (10)$$

Die Umformung der Gleichung zeigt, dass die Verursachungswahrscheinlichkeit für den Lungenkrebs durch RnFP (WLM) im *Jacobi*-Modell davon unabhängig ist, ob weitere Kanzerogene (WKANZ) eingewirkt haben oder nicht. Nur so ist es auch möglich, auf eine Raucheranamnese im Rahmen des BK-Anerkennungsverfahrens zu verzichten.

Kriterien zur BK-Anerkennung bei beruflicher PAK-Exposition

Die epidemiologische Evidenz des erhöhten Tumorrisikos bei Kokerei- und Generatorgasarbeitern führte 1988 zur Aufnahme von „bösartigen Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Kokereirohgase“ als BK 41 10 in die Berufskrankheiten-Verordnung. Im Februar 1998 hat der Ärztliche Sachverständigenbeirat beim Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung, Sektion „Berufskrankheiten“, empfohlen, die bestehende BK 41 10 neu zu definieren: „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren [$(\mu\text{g}/\text{m}^3) \cdot \text{Jahre}$]“.

In die Berechnung der kumulativen PAK-Exposition fließt analog zur kumulativen Exposition gegenüber RnFP neben der Expositionsdauer auch die Höhe der Exposition ein. Als Schwellenwert für die BK-Anerkennung wurden auf der Basis verschiedener epidemiologischer Studien 100 BaP-Jahre festgesetzt. Voraussetzung für die Anerkennung von Lungenkrebs als Berufskrankheit bedingt durch die berufliche Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen ist der Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren [$(\mu\text{g}/\text{m}^3) \cdot \text{Jahre}$]. Bei Erreichen dieser kumulativen Dosis ist von einer Verdopplung des relativen Risikos bzw. von einer Verursachungswahr-

scheinlichkeit von 50 % auszugehen. Das Modell macht die Annahme, dass das relative Risiko und die Verursachungswahrscheinlichkeit linear in Abhängigkeit von der BaP-Exposition anwächst:

$$RR_{\text{PAK}}(\text{BaPJ}) = 1 + \frac{\text{BaPJ}}{100} \quad (11),$$

wobei mit BaPJ die kumulative Exposition gegenüber PAK (in BaPJahren) bezeichnet ist. Beim Erreichen einer kumulativen PAK-Exposition von 100 BaPJ erreicht das relative Risiko den Wert von 2, welcher einer Verursachungswahrscheinlichkeit von 50 % entspricht. Analog zu (9) ergibt sich für die Verursachungswahrscheinlichkeit:

$$VW_{\text{PAK}}(\text{BAPJ}) = \frac{RR_{\text{PAK}}(\text{BAPJ}) - 1}{RR_{\text{PAK}}(\text{BAPJ})} = \frac{\frac{\text{BAPJ}}{100}}{1 + \frac{\text{BAPJ}}{100}} = \frac{\text{BAPJ}}{100 + \text{BAPJ}} \quad (12)$$

Empfehlung zur BK-Anerkennung bei gemeinsamer beruflicher Exposition gegenüber RnFP und PAK

Basierend auf den bisher erläuterten Kriterien zur separaten Beurteilung der beruflichen Expositionen gegenüber RnFP und PAK wird nachfolgend ein Konzept vorgestellt, in dem die kombinierte Exposition gegenüber den genannten kanzerogenen Noxen Berücksichtigung findet. Es wird hierbei ebenfalls davon ausgegangen, dass die beiden hauptsächlich zu berücksichtigenden Faktoren RnFP und PAK multiplikativ wirken. Daraus abgeleitet stellt sich das relative Risiko für eine gemeinsame Exposition gegenüber den beiden beruflich bedingten Expositionen wie folgt dar:

$$RR(t,y,b,WLM,\text{BaPJ}) = RR(t,y,b,WLM) \cdot RR_{\text{PAK}}(\text{BaPJ}) \quad (13)$$

Die Berechnung des RnFP-spezifischen relativen Risikos erfolgt dabei nach den im *Jacobi-Gutachten* angegebenen Formeln. Die Berechnung des PAK-spezifischen relativen Risikos wird auf der Basis einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der PAK-Exposition und dem relativen Lungenkrebsrisiko durchgeführt.

Radon-Folgeprodukte und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – begründeter Vorschlag zur Verursachungswahrscheinlichkeit im Hinblick auf die Synkanzerogenese

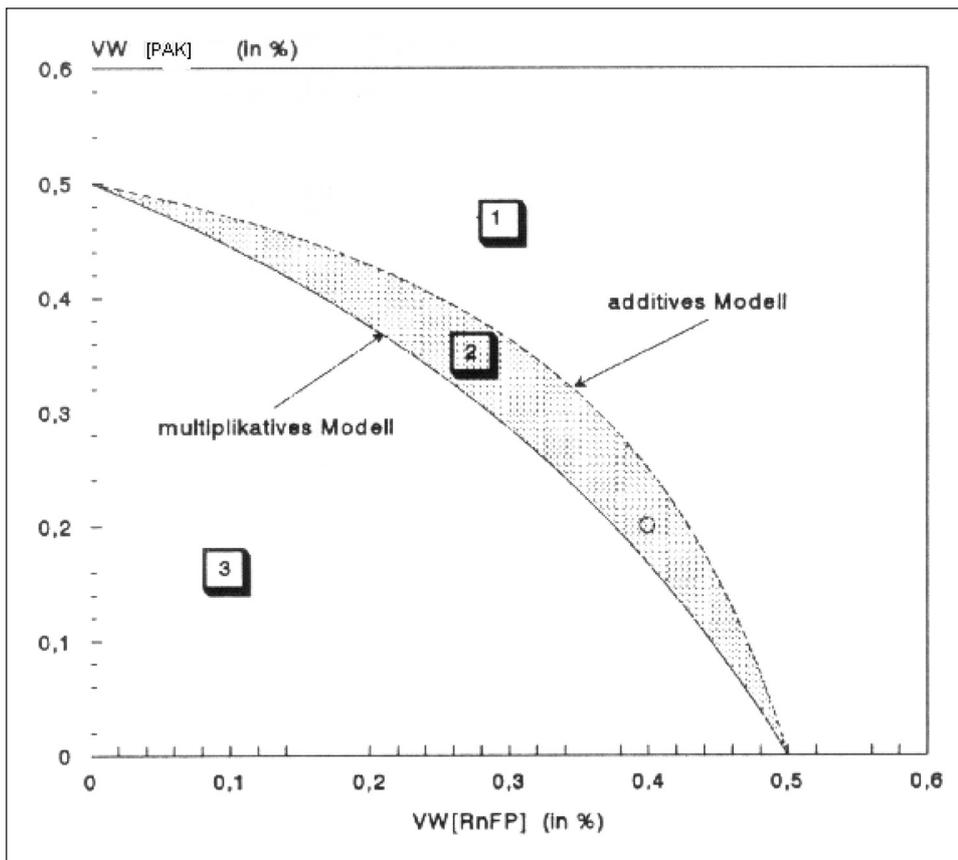
Dr. I. Brüske-Hohlfeld, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Dr. M. Möhner, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Prof. Dr. H.-E. Wichmann, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit und Lehrstuhl für Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität

Abbildung 2:

Gemeinsame Verursachungswahrscheinlichkeit ($VW_{RnFP\&PAK}$) in Abhängigkeit von den einzelnen Verursachungswahrscheinlichkeiten VW_{RnFP} und VW_{PAK} (die Linien bedeuten jeweils gleiche Werte für die gemeinsame Verursachungswahrscheinlichkeit)



Die alternative Annahme eines additiven Modells ergibt für das relative Risiko einer gemeinsamen Exposition gegenüber den beiden beruflich bedingten Expositionen

$$RR(t,yb,WLM, BaP) = 1 + [RR(t,yb,WLM) - 1] + [RR_{PAK}(BaP) - 1] \quad (14)$$

Die Frage, ob ein multiplikatives oder ein additives Modell gewählt werden sollte, entschärft sich für die Begutachtung hinsichtlich der Anerkennung einer Berufskrankheit, da hierbei vergleichsweise geringe Einzelrisiken betrachtet werden, auf die für sich genommen ein relatives Risiko unter 2 bzw. eine Verursachungswahrscheinlichkeit von unter 50 % entfällt. In diesem Bereich ist der Unterschied des hier ausgewählten multiplikativen Modells zu einem additiven Modell nahezu vernachlässigbar.

Um einen ungefähren Eindruck von der Risikodifferenz zwischen beiden Modellen zu vermitteln, wird nachfolgend angenommen, dass die die relativen Risiken beschreibenden funktionalen Zusammenhänge unter einem multiplikativen und einem additiven Modell identisch seien. Unter dieser Annahme ergibt sich aus dem multiplikativen Modell stets ein höheres Risiko. Fixiert man das Risiko unter dem multiplikativen Modell auf dem Schwellenwert 2, so wird der Unterschied zwischen beiden Modellansätzen dann am größten, wenn beide Einzelrisiken den Wert $\sqrt{2} \approx 1,414$ haben. In diesem Falle ergibt sich aus dem additiven Ansatz $VW = 45,3 \%$, d.h. die Differenz liegt selbst im Extremfall unter 5 %.

Literatur

[1] *Armstrong, B.; Tremblay, C.; Baris, D.; Theriault, G.*: Lung cancer mortality and polynuclear aromatic hydrocarbons: a case-cohort study of aluminum production workers in Arvida, Quebec, Canada. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 139: 250-262

[2] *Brüske-Hohlfeld, I.; Mohner, M.; Pohlabein, H., et al.*: Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151: 384-395

Radon-Folgeprodukte und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – begründeter Vorschlag zur Verursachungswahrscheinlichkeit im Hinblick auf die Synkanzerogenese

Dr. I. Brüske-Hohlfeld, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Dr. M. Möhner, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Prof. Dr. H.-E. Wichmann, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit und Lehrstuhl für Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität

[3] *Costantino, J.P.; Redmond, C.K.; Bearden, A.*: Occupational related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow-up. *J. Occup. Environ. Med.* 1995; 37: 597-604

[4] *Evanoff, B.A.; Gustavsson, P.; Hogstedt, C.*: Mortality and incidence of cancer in a cohort of Swedish chimney sweeps: an extended follow up study. *Br. J. Ind. Med.* 1993; 50: 450-459

[5] *Gibbs, G.W.*: Mortality of aluminum reduction plant workers, 1950 through 1977. *J. Occup. Med.* 1985; 27: 761-770

[6] *Hammond, E.C.; Selikoff, I.J.; Lawther, P.L.; Seidman, H.*: Inhalation of benzpyrene and cancer in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1976; 271: 116-124.:116-124

[7] *Hansen, E.S.*: Cancer incidence in an occupational cohort exposed to bitumen fumes [see comments]. *Scand. J. Work. Environ. Health* 1989; 15:101-105

[8] *Hornung, R.W.; Meinhardt, T.J.*: Quantitative risk assessment of lung cancer in U.S. uranium miners. *Health Phys.* 1987; 52: 417-430

[9] *Howe, G.R.; Nair, R.C.; Newcombe, H.B.; Miller, A.B.; Frost, S.E.; Abbatt, J.D.*: Lung cancer mortality (1950-1980) in relation to radon daughter exposure in a cohort of workers at the Eldorado Beaverlodge uranium mine. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986; 77: 357-362

[10] International Agency for Research on Cancer – IARC: Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 34 Polynuclear Aromatic Compounds Part 3, Industrial Exposures in Aluminium Production, Coal Gasification, Coke Production, and Iron and Steel Founding. WHO. 1. 1984. Lyon, IARC

[11] International Agency for Research on Cancer – IARC: Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 35 Polynuclear Aromatic Compounds Part 4, Bitumens, Coal-tars and Derived Products, Shale-oils and Soots. WHO. 1. 1985. Lyon, IARC

- [12] *Jacobi, W.; Henrichs, K.; Barclay, D.*: Verursachungswahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch die berufliche Strahlenexposition von Uran-Bergarbeitern der Wismut AG. 1992. Institut für Strahlenschutz der Berufsgenossenschaft Feinmechanik und Elektrotechnik und der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- [13] *Jockel, K.H.; Ahrens, W.; Wichmann, H.E., et al.*: Occupational and environmental hazards associated with lung cancer. *Int. J. Epidemiol.* 1992; 21: 202-213
- [14] *Jöckel, K.-H.; Brüske-Hohlfeld, I.; Wichmann, H.-E.*: Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition. 1998. Landsberg/Lech, ecomed Verlag. Fortschritte in der Epidemiologie. Wichmann, H.E.; Jöckel, K.H.; Robra, B.P
- [15] *Kunz, E.; Sevc, J.; Placek, V.; Haracek, J.*: Lung cancer mortality in uranium miners. *Health Phys.* 1979; 35: 579-580
- [16] *L'Abbe, K.A.; Howe, G.R.; Burch, J.D., et al.*: Radon exposure, cigarette smoking, and other mining experience in the beaverlodge uranium miners cohort. *Health Phys.* 1991; 60: 489-495
- [17] *Lubin, J.H.; Boice, J. D.; Edling, C.; Hornung, R.W.; Howe, G.; Kunz, E.; Kusiak, R.A.; Morrison, H.I.; Radford, E.P.; Samet, J.M.; Tirmarche, M.; Woodward, A.; Xiang, Y.S.; Pierce, D.A.*: Radon and Lung Cancer Risk: A joint analysis of 11 underground miners studies. NIH Publ. No.94-3644, 1-136. 1994. Washington, U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health
- [18] *Lubin, J.H.; Qiao, Y.L.; Taylor, P.R., et al.*: Quantitative evaluation of the radon and lung cancer association in a case control study of Chinese tin miners. *Cancer Res.* 1990; 50: 174-180
- [19] *Möhner, M.; Brüske-Hohlfeld, I.; Wichmann, H.E.*: Lungenkrebsrisiko bei Uran-Bergarbeitern der Wismut-AG durch Strahlen in Verbindung mit anderen relevanten Stoffen sowie Asbest. *Zentralbl. Arbeitsmed.* 1998; 48: 398-407
- [20] *Morgan, M.V.; Samet, J.M.*: Radon daughter exposures of New Mexico U-miners, 1967-1982. *Health Phys.* 1986; 50: 656-662

Radon-Folgeprodukte und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe – begründeter Vorschlag zur Verursachungswahrscheinlichkeit im Hinblick auf die Synkanzerogenese

Dr. I. Brüske-Hohlfeld, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Dr. M. Möhner, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Prof. Dr. H.-E. Wichmann, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit und Lehrstuhl für Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität

[21] *Rockette, H.E.; Arena, V.C.*: Mortality studies of aluminum reduction plant workers: potroom and carbon department. *J. Occup. Med.* 1983; 25: 549-557

[22] *Samet, J.M.; Pathak, D.R.; Moran, M.V.; Key, C.R.; Valdivia, A.A.*: Lung cancer mortality and exposure to radon progeny in a cohort of New Mexico underground uranium miners. *Health Phys.* 1991; 61: 745-752

[23] *Sevc, J.; Kunz, E.; Placek, V.*: Lung cancer in uranium miners and long-term exposure to radon daughter products. *Health Phys.* 1976; 30: 433-437

[24] *Sevc, J.; Kunz, E.; Tomasek, L.; Placek, V.; Horacek, J.*: Cancer in man after exposure to Rn daughters. *Health Phys.* 1988; 54: 27-46

[25] *Spinelli, J.J.; Band, P.R.; Svirchev, L.M.; Gallagher, R.P.*: Mortality and cancer incidence in aluminum reduction plant workers. *J. Occup. Med.* 1991; 33: 1150-1155

[26] *Tola, S.; Koskela, R.S.; Hernberg, S.; Jarvinen, E.*: Lung cancer mortality among iron foundry workers. *J. Occup. Med.* 1979; 21: 753-759

[27] *Tomasek, L.; Swerdlow, A.J.; Darby, S.C.; Placek, V.; Kunz, E.*: Mortality in uranium miners in west Bohemia: a long-term cohort study. *Occup. Environ. Med.* 1994; 51: 308-315

[28] *Wichmann, H.E.; Möhner, M.; Brüske-Hohlfeld, I.*: Lungenkrebsrisiko durch die berufliche Strahlenexposition in Kombination mit Asbest- und anderen zusätzlichen relevanten Expositionen von Uran-Bergarbeitern der Wismut-AG. Gutachterliche Stellungnahme im Auftrag der BergbauBerufsgenossenschaft. 1996. Neuherberg, GSF

[29] *Xuan, X.Z.; Lubin, J.H.; Li, J.Y., et al.*: A cohort study in southern China of tin miners exposed to radon and radon decay products. *Health Phys.* 1993; 64: 120-131

Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen in der Synkanzerogenese – tierexperimentelle und epidemiologische Evidenz

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Raithel

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Die Frage der Synkanzerogenese von 6-wertigen Chrom- und oxidischen Nickelverbindungen fokussiert sich aus arbeitsmedizinischer und epidemiologischer Sicht im Wesentlichen auf das Schweißen mit Chrom-Nickelhaltigen Zusatzwerkstoffen sowie das thermische Beschichten und Trennen von Edelstählen. Schweißverfahren sowie die hiermit verwandten thermischen Schneid- und Spritztechnologien zählen zu den häufigsten industriell und handwerklich eingesetzten Arbeitstechniken.

Allein in der Bundesrepublik Deutschland wird die Zahl der hauptberuflich tätigen Schweißer auf ca. 300 000 geschätzt, weltweit auf etwa 6 Mio. Circa 10 bis 15 % der in der BRD tätigen Schweißer haben zumindest gelegentlich Umgang mit Chrom-Nickelhaltigen Zusatzwerkstoffen und sind den sog. Edelstahlschweißern zuzuordnen. Daneben sind Schlosser, Installateure etc. zu berücksichtigen, die als Gelegenheitschweißer sporadisch ebenfalls mit derartigen Arbeitstechnologien befasst sind. Somit ist davon auszugehen, dass ein wesentlicher Teil der berufstätigen männlichen Bevölkerung in den Industriestaaten schweißtechnische Arbeiten praktiziert.

Gesundheitliche Gefährdungen in diesen Bereichen spielen eine bedeutende Rolle im Rahmen der technischen sowie speziellen arbeitsmedizinischen Prävention (Grundsatz

G 39) und sind Gegenstand gutachterlicher Erörterungen in BK-Feststellungsverfahren. Die Frage Schweißrauch-induzierter Erkrankungen, insbesondere im Bereich der Atemwege wird seit vielen Jahren sowohl epidemiologisch als auch arbeitsmedizinisch untersucht (Zober, 1982; Stern, 1987; IARC, 1990; Langard und Raithel et al., 1996; Moulin, 1997). Dabei sind die oft komplexen Expositionsbedingungen in besonderer Weise zu berücksichtigen.

Den „Schweißer“ mit gleichbleibenden Tätigkeitsmerkmalen und konsekutiv konstanten Expositionsbedingungen gegenüber bestimmten Schweißrauch-Aerosolen gibt es nicht. Vielmehr ist davon auszugehen, dass die einzelnen Schweißverfahren sowie die hiermit verwandten Technologien des thermischen Trennens und Beschichtens verschiedene Fremdstoffe, Gase und Rauche in unterschiedlichen Konzentrationen freisetzen. Eine Übersicht über die in Abhängigkeit von den angewandten Schweißtechnologien emittierten Gefahrstoffe gibt Tabelle 1 (siehe Seite 328 f.).

Hinsichtlich der Emission partikulärer Gefahrstoffe kommt dem Lichtbogenhandschweißen (LBH), dem Metallaktivgasschweißen (MAG), dem Inertgasschweißen (MIG) sowie den thermischen Spritz- und Trennverfahren eine bedeutsame Rolle zu. Rauche mit spezifischer biologischer Wirkung treten fast ausschließ-

Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen in der Synkanzerogenese – tierexperimentelle und epidemiologische Evidenz

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Raitchel

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Tabelle 1:
Arbeitsmedizinisch relevante Gefahrstoffe in Abhängigkeit von den verschiedenen Schweiß-, Beschichtungs-
und Trennverfahren (nach *Raitchel und Zschiesche*, 1991, sowie Arbeitsgemeinschaft der Metall-BGen
„Schadstoffe in der Schweißtechnik“, 1998)

Verfahren	Gase			Partikel/Legierungsbestandteile ¹⁾						Bemerkung
	NO _x	NO ₃	CO	Rauche allgemein	Chrom gesamt	Cr IV	Ni	andere	F ⁻	
Flammwärmen	+++									
Gasschweißen	+++						+ ^{a)}	+ ^{a)}		^{a)} bei Einsatz von Ni oder Cu-Drähten
Lichtbogenhandschweißen mit umhüllten Stabelektroden										
Cellulose-umhüllt				+++						
Rutil, sauer umhüllt				++	+++	++ ^{b)}	++ ^{c)}	++		^{b)} 30 - 90 % des Gesamt-Chroms im Rauch
basisch umhüllt				+++	+++	+++ ^{b)}	++ ^{c)}	++	+	^{c)} Grenzwertüber- schreitungen bes. bei Rein-Ni und Ni-Basis Elektroden
Schutzgasschweißen mit Massivdraht oder Stäben										
Aktivgas, CO ₂ , (MAG/C)			++	+++						
Aktivgas, Mischgas (MAG/M)		++	+	+++	+++	+ ^{d)}	++ ^{e)}	++		^{d)} 0 - 4 % des Gesamt-Chrom im Rauch
Intergas (MIG)		+++		++	++		++	++		^{e)} Grenzwertüber- schreitungen bes. bei Rein-Ni und Ni-Basis-Drähten
Wolframinertgas- schweißen (WIG), (Mikro)- plasmenschweißen		++								
Schutzgasschwei- ßen mit Fülldraht (Schlackebildner)		f)		+++	+++	++ ^{g)}	++	++		^{f)} zu Gasen keine gesicherten Daten ^{g)} Daten in begrenz- tem Umfang bekannt

Verfahren	Gase			Partikel/Legierungsbestandteile ¹⁾						Bemerkung
	NO _x	NO ₃	CO	Rauche allgemein	Chrom gesamt	Cr IV	Ni	andere	F ⁻	
Thermisches Beschichten										
Flamspritzen	+++			+++	+++		+++	+++		
Lichtbogenspritzen				+++	+++		+++	+++		
Plasmaspritzen	++			+++	+++		+++	+++		
Thermisches Trennen										
Brennschneiden, Flämmen, Fugen	+++			+++	+++ ^{h)}		+++ ^{h)}	+++ ^{h)}		^{h)} nur bei der seltenen Bearbeitung hochlegierter Werkstoffe
Plasmaschneiden	+ ¹⁾	++		+++	+++		+++	+++		¹⁾ bei N ₂ oder Druckluft als Plasmagas

- + = Auftreten häufig oder regelmäßig am Arbeitsplatz. Grenzwertüberschreitungen sind jedoch in der Regel nicht zu erwarten
++ = Auftreten regelmäßig. Vereinzelt Grenzwertüberschreitungen möglich.
+++ = Auftreten regelmäßig. Gehäufte Grenzwertüberschreitungen, insbesondere unter arbeitshygienisch ungünstigen Bedingungen, möglich.
¹⁾ = abhängig von der Zusammensetzung der Werkstoffe

lich bei der Verwendung Chrom-Nickel-legierter bzw. hochlegierter Zusatzwerkstoffe auf. So entstehen 6-wertige Chrom-Verbindungen, insbesondere beim Lichtbogenhandschweißen mit umhüllten Stabelektroden. Neuere Untersuchungen beim Schweißen mit chromhaltigen Fülldrähten weisen ebenfalls auf eine Chrom-VI-Exposition hin.

Hohe Emissionen von Nickel- und seinen oxidischen Verbindungen werden vor allem beim thermischen Beschichten (Flamm-, Lichtbogen- und Plasma-Spritzen) sowie beim thermischen Trennen von Chrom-Nickel-legierten Edeltählen nachgewiesen. Sie spielen aber auch im Rahmen des Verbindungsschweißens mit Metallaktivgas (MAG)-Verfahren bei

Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen in der Synkanzerogenese – tierexperimentelle und epidemiologische Evidenz

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Raitchel

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Einsatz hochlegierter nickelhaltiger Draht-
elektroden eine wichtige Rolle.

Prinzipiell gilt, dass sich die Exposition
gegenüber 6-wertigen Chrom- und oxi-
dischen Nickelverbindungen im Wesent-
lichen aus den Schweißzusatzwerkstoffen
(Elektroden) rekrutiert. So können beim Licht-
bogenhandschweißen mit chromhaltigen
Zusatzwerkstoffen im Schweißrauch bis zu
16 % Chrom mit einem Chromanteil von
ca. 90 % enthalten sein. Im Wesentlichen
handelt es sich um Alkali-Chromate und
Bichromate sowie um Chromtrioxid (CrO_3).
Dagegen sind in den Schweißrauchen nur
1 bis 3 % Nickeloxid enthalten; selbst beim
Lichtbogenhandschweißen mit Rein-Nickel-
Elektroden beträgt der Anteil nur maximal
5 % Nickeloxid.

Beim Metallaktivgas-Schweißen mit Misch-
gas (MAG-M) können in den Schweiß-
rauchen ebenfalls bis zu 17 % Chrom ent-
halten sein. Es handelt sich hierbei jedoch
fast ausschließlich um Chrom-III-Verbindun-
gen.

Beim Metall-Inertgas-Schweißen (MIG) von
Nickel und Nickelbasis-Legierungen mit über
30 % Nickelanteil wurden in den Schweiß-
rauchen 30 bis 87 % oxidische Nickel-
verbindungen nachgewiesen.

Das Wolfram-Inertgas-Schweißen (WIG)
stellt das vergleichsweise rauchärmste

Verfahren dar. Relevante Konzentrationen
von Chrom-VI bzw. oxidischen Nickel-
verbindungen liegen nicht vor.

Beim thermischen Trennen und Beschichten
entstehen die Chrom-Nickel-haltigen Bestand-
teile in den Rauch-Aerosolen vor allem aus
den Grundwerkstoffen. Als Leitkomponente
steht hier die inhalative Exposition gegenüber
oxidischen Nickelverbindungen im Vorder-
grund.

Geometrisch stellen Schweißrauchpartikel
Agglomerate und kettenförmige Aggregate
unterschiedlicher Größe dar, deren Durch-
messer unter $1 \mu\text{m}$, ganz überwiegend sogar
unter $0,1 \mu\text{m}$ liegen. Nach den bisherigen
Kenntnissen stehen strukturanalytisch meist
amorphe Anteile, in die kristalline Strukturen
wie z.B. Spinelle und Mischoxide ein-
gelagert sind im Vordergrund (*Farrants et al.*,
1988 und 1989; *Rödelsperger et al.*,
2000; *Lausch*, 2000).

Partikuläre Schweißrauchbestandteile sind
somit thermisch entstandene ultrafeine Aero-
solteilchen, die in besonderer Weise lungen-
gängig sind.

Das Ausmaß der inhalativen Exposition
gegenüber 6-wertigen Chrom- und oxi-
dischen Nickelverbindungen hängt neben
den Zusatzwerkstoffen (LBH-, MAG-, MIG-
Schweißen) bzw. den Grundwerkstoffen

(thermisches Trennen und Beschichten) entscheidend von den individuellen arbeitstechnischen Bedingungen (Absaugung, persönlicher Atemschutz) ab. Bei unzureichender Lüftung ist bei bestimmten Schweißverfahren (siehe oben) sowohl für 6-wertige als auch oxidische Nickelverbindungen häufig, teilweise obligat, von einer deutlichen Überschreitung vorgegebener Grenzwerte auszugehen (Tabelle 2, siehe Seite 332). Dabei ist für die Beurteilung bei oxidischen Nickelverbindungen eine technische Richtkonzentration von $0,5 \text{ mg/m}^3$ und für 6-wertige Chromverbindungen ein TRK-Wert von $0,05 \text{ mg/m}^3$ (Ausnahme Lichtbogenhandschweißen mit umhüllten Stabelektroden: $0,1 \text{ mg/m}^3$) zugrunde zu legen.

Umfangreiche Messdatenbanken des Berufsgenossenschaftlichen Instituts für Arbeitssicherheit (BGIA) in Sankt Augustin sowie der Arbeitsgemeinschaften der Metall-BGen zeigen, dass beim Lichtbogenhandschweißen mit Chrom-Nickel-haltigen Zusatzwerkstoffen vor 1984 meist von einer erheblichen Chrom-Exposition oberhalb des TRK-Wertes auszugehen war. Speziell in den 50er-, 60er- und 70er-Jahren wurde fast ausschließlich ohne wirksame Gefahrstofffassung geschweißt. Erst Ende der 80er- und in den 90er-Jahren gelangten vermehrt effektive technische Erfassungseinrichtungen, die meist erhebliche finanzielle Investitionen erforderlich machten, in den Groß- und Mittelbetrie-

ben zum Einsatz. Kontrollmessungen von 1990 bis 1995 belegen jedoch, dass auch in diesen Jahren vor allem beim Lichtbogenhandschweißen noch mit Grenzwertüberschreitungen gerechnet werden musste (Abbildung 1, siehe Seite 333).

Beim Plasmaschneiden und Flammsspritzen ergaben Luftmessungen von 1990 bis 2000 trotz bereits vorhandener technischer Erfassungseinrichtungen deutliche Überschreitungen des TRK-Wertes für Nickel. So war der Grenzwert sowohl beim Flammsspritzen als auch Plasmaschneiden in annähernd 25 % der Fälle überschritten (Abbildung 2, siehe Seite 334).

Zusammenfassend ist im Hinblick auf die Expositionssituation festzuhalten, dass es bei bestimmten Schweißverfahren (z.B. LBH-Schweißen) mit Chrom-Nickel-haltigen Zusatzwerkstoffen sowie dem thermischen Trennen und Beschichten unter unzureichenden arbeitshygienischen Bedingungen zu einer erheblichen Exposition gegenüber 6-wertigen Chrom- und oxidischen Nickelverbindungen kommt, wobei TRK-Werte deutlich überschritten sein können. Dabei muss die arbeitshygienische Situation in den 50er-, 60er- und 70er-Jahren und wahrscheinlich auch in den 80er-Jahren grundsätzlich als ungünstiger eingeschätzt werden als dies in den letzten 15 Jahren der Fall ist (Sonnenschein, 2004).

Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen in der Synkanzerogenese – tierexperimentelle und epidemiologische Evidenz

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Raithe

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Tabelle 2:
Exposition gegenüber Cr-VI- und oxidischen Ni-Verbindungen an Schweißarbeitsplätzen
bei unzureichender Lüftungstechnik (AG Metall-BGen, 2004)

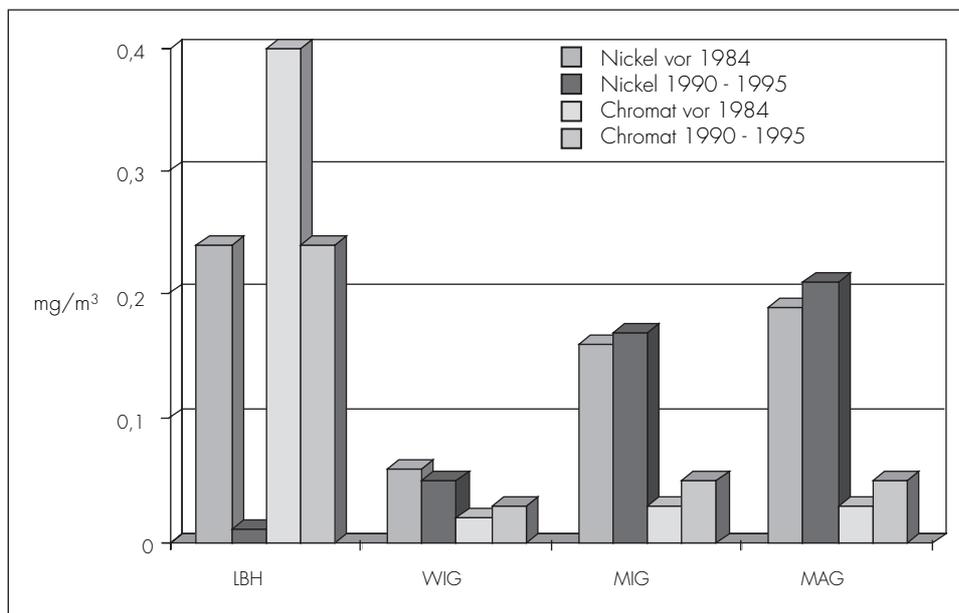
Exposition gegen- über Verfahren	Cr-VI-Verbindungen bei		Nickeloxide bei			
	Chrom-Nickel- Werkstoffen		Chrom-Nickel- Werkstoffen		Nickel und Nickelbasis- werkstoffen	
	Über- schreitung des TRK- Wertes ¹⁾	Unter- schreitung des TRK- Wertes ¹⁾	Über- schreitung des TRK- Wertes ²⁾	Unter- schreitung des TRK- Wertes ²⁾	Über- schreitung des TRK- Wertes ²⁾	Unter- schreitung des TRK- Wertes ²⁾
Lichtbogenhand- (LBH)-Schweißen mit umhüllten Stabelektroden	immer			fast immer	selten	
MAG-Schweißen mit Massivdraht		häufig		häufig	fast immer	
MAG-Schweißen mit Fülldraht	häufig			fast immer		
MIG-Schweißen					fast immer	
WIG-Schweißen		immer		immer		fast immer
Plasmaschmelz- schneiden	häufig		immer		immer	
Laserstrahl- schneiden	häufig		immer		immer	
Thermisches Spritzen	häufig		immer		immer	

¹⁾ TRK-Wert für Cr-VI-Verbindungen = 0,1 mg/m³ beim Lichtbogenhandschweißen

¹⁾ TRK-Wert für Cr-VI-Verbindungen = 0,05 mg/m³ bei allen anderen Verfahren

²⁾ TRK-Wert für Nickeloxide = 0,5 mg/m³

Abbildung 1:
 Nickel- und Chromatkonzentrationen, 90%-Werte, Messungen an der Person
 TRK-Werte: Cr VI: 0,1 mg/m³ (LBH), für alle anderen Schweißverfahren gilt ein TRK-Wert von 0,05 mg/m³
 Ni: 0,5 mg/m³



Für die Diskussion synkanzergener Wirkungen durch 6-wertige Chrom- und oxidische Nickelverbindungen können bestimmte Schweiß Tätigkeiten sowie das thermische Trennen und Beschichten von Chrom-Nickellegierten Edelmetallen als exemplarisch angesehen werden. Auf diesen Sachverhalt hat *Woitowitz* bereits im Jahre 1988 anlässlich

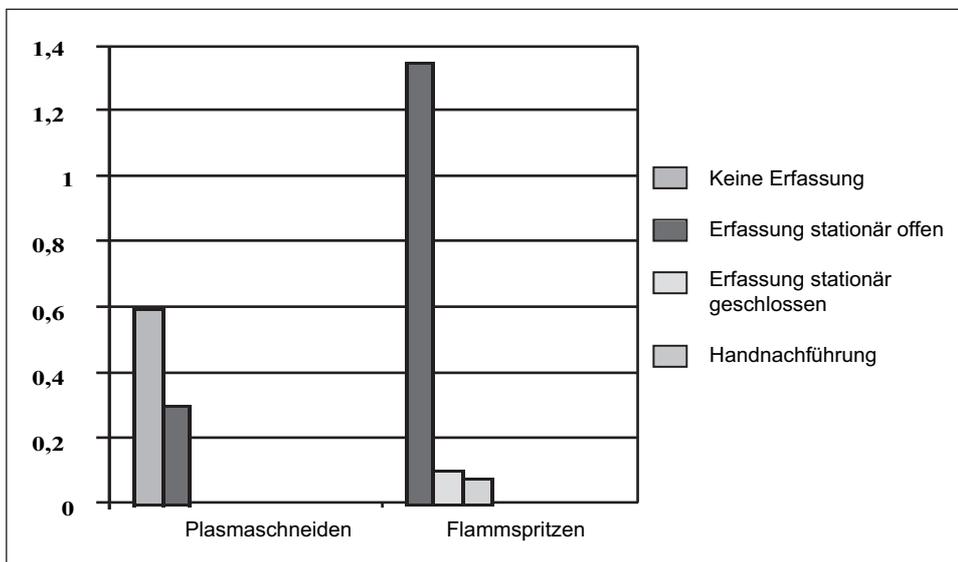
eines Kolloquiums der Süddeutschen Eisen- und Stahl-Berufsgenossenschaft in Mainz unter dem Leitthema „Krebserkrankungen und berufliche Tätigkeit“ ausdrücklich hingewiesen. Neben der Exposition gegenüber 6-wertigen Chrom- und oxidischen Nickelverbindungen sind bei ganzheitlicher Betrachtung der Arbeitsbiografie des Schweißers häufig

Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen in der Synkanzerogenese – tierexperimentelle und epidemiologische Evidenz

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Raithel

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Abbildung 2:
Ni-Messwerte 1990 bis 2000 (Vereinigung der Metall-BGen)
TRK-Wert: 0,5 mg/m³



auch Asbestfaser-Stäube sowie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, z.B. aus Teer- und Bitumen-haltigen Rohrisolierungen und bei Reparatur-Schweißern auch Zink-chromat-haltige Aerosole aus Korrosions-Primern, als weitere Kanzerogene zu beachten. Schließlich kann es beim WIG-Schweißen durch das Anschleifen von thoriumhaltigen Wolfram-Elektroden zu einer inhalativen Exposition gegenüber radioaktiven Stäuben (α -Strahler) kommen. Dieser

Aspekt ist bisher weder von messtechnischer Seite noch aus arbeitsmedizinischer und strahlenbiologischer Sicht näher untersucht und hinreichend gewürdigt worden.

Wie ist nun die Genotoxizität bzw. Kanzerogenität der Einzelkomponenten Cr-VI- und oxidische Ni-Verbindungen einzuschätzen?

Zur Genotoxizität und Kanzerogenität von 6-wertigen Chrom-Verbindungen liegen auf-

grund von In-vitro-, In-vivo- und tierexperimentellen Untersuchungen folgende Erkenntnisse vor:

1. Chrom-VI-Verbindungen sind mutagen und induzieren Chromosomenschäden.
2. Chrom-III-Verbindungen zeigen diesbezüglich keine positiven Ergebnisse.
3. Tierexperimentell konnten Lungenkrebs-erkrankungen vor allem durch lösliche Chrom-VI-Verbindungen (Na_2CrO_4 , K_2CrO_4 , Dichromate, CrO_3 , ZnCrO_4 , CaCrO_4) induziert werden.
4. Bisher kein tierexperimenteller Kanzerogenitätsnachweis durch schwer- bzw. unlösliche Chrom-VI-Verbindungen wie Barium- und Blei-Chromat.
5. Krebserzeugende Wirkungen von Chrom-III-Verbindungen, Chrom-Metall- bzw. chromhaltigen Legierungen konnten im Tierversuch nicht nachgewiesen werden.

Umfangreiche epidemiologische Studien zur Kanzerogenität von Cr-VI-Verbindungen ergaben konsistent das vermehrte Vorkommen von Lungenkrebs-erkrankungen aus den Bereichen der Chromatproduktion, bei der Herstellung von Chromatpigmenten sowie bei der elektrolytischen Hartverchromung.

Dagegen konnte das vermehrte Auftreten chromatininduzierter Tumorerkrankungen an anderen Organen wie z.B. Nase und Kehlkopf nicht belegt werden (*Langard, 1990*).

In einer neueren Meta-Analyse des Scientific Committee of Occupational Exposure Limits (SCOEL) der Europäischen Gemeinschaft wurde aus zehn epidemiologischen Studien das durchschnittliche Lungenkrebsrisiko mit einer Standard-Mortalitätsrate (SMR) von 266 beschrieben (*Levy, 2002*).

Ein erhöhtes Tumorrisiko nach Exposition gegenüber 3-wertigen Chromverbindungen und metallischem Chrom zeigte sich dagegen epidemiologisch nicht.

Was die Kanzerogenität von Nickel und seinen Verbindungen anbelangt ist festzuhalten, dass diese nur schwach mutagen bzw. genotoxisch sind. Im Gegensatz zu 6-wertigen Chrom-Verbindungen weisen neuere toxikologische Untersuchungen darauf hin, dass bei Nickelverbindungen vor allem indirekte Mechanismen der Kanzerogenese wie die Inaktivierung zellulärer Schutzmechanismen, die Beeinträchtigung der Schadenserkenkung und die Hemmung von Reparaturmechanismen an der DNA eine wesentliche Rolle spielen (*Hartwig, 1995; Iwizki et al., 1998; Beyersmann und Hartwig, 1999*).

Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen in der Synkanzerogenese – tierexperimentelle und epidemiologische Evidenz

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Raitchel

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Epidemiologisch ist das vermehrte Vorkommen von Bronchialkarzinomen und Tumoren der Nase vor allem im Bereich der Nickelraffination gesichert. Dies wurde durch die umfassende Metaanalyse von *Doll et al.* (1990) bestätigt. Als ursächlich maßgeblich müssen oxidische und sulfidische aber auch leicht lösliche Nickelverbindungen wie Nickelsulfat angesehen werden. Dabei ließ sich zeigen, dass ein statistisch signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko bereits ab einer mittleren Konzentration von 1 mg/m^3 für lösliche Nickel-Verbindungen (z.B. NiSO_4), für Nickeloxide und -Sulfide dagegen erst ab einer Konzentration von 10 mg/m^3 zu beobachten war (*Doll et al.*, 1990).

Das vermehrte Vorkommen von Krebserkrankungen im Bereich der Atemwege durch die alleinige Exposition gegenüber metallischen Nickelstäuben- bzw. Stäuben von Nickellegierungen konnte dagegen bisher epidemiologisch nicht bestätigt werden. Tierexperimentelle Inhalationsstudien zu dieser Thematik werden derzeit durchgeführt. Mit validen Ergebnissen ist jedoch erst in den nächsten drei bis vier Jahren zu rechnen.

Auf dem Boden des aktuellen epidemiologischen, arbeitsmedizinischen und toxikologischen Erkenntnisstandes sind Einstufungen zur Kanzerogenität von Chrom und Nickel sowie seinen Verbindungen durch die IARC (International Agency for Research on

Cancer) in Lyon, die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, auf EU-Ebene und gemäß Gefahrstoffverordnung bzw. TRGS 905 erfolgt (Tabelle 3).

Während Chrom-VI-Verbindungen und auch schwer- sowie leichtlösliche Nickelverbindungen übereinstimmend als human-kanzerogen klassifiziert wurden (DFG, TRGS 905), ist Nickelmetall auf EU-Ebene und nach TRGS 905 nur in Kategorie 3 „mögliche krebserzeugende Wirkung“ eingestuft. Für die bei bestimmten Schweiß-techniken entstehenden oxidischen Nickel-Verbindungen ist dagegen eine konsistente Einstufung als „humankanzerogen“ erfolgt.

Die Untersuchung von krebserzeugenden Kombinationswirkungen bei Metallen gestaltet sich schwierig.

Tierversuche benötigen bereits zur Identifizierung von Einzelsubstanzen als Kanzerogene große Zahlen an Versuchstieren und damit erhebliche finanzielle Ressourcen. Die Untersuchung von Stoffkombinationen verbietet sich daher vielfach schon aus Gründen des Tierschutzes. Trotzdem konnten in Einzelfällen promovierende Effekte von Metallen im Zusammenwirken mit weiteren Faktoren wie z.B. die Verstärkung der kanzerogenen Wirkung von Benzo[*a*]pyren durch Kobaltchlorid ermittelt werden (*Steinhoff und Mohr*, 1991). Tierexperimentelle Untersuchungen zur Syn-

Tabelle 3:
Einstufungen zur Kanzerogenität von Cr und Ni sowie seinen Verbindungen

Metall oder -Verbindungen Bewertung durch IARC, DFG, EU, TRGS 905/Gef. Stoff V		
Epidemiologie	Tierversuche	Gesamtbewertung
Klassifikation	Klassifikation	Klassifikation
Chrom – Metall	– – 3 0 0 0	– (+) 2 B 1 3 3
Cr-III- Verbindungen	– – 3 0 0 0	+ + 1 1 1
Cr-VI-Verbindungen	+ + 1 2/1* 2/1* 2/1*	+ + 1 1 3 1
Cr O ₃	+ + 1 2 1 1	
		<p>Ni – Metall</p> <p>Ni-Oxide und -Sulfide</p> <p>andere Ni-Verbindungen (z.B. Ni SO₄ , Ni Cl₂)</p> <p>IARC-Bewertung: + ausreichende Daten; – unzureichende Daten; 1: krebserzeugend; 2 A: wahrscheinlich krebserzeugend; 2 B: möglicherweise krebserzeugend; 3: nicht klassifizierbar als krebserzeugend beim Menschen</p> <p>DFG-Kategorien: 1: krebserzeugend beim Menschen; 2: krebserzeugend im Tierversuch</p> <p>EU-Kategorien: 1: bekanntermaßen krebserzeugend beim Menschen; 2: als krebserzeugend für den Menschen anzusehen; 3: mögliche krebserzeugende Wirkung</p> <p>* ZnCrO₄</p>

Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen in der Synkanzerogenese – tierexperimentelle und epidemiologische Evidenz

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Raitchel

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

kanzerogenese von Chrom-VI- und Nickel-Verbindungen liegen dagegen bisher nicht vor. Auch aussagekräftige In-vitro-Tests (AMES-Test etc.) sind nicht bekannt geworden. Aus diesem Grunde ist zu prüfen, ob sich aufgrund epidemiologischer Studien bei Edelstahlschweißern synkanzerogene Wirkungen, nach oft langjähriger berufsbedingter Exposition gegenüber Chrom-VI- und nickeloxidhaltigen Aerosolen, bestätigen lassen.

In ersten epidemiologischen Untersuchungen wurde bereits Ende der 70er-Jahre der Verdacht auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Schweißern geäußert (*Stern*, 1979, 1987). Die in der Folge bis Ende der 80er-Jahre veröffentlichten Kohorten und Fall-Kontroll-Studien wurden durch die International Agency for Research on Cancer ausgewertet und zusammenfassend dargestellt (IARC, 1990). Einzelne Studien weisen auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko hin. Die Ergebnisse sind jedoch inkonsistent und vielfach statistisch nicht signifikant. Insbesondere ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen Edelstahlschweißern und Schweißern von unlegierten Stählen. Die Aussagekraft dieser Studien bis Ende der 80er-Jahre war häufig beeinträchtigt durch zu kleine Fallzahlen und mangelhafte arbeitsanamnestische Daten sowie Informationen zu inhalativen Rauchgewohnheiten und der konkurrierenden beruflichen Asbestexposition. Aus

diesem Grunde gelangte die IARC in ihrer „overall evaluation“ zu dem Ergebnis: „Welding fumes are possibly carcinogenic to humans (Group 2 B)“.

In der Folge sollen in Kürze die wesentlichen nach 1990 publizierten epidemiologischen Studien zur Frage eines erhöhten Lungenkrebsrisikos bei Schweißern und zu evtl. vorhandenen synkanzerogenen Effekten dargestellt werden.

Becker et al. vom DKFZ in Heidelberg fanden im Rahmen eines zweiten follow up (1983 bis 1988) in einer Kohorten-Studie bei 1 221 Chrom-Nickel-exponierten Schweißern eine Standard-Mortalitätsrate (SMR) von 113 im Vergleich zur Kontrollgruppe von 1 694 Drehern mit einer SMR von 108. Die Autoren weisen darauf hin, dass aufgrund unzureichender arbeitstechnischer Daten zuverlässige Schlussfolgerungen nicht möglich seien (*Becker et al.*, 1991).

In einem dritten follow up von 1989 bis 1995 wird eine Erhöhung der Lungenkrebs-Mortalität um 20 bis 30 % mitgeteilt. Dieses Ergebnis sei jedoch statistisch nicht signifikant und ursächlich hauptsächlich auf Asbestfaserstäube zurückzuführen (*Becker*, 1999).

In einer „Europäischen Schweißstudie“ der IARC, an der 11 092 Schweißer aus 135 Firmen in neun europäischen Ländern

beteiligt waren, ergab sich eine „Over all“-Standard-Mortalitätsrate (SMR) von 1,34 für Lungenkrebskrankungen. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant. Gleichzeitig zeigten sich Anhaltspunkte für ein höheres Erkrankungsrisiko bei Edelstahlschweißern. Daneben war das Risiko tendenziell abhängig von der Expositionsdauer. Beide Effekte waren jedoch statistisch nicht signifikant (Simonato *et al.*, 1991). In einer ergänzenden Analyse dieser Studie fanden sich keine Dosis-Wirkungs-Beziehungen in Abhängigkeit von der kumulativen Chrom-VI- und Nickeloxid-Dosis bei Edelstahlschweißern (Gerin *et al.*, 1993). Auch hier ist darauf hinzuweisen, dass sich die Abschätzung der Exposition aus Literaturdaten und vereinzelt Informationen der beteiligten Firmen rekrutierte. Detaillierte arbeitsanamnestische Informationen lagen nicht vor.

In einer im Jahre 1996 veröffentlichten dänischen Fall-Kontroll-Studie mit 8 372 „Metallarbeitern“ ergab sich ein um 70 % erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei denjenigen, die jemals Schweißarbeiten praktiziert hatten. Für Edelstahlschweißer wird eine standardisierte jedoch nicht signifikante Inzidenzrate (SIR) von 2,38 und für Baustahlschweißer eine odds ratio (OR) von 1,65 mitgeteilt. Zusammenfassend gelangen die Autoren zu dem Ergebnis, dass Schweißen mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko verbunden ist (Lauritsen *et al.*, 1996).

Abweichend hiervon finden Danielsen *et al.* (1996) in einer norwegischen Kohorten-Studie an 2 957 Kesselschweißern, unter denen auch 606 Edelstahlschweißer subsumiert sind, nur eine observed/expected ratio (O/E) von 6/5,8 Lungenkrebsfällen für die Subkohorte der Edelstahlschweißer.

Drei Fall-Kontroll-Studien aus Norwegen (Danielsen *et al.*, 1998), Deutschland (Jöckel *et al.*, 1998) sowie aus den USA (Steenland, 2002) bei Schweißern ohne Chrom-Nickelhaltige Zusatzwerkstoffe ergeben Anhaltspunkte für ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko in der Größenordnung von 1,5 bis 1,9 nach Adjustierung von Asbest und Rauchen. Eindeutige Korrelationen in Abhängigkeit von Expositionsdauer und Latenzzeit fanden sich nicht. Steenland gelangt zu der Schlussfolgerung, dass beim Schweißen von unlegierten Stählen ein mäßiges („modest“) Lungenkrebsrisiko vorliegt (SMR 1,46, 95 % C.I. 1,20 bis 1,76).

In einer Meta-Analyse von fünf Studien bei Edelstahlschweißern errechneten Sjoegren *et al.* (1994) ein gepooltes relatives Risiko (RR) von 1,94 (95 % C.I. 1,28 bis 2,93). Eine Adjustierung der Confounder Rauchen und Asbest war erfolgt. Die Autoren gelangen zu der Schlussfolgerung, dass dieses Ergebnis auf eine ursächliche Beziehung zwischen Edelstahlschweißern und Lungenkrebs hinweist.

Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen in der Synkanzerogenese – tierexperimentelle und epidemiologische Evidenz

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Raitchel

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Moulin hat 1997 in einer umfassenden epidemiologischen Meta-Analyse unter Einbeziehung von 18 Fall-Kontroll- und 31 Kohorten-Studien ein relatives Risiko von 1,38 (95 % C.I. 1,29 bis 1,48) ermittelt. Für Normalstahl- und Edelstahlschweißer ergaben sich jedoch keine Unterschiede. Der Autor gelangt zu der Auffassung, dass wahrscheinlich ein nicht unerheblicher „healthy worker effect“ zu einer Unterschätzung des Lungenkrebsrisikos bei Edelstahlschweißern führt.

Jöckel, Brüske-Hohlfeld und Wichmann gelangen in einer neueren epidemiologischen Analyse zu dem Ergebnis, dass sich für die Berufsgruppe der Schweißer ein für Rauchen und Asbest adjustiertes statistisch signifikant erhöhtes Risiko mit einer odds ratio von 1,5 (95 %, C.I. 1,08 bis 2,09) aufzeigen lässt. Fasst man alle Personen zusammen, die jemals in ihrem Leben geschweißt haben, so ergibt sich für diese Gruppe ein OR von 1,45, das nach Adjustierung für Rauchen und Asbest auf 1,21 abgesenkt wird. Personen, die länger als 30 Jahre Autogenschweißen, Lichtbogenschweißen sowie Schneidbrennen praktiziert haben, zeigen odds ratios in der Größenordnung von 2, die wiederum nach Berücksichtigung der Asbestexposition deutlich vermindert werden, aber nur für das Schneidbrennen die Grenze der statistischen Signifikanz verfehlen. Bei niedrig bzw. hochlegierten

Edelstählen finden sich Hinweise auf erhöhte Risiken erst nach hinreichend langer Expositions-dauer (*Jöckel et al.*, 2000).

Insgesamt ist festzuhalten, dass auch auf dem Boden neuerer epidemiologischer Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien die Aussagen zur Frage eines erhöhten Lungenkrebsrisikos bei Schweißern, speziell Edelstahlschweißern, inkonsistent geblieben sind. Meta-Analysen weisen auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko mit odd ratios in der Größenordnung von 1,5 bis 2,0 bei Edelstahlschweißern gerade nach langjähriger Schweißrauchexposition hin. Nach Adjustierung der Faktoren Rauchen und Asbest verbleibt ein vermindertes Restrisiko in der Größenordnung von etwa 1,1 bis 1,6.

Grundsätzlich ist bei der Bewertung epidemiologischer Studien zum Lungenkrebsrisiko bei Schweißern und Edelstahlschweißern darauf hinzuweisen, dass die Aussagemöglichkeiten durch erhebliche retrospektive Ermittlungsdefizite limitiert sind. So liegen meist keine validen Daten zu den angewandten Schweißtechniken, den Schweißzusatzwerkstoffen, den arbeitshygienischen Bedingungen vor allem an wechselnden Montagearbeitsplätzen, zu Bystander-Expositionen und auch zu Confoundern wie Asbest, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und den inhalativen Rauchgewohnheiten vor. Schließ-

lich ist zu beachten, dass das Edelstahlschweißen erst in den 80er-Jahren vermehrt praktiziert wurde und daher die bei Berufskrebserkrankungen durchschnittlich zu erwartenden Latenzzeiten von 25 bis 30 Jahren noch nicht erreicht sind (Abbildung 3).

Auf dem Boden der vorliegenden epidemiologischen Studien ist eine multiplikative Synkanzerogenese wie sie z.B. bei der Einwirkung von Asbestfaser-Stäuben und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen angenommen werden kann nicht abzuleiten. Eine additive Synkanzerogenese für 6-wertige Chrom- und oxidische Nickel-Verbindungen ist epidemiologisch ebenfalls nicht eindeutig dokumentiert, kann jedoch

unter Berücksichtigung der oben näher bezeichneten Limitierungen, denen Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien gerade hinsichtlich der retrospektiven arbeitstechnischen Ermittlungen unterliegen, auch nicht ausgeschlossen werden.

Ohne einer gutachterlichen Diskussion des komplexen Sachverhaltes vorgreifen zu wollen, darf an dieser Stelle an die Typisierung der gemeinsam betrachteten toxikologischen und epidemiologischen Beweislage hinsichtlich krebserzeugender Wirkungen beim Menschen, wie sie von *Überla* (1988) publiziert wurde, erinnert werden (Abbildung 4, siehe Seite 342). Faktum ist, dass bei bestimmten Schweißtechniken sowie dem thermischen

Abbildung 3:
Limitierende Faktoren hinsichtlich der Aussagemöglichkeit epidemiologischer Studien zum Lungenkrebsrisiko bei Edelstahlschweißern

- Retrospektive Ermittlungsdefizite
 - Schweißtechniken
 - Schweißzusatzwerkstoffe (Elektroden)
 - arbeitshygienische Verhältnisse (Absaugung etc.)
 - wechselnde Montagearbeitsplätze
 - Berufsbild des „Gelegenheitsschweißers“
 - Bystander-Exposition
 - Confounder (Asbest, PAK, Zigarettenrauchen)
- Latenzzeit wahrscheinlich zu kurz, da das Edelstahlschweißen erst ab Anfang/Mitte der 80er-Jahre vermehrt praktiziert wurde
- Relativ kleine Kohorten bei Edelstahlschweißern

Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen in der Synkanzerogenese – tierexperimentelle und epidemiologische Evidenz

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Raitchel

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Abbildung 4:
Typisierung der gemeinsam betrachteten toxikologischen und epidemiologischen Beweislage
hinsichtlich krebserzeugender Wirkungen beim Menschen (Überla, 1988).

		Toxikologie			
		++	+	0	-
Epidemiologie	++	⊙	⊙	⊙	⊙
	+	⊙	⊙	□	□
	0	□	◇	=	=
	-	◇	=	=	=

++	eindeutig krebserzeugend	⊙	Kausalschluss möglich
+	wahrscheinlich krebserzeugend	□	Kausalschluss evtl. sinnvoll
0	unklar, keine Evidenz	◇	Kausalschluss offen
-	protektiv	=	Kausalschluss nicht möglich

Trennen und Beschichten von Edelstahl unter unzureichenden arbeitshygienischen Bedingungen eine toxikologisch als relevant einzustufende inhalative Exposition gegenüber Chrom-VI- und oxidischen Nickel-Verbindungen gegeben ist, wobei TRK-Werte oft erheblich überschritten sind und epidemiologische Daten statistisch zwar nicht signifikant und konsistent, jedoch tendenziell ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko belegen. Somit ist

der Kausalschluss unter Berücksichtigung der BK-rechtlichen Normen und nach differenzierender gutachterlicher Wertung i.S. einer beruflich verursachten Lungenkrebserkrankung im Einzelfall zu bejahen.

Die aktuellen Zahlen des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften über anerkannte Berufskrebserkrankungen bei Schweißern weisen im Zeitraum von

1984 bzw. 1987 bis 2002 gemäß BK-Nr. 1103 und 4109 BKV 16 bzw. 28 Bronchialkarzinome als anerkannte Berufskrebserkrankungen aus (HVVG, 2004).

Aus diesem Grunde wird abschließend exemplarisch der Fall eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei einem Schweißer vorgestellt, der von 1960 bis 1983 u.a. Chrom-Nickel-haltige Zusatzwerkstoffe im LBH-Verfahren verschweißt hat. Die Maßnahmen der technischen Amtsermittlung ergaben zunächst für Chrom VI eine kumulative Dosis von $963 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Jahre}$ und für oxidische Nickel-Verbindungen von $1328 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Jahre}$. Als außerberuflicher Risikofaktor waren inhalative Rauchgewohnheiten von ca. 20 packyears belegt.

Die uns überlassenen nativen Lungengewebsproben nach Obduktion des Versicherten ergaben fast 20 Jahre nach Expositionsende eine fortbestehende erhebliche Chrom- und Nickelkumulation am Zielorgan Lunge (Abbildung 5, siehe Seite 344). Obere Grenzwerte für Chrom und Nickel werden um den Faktor 34 bzw. 51 überschritten. Hierbei ist davon auszugehen, dass sowohl 6-wertige Chrom- und insbesondere oxidische Nickel-Verbindungen eine hohe Biopersistenz aufweisen und nach Expositionsende nur vergleichsweise langsam aus dem Lungengewebe

eliminiert werden. Diese Analysen erlauben bei Edelstahlschweißern retrospektiv eine orientierende Abschätzung der stattgehabten Chromat- und/oder Nickeloxid-Exposition (Raithel et al., 1988, 1996).

Unter Berücksichtigung dieser Gewebeproben wurde die zuständige Berufsgenossenschaft um eine ergänzende technische Expertise gebeten. Diese ist durch Herrn Dipl.-Ing. Sonnenschein, einem erfahrenen Technischen Aufsichtsbeamten von der Verwaltungsgemeinschaft der Metall-BGen in Düsseldorf erfolgt. Die detaillierte Aufarbeitung aller berufs- und arbeitsanamnestischer Daten erbrachte mit $4381 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Jahre}$ für Chrom-VI-Verbindungen und $3843 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Jahre}$ für oxidische Nickel-Verbindungen erheblich höhere Dosen als sie ursprünglich ermittelt worden waren. Diese Werte stehen empirisch in guter Übereinstimmung mit den gemessenen Chrom- und Nickelkonzentrationen in Lungengewebsproben. Es besteht daher m.E. Anlass, im Rahmen eines nachfolgenden Seminars zeitnah, unter Einbeziehung der gesetzlichen Unfallversicherungsträger, gutachterliche Konventionen für Lungenkreberkrankungen bei Edelstahlschweißern zu diskutieren, kumulative Dosis-Zeitmodelle für Chrom-VI- und oxidische Nickel-Verbindungen zu evaluieren und evtl. Empfehlungen für einen additiv synergistischen Ansatz zu erarbeiten.

Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen
in der Synkanzerogenese – tierexperimentelle und
epidemiologische Evidenz

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Raitchel

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Abbildung 5:

B.W. * 11.02.1923 † 27.08.2002

Metastasierendes kleinzelliges Bronchial-Ca, ED 10/2001

9/1960 bis 3/1983 Schweißer u.a. LBH mit Cr-Ni-haltigen Zusatzwerkstoffen

Zunächst ermittelte kumulative Dosen: Cr VI: $963 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Jahre}$,

Ni O: $1\,328 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Jahre}$

Topographie	Chromgehalt n/gn		Nickelgehalt n/gn	
	Nassgewicht	Trockengewicht	Nassgewicht	Trockengewicht
rechter UL	5 650	37 580	1 420	9 420
linker UL	13 620	109 250	3 830	30 680
rechter OL	2 550	24 000	580	5 410
linker OL	11 540	74 680	3 070	19 880
Normalbereiche <small>(zentrale 68%-Bereiche)</small>	56 - 563	285 - 3 200	8 - 120	42 - 600

Ergänzende Dosisabschätzung nach Vorliegen der Gewebeanalysen
(ca. 20 Jahre nach Expositionsende)

Cr VI: $4\,381 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Jahre}$
Ni O: $3\,843 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Jahre}$

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

1. Bei bestimmten Schweißverfahren mit Cr-Ni-haltigen Zusatzwerkstoffen sowie dem thermischen Trennen und Beschichten kommt es vor allem unter unzureichenden arbeitshygienischen Bedingungen zu einer toxikologisch als relevant einzustufenden inhalativen Exposition gegenüber Cr-VI- und oxidischen Ni-Verbindungen, wobei TRK-Werte vielfach überschritten sind.
2. Die genotoxischen Wirkungen von Cr-VI-Verbindungen sind durch In-vitro- und In-vivo-Tests sowie tierexperimentell belegt. Dies gilt nicht für Cr-III-Verbindungen und für metallisches Chrom.
3. Ni-Verbindungen zeigen nur schwache mutagene und genotoxische Eigenschaften. In-vitro-Untersuchungen ergeben jedoch Hinweise auf indirekte Mechanismen der Metallkanzerogenese (Inaktivierung zellulärer Schutzmechanismen; Schadenserkenkung und Reparaturmechanismen an der DNA werden beeinträchtigt).
4. Es liegen bisher keine aussagekräftigen tierexperimentellen Untersuchungen zur Synkanzerogenese von Cr-VI- und Ni-Verbindungen vor.
5. Epidemiologische Studien zeigen nach berufsbedingter Chromatexposition (Produktion, Chromatpigmentherstellung, Hartverchromung) konsistent das vermehrte Vorkommen von Lungenkrebs-erkrankungen. Für andere Tumorlokalisationen konnte dies epidemiologisch bisher nicht belegt werden.
6. Das vermehrte Vorkommen von Bronchialkarzinomen und Tumoren der Nase ist epidemiologisch konsistent für den Bereich der Ni-Raffination gesichert. Kausal sind sowohl oxidische und sulfidische als auch leichtlösliche Ni-Verbindungen (z.B. NiSO₄) anzuschuldigen.
7. Epidemiologische Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zur Frage eines erhöhten Lungenkrebsrisikos bei Schweißern, auch bei Edelstahlschweißern, sind teilweise inkonsistent geblieben. Metaanalysen weisen auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko in der Größenordnung von 2 nach langjähriger Schweißrauchexposition (LBH, Schneidbrennen) hin. Nach Adjustierung der Confounder Asbest und Rauchen bleibt ein Restrisiko von 1,1 bis 1,6. Dies gilt für Schweißer, die unlegierte Stähle bearbeiten und auch für Edelstahlschweißer.
8. Epidemiologische Studien, die eindeutig i.S. einer additiven oder multiplikativen

Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen in der Synkanzerogenese – tierexperimentelle und epidemiologische Evidenz

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Raithel

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Synkanzerogenese von Cr-VI- und Ni-Verbindungen zu interpretieren sind, liegen nicht vor, schließen ein solches Risiko jedoch auch nicht aus.

9. Die Aussagemöglichkeiten epidemiologischer Studien zum Lungenkrebsrisiko bei Schweißern sind durch die Schwierigkeiten der retrospektiv valide zu ermittelnden Expositionsbedingungen und durch oft unzureichende Informationen über Confounder limitiert (Schweiß-techniken, Arbeitshygiene, häufig wechselnde Arbeitsplätze und Tätigkeiten, Asbest, Rauchen, zu kurze Latenzzeiten).
10. Unabhängig davon müssen Edeldstahlschweißer mit konsekutiver Chromat- und NiO-Exposition als Personengruppe angesehen werden, die bei ihrer Arbeit in erheblich höherem Maße als die übrige Bevölkerung gesundheits-schädigenden Einwirkungen ausgesetzt ist, die geeignet sind, Lungenkrebserkrankungen zu verursachen. Im Sinne einer ganzheitlichen, multifaktoriellen Gefährdungsbeurteilung ist die detaillierte technische Sachaufklärung und qualifizierte Arbeitsanamnese für die individuelle gutachterliche Bewertung unverzichtbar. Kausalanalytisch sind daneben auch außerberufliche Risikofaktoren, insbesondere langjäh-

rige und intensive Rauchgewohnheiten zu beachten. Es besteht Anlass, im Rahmen eines nachfolgenden Workshops gutachterliche Konventionen zu diskutieren, kumulative Dosis-Zeit-Modelle für Cr-VI- und oxidische Ni-Verbindungen bei Edeldstahlschweißern zu evaluieren und evtl. Empfehlungen im Hinblick auf einen additiv-synergistischen Ansatz im Konsens mit den betroffenen Berufs-genossenschaften zu erarbeiten.

Literatur

- [1] *Becker, N.; Chang-Claude, J.; Frentzel-Beyme, R.*: Risk of cancer for arc welders in the Federal Republic of Germany: results of a second follow up (1983 - 1988). *British Journal of Industrial Medicine* 48: 675-683; 1991
- [2] *Becker, N.*: Cancer Mortality Among Arc Welders Exposed to Fumes Containing Chromium and Nickel. Results of a Third Follow-Up: 1989 - 1995. *JOEM, Volume 41, 4*: 294-303, 1999
- [3] *Beyersmann, D.; Hartwig, A.*: Kombinationswirkungen bei krebserzeugenden Metallverbindungen. *Ego. Med.* 4, 170-175, 1999

- [4] *Creutzburg, C.*: Gefährdungen durch Nickel und seine Verbindungen in der Metallindustrie und Maßnahmen zu deren Reduzierung. Prüfungsarbeit, Aufsichtsperson a.Pr. bei der Norddeutschen Metall-BG, Hannover 2001
- [5] *Danielsen, T.E.; Langard, S.; Andersen, A.*: Incidence of cancer among Norwegian boiler welders. *Occupational and environmental medicine*. 53:4, 231-234, 1996
- [6] *Danielsen, R.E.; Langard, S.; Andersen, A.*: Incidence of lung cancer among shipyard welders investigated for siderosis. *International journal of occupational and environmental health*. Official journal of the International Commission on Occupational Health, 4:2, 85-88, 1998
- [7] *Danielsen, E.; Langard, S.; Andersen, A.*: Incidence of Cancer Among Welders and Other Shipyard Workers With Information on Previous Work History. *JOEM* 42: 1, 101-109, 2000
- [8] *Doll et al.*: Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand. J. Work, Environment & Health* 16, 1-82, 1990
- [9] *Farrants, G.W.; Reith, A.; Schüler, B.*: A simple, direct method for the collection of particles for transmission electron microscopy and digital image analysis. *J. Microscopy*, 149, 159-164, 1988
- [10] *Farrants, G.; Schüler, B.; Karlsen J.; Reith, A.; Langard, S.*: Characterization of the morphological properties of welding fume particles by transmission electron microscopy and digital image analysis. *Am. Ind. Hyg. Assoc.*, 50, 473-479, 1989
- [11] *Gerin, M.; Fletcher, A.C.; Gray, C.; Winkelmann, R.; Boffetta, P.; Simonato, L.*: Development and use of a welding process exposure matrix in a historical prospective study of lung cancer risk in European welders. *International journal of epidemiology*, 22:2, 22-28, 1993
- [12] *Hansen, K.S.; Lauritsen, J.M.; Skytthe, A.*: Cancer Incidence Among Mild Steel and Stainless Steel Welders and Other Metal Workers. *American Journal of Industrial Medicine* 30: 373-382, 1996
- [13] *Hartwig, A.*: Current aspects in metal genotoxicity. *BioMetals* 8, 3-11: 1995
- [14] Mitteilung: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) 2004
- [15] International Agency for Research on Cancer: Chromium, Nickel and Welding.

Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen
in der Synkanzerogenese – tierexperimentelle und
epidemiologische Evidenz

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Raitchel

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

IARC Monographs on the Evaluation of
Carcinogenic Risks to Humans, IARC, Lyon,
1990

[16] *Iwitzki, F.; Schlepegrell, R.; Eich-
horn, U.; Kaina, B.; Beyersmann D.; Hart-
wig, A.:* Nickel (II) inhibits the repair of
O⁶-methylguanine in mammalian cells. *Archives of Toxicology* 72, 681-689, 1998

[17] *Jöckel, K.H.; Ahrens, W.; Pohl-
beln, H.; Bolm-Audorff, U.; Müller K.M.:*
Lung Cancer Risk and Welding: Results From
a Case-Control Study in Germany. *American
Journal of Industrial Medicine* 33: 313-320,
1998

[18] *Jöckel, K.H.; Brüske-Hohlfeld, I.; Wich-
mann, H.E.:* Lungenkrebsrisiko durch beruf-
liche Exposition. Schweißbrauche. Kapitel
8.3.2. Fortschritte in der Epidemiologie.
Hrsg.: Wichmann, Jöckel, Robra. Ecomed
Verlagsgesellschaft, 2000

[19] *Langard, S.:* One hundred years of
chromium and Cancer; A review of the
epidemiological evidence and selected case
reports. *Am. J. Ind. Med.* 17, 189-215,
1990

[20] *Langard, S.; Raitchel, H.J.; Reith, A.;
Schaller, K.H.:* Pathohistologische, zytolo-
gische, zytogenetische, arbeitsmedizinisch-
toxikologische sowie epidemiologische

Untersuchungen zur Gesundheitsgefährdung
bei Edelstahlschweißern und anderen beruf-
lich chrom- und nickelbelasteten Personen:
Schlussbericht. Schriftenreihe der Bundes-
anstalt für Arbeitsmedizin: Forschung Fb 01
HK 078/01 HK 288, 1995

[21] *Lauritsen, J.M.; Hansen K.S.:* Lung
Cancer Mortality in Stainless Steel and Mild
Steel Welders: A Nested Case-Referent
Study. *American Journal of Industrial Medi-
cine* 30: 4, 383-391, 1996

[22] *Lausch, H.:* Zusammensetzung und
Struktur nickelhaltiger Stäube aus der Ver-
arbeitung metallischer Werkstoffe. Gefahr-
stoffe – Reinhaltung der Luft, 60:1/2,
25-32, 2000

[23] *Levy, L.S.:* Toxicology of Hexavalent
Chromium. Institute for Environment and
Health, University of Leicester, UK, 2002

[24] *Marini, F.; Ferre, M.P.; Gross, H.;
Mantout, B.; Huvinen, M.; Beaufils, D.;
Cunat, P.J.; Bozec, C.:* Does welding stain-
less steel cause cancer? *Scandinavian jour-
nal of works, environment and health*, 21: 1,
65-68, 1995

[25] *Melkild, A.; Langard, S.; Andersen, A.;
Stray Tonnessen, J.N.:* Incidence of cancer
among welders and other workers in a
Norwegian shipyard. *Scandinavian Journal*

- of Work, Environment and Health, 15: 6, 387-394, 1989
- [26] *Moulin, J.J.; Wild, P.; Haguenoer, J.M.; Faucon, D.; De Gaudemaris, R., et al.:* A mortality study among mild steel and stainless steel welders. *British Journal of Industrial Medicine* 50: 234-243, 1993
- [27] *Moulin, J.J.:* A meta-analysis of epidemiologic study of lung cancer in welders. *Scand. J. Work Environ. Health* 23: 104-113, 1997
- [28] *RaitHEL, H.J.:* Untersuchungen zur Belastung und Beanspruchung von 837 beruflich Nickel-exponierten Personen. Forschungsbericht Nickel. Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften, 1987
- [29] *RaitHEL, H.J.; Schaller, K.H.; Reith, A.; Svenes, K.B.; Valentin, H.:* Investigations on the quantitative determination of nickel and chromium in human lung tissue. Industrial medical, toxicological, and occupational medical expertise aspects. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 60, 55-66, 1988
- [30] *RaitHEL, H.J.; Müller, K.M.; Kraus, T.; Schaller, K.H.; Fischer, M.:* Aussagemöglichkeiten der quantitativen Chrom- und Nickelbestimmung im Lungengewebe bei fraglich berufsbedingten Lungenkrebserkrankungen. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.*, 31, 262-268, 1996
- [31] *RaitHEL, H.J.:* Arbeitsmedizinisch-toxikologische Aspekte von Nickel und seinen Verbindungen unter besonderer Berücksichtigung seiner Anwendung in der galvanischen Industrie. *Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz aktuell*, 51:4, 243-262, 2003
- [32] *Rödelsperger, K.; Brückel, B.; Barbian, P.; Walter D.; Woitowitz, H.J.:* Zum Anteil ultrafeiner Partikeln in Schweißrauch-aerosolen. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 60: 3, 2000
- [33] *Simonato, L., et al.:* A historical prospective study of European stainless steel, mild steel, and shipyard welders. *British Journal of Industrial Medicine* 48: 145-154, 1991
- [34] *Sjoegren, B.; Hansen, K.S.; Kjuus, H.; Persson, P.G.:* Exposure to stainless steel welding fumes and lung cancer: a meta-analysis. *Occupational and environmental medicine*, 51:5, 335-336, 1994
- [35] *Sonnenschein:* (persönliche Mitteilung) 2004
- [36] *Steenland, K.:* Ten-year update on mortality among mild-steel welders. *Scand. J. Work Environ. Health*, 28 (3), 163-167, 2002

Bedeutung von Chrom-Nickel-Verbindungen
in der Synkanzerogenese – tierexperimentelle und
epidemiologische Evidenz

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Raithel

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

[37] *Steinhoff, D.; Mohr, U.*: Exp. Pathol.
41, 169-174, 1991

[38] *Stern, R.M.*: Health protection in the
industry. Research at the Danish Welding
Institute (Fr.) Assoc. Suisse Tech. Soudage
(Basel), 69, 66-76, 1979

[39] *Stern, R.M.*: Cancer incidence among
welders: possible effects of exposure to
extremely low frequency electromagnetic

radiation (ELF) and to welding fumes.
Environ. Health Perspect., 76, 221-229,
1987

[40] *Zober, A.*: Arbeitsmedizinische Unter-
suchungen zur inhalativen Belastung von
Lichtbogen-Schmelzschweißern. Forschungs-
bericht Nr. 317 der Bundesanstalt für
Arbeitsschutz und Unfallforschung Dortmund,
1982, Wirtschaftsverlag NW, Verlag für
neue Wissenschaft GmbH, Bremerhaven

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Im Rahmen dieses Themas ist zu prüfen, ob zwei unterschiedliche Kanzerogene in ein- und demselben Organ – und tunlichst auch in derselben Zellart innerhalb dieses Organs – synergistisch Krebs erzeugen können.

Zu diesem Zweck sei das Knochenmark des Menschen als Organbeispiel gewählt und die energiereiche Strahlung zusammen mit Benzol als beispielhafte Kombination von Kanzerogenen.

Jedes dieser Kanzerogene kann aus eigener Kraft Leukämie hervorrufen, und für beide gilt, dass sich ihre Effekte in sog. Vorläuferzellen des Knochenmarks auswirken (siehe *Irons und Stillman*, 1996), Zellen, die am Anfang der Entwicklungsreihen von Granulozyten, Lymphozyten und Erythrozyten stehen (*Abboud und Liesveld*, 2000).

Im Folgenden nehmen wir den Begriff Synergismus auf den Prüfstand und fragen:

- Greifen die Kanzerogene in derselben Zielzelle des Knochenmarks an?
- Addiert sich der DNA-Schaden, den das eine Kanzerogen setzt, zu dem, den das andere verursacht?
- Sind die zellbiologischen Störungen, die jeweils induziert werden, ähnlich, und sind sie persistent?
- Betreffen die Störungen jene entscheidenden Regulationsmechanismen, bezüglich

derer sich die Normalzelle von der Krebszelle unterscheidet? Wird zum Beispiel die Kontrolle des Zellwachstums gestört oder verliert die Zelle ihre Empfindlichkeit gegenüber wachstumshemmenden Impulsen (siehe *Hanahan und Weinberg*, 2000)?

Synergismus würde nicht vorliegen, wenn die Kanzerogene in verschiedenen Zielzellen angreifen würden, oder – schwer vorstellbar bei genotoxischen Kanzerogenen überhaupt – derart unterschiedliche oder zeitlich versetzte Mechanismen auslösen würden, dass eine Wirkungsaddition bei der malignen Transformation nicht zustande käme.

Natürlich ließen sich anstelle der Kombination energiereiche Strahlung und Benzol auch andere Wirkungspaare heranziehen, z.B. Butadien, der Rohstoff für Autoreifen, zusammen mit Benzol, oder bestimmte Pestizide (*Cuneo et al.*, 1992) und Benzol.

Das Beweisprinzip, dass auch solche Kombinationen im Hinblick auf Zielzellen, Mechanismen sowie mögliche Additivität persistierender krebsfördernder Wirkungen im Sinne *Weinbergs* abgefragt werden müssten, bliebe dasselbe.

Sehen wir uns an, was energiereiche Strahlung und Benzol auf zellbiologischer und molekularer Ebene anrichten.

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

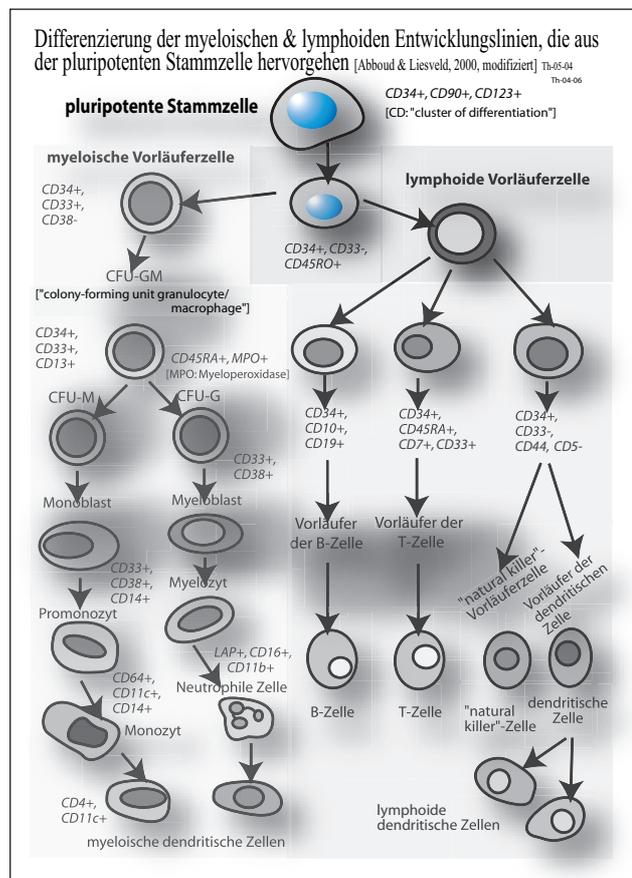


Abbildung 1:
Myeloische und lymphoide
Entwicklungslinien

Zur Wirkungsweise energiereicher Strahlung

Zunächst einige plakative Fakten zur strahleninduzierten Kanzerogenese: Energie-

reiche Strahlung gilt als Universalkanzerogen, denn

- sie erzeugt sowohl beim Menschen als auch bei allen Tieren, die bislang untersucht wurden, Krebs,

- sie erzeugt Krebs in jedwedem Organ von Mensch und Tier, und
- ruft diesen Krebs in jeder Altersstufe hervor – beim Greis wie beim ungeborenen Kind (*Little, 2000; Dainiak, 2002*).

Universalkanzerogen heißt auch: Die energiereiche Strahlung unterscheidet im Gegensatz zu vielen chemischen Kanzerogenen nicht etwa zwischen einzelnen Organen, also Leber, Niere oder Knochenmark, sie hat auch keine Zellgrenzen zu überwinden, wie chemische Kanzerogene; vielmehr durchdringt sie die verschiedenen Gewebe wahllos, bis sie – zufällig – auf ein Atom im biologischen Material aufprallt.

Wenn das geschieht, setzt das Strahlenquant seine Energie frei, und diese ist bekanntlich um vieles größer als die Energie einer chemischen Bindung. Das bedeutet: Sollte das getroffene Atom der DNA des Erbguts angehören, so zerbrechen dessen chemische Bindungen und es entstehen reaktionsfähige Molekül-Fragmente, die sich planlos mit Nachbarmolekülen verbinden.

Der Umstand, dass energiereiche Strahlung jede Zelle erreicht und in jeder Zelle Schäden anrichtet, ist entscheidend für das Zusammenwirken mit jedem weiteren Kanzerogen, denn wenn der eine Partner der Kombination ein Universalkanzerogen ist, ist die Frage,

ob denn Erst- und Zweitkanzerogen dieselbe (normale) Zielzelle angreifen, selbstverständlich mit „Ja“ zu beantworten.

Nun ist bekannt: Eine Leukämie beginnt sich zu entwickeln, sobald eine Vorläuferzelle des Knochenmarks (ein Myeloblast, Lymphoblast, Proerythroblast oder deren frühere Formen) durch spezifische Veränderungen ihrer genomischen DNA mutiert wird (siehe *Le Beau und Larson, 2000*). Diese Veränderungen ziehen eine Reihe „krebsdienlicher“ Folgereaktionen nach sich: Die betroffene Zelle stellt ihre weitere Differenzierung ein, sie vermehrt sich schneller als ihr im Wachstumsgleichgewicht der Zellpopulationen zusteht und lebt auch länger als die normale Ursprungszelle (*Kogan et al., 1998*).

Dadurch kommt es zur klonalen Expansion. Regulationstechnisch gesehen beruht diese Expansion entweder

- auf der anormal verstärkten Expression der Gene, die für Zellentwicklung und -vermehrung verantwortlich sind, oder
- es werden Gene aktiviert, die überhaupt inaktiv bleiben sollten, oder
- die Genomveränderung hat Chimären-Gene oder Fusions-Gene hervorgerufen, die ihrerseits hochaktive Transkriptionsfaktoren, Zellrezeptoren oder

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Zellzyklus-Proteine ins Spiel bringen
(Tabellen A und B, siehe Seite 390 ff.)
(*Le Beau und Larson, 2000; Rubnitz und
Look, 2000*).

Chimären-(Fusions-)Gene kommen in einer normalen Zelle nicht vor; sie entstehen z.B. bei der Reparatur kanzerogeninduzierter DNA-Doppelstrangbrüche oder der Hemmung des Enzyms DNA-Topoisomerase II (Einzelheiten s. unten). Im Endeffekt werden dabei Gene oder Teile von Genen aus ihrem normalen chromosomalen Standort herausgebrochen und an einen anderen Ort versetzt, wo sie sich mit Sequenzen fremder und sehr aktiver Gene verbinden. Solche illegitimen Rekombinationen oder Translokationen finden nach Kanzerogen-Einwirkung wahrscheinlich in vielen Zellen des Organismus statt, jedoch gewinnen nur die Zellen einen Selektionsvorteil, in denen sich zufällig vermehrungsfördernde (proliferationsfördernde) Fusions-Gene gebildet haben.

Die skizzierten genomischen Veränderungen mögen vorerst als allgemeine, prinzipielle Kräfte der malignen Transformation zu Leukämie- und Lymphomzellen verstanden werden. Im Folgenden werden sie ihre erforderliche molekulargenetische Spezifizierung erhalten.

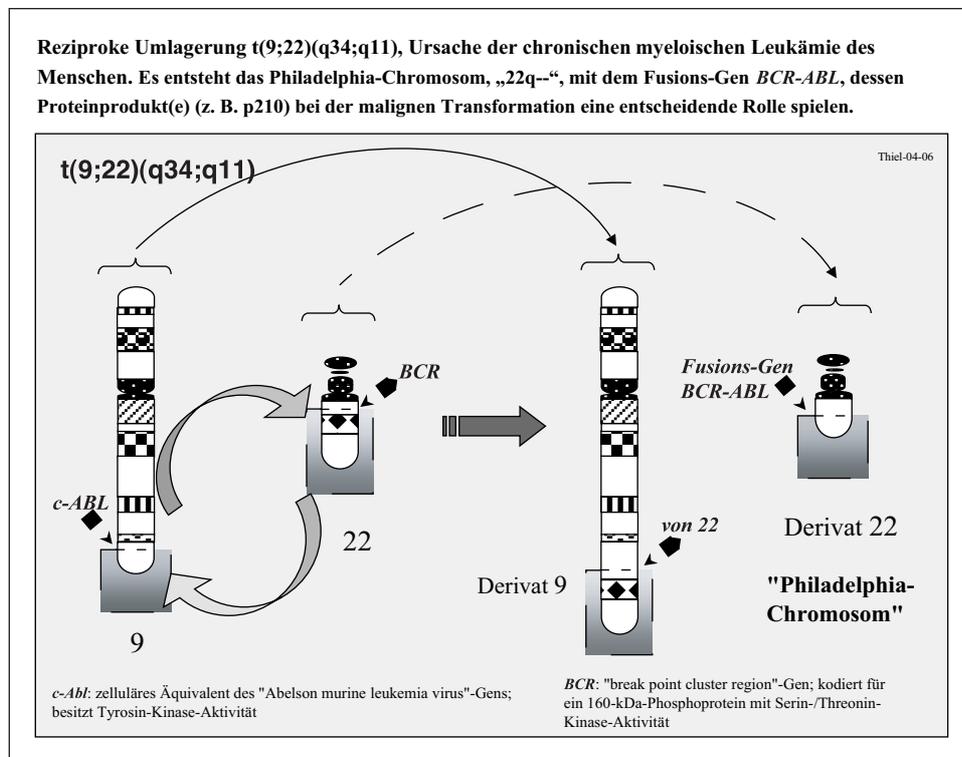
Zunächst sei die Bildung eines krebsverursachenden Chimären-Gens anhand der

zum Philadelphia-Chromosom führenden Umlagerung kurz illustriert (Abbildung 2). Dieselbe Umlagerung kann auch durch energiereiche Strahlung und Benzol induziert werden (*Zhang et al., 2002*) – das verleiht dem Beispiel besonderes Gewicht.

1960 haben *Nowell und Hungerford* bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie eine charakteristische Verkürzung des langen Arms des Chromosoms 22 beschrieben, genannt Philadelphia-Chromosom, nach dem Ort der Erstbeschreibung in den USA. Wie sich bei der molekulargenetischen Analyse herausstellte, war diese Veränderung das Ergebnis der Übertragung eines kleinen Teils von Chromosom 9 auf das Chromosom 22 und der gleichzeitigen Rückverlagerung eines größeren Abschnitts von Chromosom 22 auf Chromosom 9 (*de Klein et al., 1982*). Der Prozess heißt Translokation (Abbildung 3, Seite 356), und da es sich um einen Austausch handelt, bei dem nichts verloren geht, spricht man von einer reziproken oder „balancierten“ Translokation. Es gilt als sicher, dass diese Translokation die Ursache der chronischen myeloischen Leukämie ist (*Enright und McGlave, 2000*).

Die zytogenetische Veränderung selbst ist heute Standardwissen. Weniger geläufig ist die Erkenntnis, dass an der Bruchstelle im Chromosom 9 ein strategisches Gen sitzt, genannt ABL, dessen 3'-terminaler Teil auf ein

Abbildung 2:
CML, Philadelphia-Chromosom



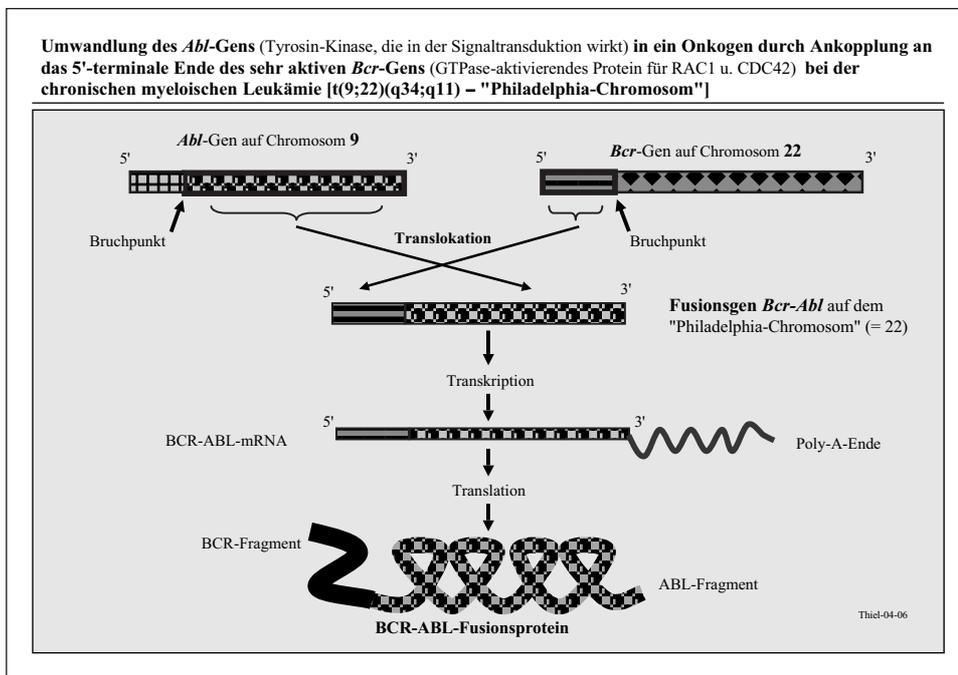
5'-terminales Fragment des BCR-Gens („breakpoint cluster region“; Lokalisation: Chromosom 22) übertragen wird. Das ABL-Gen („Abelson murine leukemia“ proto-oncogene tyrosine-protein kinase) kodiert für eine Tyrosin-Protein-Kinase, die in der zellu-

lären Signalübertragung wirkt, das BCR-Gen bildet ein GTPase-aktivierendes Protein, das sowohl das RAS-ähnliche p21-RAC-Signalprotein als auch die CDC42-Kinase (Zellsteuerung!) aktiviert (siehe Datenbank OMIMTM).

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Abbildung 3:
Schema der Translokation



Durch die Genom-Umlagerung werden aktive Teile beider Gene zusammengespannt. Es entsteht das Chimären- oder Fusions-Gen *BCR-ABL*, ein Monstergebilde. Aufgrund seiner starken Expression erzwingt es zellbiologische Effekte, die die Normalzelle zu einer Krebszelle umprogrammieren. Denn das *BCR-ABL*-Protein enthält die in der Signaltransduktion wirkende Tyrosin-Protein-

Kinase (Herkunft: *ABL*); diese ist aber nun mit einem hyperaktiven N-terminalen Ende (Herkunft: *BCR*) verknüpft. Das Protein treibt die hämatopoetische Vorläuferzelle unabhängig an, sich zu vermehren. Dabei unterbleibt deren weitere Differenzierung zum funktionsfähigen Granulozyten. Gleichzeitig wird die Apoptose abgeschaltet, d.h., die Zellen sterben nicht mehr nach ihrem physio-

logischen Erneuerungsrythmus, sondern bleiben lebensfähig.

Schließlich kommt es zur Überschwemmung des Organismus mit dieser unreifen, funktionsgestörten Zellart, genannt Leukämiezelle.

Wie erwähnt, finden wahrscheinlich in Geweben auch außerhalb des Knochenmarks solche Translokationen statt. In der Knochenmarkvorläuferzelle wirken sie sich indes bevorzugt aus, weil die Vorläuferzelle die Enzyme der illegitimen Rekombination reichlich exprimiert (d.h. das DNA-Reparaturwerkzeug parat hat, mit dem die Translokation ausgeführt wird, s.u.) und hinsichtlich ihrer natürlichen Vermehrung eine hohe Grundschnelligkeit besitzt – um die Millionen neuer Granulozyten, Lymphozyten oder Erythrozyten zu bilden, die der Organismus benötigt. Zu diesen physiologischen Eigenschaften gesellen sich nun neue, unphysiologische: die Kanzerogen-induzierte Proliferationssteigerung sowie die Ausschaltung des programmierten Zelltodes, der Apoptose.

Zwangsläufig kommt es zur überbordenden klonalen Vermehrung der solcherart veränderten Knochenmarkszelle.

Insgesamt entstehen mehr als 70 % aller Leukämien durch chromosomale Translokationen unterschiedlicher Art, und einige dieser Umlagerungen können sowohl durch

energiereiche Strahlung als auch Benzol herbeigeführt werden.

Zurück zur energiereichen Strahlung: Wie wirkt diese auf der molekularen Ebene?

Die Strahlung spaltet in der lebenden Zelle das am häufigsten vorhandene Molekül: das Wasser. Es entstehen Radikale, und diese Radikale – allen voran das Hydroxyl-Radikal – sind derart energiereich, dass sie, Geschoßquerschlägern vergleichbar, viele Arten von Sekundärschäden anrichten, insbesondere in der DNA. Häufig werden Phosphodiesterbindungen gespalten („DNA-Brüche“) oder komplementäre DNA-Stränge quervernetzt, oder es werden sogar Doppelstränge durchtrennt.

In Abbildung 4 (siehe Seite 358 ff.) sind häufig gebildete oxidierte Purin- und Pyrimidin-Derivate mitsamt möglicher Basenfehlpaarungen dargestellt.

Hinzu kommen über 40 unterschiedliche chemische Veränderungen der DNA-Basen selbst (Evans *et al.*, 2004). Meist liegen Hydroxylierungsreaktionen zugrunde; es entstehen 8-Hydroxyguanin, Thyminglycol, Hydroxycytosin u.a.

Früher nahm man an, dass die durch Hydroxylgruppen veränderten DNA-Bausteine, allen voran 8-Hydroxyguanin und Thymin-

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese
im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

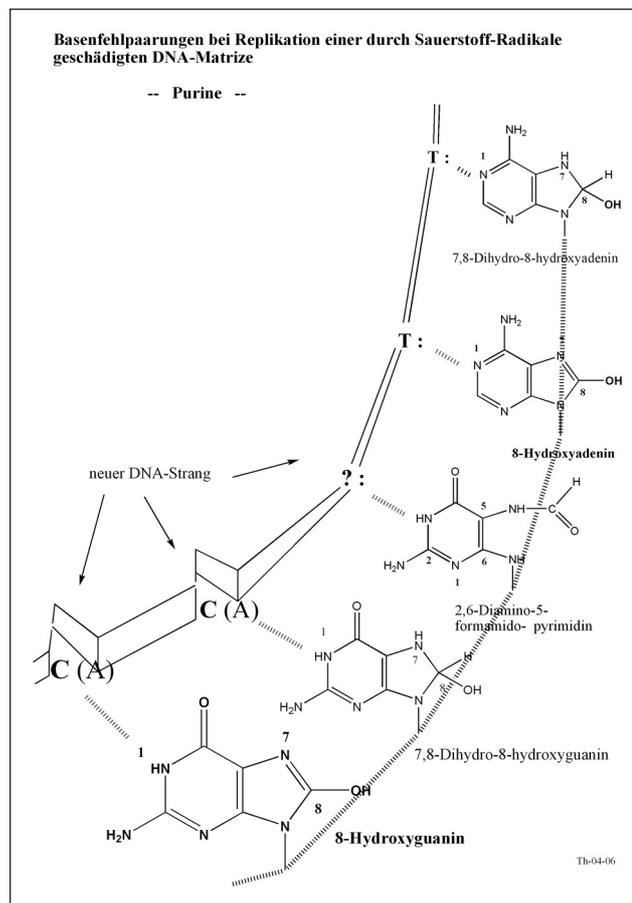


Abbildung 4a:
DNA-Matrize, Purine

glycol, die entscheidenden, krebserzeugenden Schäden seien. Der Grund: Der mit hydroxylierten Basen übersäte DNA-Strang muss bei der Zellverdopplung, die von Zeit

zu Zeit ansteht, als Matrize für die Synthese des neuen Strangs herhalten; dann, so die Vorstellung, würde der Replikationsapparat gegenüber den hydroxylierten DNA-Basen

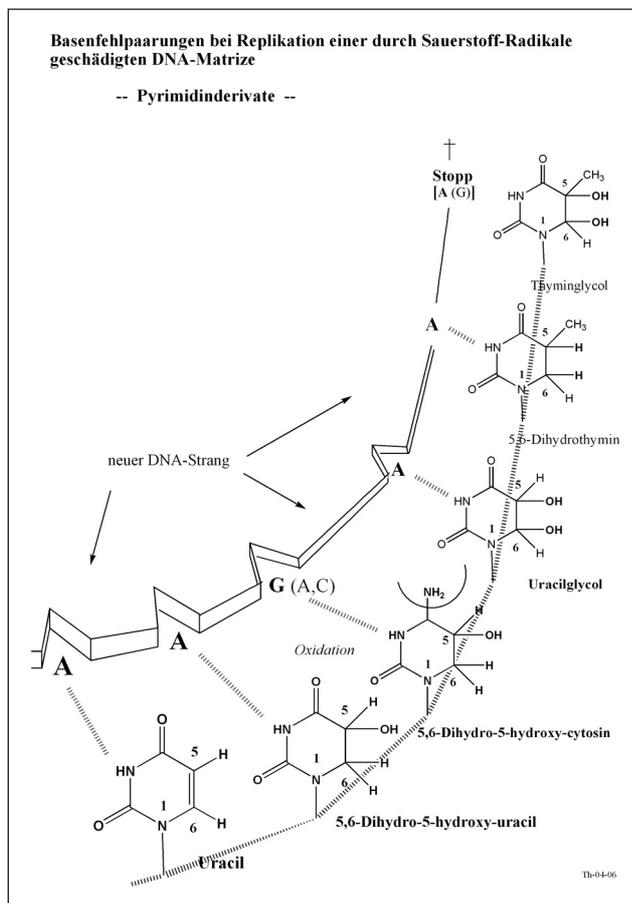


Abbildung 4b:
DNA-Matrize, Pyrimidine

nicht die korrekten komplementären Bausteine einfügen, sondern falsche: z.B. gegenüber 8-Hydroxyguanin nicht Cytosin, wie es die Basenpaarungsregeln vorschreiben, son-

dern Adenin oder Thymin. Solche Fehlpaarungen führen, falls sie nicht rechtzeitig korrigiert werden, zu Punktmutationen. Und falls sich genügend Punktmutationen im

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Genom anhäufen, werden schließlich auch strategisch wichtige Gene mutiert. Strategisch wichtige Gene sind u.a. Proto-Onkogene und Tumorsuppressor-Gene.

Dennoch, so bedeutend Punktmutationen bei der chemischen Kanzerogenese sind, bei der strahleninduzierten Kanzerogenese spielen sie nicht die Hauptrolle, jedenfalls nicht in der Zeit unmittelbar nach der Bestrahlung, denn man hat oft beobachtet, dass bestrahlte Zellen neben Punktmutationen ausgedehnte Genomveränderungen aufweisen. Hunderte von Genen verschwanden aus den Chromosomen („Deletionen“) oder Gen-Abschnitte wurden von ihrem regulären Standort an einen neuen Platz katapultiert, der sich oft sogar auf einem fremden Chromosom befand („Translokation“).

Man weiß heute, dass diese groben Veränderungen nicht von Punktmutationen ausgehen, sondern von fehlerhaften Rekombinationsprozessen, und Anlass für solche Rekombinationen sind strahleninduzierte DNA-Doppelstrangbrüche (Little, 2000).

Am Anfang der strahleninduzierten Kanzerogenese steht also der DNA-Doppelstrangbruch. Das Dilemma ist: Falls die Zelle den Doppelstrangbruch nicht beseitigt, stirbt sie. Beseitigt sie ihn, kann sie das nur fehlerhaft, denn, mangels eines besseren Werkzeugs, behilft sie sich mit einer Art Patentklammer,

die anderen DNA-Arbeiten vorbehalten ist, nämlich der Rekombination der Immunglobulin-Gene (Shiloh, 2003).

Mit dem besagten Klammerwerkzeug fügt die Zelle verschiedene DNA-Bruchenden zwar aneinander, kann aber im allgemeinen Durcheinander nicht feststellen, welche Enden zusammengehören und welche nicht (Abbildung 5). Fehlt jedoch die genaue Zuordnung, so werden Gen-Abschnitte verblockt, die funktionell nichts miteinander zu tun haben. Der DNA-Bruch wird ad hoc zwar beseitigt und der drohende Zelltod abgewendet, aber es entstehen die bereits genannten Chimären-Gene, deren Protein-Produkte von Stund an die normale Knochenmarkzelle zur Leukämiezelle umprogrammieren.

Vom teleologischen Standpunkt aus gesehen wäre es im Interesse des Gesamtorganismus besser gewesen, wenn die stark strahlen-geschädigte Zelle einfach abgestorben wäre. Dem stehen jedoch die zellulären Überlebensstrategien entgegen, die zäh einzig dem Wohl einer einzelnen Zelle dienen, aber nicht auf die Belange des Gesamtorganismus gerichtet sind.

In der wissenschaftlichen Sprache heißt die – oft fehlgeleitete – DNA-Verklammerungsaktion: DNA-Reparatur von Doppelstrangbrüchen mithilfe der nicht-homologen

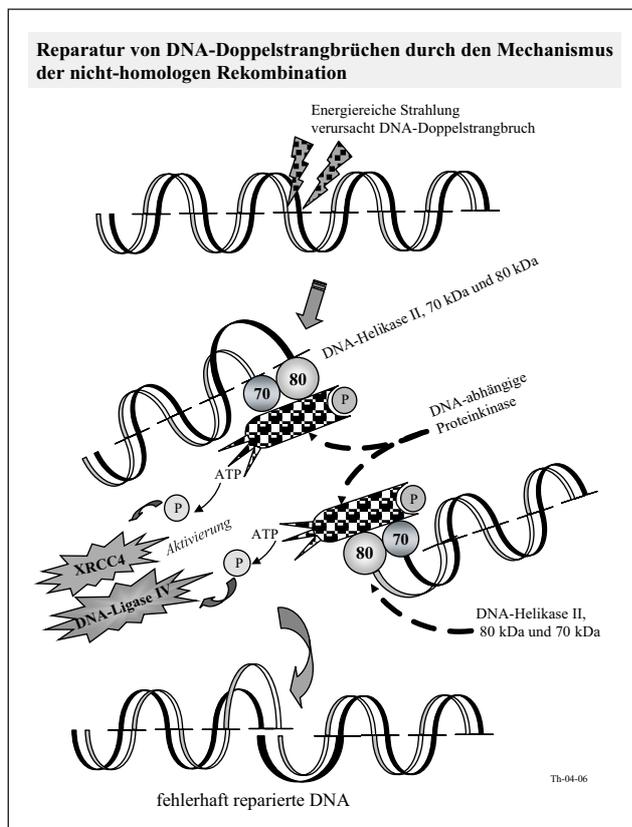


Abbildung 5:
Reparatur eines
Doppelstrangbruchs

oder illegitimen Rekombination. Dieser Mechanismus produziert Chromosomenumlagerungen und Chromosomenverluste, Gen-Umlagerungen und Gen-Verluste sowie weitere DNA-Schäden. Funktionell betrachtet werden Gene eliminiert, die das Zellwachstum dämpfen – das sind u.a. Tumor-

suppressor-Gene –, oder es werden Gene stimuliert – über alle Maßen –, die die Zellverdopplung eigentlich regulieren sollten. Unter diesen stimulierten Genen befinden sich Proto-Onkogene, die nunmehr zu krebsfördernden Onkogenen werden.

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

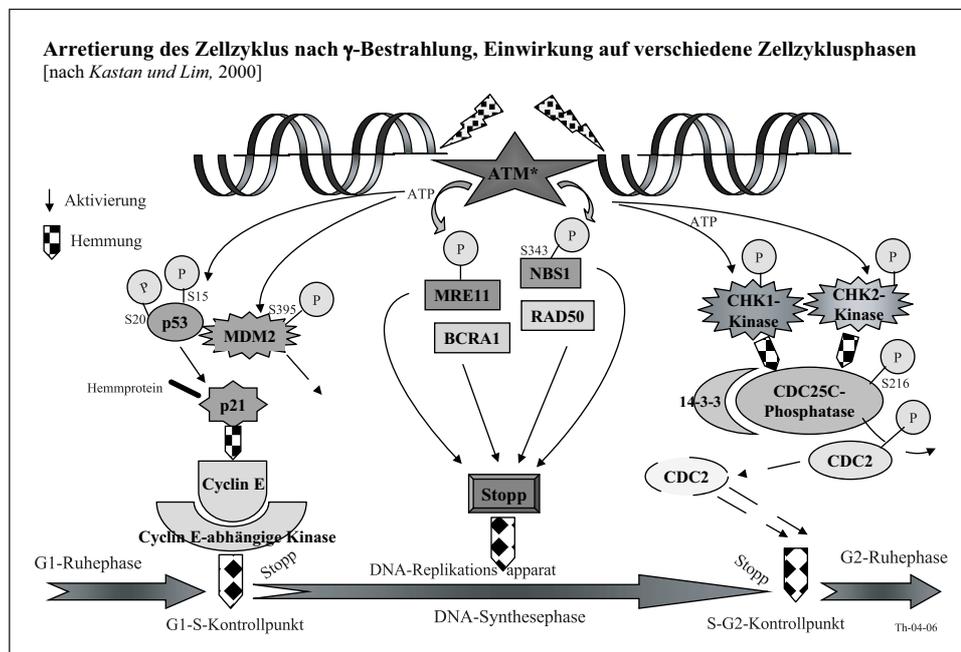
Die Fehlregulationen reichen in die komplizierten Netzwerke der Wachstumssteuerung hinein (Kastan und Lim, 2000; Shiloh, 2003). Einzelheiten sind – stark vereinfacht – in der folgenden Abbildung skizziert.

In Abbildung 6 ist zu erkennen: Solange das Genom Strahlenschäden enthält, wird der Zellzyklus angehalten, hauptsächlich an zwei

Kontrollpunkten („checkpoints“): am Übergang von der ersten Ruhephase, G1, zur DNA-Synthesephase (G1-S-Übergang) und von der DNA-Synthese zur zweiten Ruhephase (S-G2-Übergang). Dazu kommt die Hemmung der DNA-Synthese selbst.

Überrollt werden diese Kontrollstellen dann, wenn die durch illegitime Rekombination ent-

Abbildung 6:
ATM und „checkpoints“



standenen Chimären-Gene die Zelle pausenlos durch den Zyklus peitschen.

Wie die Abbildung weiterhin zeigt, geht die – physiologische – Arretierung des Zellzyklus von der übergeordneten Proteinkinase ATM („ataxia teleangiectasia mutated“; eine Serin-Protein-Kinase) aus, verläuft über die Aktivierung des p53-Gens und den Transkriptionsfaktor p21, der seinerseits die Zyklin-E-abhängige Kinase hemmt. Diese Kinase bringt normalerweise den Zellzyklus auf Trab. Entfällt jedoch ihre treibende Kraft, so verharrt der Zellzyklus in der Ruhephase G1, genauer gesagt, an der G1-S-Kontrollstelle.

Während dieser Zeit hat die bestrahlte Zelle Gelegenheit, ihre geschädigte DNA zu reparieren.

Besitzt sie jedoch – aus früheren Expositionen – bereits eines der proliferationsstimulierenden Chimären-Gene, so verkürzt sie die Reparaturzeit oder überspringt sie kurzerhand.

Die zweite Kontrollstelle am S-G2-Übergang sei nur erwähnt. Wichtiger ist, dass Strahlenschäden des Genoms auch die DNA-Replikationsmaschinerie selbst einbremsen, wiederum vermittelt durch die ATM-Kinase. Diese phosphoryliert Proteine des sog. Doppelstrangreparatur-Komplexes (darunter MRE11 [„meiotic recombination 11“], NBS1 [„Nij-

megen breakage syndrome protein 1“], RAD50 [„DNA repair protein RAD50“], BCRA1 [„breast cancer type 1 susceptibility protein“]) und verleiht ihnen dadurch replikationshemmende Eigenschaften.

Falls die Zelle aufgrund einer Vorschädigung mit Kanzerogen(en) bereits ein defektes p53-Gen besitzt, wird sie die Kontrollstellen des Zyklus überrollen. So ist für die sich entwickelnde Krebszelle der Erwerb des p53-Defekts geradezu ein Selektionsprinzip, denn mit der Ausschaltung der p53-Bremse gewinnt sie an Proliferationsdynamik; d.h., sie kann sich schneller vermehren als zuvor, wengleich unter Gefährdung ihrer genomischen Integrität. Sie hört auf, das Zellzyklus-hemmende p21-Protein zu bilden; damit beginnt die DNA-Verdopplung zu früh, wobei die strahlengeschädigte DNA – unrepariert wie sie ist – als Matrize für die DNA-Synthese herangezogen wird. Auf diese Weise kommt es zu Replikationsfehlern, die sich meist in Punktmutationen manifestieren.

Illegitime Rekombination von Doppelstrangbrüchen und inaktivierende Punktmutationen in Genen, die den Zellzyklus steuern, fördern sich wechselseitig, denn der vorschnelle Eintritt in den Zellzyklus (die Folge des p53-Defekts) lässt der ohnehin fehlerhaften DNA-Doppelstrang-Reparatur weniger Zeit als nötig. Umgekehrt wird unter dem Einfluss pro-

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

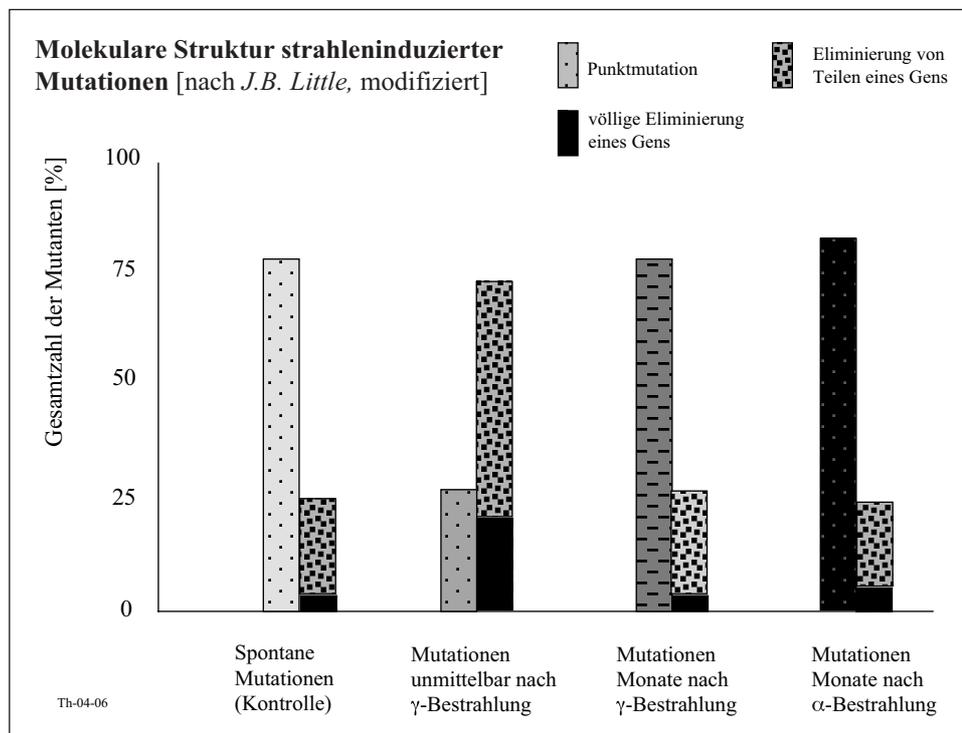
liferationsstimulierender Chimären-Gene
auch die Reparaturzeit für die Eliminierung
von Basenfehlpaarungen verkürzt.

Wie Abbildung 7 zeigt, sind Punktmutatio-
nen ebenfalls eine Folge der DNA-Strahlen-
schäden. Gleichwohl sind unsere zuvor
getroffenen Feststellungen korrekt: Unmittel-

bar nach der Bestrahlung kommt es zu Gen-
verlusten – sie sind das Ergebnis fehlerhaft
reparierter DNA-Doppelstrangbrüche. Später
aber, sogar noch Wochen und Monate nach
der Bestrahlung, treten Punktmutationen auf.

Solche Punktmutationen bilden sich zwar
auch spontan in unbestrahlten Kontrollzellen;

Abbildung 7:
Strahleninduzierte Mutationen, nach Little



jedoch ist ihre Zahl weitaus geringer als in bestrahlten Zellen. (Die Säulen im Dia zeigen nur die prozentuale Verteilung der Mutationen, nicht ihre absolute Zahl.)

Wir halten fest: Die Bestrahlung ruft nicht nur frühe massive Chromosomenveränderungen hervor, sie destabilisiert auch das Genom – längerfristig – und erhöht dadurch die Wahrscheinlichkeit, mit der in den nachfolgenden Zellgenerationen Mutationen entstehen. Diese Destabilisierung wird über viele Zellgenerationen weitergereicht, über 10, 20, 30 Generationen hinweg. Sie ist auch in vivo nachweisbar (*Rithidech et al.*, 1999; *Little*, 2000).

Wie es zu dieser Instabilität kommt, welche Mechanismen zugrunde liegen, ist nicht genau bekannt. Eine der Ursachen ist offenbar oxidativer Dauerstress. Es ist ein geläufiger Befund, dass oxidierte und hydroxylierte DNA-Basen, wie der oxidative Stress sie produziert, bei der DNA-Replikation zu Basenfehlpaarungen, d.h. Mutationen, führen (siehe Abbildung 4).

Darüber hinaus ist in Zellkultur nachgewiesen worden, dass genetische Veränderungen auch in solchen Zellen auftraten, die nicht direkt der Bestrahlung ausgesetzt waren – die nur Nachbarn waren. Offenbar bilden die bestrahlten Zellen Zytokine und andere Signalmoleküle und sondern sie ab. Nach-

barzellen nehmen diese Stimulantien und Wachstumsfaktoren auf und antworten mit der Produktion reaktiver Sauerstoffradikale. Hierdurch kommt es zu Mutationen auch in diesen Nachbarzellen.

Insgesamt scheint sich die bestrahlte Zelle nie mehr richtig zu erholen, sie „vergisst“ nicht, dass sie malträtiert wurde, daher die vielen Punktmutationen noch lange nach der Bestrahlung.

Und natürlich leistet auch diese induzierte Genom-Instabilität ihren Beitrag zur Kanzerogenese, wobei sich die Effekte zu den Benzol-induzierten DNA-Schäden (s.u.) addieren.

Zusammenfassend ist zu sagen: Energie-reiche Strahlung ruft Leukämien (und andere maligne Erkrankungen) hervor, aufgrund ihrer Fähigkeit, die genomische DNA auf vielfache Weise zu schädigen. Zwei Schadens-typen sind nachweislich von besonderer zellbiologischer Bedeutung: i) DNA-Doppelstrangbrüche, die von der Zelle oft fehlerhaft, d.h. unter Austausch von Gen-Abschnitten repariert werden, und ii) oxidative DNA-Schäden, die sowohl unmittelbar als auch längerfristig Punktmutationen verursachen.

Die bei Strahlen-Leukämie nachweisbaren Genomschäden entsprechen dem, was auf der Basis der radiochemischen DNA-Veränderungen zu erwarten ist: Wir sehen

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Tabelle 1:
Zytogenetische Veränderungen bei Therapie- und benzolbedingten Leukämien
(Literatur u.a. *Smith et al.*, 1998; *Le Beau und Larson*, 2000; *Rowley und Olney*, 2002; *Zhang et al.*, 2002b)

Risikofaktor	Symptom/ Diagnose*	Zytogenetische Veränderungen	Betroffene Gene ^{al} (Chromosom Nr.)	Latenzzeit; Häufigkeit
Alkylantien {Cyclophosphamid, u. a.}	tMDS, tAML, t-ALL; nicht zu klassifizieren nach FAB ^{al} -Kriterien	del(5q), -5; del(7q), -7; weniger häufig: Translokationen von 21q22 u. 11q23	5q31; 7q: Tumorsuppressor-Gene? 5q: locus für IL-3, CSF-GM	5-7 Jahre; 1 % bis über 20 %
Energiereiche Strahlung {z.B. Radiotherapie}	MDS, AML, CML, ALL (u.a. Hiroshima-Nagasaki-Register)	t(15;17), inv(16); weniger häufig: Translokationen von 21q22 u. 11q23	PML (Chromosom 15); RAR α (17); CBF β (16); AML1 (21); MML (11)	~7 Jahre; ~13 %
DNA-Topoisomerase-II-Hemmstoffe {u.a. Etoposid, Teniposid, Doxo-, Daunorubicin, Dactinomycine}	tAML, tCML, t-ALL; in der Regel kein Vorstadium (MDS); oft FAB ^{cl} M4, M5; ALL-1	vorwiegend Translokationen u.a. von 11q23 (MML-Gen) auf ~ 30 verschiedene Partner-Gene; desgleichen Translokationen von 21q22 (AML1-Gen) Beispiele: t(8;21) [AML1/ETO]; t(15;17) [PML/RARA]; inv(16) [CBFB/MYH11]; t(9;22) [ABL/BCR]; t(8;16) [MOZ/CBP]; (3;21) [AML1/EVI1, EAP, MDS1]	MLL (11) und Partner-Gene sowie AML1 (21) und dessen Partner bilden meist Chimären-Proteine, die Transkriptionsaktivität entfalten.	sehr kurze Latenzzeit: ~ 2 Jahre und weniger; 2-12 %

Risikofaktor	Symptom/ Diagnose*	Zytogenetische Veränderungen	Betroffene Gene ^{a)} (Chromosom Nr.)	Latenzzeit; Häufigkeit
Benzol-Exposition	AML, AML-M4, APL, CML, MDS, Erythroleukämie	-5; del(5q); -7; del(7q); +8; +21; t(8;21); t(9;22); t(15;17)	Tumorsuppressor- Gene? (Chromo- somen 5 & 7); ETO (8); AML1 (21); ABL (9); BCR (22); PML (15); RARA (17)	~ 10 Jahre und mehr

* Abkürzungen: AML: akute myeloische Leukämie; t-AML: therapiebedingte akute myeloische Leukämie;
CML: chronische myeloische Leukämie; ALL: akute lymphoblastische Leukämie; MDS: myelodysplastisches Syndrom;
M4 (nach FAB): myelomonozytischer Phänotyp; M5: myelomonoblastischer Phänotyp

^{a)} Gen-Bezeichnungen sowie Funktion der kodierten Proteine sind in den Tabellen 3 und 4 erklärt

die typischen Gen-Verluste, dazu eine Vielzahl von Translokationen sowie funktionsbeeinträchtigende Punktmutationen, insbesondere Nukleotidaustauschprozesse in Proto-Onkogenen und Tumorsuppressor-Genen wie ras, Rb, p53 u.a.

Zur Wirkungsweise des Benzols

Aufnahme und Metabolismus

Nach seiner Aufnahme verteilt sich Benzol weitgehend gleichmäßig im Körper, gelangt unter anderem in die Leber, wo es durch

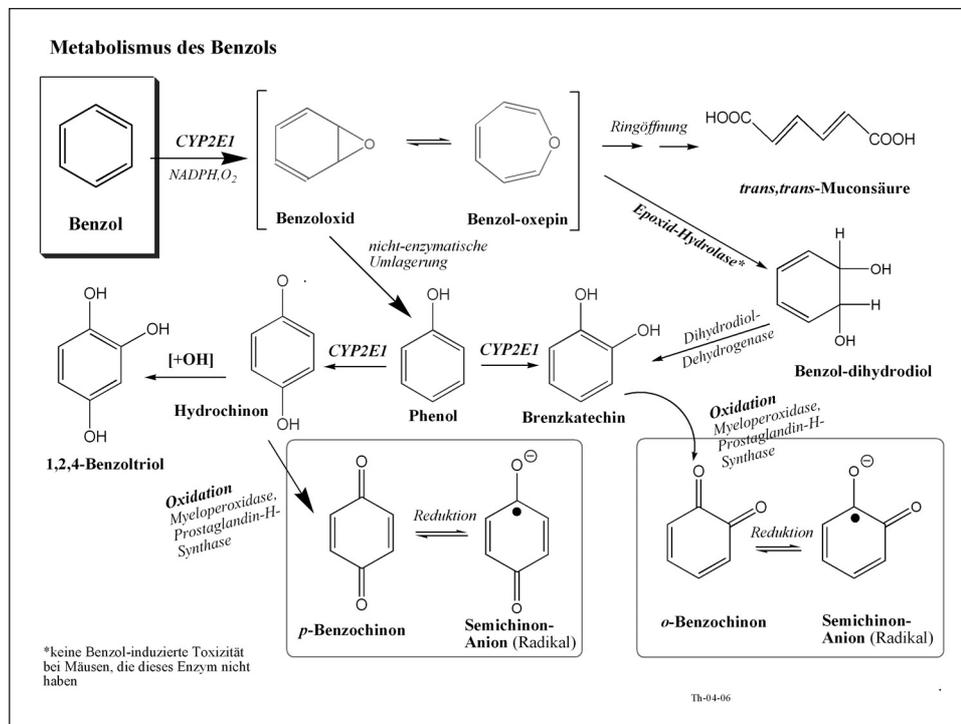
oxidativen Angriff zunächst in sein Epoxid, und, von diesem ausgehend, in phenolische Derivate umgewandelt wird.

Wichtige Zwischenprodukte sind Phenol, Brenzkatechin und Hydrochinon. Schlüssel-enzym der Oxidationen ist Cytochrom 2E1 (Valentine *et al.*, 1996). Die Öffnung des sauerstoffhaltigen Rings wird durch Epoxid-Hydrolase katalysiert. Die Metaboliten erreichen u.a. das Knochenmark, wo sie eine ausgeprägt toxische Wirkung entfalten. Welche Substanzen im Einzelnen diese Wirkung hervorrufen, ist nicht bekannt. Mäuse, die

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Abbildung 8:
Metabolismus des Benzols



nicht mit dem Enzym Epoxid-Hydrolase ausgestattet sind, zeigten nach Benzol-Exposition keine toxischen Knochenmarkwirkungen (Bauer *et al.*, 2003), d.h., das Benzoloxid kann nicht das ultimale Kanzerogen sein. Es wird vermutet, dass nicht die phenolischen Folgeprodukte selbst, sondern weiter oxidierte Abwandlungen wie Chinone oder

Chinon-Radikale die eigentlichen toxischen Wirkstoffe sind (Snyder, 2002).

Unter den zahlreichen Metaboliten gibt es jedenfalls keinen, der allein für die zahlreichen biologischen Effekte des Benzols verantwortlich gemacht werden könnte.

Tierversuchsdaten

Es sind mehrere Versuche an Mäusen publiziert worden, die zeigen, dass oral und inhalativ verabreichtes Benzol Tumoren nahezu regelmäßig in lymphatischen Geweben erzeugte. Hinzu kamen verschiedene andere Organe, in denen Krebs auftrat, z.B. die Lunge, die Harder'sche Drüse, die Brustdrüse, die Ovarien u.a. (Huff *et al.*, 1989; Waitowitz *et al.*, 2003).

Wechselwirkung mit DNA

In der Erwartung, den kanzerogenen Wirkungen müssten DNA-Addukte zugrunde liegen, hat man mit empfindlichen analytischen Methoden nach solchen Addukten gefahndet, insbesondere in den Organen, in denen bei Experimentaltieren auch die Tumoren auftraten, z.B. in der Lunge, aber: Addukte hat man nur in höchst spärlichen Mengen gefunden, wenn überhaupt (Snyder, 2002). Für Benzol scheint die übliche pathogenetische Sequenz – DNA-Adduktbildung → Kopierfehler bei der DNA-Replikation → Mutation – nicht zuzutreffen.

Es fiel indes auf, dass Benzol und seine hydroxylierten Derivate in vivo und in vitro Effekte zeigten, die von DNA-Topoisomerase-II-Hemmstoffen bekannt sind: Sie führten zur Bildung von Mikrokernen, indu-

zierten Chromosomenverluste und -aberrationen und verursachten DNA-Strangbrüche (Snyder, 2002). Und dass keine Benzol-DNA-Addukte zu finden waren, entspricht der Wirkungsweise eines Topoisomerase-II-Hemmstoffs.

Aus den zahlreichen In-vivo und In-vitro-Daten hat man den Schluss gezogen, dass Benzol noch am ehesten den Klastogenen zuzurechnen sei und eine seiner Hauptwirkungen in der Hemmung der DNA-Topoisomerase II bestehe (Chen und Eastmond, 1995; Hutt und Kalf, 1996; Baker *et al.*, 2001).

Natürlich hat die Frage interessiert, ob denn benzolinduzierte Leukämien charakteristische zytogenetische Veränderungen aufweisen. Benzoltypische Veränderungen könnten eminent hilfreich sein, wenn es gilt, berufsbedingte Leukämien auf ihre Ursache zurückzuführen. Der Vergleich mit spontan auftretenden Leukämien und Lymphomen (den „De-novo“-Formen) sollte aufschlussreich sein, da bei diesen die zytogenetischen Abweichungen sorgfältig beschrieben und die zur Krebserzeugung führenden Genexpressionsanomalien gut verstanden sind (Tabellen A und B auf Seite 390 ff.).

Überhaupt sind die molekulargenetischen Analysen der malignen hämatopoetischen Erkrankungen in vielen Fällen erstaunlich weit getrieben, weiter als die vieler solider Tumo-

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

ren. Die Art der Chromosomenveränderungen nach Benzolexposition könnte somit auch Hinweise geben, welcher Mechanismus im Einzelnen am Werk war.

Um das Ergebnis der bisherigen Suche nach benzoltypischen Genomveränderungen vorwegzunehmen: Der biologische Mechanismus der Benzoleinwirkung ist bislang leider nicht eindeutig identifiziert, wenngleich plausible hypothetische Vorstellungen existieren.

Insgesamt gibt es bei Patienten mit benzolinduzierten Leukämien nur wenige zytogenetische Untersuchungen an Knochenmarkszellen. Die wenigen, die publiziert wurden, haben allerdings überraschende Ergebnisse geliefert, denn man fand einige Chromosomenanomalien, insbesondere Translokationen, die mit denen identisch sind, die bei Etoposid- und Teniposid-induzierten Leukämien auftreten.

Etoposid und Teniposid sind Topoisomerase-II-Hemmstoffe aus der Epipodophyllotoxin-Gruppe. Beide werden in der Krebstherapie verwandt. Dass die Folgen dieser Therapie fatal sein können, ist seit Jahren bekannt: Zwei bis 12 % der Patienten, die wegen ihres Primärtumors mit Epipodophyllotoxinen behandelt werden, entwickelten behandlungsbedingte myeloische und lymphatische Leukämien (Merlat *et al.*, 1999; Pegram *et al.*, 2000; Pedersen-Bjergaard *et al.*,

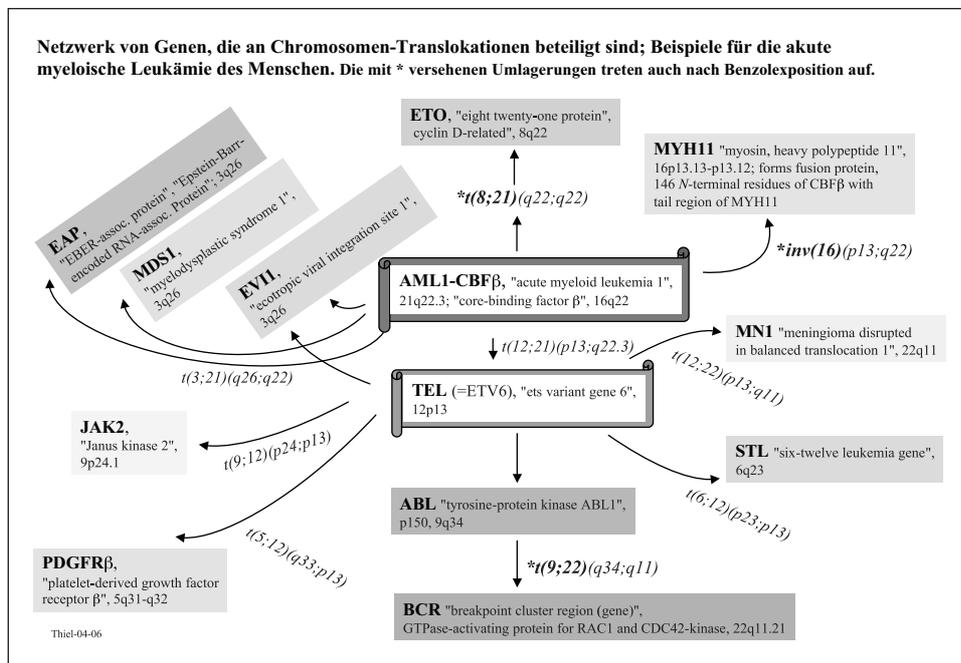
2002; Rowley und Olney, 2002). Die mittlere Latenzzeit dieser Leukämien ist ungewöhnlich kurz: ca. 2 Jahre. In der Regel geht ihnen kein myelodysplastisches Syndrom als Vorstadium voraus wie es z. B. bei Strahlen-Leukämien der Fall ist.

Um die zugrunde liegenden molekulargenetischen Effekte verständlich zu machen, sei hier die Hauptwirkungsweise von Topoisomerase-II-Hemmstoffen kurz erläutert:

Typisch für die etoposid- und teniposid-induzierten Leukämien sind Translokationen unter Beteiligung der Chromosomenorte 11q23 und 21q22 (Tabelle 1). In der Chromosomenbande 11q22 liegt das MLL-Gen („mixed lineage leukemia gene“), in der Chromosomenbande 21q22 das AML1-Gen („acute myeloid leukemia gene 1“). Beide Gene kodieren für Transkriptionsaktivatoren. Weiterhin von Bedeutung sind die Umlagerungen t(15;17) sowie die perizentrische Inversion des Chromosoms 16 (Larson *et al.*, 1996; Rowley und Olney, 2002; Pedersen-Bjergaard *et al.*, 2002). Auch die Translokation t(9;22), die zum Philadelphia-Chromosom führt, kann durch Epipodophyllotoxine ausgelöst werden.

Die Translokationsbruchpunkte im MLL-Gen sind heterogen verteilt, und es gibt, wie Abbildung 9 illustriert, für das MLL-Gen zahlreiche Partner-Gene, mit denen es sich unter

Abbildung 9:
Netzwerk



Bildung von Fusions-Genen verbindet (Stock und Thirman, 2000).

Entwicklungsreihe mit ihren Subtypen, sie umfassen auch Lymphoblasten-Leukämien.

Die von Benzolmetaboliten hervorgerufenen Umlagerungen sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Was die Hemmung der DNA-Topoisomerase-II betrifft, so gibt es zwischen Epipodophyllo-toxinen und den Benzol-Metaboliten Hydrochinon und p-Benzochinon keine prinzipiellen Unterschiede (Hutt und Kalf, 1996). Allerdings sind den beiden Benzol-Meta-

Epipodophyllotoxin-induzierte Leukämien beschränken sich nicht auf die myeloische

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese
im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

boliten Angriffspunkte in der Reaktionskaskade zugeordnet worden, die – mechanistisch gesehen – früher als die klassischer Topoisomerase-II-Hemmstoffe liegen (Abbildung 10, unten) (Baker et al., 2001).

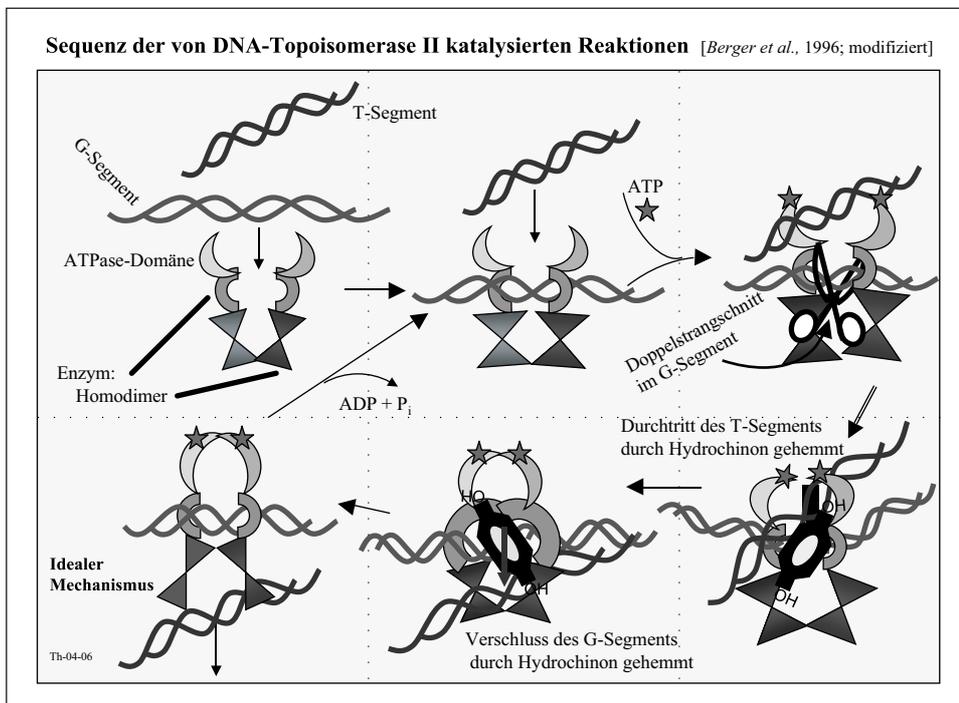
Ähnlichkeit der Wirkungen verständlich zu machen.

Das Enzym ist für die Zelle von vitaler Bedeutung (J. Wang, 2002). Es

Im Folgenden werden einige wenige Fakten zu DNA-Topoisomerase II vorgestellt, um die

entspannt überspiralisierte („superhelikale“) DNA,

Abbildung 10:
Sequenz der von DNA-Topoisomerase II katalysierten Reaktionen



- kontrolliert die Chromosomen-Kondensation sowie den entgegengesetzten Prozess, die Chromosomen-Entfaltung,
- ermöglicht und steuert die Bewegung der DNA-Replikationsgabel,
- katalysiert die Segregation, d.h. Trennung der zwar replizierten, aber noch ineinander verflochtenen Chromosomen.

Der den biologischen Funktionen zugrunde liegende Mechanismus besteht darin, dass das Enzym einen der beiden DNA-Abschnitte, die in Spannung zueinander stehen, durchtrennt und den anderen durch die gesetzte Trennstelle hindurchführt.

Einzelheiten sind in Abbildung 10 wiedergegeben.

Zunächst bindet das Enzym beide DNA-Abschnitte, das „G-Segment“ (G: „gate“) und das „T-Segment“ (T: „transported“). Nun werden das G-Segment durchtrennt und die beiden entstandenen 5'-terminalen Enden in je einem der beiden Enzym-Monomeren kovalent an Tyrosin gebunden. Diese 5'-Enden der beiden Einzelstränge sind um 4 Nukleotide gegeneinander versetzt. Die beiden 3'-Enden bleiben frei. Durch entsprechende Konformationsänderungen bugsiert nun das Enzym das T-Segment durch die im G-Segment geschaffene Lücke hindurch. Auf diese Weise nimmt die Zahl der super-

helikalen DNA-Windungen je nach Durchführungsrichtung um zwei ab oder um zwei zu. Nach Entfernung der superhelikalen Spannung verknüpft das Enzym die beiden DNA-Doppelstrang-Enden des G-Segments miteinander (*Berger et al.*, 1996).

Verschiedene Topoisomerase-II-Hemmstoffe unterbrechen diese Reaktionsfolge. Sie heften sich – mittels nicht-kovalenter Bindungen – an die Doppelstrang-Enden und blockieren diese, so dass der Brückenschlag zur wiederhergestellten Phosphodiester-Bindung nicht mehr möglich ist: Die Reaktionskaskade wird im sog. ternären Komplex, bestehend aus DNA, dem Enzym und dem Inhibitor, „eingefroren“.

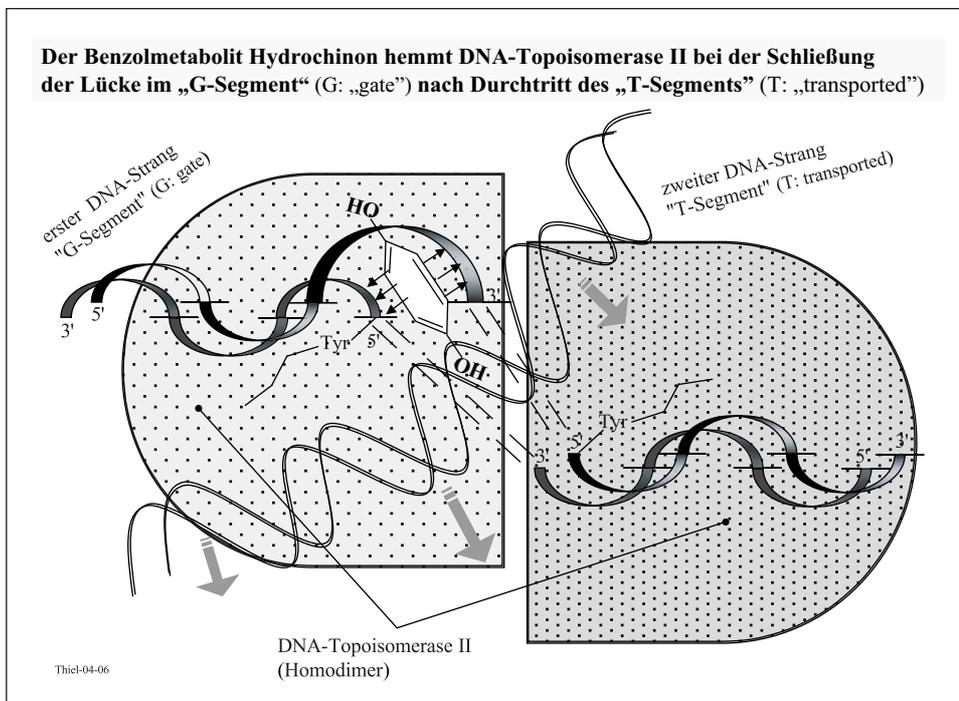
Ist in der Zelle genügend Hemmstoff vorhanden, so kann der gesamte Bestand an Topoisomerase II in Form ternärer Komplexe an die DNA fixiert werden. Das Enzym wird förmlich austitriert.

Die Komplexe mit durchtrenntem G-Segment sind nicht stabil. So kann es geschehen, dass sich zwei Komplexe vorübergehend zum tetrameren Gebilde zusammenlagern und Monomere mitsamt den an sie gebundenen DNA-Enden ausgetauscht werden, was in der Bilanz einer illegitimen Rekombination gleichkommt („topoisomerase II subunit exchange model“; *Asami et al.*, 2002).

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Abbildung 11:
Arretierung



Die arretierten Komplexe können auch zerbrechen, dann werden die DNA-Doppelsträngen frei, und es ergeben sich für die Zelle ähnliche DNA-Reparaturprobleme wie nach Bestrahlung, nämlich Doppelstrangbrüche. Vieles spricht dafür, dass auch diese Doppelstrangbrüche durch Rekombinationsprozesse, speziell die nicht-homologe Rekombination,

beseitigt werden – auf fehlerhafte Weise (Pedersen-Bjergaard *et al.*, 1997; Tsukamoto und Ikeda, 1998; Gaymes *et al.*, 2002).

Vergleicht man die enzymhemmenden Effekte der Epipodophyllotoxine mit denen der Benzolmetaboliten, so ist zu beachten,

dass Topoisomerase II keine strenge DNA-Sequenzspezifität besitzt. Das bedeutet, dass für DNA-Einschneidung und Arretierung von vornherein zahlreiche DNA-Orte infrage kommen. Diese werden zusätzlich entsprechend den unterschiedlichen DNA-Bindungsaffinitäten der Hemmstoffe zu lokalen Nukleotidsequenzen variiert. Es ist folglich nicht zu erwarten, dass z.B. das kleine Hydrochinon-Molekül die Topoisomerase II prinzipiell an denselben DNA-Stellen festnagelt wie das große, raumfüllende 7-Ringsystem Etoposid, denn die spezifischen Wechselwirkungen der Hemmstoffe mit Nukleotid-Sequenzen bestimmen den Ort, wo sich die „eingefrorenen“ Hemmstoff-Enzym-DNA-Komplexe bilden.

Dennoch ist angesichts der Strukturunterschiede zwischen klassischen Topoisomerase-II-Hemmstoffen einerseits und Benzolderivaten andererseits die Identität mehrerer chromosomaler Translokationsprozesse auffallend (Tabelle 2 auf Seite 376 f.).

Bei künftigen Untersuchungen benzol-exponierter Arbeiter wird zu prüfen sein, ob sich die jeweils identifizierten molekulargenetischen Anomalien in das Spektrum der Translokationen/Deletionen einfügen, die von „De-novo“- und Etoposid/Teniposid-induzierten Leukämien bekannt sind. Die Tabellen A und B (Seite 390 ff.) geben den Grundbestand wichtiger Ver-

änderungen bei „De-novo“-Leukämien wieder.

Einzelheiten benzolinduzierter Translokationen seien anhand der Tabelle 2 erläutert.

Mitelman und Mitarbeiter (1981) haben 52 Leukämie-Patienten, die gegenüber Lösungsmitteln, Erdölprodukten oder Insektiziden exponiert waren, bezüglich ihrer Chromosomenanomalien untersucht und sie mit nicht-exponierten Patienten verglichen. Bei den Exponierten fielen folgende Veränderungen auf: Die Chromosomen 5 und 7 zeigten oft Deletionen oder fehlten ganz (Monosomien). Auffällig waren auch überzählige Chromosomen 8 und 21 (Trisomien) (*Smith et al.*, 1998). Was besonders ins Gewicht fällt, waren die Translokationen 8;21 und 9;22.

t(8;21) ist eine der häufigsten Translokationen bei akuter „De-novo“-Leukämie; sie produziert das Fusions-Gen ETO-AML1, einen äußerst potenten Transkriptionsverstärker. Dessen Wirkungsweise ist in Abbildung 13 (Seite 379) schematisch dargestellt.

Die Translokation t(8;21) ist mechanistisch aufschlussreich, da sie auch bei den Leukämien auftritt, die durch die Topoisomerase-II-Hemmstoffe Etoposid, Teniposid ausgelöst werden. Dasselbe gilt für die perizentrische Inversion des Chromosoms 16

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Tabelle 2:
Beispiele für Chromosomen-Translokationen bei Arbeitern mit nachgewiesener
oder wahrscheinlicher Benzol-Exposition (nach Zhang *et al.*, 2002b, modifiziert und ergänzt)

Diagnose	Exposition	Karyotyp	Autor
AML-M5	Benzol	t(9;10) und t(4;15)	van den Berghe <i>et al.</i> , 1979
AML-M2	Mechaniker	t(8;21)(q22;q22)	Li <i>et al.</i> , 1989
AML-M2	Maschinist	t(8;21)(q22;q22)	Li <i>et al.</i> , 1989
Keine Leukämie	Benzol	t(8;21)	Smith <i>et al.</i> , 1998; IARC vol. 157, 2004
CML	Benzol	t(9;22)(q34;q11)	Richardson <i>et al.</i> , 1992; Zhang <i>et al.</i> , 2002b
CML	Benzol	t(9;22)(q34;q11)	Richardson <i>et al.</i> , 1992; Zhang <i>et al.</i> , 2002b
CML	Benzol	t(9;22)(q34;q11)	Richardson <i>et al.</i> , 1992; Zhang <i>et al.</i> , 2002b
AML/CML	Benzol	t(9;22)(q34;q11)	Richardson <i>et al.</i> , 1992; Zhang <i>et al.</i> , 2002b
ALL	Benzol	t(9;22)(q34;q11)	Richardson <i>et al.</i> , 1992; Zhang <i>et al.</i> , 2002b
AML-M3	Benzol	t(15;17)(q22;q11)	Richardson <i>et al.</i> , 1992; Zhang <i>et al.</i> , 2002b
AML-M2	Lösungsmittel	t(6;9)(p23;q34)	Cuneo <i>et al.</i> , 1992
AML-M5	Lösungsmittel	t(8;21)(q22;q22)	Cuneo <i>et al.</i> , 1992

Diagnose	Exposition	Karyotyp	Autor
AML	Offset-Druck	t(9;22)(q34;q12)	<i>Mitelman et al.</i> , 1981 ^{a,b)}
APL	Gummifabrik	t(3;12)(p14;q24), t(13;18)(q11;p11)	<i>Mitelman et al.</i> , 1981
AML	Drucker	t(8;21)(q21;q22)	<i>Mitelman et al.</i> , 1981
AML	Klebstofffabrik	del(7)(q31), del(11)(q14), del(12)(p12)	<i>Mitelman et al.</i> , 1981

Abkürzungen:

AML: akute myeloische Leukämie (M1 und M2); CML: chronische myeloische Leukämie;
APL bzw. M3: akute Promyelozyten-Leukämie; M5: akute Monozyten-Leukämie; ALL: akute lymphatische Leukämie

- a) Bei 24 gegenüber Lösungsmitteln exponierten Personen mit Leukämie waren besonders häufig:
-5 (Monosomie 5), 5q- (Deletion des langen Arms von Chromosom 5), -7, 7q+, +8 (Trisomie 8), +21, t(8;21); t(9;22) (reziproke Translokationen).
- b) *Smith et al.* (1998) und *Zhang et al.* (1998): Bei 43 Benzol-exponierten chinesischen Arbeitern waren folgende Leukämie-spezifischen Veränderungen signifikant häufiger: Monosomie 5, 7; Trisomie 1, 5, 7; del(5q), del(7q); +8, +21 sowie t(8;21), t(8;?), t(21;?)

(Abbildung 12 auf Seite 378) und die in Abbildung 14 (Seite 380) dargestellte Translokation t(15;17).

t(9;22), die Translokation, die zum Philadelphia-Chromosom führt, ist, wie oben ausgeführt wurde, typisch für die chro-

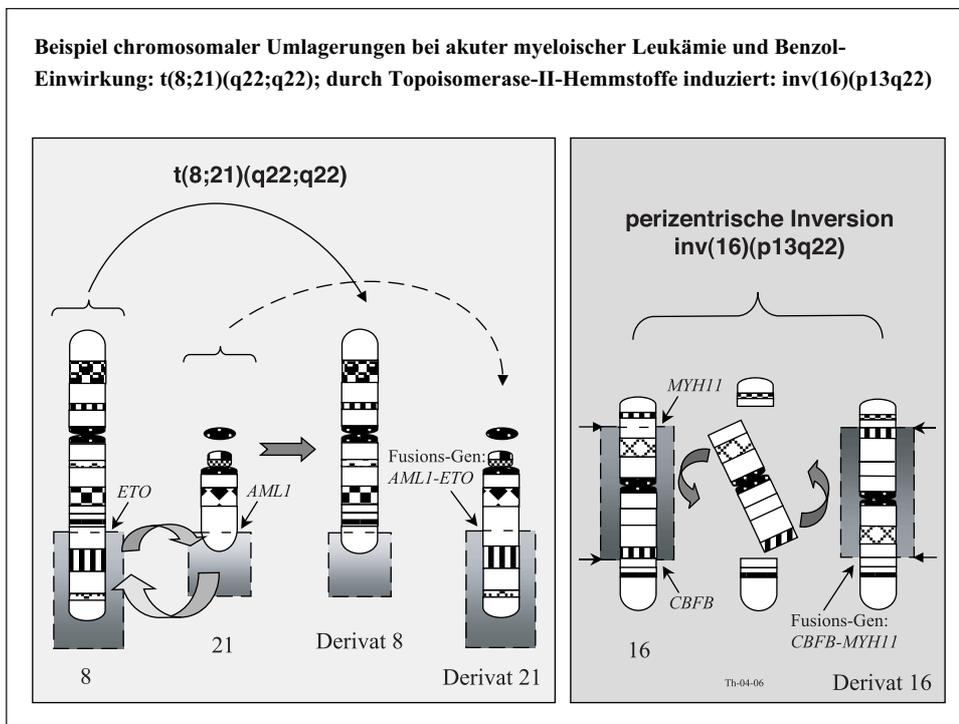
nische myeloische Leukämie: Auch sie ist bei benzolinduzierten Leukämien nachweisbar.

Aus ihren Ergebnissen zogen die zitierten Autoren *Mitelman et al.* (1981) folgende Schlüsse:

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese
im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Abbildung 12:
Translokation 8;21 und Inversion 16



Die Schadstoffe – z.B. Lösungsmittel und Insektizide – bestimmen den Karyotyp der Leukämiezelle.

Obwohl die genannten Lösungsmittel und Insektizide chemisch sehr unterschiedlich sind, rufen sie ähnliche Chromosomen-Anomalien (s.o.) hervor.

Zurück zu den Translokationen t(8;21) und t(9;22). Wie erwähnt, sind sie bei „De-novo“-Leukämien zu finden – also Leukämien unbekannter Ursache –, werden aber auch durch verschiedene Chemikalien induziert, insbesondere durch Topoisomerase-II-Hemmstoffe. In der wissenschaftlichen Literatur wird daher vielfach der

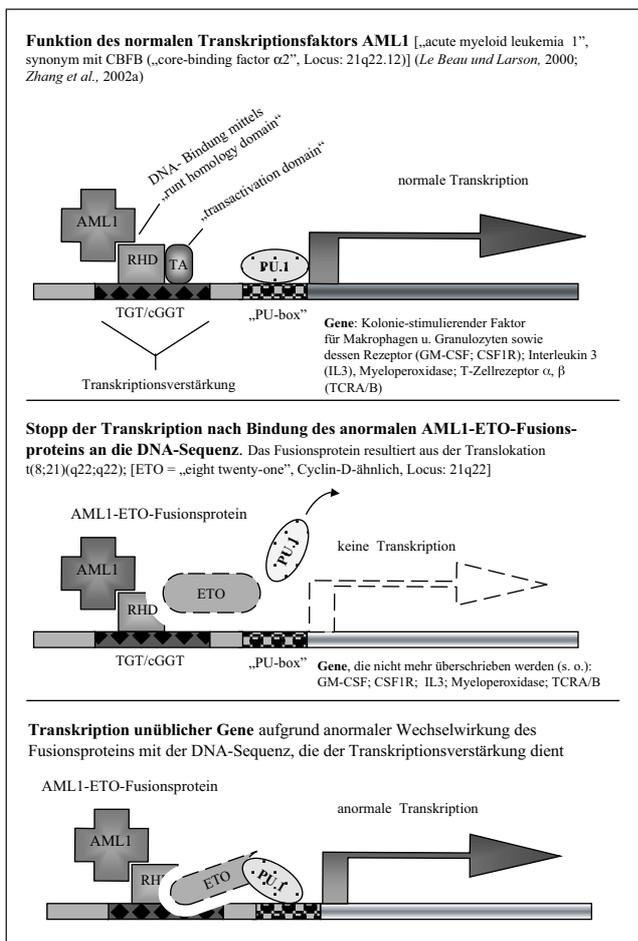


Abbildung 13:
 Funktion des Transkriptionsfaktors

Verdacht geäußert, dass diese Translokationen auch bei „De-novo“-Leukämien auf den Entstehungsmechanismus der Topoisomerase-II-Hemmung zurückzuführen sein

könnten. Stoffe, die in diesem Zusammenhang genannt werden, sind Topoisomerase-II-Hemmstoffe in Früchten, z.B. Isoflavone (Genistein, Daidzein) sowie Hydro

Darüber hinaus zeigen die Chromosomen 5, 7, 11 und 12 Deletionen (Zhang *et al.*, 2002b). Es mögen weitere Anomalien hinzukommen, wenn erst eine größere Zahl von Leukämiefällen nach Benzol-Exposition untersucht sein wird.

Es ist auch geprüft worden, ob sich bei benzol-exponierten Arbeitern bereits im Vorfeld der Leukämieerkrankung zytogenetische Veränderungen erkennen lassen. Das ist in der Tat der Fall, und zwar in Lymphozyten der Exponierten (Zhang *et al.*, 1996; Smith *et al.*, 1998; Zhang *et al.*, 1998a; 1998b; Zhang *et al.*, 1999). Lymphozyten haben eine nach Monaten zählende Lebensdauer und sammeln im Laufe der Zeit die Auswirkungen schädigender Stoffe auf. In den referierten Fällen sind es die Wirkungen längerdauernder Benzolexpositionen. So zeigten die Lymphozyten der Exponierten 15-mal häufiger die Translokation 8;21 auf als Nichtexponierte. Andere Translokationen unter Beteiligung der Chromosomen 8 und 21 waren ebenfalls signifikant häufiger. Auch Deletionen der Chromosomen 5 und 7, die bei therapieinduzierten Leukämien Standardbefund sind, fielen als charakteristisch auf.

Um den prognostischen Wert der Veränderungen in Lymphozyten richtig einzuordnen, muss an die Feststellungen von Hagmar *et al.* (1994) und Bonassi *et al.* (1995) erinnert

werden: Beide Arbeitsgruppen konnten nachweisen, dass Chromosomenaberrationen in peripheren Lymphozyten mit einem erhöhten Krebsrisiko korreliert waren, insbesondere mit dem erhöhten Risiko, an Malignomen des hämatopoetischen Systems zu erkranken.

Die Fachliteratur kennt Modellfälle von chronischer myeloischer Leukämie, auf die sich weitere Translokationen aufsetzten. Louwagie *et al.* (1987) beschreiben Fälle von Philadelphia-positiver chronischer myeloischer Leukämie, Fälle also mit der (9;22)-Translokation; die Patienten wurden wegen ihrer Leukämie behandelt, dennoch (oder aufgrund der Therapeutika?) trat nach wenigen Jahren zusätzlich die Translokation 15;17 auf, und ihr Erscheinen war mit einer Blastenkrise, d.h. mit einem Produktionsschub neuartiger, unreifer Leukämiezellen verbunden, die wiederum von einer dramatischen klinischen Verschlechterung begleitet war.

Aus den zitierten Daten lassen sich folgende Erkenntnisse ableiten: Wir können sicher sein, dass die beiden Kanzerogene, die wir als Beispiel für Kombinationswirkungen gewählt haben – energiereiche Strahlung und Benzol –, in denselben Zielzellen, nämlich Vorläuferzellen des Knochenmarks, angreifen. Darüber hinaus rufen die Kanzerogene ähnliche Chromosomenveränderungen hervor, insbesondere Deletionen der Chro-

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

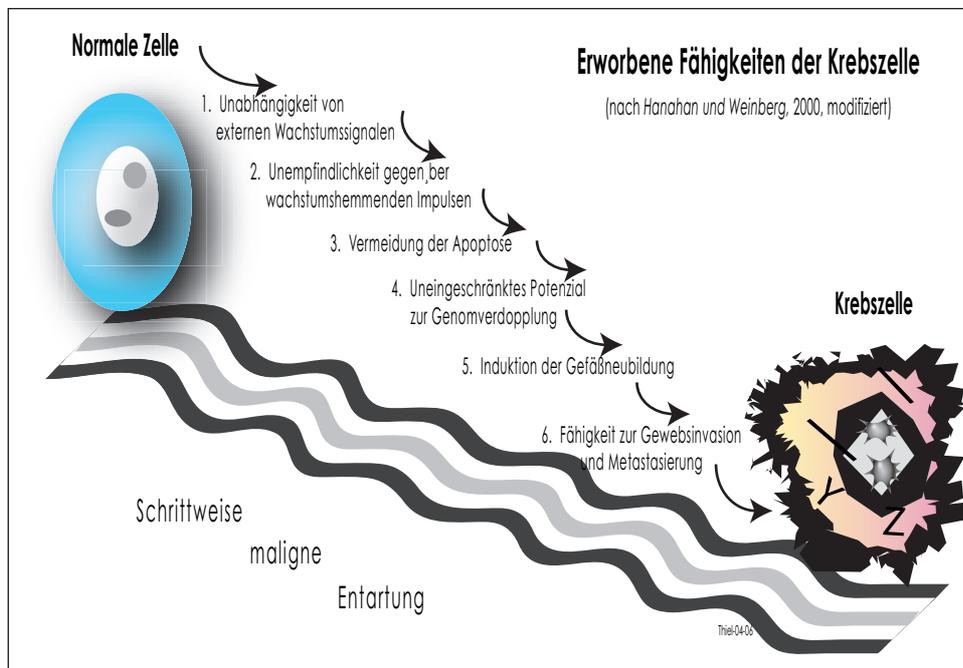
mosomen 5 und 7 sowie die leukämietypischen Translokationen 8;21 und 9;22.

Was für die Kombination energiereiche Strahlung plus Benzol gilt, trifft mit Sicherheit auch für andere Kombinationen genotoxischer Kanzerogene zu, sofern sich die Effekte in den gleichen Zielzellen auswirken.

Nach dem heutigen Wissensstand ist kein Grund erkennbar, weshalb sich die Wirkungen in Zielzellen nicht addieren sollten. Jedes der beiden Kanzerogene kann seinen kausalen Beitrag zur selben krebefördernden Chromosomenveränderung – z.B. einer der vielen kritischen Translokationen – leisten.

Es ist auch möglich, dass jedes Kanzerogen verschiedene chromosomale Veränderungen induziert (die sich wechselseitig begünstigen können,) analog den von *Louwagie et al.* beschriebenen Fällen. Die verschiedenen Veränderungen haben zunächst die Reuse der Selektion zu passieren. Wann immer sie mit Wachstumsvorteilen für die Zelle verbunden sind, werden sie von dieser „aufgesammelt“ und zu jenem Konglomerat krebstypischer Funktionen vereint, das ihr, der Krebszelle, Dominanz über ihre Nachbarzellen verschafft (*Fialkow et al.*, 1981; *Hanahan und Weinberg*, 2000), sodass sie zum Tumor auswachsen kann (Abbildung 15).

Abbildung 15:
Erworbene Fähigkeiten der Krebszelle, nach Hanahan und Weinberg, 2000



Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Literaturverzeichnis

Abboud, C.N.; Liesveld, J.L. (2000): Granulopoiesis and monocytopenia. In: Hoffman, R.; Benz Jr., E.J.; Shattil, S.J.; Furie, B.; Cohen, H.J.; Silberstein, L.E.; McGlave, P. (Eds): Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd edit., Churchill Livingstone, 220-244

Asami, Y.; Jia, D.W.; Tatebayashi, K.; Yamagata, K.; Tanokura, M.; Ikeda, H. (2002): Effect of the DNA topoisomerase II inhibitor VP-16 on illegitimate recombination in yeast chromosomes. *Gene* 291, 251-257

Baker, R.K.; Kurz, E.U.; Pyatt, D.W.; Irons, R.D.; Kroll, D.J. (2001): Benzene metabolites antagonize etoposide-stabilized cleavable complexes of DNA topoisomerase IIa. *Blood* 98, 830-833

Bauer, A.K.; Faiola, B.; Abernethy, D.J.; Marchan, R.; Pluta, L.J.; Wong, V.A.; Gonzalez, F.J.; Butterworth, B.E.; Borghoff, S.J.; Everitt, J.I.; Recio, L. (2003): Male mice defective in microsomal epoxide hydrolase are not susceptible to benzene-induced toxicity. *Toxicol. Sci.* 72, 201-209

Berger, J.M.; Gamblin, S.J.; Harrison, S.C.; Wang, J.C. (1996): Structure and mechanism of DNA topoisomerase II. *Nature* 379, 225-232

Bonassi, S.; Abbondandolo, A.; Camurri, L.; Dal Prà, L.; De Ferrari, M.; Degrassi, F.; Forni, A.; Lamberti, L.; Lando, C.; Padovani, P.; Sbrana, I.; Vecchio, D.; Puntoni, R. (1995): Are chromosome aberrations in circulating lymphocytes predictive of future cancer onset in humans? *Cancer Genet. Cytogenet.* 79, 133-135

Chen, H.; Eastmond, D.A. (1995): Topoisomerase inhibition by phenolic metabolites: a potential mechanism for benzene's clastogenic effects. *Carcinogenesis* 16 (10): 2301-2307

Cuneo, A.; Fagioli, F.; Pazzi, I.; Tallarico, A.; Prevati, R.; Piva, N.; Carli, G.; Balboni, M.; Castoldi, G. (1992): Morphologic, immunologic and cytogenetic studies in acute myeloid leukemia following occupational exposure to pesticides and organic solvents. *Leuk. Res.* 16, 789-796

Dainiak, N. (2002): Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation. *Exp. Hematol.* 30, 513-528

de Klein, A.; Geurts van Kessel, A.; Grosveld, G.; Bartram, C.R.; Hagemeijer, A.; Bootsma, D.; Spurr, N.K.; Heisterkamp, N.; Groffen, J.; Stephenson, J.R. (1982): A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 300, 765-767

- Evans, M.D.; Dizdaroglu, M.; Cooke, M.S.* (2004): Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat. Res.* 567, 1-61
- Enright, H.; McGlave, P.* (2000): Chronic myelogenous leukemia. In: Hoffman, R.; Benz Jr., E.J.; Shattil, S.J.; Furie, B.; Cohen, H.J.; Silberstein, L.E.; McGlave, P. (Eds): *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd edit., Churchill Livingstone, 1155-1171
- Expert Protein Analysis System Proteomics Server of the Swiss Institute of Bioinformatics: Swiss-Prot and TrEMBL – Protein Knowledge base. March 2004. Internet address: <http://us.expasy.org/>
- Felix, C.A.* (1998): Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. *Biochim. Biophys. Acta* 1400, 233-255
- Felix, C.A.; Lange, B.J.; Hosler, M.R.; Fertala, J.; Bjornsti, M.A.* (1995): Chromosome band 11q23 translocation breakpoints are DNA topoisomerase II cleavage sites. *Cancer Res.* 55, 4287-4292
- Fialkow, P.J.; Martin, P.J.; Najfeld, V.; Penfold, G.K.; Jacobson, R.J.; Hanssen, J.A.* (1981): Evidence for a multistep pathogenesis of chronic myelogenous leukemia. *Blood* 58, 158-163
- Gaymes, T.J.; Muft, G.J.; Rassool, F.V.* (2002): Myeloid leukemias have increased activity of the nonhomologous end-joining pathway and concomitant DNA misrepair that is dependent on the Ku70/86 heterodimer. *Cancer Res.* 62, 2791-2797
- Gene CardsTM, an Academic Web Site of the Weizman Institute of Science, Version 2.28. Internet address: <http://bioinformatics.weizman.ac.il/cards/>
- Hagmar, L.; Brogger, A.; Hansteen, I.L.; Heim, S.; Högstedt, B.; Knudsen, L.; Lambert, B.; Linnainmaa, K.; Mitelman, F.; Nordenson, I.; Reuterwall, C.; Salomaa, S.; Skerfving, S.; Sorsa, M.* (1996): Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic Study Group on the health risk of chromosome damage. *Cancer Res.* 54: 2919-2922
- Hanahan, D.; Weinberg, R.A.* (2000): The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57-70
- Huff, J.; Haseman, J.K.; DeMarini, D.M.; Eustis, S.; Maronpot, R.R.; Peters, A.C.; Persing, R.L.; Chrisp, C.E.; Jacobs, A.C.* (1989): Multiple-site carcinogenicity of benzene in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Environ. Health Persp.* 82: 125-163

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Hutt, A.M.; Kalf, G.F. (1996): Inhibition of human DNA topoisomerase II by hydroquinone and p-benzoquinone, reactive metabolites of benzene. *Environ. Health Persp.* 104, suppl. 6, 1265-1269

Irons, R.D.; Stillman, W.S. (1996): The process of leukemogenesis. *Environ. Health Persp.* 104, suppl. 6, 1239-1246

Kastan, M.B.; Lim, D. (2000): The many substrates and functions of ATM. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 1, 179-186

Kogan, S.C.; Lagasse, E.; Atwater, S.; Bae, S.C.; Weissman, I.; Ito, Y.; Bishop, J.M. (1998): The PEBP2bMYH11 fusion created by inv(16)(p13;q22) in myeloid leukemia impairs neutrophil maturation and contributes to granulocytic dysplasia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 11863-11868

Larson, R.A.; Le Beau, M.M.; Vardiman, J.W.; Rowley, J.D. (1996): Myeloid leukemia after hematotoxins. *Environ. Health Perspect.* 104, 1303-1307

Le Beau, M.M.; Larson, R.A. (2000): Cytogenetics and neoplasia. In: Hoffman, R.; Benz Jr., E.J.; Shattil, S.J.; Furie, B.; Cohen, H.J.; Silberstein, L.E.; McGlave, P. (Eds): *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd edit., Churchill Livingstone, 848-869.

Li, Y.S.; Zhao, Y.L.; Jiang, Q.P.; Yang, C.L. (1989): Specific chromosome changes and non-occupational exposure to potentially carcinogenic agents in acute leukemia in China. *Leuk. Res.* 13, 367-376

Little, J.B. (2000): Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis* 21, 397-404

Louwagie, A.C.; Mecucci, C.; Criel, A.; van Hoof, A.; van den Berghe, H. (1987): Variant translocation t(15q;17q) accompanying a promyelocytic accelerated phase of Ph-positive chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 28, 349-352

Lovett, B.D.; Lo Nigro, L.; Rappaport, E.F.; Blair, I.A.; Osheroff, N.; Zheng, N.; Meganigal, M.D.; Williams, W.R.; Nowell, P.C.; Felix, C.A. (2001): Near-precise inter-chromosomal recombination and functional DNA topoisomerase II cleavage sites at MLL and AF4 genomic breakpoints in treatment-related acute lymphoblastic leukemia with t(4;11) translocation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 9802-9807

McDonald, T.A.; Holland, N.T.; Skibola, C.; Duramad, P.; Smith, M.T. (2001): Hypothesis: phenol and hydroquinone derived mainly from diet and gastrointestinal flora activity are causal factors in leukemia. *Leukemia* 15, 10-20

- Merlat, A.; Lai, J.L.; Sterkers, Y.; Demory, J.L.; Bauters, F.; Preudhomme, C.; Fenaux, P.* (1999): Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 17p deletion. A report on 25 cases. *Leukemia* 13, 250-257
- Mitelman, F.; Nilsson, P.G.; Brandt, L.; Alimena, G.; Gastaldi, R.; Dallapiccola, B.* (1981): Chromosome pattern, occupation and clinical features in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 4, 197-214
- Nowell, P.C.; Hungerford, D.A.* (1960): Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J. Natl. Cancer Inst.* 25, 85-109
- Online Mendelian Inheritance in Man™ (OMIM™) National Center for Biotechnology Information, McKusick VA et al., Johns Hopkins University, Internet address: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Pedersen-Bjergaard, J.; Brøndum-Nielsen, K.; Karle, H.; Johansson, B.* (1997): Chemotherapy-related – and late occurring – Philadelphia chromosome in AML, ALL and CML. Similar events related to treatment with DNA topoisomerase II inhibitors? *Leukemia* 11, 1571-1574
- Pederson-Bjergaard, J.; Andersen, M.K.; Christiansen, D.H.; Nerlov, C.* (2002): Genetic pathways in therapy-related myelodysplastic and acute myeloid leukemia. *Blood* 99, 1909-1912
- Pegram, L.D.; Megonigal, M.D.; Lange, B.J.; Nowell, P.C.; Rowley, J.D.; Rappaport, C.F.; Felix, C.A.* (2000): t(3;11) translocation in treatment-related acute myeloid leukemia fuses MLL with the GMPS (guanosine 5' monophosphate synthetase) gene. *Blood* 96, 4360-4362
- Preston, D.L.; Kusumi, S.; Tomonaga, M.; Izumi, S.; Ron, E.; Kuramoto, A.; Kamada, N.; Dohy, H.; Matsui, T.; Nonaka, H.; Thompson, D.E.; Soda, M.; Mabuchi, K.* (1994): Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: leukemia, lymphoma and multiple myeloma. *Radiat. Res.* 137, 568-597
- Richardson, S.; Zittoun, R.; Bastuji-Garin, S.; Lasserre, V.; Guihenneuc, C.; Cadiou, M.; Viguie, F.; Laffont-Faust, I.* (1992): Occupational risk factors for acute leukaemia: a case-control study. *Int. J. Epidemiol.* 21, 1063-1073
- Rithidech, K.; Dunn, J.J.; Bond, V.P.; Gordon, C.R.; Cronkite, E.P.* (1999): Characterization of genetic instability in radiation- and benzene-induced murine acute leukemia. *Mutat. Res.* 428, 33-39

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Rowley, J.D.; Olney, H.J. (2002): International workshop on the relationship of prior therapy to balanced chromosome aberrations in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: overview report. *Genes Chromosomes Cancer* 33, 331-345

Rubnitz, J.E.; Look, A.T. (2000): Pathobiology of acute lymphoblastic leukemia. In: Hoffman, R.; Benz Jr., E.J.; Shattil, S.J.; Furie, B.; Cohen, H.J.; Silberstein, L.E.; McGlave, P. (Eds): *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd edit., Churchill Livingstone, 1052-1069

Shiloh, Y. (2003): ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. *Nat. Rev. Cancer* 3, 155-167

Smith, M.T.; Zhang, L.; Jeng, M.; Wang, Y.; Guo, W.; Duramad, P.; Hubbard, A.E.; Hofstadler, G.; Holland, N.T. (2000): Hydroquinone, a benzene metabolite, increases the level of aneusomy of chromosomes 7 and 8 in human CD34-positive blood progenitor cells. *Carcinogenesis* 21, 1485-1490

Smith, M.T.; Zhang, L.; Wang, Y.; Hayes, R.B.; Li, G.; Wiemels, J.; Dosemeci, M.; Titenko-Holland, N.; Xi, L.; Kolachana, P.; Yin, S.; Rothman, N. (1998): Increased translocations and aneusomy in

chromosomes 8 and 21 among workers exposed to benzene. *Cancer Res.* 58, 2176-2181

Snyder, R. (2002): Benzene and leukemia. *Crit. Rev. Toxicol.* 32, 155-210

Stock, W.; Thirman, M.J. (2000): Pathobiology of acute myeloid leukemia. In: Hoffman, R.; Benz Jr., E.J.; Shattil, S.J.; Furie, B.; Cohen, H.J.; Silberstein, L.E.; McGlave, P. (Eds): *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd edit., Churchill Livingstone, 979-999

Tsukamoto, Y.; Ikeda, H. (1998): Double-strand break repair mediated by DNA end-joining. *Genes Cells* 3, 135-144

Valentine, J.L.; Lee, S.S.; Seaton, M.J.; Asgharian, B.; Farris, G.; Corton, J.C.; Gonzalez, F.J.; Medinsky, M.A. (1996): Reduction of benzene metabolism and toxicity in mice that lack CYP2E1 expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 141: 205-213

van den Berghe, H.; Louwagie, A.; Broeck-aert-van Orshoven, A.; David, G.; Verwilghen, R. (1979): Chromosome analysis in two unusual malignant blood disorders presumably induced by benzene. *Blood* 53, 558-566

Wang, J.C. (2002): Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular pers-

pective. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3, 430-441

Woitowitz, H.J.; Thielmann, H.W.; Norpoth, K.; Henschler, D.; Hallier, E. (2003): Benzol als Ausnahmekarzinogen in der Prävention und seine genotoxischen Folgen: toxikologische, arbeitsmedizinische und sozialmedizinische Aspekte. *Zbl. Arbeitsmed.* 53, 126-150

Zhang, Y.; Strissel, P.; Strick, R.; Chen, J.; Nucifora, G.; Le Beau, M.M.; Larson, R.A.; Rowley, J.D. (2002a): Genomic DNA breakpoints in AML1/RUNX1 and ETO cluster with topoisomerase II DNA cleavage and DNase I hypersensitive sites in t(8;21) leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 99, 3070-3075

Zhang, L.; Eastmond, D.A.; Smith, M.T. (2002b): The nature of chromosomal aberrations detected in humans exposed to benzene. *Crit. Rev. Toxicol.* 32, 1-42

Zhang, L.; Rothman, N.; Wang, Y.; Hayes, R.B.; Yin, S.; Titenko-Holland, N.; Dosemeci, M.; Wang, Y.Z.; Kolachana, P.; Lu, W.; Xi, L.; Li, G.L.; Smith, M.T. (1999):

Benzene increases aneuploidy in the lymphocytes of exposed workers: a comparison of data obtained by fluorescence in situ hybridization in interphase and metaphase cells. *Environ. Molec. Mutagen.* 34, 260-268

Zhang, L.; Rothman, N.; Wang, Y.; Hayes, R.B.; Li, G.; Dosemeci, M.; Yin, S.; Kolachana, P.; Titenko-Holland, N.; Smith, M.T. (1998a): Increased aneusomy and long arm deletion of chromosomes 5 and 7 in the lymphocytes of Chinese workers exposed to benzene. *Carcinogenesis* 19, 1955-1961

Zhang, L.; Wang, Y.; Shang, N.; Smith, M.T. (1998b): Benzene metabolites induce the loss and long arm deletion of chromosomes 5 and 7 in human lymphocytes. *Leuk. Res.* 22, 105-113

Zhang, L.; Rothman, N.; Wang, Y.; Hayes, R.B.; Bechtold, W.; Venkatesh, P.; Yin, S.; Wang, Y.; Dosemeci, M.; Li, G.; Lu, W.; Smith, M.T. (1996): Interphase cytogenetics of workers exposed to benzene. *Environ. Health Persp.* 104, suppl. 6, 1325-1329

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Tabelle A:

Chromosomen-Anomalien bei akuter und chronischer myeloischer „De-novo“-Leukämie sowie bei myelodysplastischem Syndrom
Risikofaktoren sind nicht mit Sicherheit bekannt, daher: „De-novo“-Leukämie. Im Verdacht stehen jedoch viele Stoffe, u.a. Phenol und Hydrochinon der Nahrung (McDonald *et al.*, 2001), Produkte des Tyrosin-Stoffwechsels, Insektizide, Topoisomerase-II-Hemmstoffe in Früchten: z.B. Isoflavone (Genistein, Daidzein); Quercetin, Coffein, Catechine

Zytogenetische Veränderung	Häufigkeit [%]	Betroffenes Gen und dessen Funktion ^{a)}
-5 und/oder del(5q)	10	5q31: Tumorsuppressor-Gen?; 5q: Locus u. a. für IL-3, CSF-GM;
-7 und/oder del(7q)	9	
+8, +21	13	
Häufig: Translokationen unter Beteiligung von 11q23 (<i>MLL</i>), 21q22 (<i>AML1</i>):		
t(1;11)(p32;q23)		
t(6;11)(q27;q23) → AF6/MLL		AF6 (<i>MLL4</i>): "mixed-lineage leukemia, (trithorax (<i>Drosophila</i>) homolog), translocated to 4", [6q27], intrazelluläre Signal-komponente , die durch den RAS-Signalweg reguliert wird.
t(9;11)(p22;q23) → AF9/MLL [ebenfalls bei tAML]	11	AF9 (<i>MLL3</i>): "mixed-lineage leukemia (trithorax (<i>Drosophila</i>) homolog); translocated to 3", [9p21.3]; Aktivator-Protein?
t(11;19)(q23; p13.3) → MLL/ENL [ebenfalls bei ALL]	30	MLL : "mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, <i>Drosophila</i> ", [11q23], Transkriptionsregulator ; ENL : "mixed-lineage leukemia (trithorax (<i>Drosophila</i>)", [19p13.3], Transkriptionsaktivator .
t(11;19)(q23; p13.1) → MLL/ELL		ELL : "eleven-nineteen lysine-rich leukemia gene", [19p13.11], RNA polymerase II-Elongationsfactor ELL.

Zytogenetische Veränderung	Häufigkeit [%]	Betroffenes Gen und dessen Funktion ^{a)}
t(10;11)(p12;q23) → AF10/MLL		AF10 (<i>MLLT10</i>): "mixed-lineage leukemia (trithorax (<i>Drosophila</i>) homolog; translocated to, 10", [10p12.31]; Aktivator-Protein .
t(11;17)(q23;q25) → MLL/AF17		AF17 (<i>MLLT6</i>): "mixed-lineage leukemia (trithorax (<i>Drosophila</i>) homolog; translocated to, 6", [17q12]; Aktivator-Protein?
t(11;16)(q23;p13.3) → MLL/CREBBP		CREBBP = "CREB binding protein", [16p13.3], Acetyltransferase, acetyliert Histone und setzt eine spezifische Markierung für die Transkriptionsaktivierung ; vermittelt die Regulation cAMP-abhängiger Gene, indem sie an das phosphorylierte CREB bindet.
t(3;21)(q26;q22) → EVI1/AML1		EVI1 : "ecotropic viral integration site 1", [3q26], Transkriptionsregulator ; AML1 (<i>CBFA2</i>): "acute myeloid leukemia 1 (core-binding factor, α 2 subunit)", [21q22.3], "runt-related transcription factor", bindet an spezifische Sequenz zahlreicher Promotoren und Transkriptionsverstärker und beeinflusst deren Aktivität .
t(3;21)(p26;q22) → EAP/AML1		EAP : "Epstein-Barr-encoded RNA-associated protein", [3q26], ribosomales Protein 22 AML1 : s. oben
t(8;21)(q22;q22) → ETO/AML1	~30	ETO (<i>MTG8</i>): "eight twenty-one protein (myeloid translocation [AML] gene on 8q22)", [8q22], Cyclin D-ähnliches Protein . AML1 : s. oben

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese
im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Tabelle A:
(Fortsetzung)

Zytogenetische Veränderung	Häufigkeit [%]	Betroffenes Gen und dessen Funktion ^{a)}
t(9;22)(q34;q11.2) → ABL/BCR [vorwiegend bei CML]	~98	ABL : "Abelson murine leukemia viral oncogene homolog", [9q34], Tyrosin-Protein-Kinase-ABL-1, hat Funktion in der Signaltransduktion ; BCR : "breakpoint cluster region", [22q11.2], "breakpoint cluster region protein (GTPase)", das normale BCR-Gen kodiert für ein 160-kDa Phosphoprotein mit Serine/Threonine-Kinase-Aktivität ; die Fusion mit ABL ergibt 2 alternative Chimären-Onkogen-Produkte: p210(BCR-ABL) und p185(BCR-ABL). ~10 % der Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie haben die Translokation t(9;22)(q34;q11) die von der der chronischen myeloischen Leukämie nicht zu unterscheiden ist.
t(15;17)(q22;q11-12) → PML/RARA [vorwiegend bei PML]	14	PML : "acute promyelocytic leukemia", [15q22], wahrscheinlich Transkriptionsfaktor oder Koaktivator von RXR- α /RAR- α ; RARA : "retinoic acid receptor α ", [17q21.2], Zellkern-Rezeptor für Retinsäure; der Rezeptor reguliert die Expression zahlreicher Gene ; PML-RARA mRNA kodiert für ein 106-kDa-Chimären-Protein, in dem der Hauptanteil von PML mit großen Teilen des RARA-Gens, inklusive dessen DNA- und Hormon-bindende Domänen, gekoppelt sind; mobilisiert Histon-Deacetylase sowie den Korepressor SMRT und unterdrückt die Expression der Retinsäure-induzierbaren Gene, die für die myeloische Differenzierung verantwortlich sind.
t(5;12)(q33;p12) → PDGFRB/TEL	~5	PDGFRB : "platelet-derived growth factor receptor, β polypeptide", [5q31-q32], " β platelet-derived growth factor receptor (precursor)"; der Rezeptor bindet spezifisch PDGF-Moleküle, die eine β -Kette besitzen; Bindung aktiviert die Tyrosin-Protein-Kinase -Aktivität des Rezeptors. TEL (ETV6) : "ets variant gene 6", [12p13.2], Transkriptionsfaktor ETV6.

Zytogenetische Veränderung	Häufigkeit [%]	Betroffenes Gen und dessen Funktion ^{a)}
t(X;11)(q13;q23)?		
t(6;9)(p23;q34) → DEK/CAN	1	DEK: "DEK oncogene (DNA binding)", [6p23], "site-specific DNA binding protein likely involved in transcriptional regulation and signal transduction"; CAN (NUP214): "cancer intron on nine" oder "nucleoporin 214 kDa", [9q34.1], Protein der Kernporen-Komplexe, die in Form kurzer Fortsätze zum Cytoplasma hin gerichtet sind, Bindungsstelle für den rezeptorvermittelten Import von Kernproteinen und den Export von mRNA.
t(3;3)(q21;q26) → EVI1 (s. o.)	2	
inv(16)(p13;q22) oder t(16;16) → MYH11/CBFB	6	MYH11: "myosin, heavy chain 11, smooth muscle", [16p13.13-p13.12], Myosin, schwere Kette , Isoform, die in glatten Muskelzellen vorkommt; Funktion: Muskelkontraktion; CBFB: "core-binding factor, β subunit", [16q22], Untereinheit B des CCAAT-bindenden Transkriptionsfaktors . Untereinheit eines heterodimeren Transkriptionsfaktors, der T-Zell-spezifische Gene reguliert. Die perizentrische Inversion führt zu einem Fusionsprotein, in dem die ersten 165 Aminosäuren von CBF- β (PEBP2- β) mit dem spulenartigen Ende von MYH11 verbacken sind. Das anormale Ende ("repeated coils") des Transkriptionsfaktors führt zu Störungen der Transkription.
del(11)(q23)		MLL: s. oben
del(20q) ?	5	

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese
im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Zytogenetische Veränderung	Häufigkeit [%]	Betroffenes Gen und dessen Funktion ^{a)}
t(8;16)(p11;13) → MOZ/CBP		MOZ (MYST3): "monocytic leukemia zinc finger protein 220", [8q11.21], Histon-Acetyltransferase MOZ2; CBP = CREBBP = "CREB binding protein", [16p13.3], Acetyltransferase, acetyliert Histone, setzt spezifische Markierung für die Aktivierung der Transkription ; vermittelt die Regulation cAMP-abhängiger Gene, indem es an das phosphorylierte CREB-Protein bindet.

***) Abkürzungen:**

AML: akute myeloische Leukämie; tAML: Therapie-bedingte akute myeloische Leukämie;
CML: chronische myeloische Leukämie; ALL: akute lymphoblastische Leukämie;
APL: akute Promyelozyten-Leukämie; PML: akute Promyelozyten-Leukämie

^{a)} Einzelheiten sind den Datenbanken Online Mendelian Inheritance in ManTM (OMIMTM); Swiss-Prot and TrEMBL – Protein Knowledgebase sowie GeneCardsTM entnommen.

Tabelle B:

Chromosomal anomalies found in lymphoid malignancies

(Den Gen-Symbolen liegen englische Begriffe zugrunde, die oft nicht übersetzbar sind;

Ähnliches gilt für Gen- und Proteinfunktionen; daher ist die Tabelle in Englisch gehalten

Cytogenetic alteration	Frequen- cy [%]	Gene and its function ^{a)}
Acute lymphoblastic leukemia		
t(12;21) (p12; q22) → TEL/AML1 precursor B "frequent in non-Hodgkin lymphoma" [Smith et al., 2004]	25	TEL (ETV6): "ets variant gene 6", [12p13.2], transcription factor ETV6; AML1: (CBFA2): "acute myeloid leukemia 1 (core-binding factor, $\alpha 2$ subunit)", [21q22.3], runt-related transcription factor , binds to the core site of a number of enhancers and promoters; TEL-AML1 fusion disrupts one copy on the TEL gene and one copy of the AML1 gene.
t(17;19) (q21-22;p13) → HLF/E2A precursor B	1	HLF: "hepatic leukemia factor", [17q22], controls apoptosis of serotonergic neurons. E2A-HLF fusion protein interferes with apoptosis . E2A: (also: TFPT) "transcription factor 3", "immunoglobulin enhancer-binding factors E12/E47; E2A", "TCF3 (E2A) fusion partner (in childhood leukemia)", [19q13.3]. For more details, see below, " RCF3 (E2A) ".
t(9;22)(q34;q11) → ABL/BCR pre B, B-cell	10	ABL: "Abelson murine leukemia viral oncogene homolog", [9q34], tyrosin-protein-kinase -ABL-1, its activation is necessary for the oncogenic potential of the chimeric oncogene. BCR: "breakpoint cluster region", [22q11.2], breakpoint cluster region protein (GTPase), normal BCR gene encodes a 160-kDa phosphoprotein associated with a serine/threonine kinase activity ; fusion results in 2 alternative chimeric oncogene products: p210[BCR-ABL] and p185[BCR-ABL]. ~10 % of patients with acute lymphocytic leukemia have the translocation t(9;22)(q34;q11) which is <u>indistinguishable</u> from that of chronic myeloid leukemia.

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese
im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Tabelle B:
(Fortsetzung)

Cytogenetic alteration	Frequen- cy [%]	Gene and its function ^{d)}
t(1;19)(q23;p13) → PBX1/TCF3 (E2A) pre B, B-cell	6	PBX1 : "pre-B-cell leukemia transcription factor 1", [1q23], chimeric mRNA carries 5' sequence of E2A transcription factor gene (chromosome 19) and 3' sequences encoded by a homeo box-related sequence, called <i>PBX1</i> . In the chimeric transcription factor, the DNA binding domain of <i>E2A</i> is replaced by a putative DNA binding domain of <i>PBX1</i> . TCF3 (E2A) : "transcription factor 3 (E2A immunoglobulin enhancer binding factors E12/E47)", [19p13.3]. Expression of immunoglobulin genes depends on various sequence motifs in their enhancer and promoter regions. One class is the "E boxes", found in both heavy and light chain enhancers. <i>E2A</i> (or <i>TF3</i>) produces two proteins, E12 and E47, through alternative splicing. Both bind to the κ E2 sequence. The t(1;19) transcript encodes a 85-kDa protein consisting of N-terminal two thirds of E2A fused to a chromosome 1-derived protein. This has features of a chimeric transcription factor in which the DNA binding domain of E2A is replaced by the putative DNA binding domain of a homeoprotein from chromosome 1 that is named PRL or PBX1.
t(8;14)(q24;q32) → MYC/IGHA1 B-cell	5	MYC : "v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog (avian)", [8q24.12-q24.13], participates in the regulation of gene transcription, recognizes core sequence to activate transcription of growth-related genes. Translocation separates the gene from its normal promoter and 5'-regulatory machinery, and places it under some regulatory element associated with the immunoglobulin gene. Induction of MYC promotes cell proliferation and transformation by activating growth-promoting genes, e.g., ornithine decarboxylase, CDC25A. 53 genes are known to be induced, e. g., 3 cell cycle regulatory genes, 3 DNA repair genes: MYC couples DNA replication to DNA repair. Activates telomerase directly, induces transcription of the <i>E2F1</i> , <i>E2F2</i> and <i>E2F3</i> genes. IGHA1 : "immunoglobulin heavy constant α 1", [14q32.33], Ig α is the major immunoglobulin class in body secretions; it may serve both to defend against local infection and to prevent access of foreign antigens to the general immunologic system.

Cytogenetic alteration	Frequency [%]	Gene and its function ^{a)}
t(4;11)(q21;q23) → AF4/MLL B-cell or B-myeloid	5	AF4 (MLL2): "mixed lineage leukemia (trithorax) (<i>Drosophila</i>), translocated to 2", [4q21], AF-4 protein; transcription activator? MLL: "mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, <i>Drosophila</i> ", [11q23], homologous with DNA methyltransferase, the <i>Drosophila</i> trithorax product; putative transcription factor ; is rearranged in acute leukemias forming reciprocal translocations with chromosomes 1, 4, 6, 9, 10 or 19.
t(11;14)(p15;q11) → RBTN1/TCRA T-cell	1	RBTN1 (LMO1): "LIM domain only 1", "rhombotin 1", "rhombotin-1 (cysteine rich protein TTG-1) (T-cell translocation protein 1", [11p15.4]; gene product is rhombotin, belongs to a new class of transcription regulators that modulate transcription via intermolecular competitive binding to certain DNA-binding transcription factors. 2 tandemly arranged cysteine-rich regions: "LIM domains" which carry out protein-protein interactions. TCRA: "T cell antigen receptor α subunit", [14q11.2], T-cell antigen receptor, immunoglobulin-like integral membrane glycoprotein, 2 subunits, α and β ; locus split by translocation in T-cell leukemias.
t(11;14)(p13;q11) → RBTN2/TCRA T-cell	1	RBTN2 (LMO2): "LIM domain only 2" (rhombotin-like 1), [11p13], binds to the helix-loop-helix protein TAL-1; interaction is critical for regulation of red blood cell development . TCRA: see above
t(10;14)(q24;q11) → HOX11/TCRA T	1	HOX11 (TCL3): "T-cell leukemia, homeobox 11", [10q24.31], DNA-binding nuclear transcription factor ; controls the genesis of the spleen; the gene adjacent to the 10q24 region is transcriptionally activated after translocation. TCRA: "T cell antigen receptor α subunit", [14q11.2], T-cell antigen receptor, immunoglobulin-like integral membrane glycoprotein, 2 subunits, α and β ; locus split by translocation in T-cell leukemias.

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese
im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Tabelle B:
(Fortsetzung)

Cytogenetic alteration	Frequen- cy [%]	Gene and its function ^{d)}
t(1;14)(p32;q11) → TAL1/TCRD T-cell	1	TAL1 : "T-cell acute lymphocytic leukemia 1", "stem cell leukemia hematopoietic transcription factor", [1p33]; chromosomal joining of 14 to 1p occurs at the T-cell receptor δ diversity segment D- δ -1. 1p32, adjacent to the breakpoint, encodes a transcriptional unit designated TCL5. Alteration of <i>TAL1</i> is the most common genetic lesion in T-cell acute lymphoblastic leukemia. <i>TAL1</i> gene is involved in the control of cell growth and differentiation. TCRD : "T cell antigen receptor delta subunit", [14q11.2], 2 distinct T-cell antigen receptors exist: the α/β heterodimer found on functional helper and cytotoxic T cells, and the γ/δ heterodimer.
del(9p), t(9p) → CDKN2 T-cell	1	CDKN2 (CDKN2A) : "cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (melanoma, p16, inhibits CDK4)", <i>ARF</i> , [9p21.3], interacts with CDK4 and CDK6, inhibits their ability to interact with cyclins D, negative regulator of proliferation of normal cells.
B-cell non-Hodgkin lymphoma		
Follicular diffuse large cell t(14;18) (q32; q21) → IGHA1/BCL2 increased in cigarette smokers	80	IGHA1 : "immunoglobulin heavy constant α 1", [14q32.33], Ig α is the major immunoglobulin class in body secretions; it may serve both to defend against local infection and to prevent access of foreign antigens to the general immunologic system. 14q32 is the site of the heavy-chain locus. BCL2 : "B-cell leukemia 2" or "leukemia, chronic lymphatic, type 2", [18q21.3], integral inner mitochondrial membrane protein; overexpression blocks apoptotic death of a pro-B-lymphocytes; deregulated expression of <i>BCL-2</i> interferes with normal apoptosis. Aberrant recombinase-mediated V(D)J recombination at the Ig locus, combined with double-strand breaks at the target gene are important mechanisms (<i>Smith et al., IARC, 2004</i>)

Cytogenetic alteration	Frequency [%]	Gene and its function ^{a)}
Diffuse large cell t(3;22)q27;q11 → BCL6/IGLL1	45 for all 3q27	BCL6 : "B-cell CLL/lymphoma 6 (zink finger protein 51)", [3q27.3], transcriptional regulator , role in lymphomagenesis; IGLL1 : "immunoglobulin lambda-like polypeptide 1", [22q11.23], expressed only in pre-B-cells. The VpreB and λ5 genes encode the ι (iota) and π polypeptide chains, which associate with the immunoglobulin μ chain to form a molecular complex that is expressed on the surface of pre-B cells. This complex presumably regulates Ig gene rearrangements in the early steps of B-cell differentiation. See also <i>IGHA1</i> gene.
Diffuse large cell t(3;14)(q27;q32) → BCL6/IGHA1	"	BCL6 : "B-cell CLL/lymphoma 6 (zink finger protein 51)", [3q27.3], transcriptional regulator , role in lymphomagenesis; IGHA1 : "immunoglobulin heavy constant α 1", [14q32.33], Ig α is the major immunoglobulin class in body secretions; it may serve both to defend against local infection and to prevent access of foreign antigens to the general immunologic system.
Mantle cell t(11;14) q13; q32 → CCND1/IGHA1		CCND1 (BCL1) : "B-cell lymphoma 1", " cyclin D1 (PRAD1: parathyroid adenomatosis 1)", [11q13.3], essential for control of cell cycle at the G1/S (start) transition; <i>BCL1</i> gene can function as an oncogene . IGHA1 : "immunoglobulin heavy constant α 1", [14q32.33], Ig α is the major immunoglobulin class in body secretions; it may serve both to defend against local infection and to prevent access of foreign antigens to the general immunologic system. <u>Translocation of oncogenes (e. g. <i>BCL1</i>) to the IgH locus on 14q32 is a seminal event in the pathogenesis of B-cell tumors.</u> In multiple myeloma, translocation to the IgH locus has been reported at an incidence of 20 to 60 %. For most translocations, the partner gene is unknown. Cyclin D is frequently involved.

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese
im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Tabelle B:
(Fortsetzung)

Cytogenetic alteration	Frequen- cy [%]	Gene and its function ^{d)}
Lymphoplasmacytoid t(9;14)(p13;q32) → PAX5/IGHA1		PAX5 : "paired box gene 5 (B-cell lineage-specific activator protein)", [9p13.2], role in B-cell differentiation and neural development & spermatogenesis, regulation of the CD19 gene, a B-lymphoid-specific target gene; IGHA1 : see above
Small lymphocytic t(14;19) (q32; q13.3) → IGHA1/BCL3		IGHA1 : see above; BCL3 : "B-cell CLL/lymphoma 3", [19q13.32], transcriptional activating factor functions as a form of I-κB-specific, inhibits translocation of NF-κB p50 subunit to the nucleus.
Mucosa-associated (MALT) t(11;18) (q21; q21) →?		
T-cell non-Hodgkin lymphoma		
(Ki-1+)NHL anaplastic large cell t(2;5)(p23;q35) → ALK/NPM	75	ALK : "anaplastic lymphoma kinase", [2p23], protein tyrosine kinase , 25 % of all non-Hodgkin lymphomas in children and young adults, and one-third of these tumors have this translocation, amino terminus of nucleophosmin gene (5q35) fused to the catalytic domain of ALK. NPM : "nucleophosmin/nucleoplasmin family, member 1", [5q35], nucleolar phosphoprotein B23, concentrated in the granular region of the nucleolus, Novikoff hepatoma has 20 times more than normal, hypertrophic rat liver has 5 times more, likely involved in the assembly of ribosomal proteins into ribosomes, substrate of CDK2 in centrosome duplication.
Other t(4;16) (q26; p13.1) → IL2/BCM	1	IL2 : "interleukin 2", "T-cell growth factor" (TCGF), [4q26-27], is a lymphokine, produced by antigen-activated T cells and T-cell lymphoma cell lines, growth hormone for both B and T lymphocytes ; BCM : "tumor necrosis factor receptor superfamily, member 17", "B-cell maturation factor", [16p13.1], primarily expressed in perinuclear Golgi-like structure, BCM present on the cell surface, induces activation of NF-κB as well as the MAPK substrate ELK1 and the MAPKs JNK (MAPK8) and p38 (MAPK14) via its cytoplasmic tail.

Cytogenetic alteration	Frequency [%]	Gene and its function ^{a)}
Cutaneous T-cell t(10q24) → LYT10		LYT10 (NFKB2) : "nuclear factor of κ light polypeptide gene enhancer in B cells 2 (p49/p100)", [10q24.32], p100 is precursor of p52 subunit of NF- κ B which binds to κ B consensus sequence located in the enhancer region of genes involved in immune response and acute phase reactions.
B-cell chronic lymphocytic leukemia		
t(11;14) (q13; q32) → CCND1/IGHA1	10	IGHA1 : "immunoglobulin heavy constant α 1", [14q32.33], Ig α is the major immunoglobulin class in body secretions; it may serve both to defend against local infection and to prevent access of foreign antigens to the general immunologic system. CCND1 (BCL1) : "B-cell lymphoma 1", "cyclin D1 (PRAD1: parathyroid adenomatosis 1)", [11q13.3], essential for control of cell cycle at the G1/S (start) transition.
t(14;19) (q32; q13) → IGHA1/BCL3	10	IGHA1 : see above; BCL3 : "B-cell CLL/lymphoma 3", [19q13.32], transcriptional activating factor functions as a form of I- κ B-specific, inhibits translocation of NF- κ B p50 subunit to the nucleus.
t(2;14) (p13;q32) → ?/IGHA1	5	IGHA1 : see above
t(14q32) →?	20	
del(13q) →?	30	
+12 →?	30	

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese
im Bereich des blutbildenden Systems

Prof. Dr. Heinz Walter Thielmann
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Tabelle B:
(Fortsetzung)

Cytogenetic alteration	Frequen- cy [%]	Gene and its function ^{d)}
T-cell chronic lymphocytic leukemia		
t(8;14)(q24;q11) → MYC/TCRA	5	MYC : "v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog (avian)", [8q24.21], participates in the regulation of gene trans- cription , recognizes core sequence to activate transcription of growth-related genes. See also above. TCRA : "T cell antigen receptor α subunit", [14q11.2], T-cell antigen receptor, immunoglobulin-like integral membrane glyco- protein, 2 subunits, α and β ; locus split by translocation in T-cell leukemias.
inv(14)(q11q32) → TCRA(D)/IGHA1	5	TCRA : "T cell antigen receptor α subunit", [14q11.2], T-cell antigen receptor, immunoglobulin-like integral membrane glyco- protein, 2 subunits, α and β ; locus split by translocation in T-cell leukemias. IGHA1 : "immunoglobulin heavy constant α 1", [14q32.33], Ig α is the major immunoglobulin class in body secretions; it may serve both to defend against local infection and to prevent access of foreign antigens to the general immunologic system.
inv(14)(q11q32) → TCRA(D)/TCL1	5	TCRA : see above TCL1 (TCL1A) : "T-cell leukemia/lymphoma 1A", [14q32.13], activated in chronic T-cell leukemias
Multiple myeloma		
B-cell t(11;14)(q13; q32) → CCND1/IGHA1	10	CCND1 (BCL1) : "B-cell lymphoma 1", "cyclin D1 (PRAD1: parathyroid adenomatosis 1)", [11q13.3], essential for control of cell cycle at the G1/S (start) transition; IGHA1 : see above
t(14q32) →		

Cytogenetic alteration	Frequency [%]	Gene and its function ^{a)}
Adult T-cell leukemia/lymphoma		
t(14;14)(q11;q32) → TCRA/IGHA1		TCRA and IGHA1 : see above
inv(14)(q11q32) → TCRA(D)/IGHA1		TCRA(D) and IGHA1 : see above
+3		

* **Abbreviations:** AML: acute myeloid leukemia; tAML: therapy-related acute myeloid leukemia; CML: chronic myeloid leukemia; ALL: acute lymphoblastic leukemia; APL: acute promyelocytic leukemia; MDS: myelodysplastic syndrome; tMDS: therapy-related myelodysplastic syndrome; PML: promyelocytic leukemia; M4: myelomonocytic phenotype; M5: myelomonoblastic phenotype

^{a)} Details are taken from the following three databases: Online Mendelian Inheritance in ManTM (OMIMTM), Swiss-Prot and TrEMBL – Protein Knowledgebase, and GeneCard

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Haut

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

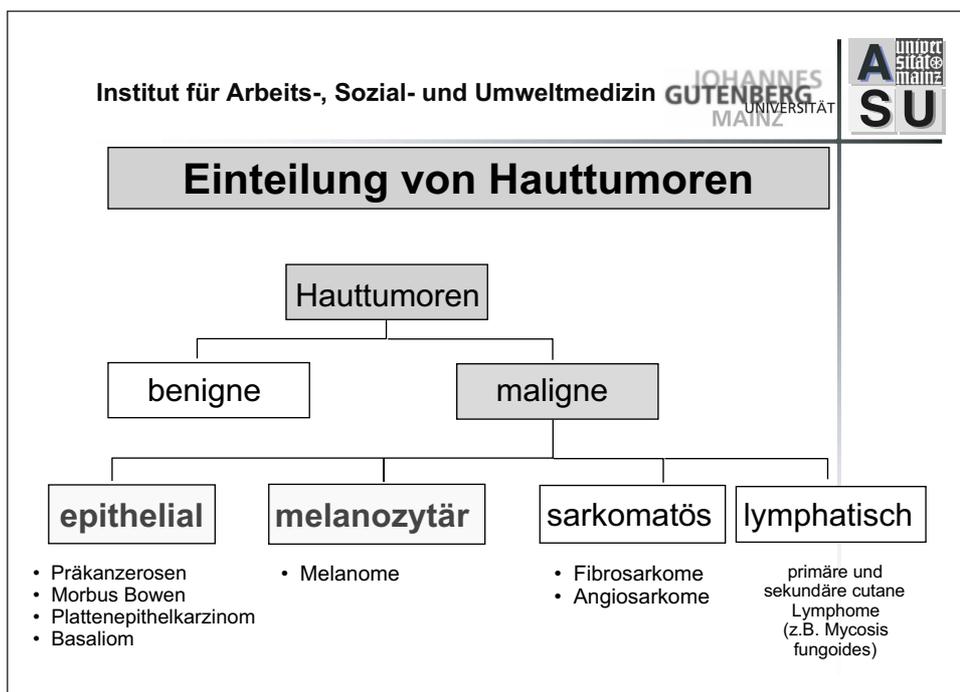
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin	JOHANNES GUTENBERG UNIVERSITÄT MAINZ	A <small>univ stät mainz</small> SU
Gliederung		
<ul style="list-style-type: none">• allgemeine Vorbemerkungen zu Tumoren der Haut• UV-Licht als Kanzerogen im Bereich der Haut• PAH als Kanzerogene im Bereich der Haut• Erkenntnisse von Arbeitsplätzen mit gleichzeitiger Exposition gegenüber UV-Licht und PAH• Fazit zur Synkanzerogenese von UV-Licht und PAH im Bereich der Haut		
		

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Haut

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

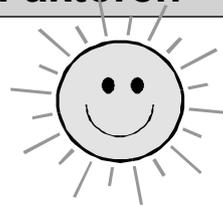
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz



Hautkrebs und exogene Faktoren

Physikalische Faktoren

- UV-Licht
- ionisierende Strahlung



Chemische Faktoren

- Arsen bzw. Arsenverbindungen
- Ruß, Rohparaffin, Teer, Anthrazen, Pech oder ähnliche Stoffe



Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Haut

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

JOHANNES
GUTENBERG
UNIVERSITÄT
MAINZ



Epidemiologie: UV-Licht als Kanzerogen

Maligne Hauttumore sind:

- häufiger in Gebieten mit hoher UV-Belastung
- häufiger bei lichtempfindlichen Menschen
- häufiger an sonnenexponierten Körperstellen
- häufiger bei Personen mit hoher Lichtbelastung
- häufiger bei Personen mit benignen „Lichtschäden“
- reduzierbar durch Anwendung von Lichtschutz



Probleme bei der Bewertung epidemiologischer Studien zu UV-Licht bedingten Hauttumoren

u.a.:

- Quantifizierung der kumulativen UV-Belastung
- häufige unzureichende histologische Differenzierung:
 - der Melanomssubtypen



Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Haut

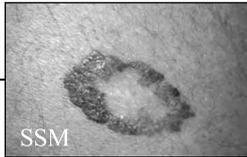
Prof. Dr. med. Stephan Letzel

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT
MAINZ





Malignes Melanom				
	%	Prädilektionsstellen	Prädilektionsalter	Dauer Wuchsphase (Jahre)
Lentigo-maligna-Melanom	5-10	Gesicht, Handrücken	> 60	bis ca. 15-20 Jahre
„Superficial spreading melanoma“	65	sonnenexponierte Regionen	30-60	bis ca. 5-7 Jahre
Noduläres Melanom	15	sonnenexponierte Regionen	40-60	Monate
Akrallentiginöses Melanom	5	Akren, Nagelbett	40-60	bis ca. 3 Jahre
Unklassifizierbare Melanome (z.B. Schleimhautmelanome, Melanome innerer Organe)	~ 10	Mund- und Genitalschleimhaut, Auge, ZNS, Lymphknoten	Erwachsenenalter	Monate

Probleme bei der Bewertung epidemiologischer Studien zu UV-Licht bedingten Hauttumoren

u.a.:

- Quantifizierung der kumulativen UV-Belastung
- häufige unzureichende histologische Differenzierung:
 - der Melanomssubtypen
 - zwischen Plattenepithelkarzinom und Basaliom (ältere Studien)
- Erfassung der Lichtempfindlichkeit
- Erfassung von Lichtschutz



Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Haut

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

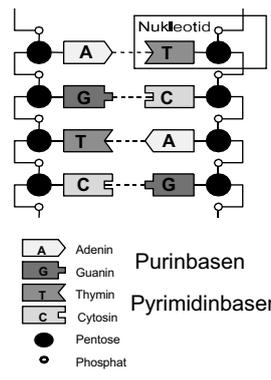
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT
MAINZ



UV-Licht als Kanzerogen



Nukleotid

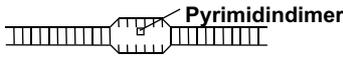
A Adenin
G Guanin
T Thymin
C Cytosin

Purinbasen
Pyrimidinbasen

● Pentose
○ Phosphat

UV-Licht führt u.a. zur Bildung von:

- Pyrimidindimeren
- reaktiven Sauerstoffspezies
- freien Radikalen
- phototoxischen Schäden
- Immunsuppression:
u.a.:
 - Langerhans-Zellen
 - Freisetzung von Zytokinen
 - Abfall zirkulierender T-Zellen (CD4/CD8-Ratio)



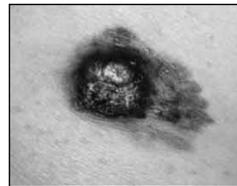
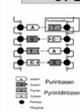
Pyrimidindimer

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin **ASU**

UV-Licht als Kanzerogen

UV-Licht führt u.a. zur Bildung von:

- Pyrimidindimere
- reaktiver Sauerstoffspezies Radikale
- phototoxische Schäden
- Immunsuppression: - Langerhans-Zellen
- Freisetzung von Zytokinen
- Aktiv T-Zellen



Kanzerogenese im Bereich der Haut u.a. abhängig von:

- individuellen Faktoren (z.B. Hauttyp, Hautfarbe)
- Plattenepithelkarzinom, Basaliom (?): kumulativen UV-Exposition
- malignes Melanom: Zahl und Schwere von Sonnenbränden in der Kindheit
- DNA-Reparatursystemen (Exzisions- und Postreplikations-Reparatur)

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Haut

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

JOHANNES
GUTENBERG
UNIVERSITÄT
MAINZ



Xeroderma pigmentosum

- autosomal rezessive Erbkrankheit mit Störung der Reparaturmechanismen
- Inzidenz: 1 : 250 000 Lebendgeborene
- Klinik:
 - u.a.: - chronische Lichtschäden
 - ca. 2 000-faches Risiko für Hauttumoren
 - neurologische Symptome
- n=10 unterschiedliche Gruppen



Xeroderma pigmentosum - Komplementationsgruppen -

Gruppe	Hautsymptome	Hauttumoren
A	+++ (früh)	Plattenepithelkarzinom
B	+++	
C	++/+++	Plattenepithelkarzinom, Basaliom
D	++	malignes Melanom
E	+ (spät)	Basaliom
F	++	
G	++	
H	+	
I	+++	
Variante	+ (spät)	Basaliom

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Haut

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

JOHANNES GUTENBERG UNIVERSITÄT MAINZ
 A SU

Xeroderma pigmentosum - Komplementationsgruppen -

Gruppe	Hautsymptome	Hauttumoren
A	+++ (früh)	Plattenepithelkarzinom
B		
C	Unterschiedliche Defekte in der frühen Phase der Exzisionsreparatur (ggf. unterschiedliche Endonukleasen betroffen)	Melanom, Basaliom
D		Melanom
E		Melanom
F		Melanom
G		Melanom
H	Defekt der Postreplikationsreparatur	Melanom
I Variante		Melanom

„Hautkrebs“
 ↑
Punktmutation

PAH und Hautkrebs



Skrotalkrebs der Schornsteinfeger	1775	(Pott)
Steinkohlenteer	1876	(Volkmann)
Paraffinöl	1876	(Bell)
Kreosotöl (aus Buchenholzteer)	1910	(Wilson)

PAH als Kanzerogen - Vorbemerkungen -

- PAH's Stoffgruppe, die aus > 1 000
- treten am Arbeitsplatz nicht als Einzelsubstanzen, sondern in sehr komplexen Gemischen auf
- Zusammensetzung und Verteilung der einzelnen PAH's am Arbeitsplatz sind von den Ausgangssubstanzen und den Randbedingungen bei der Pyrolyse abhängig
- Erkenntnisse primär aus:
 - Tierexperimenten
 - epidemiologischen Studien
- einzelne PAH's verursachen **Plattenepithelkarzinome** der Haut

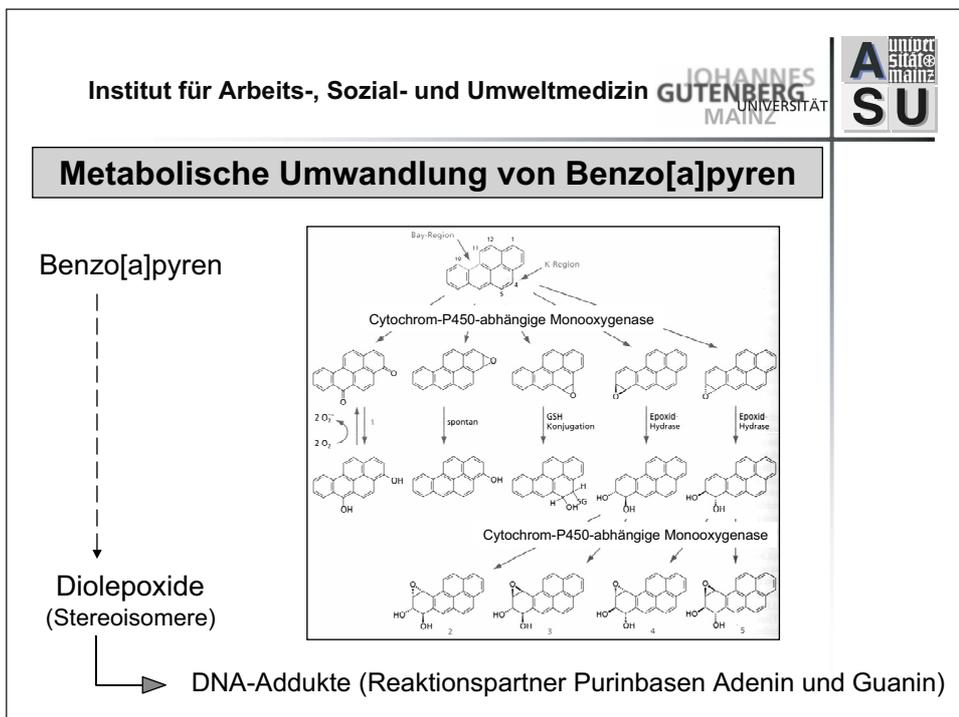
PAH als Kanzerogen - aktueller Erkenntnisstand -

- PAH-bedingte Hauttumoren treten gehäuft an unbedeckten Körperregionen auf; aber nicht ausschließlich
- PAH führen u.a. zur Bildung von:
 - DNA-Addukten
 - freier Sauerstoffradikale
 - lichtsensibilisierende Wirkung
 - Immunsuppression (?)

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Haut

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

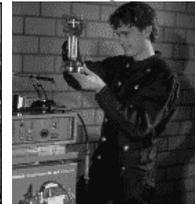
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz



Arbeitsplätze mit gleichzeitiger Einwirkung von UV-Licht und PAH

u.a.:

- Schornsteinfeger
- Straßenbauarbeiter
- Dachdecker
- Pechkokerei
- Teerraffinerien



Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Haut

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

JOHANNES
GUTENBERG
UNIVERSITÄT
MAINZ

A
Umwelt
Sozial-
und
Arbeits-
medizin
SU

Teerhautstudie

Methode:

- retrospektive Auswertung von BK-Nr. 5102

Kollektiv:

- n = 618 „Teerhautfälle“ aus einer Teerraffinerie

Zeitraum der BK-Anerkennung:

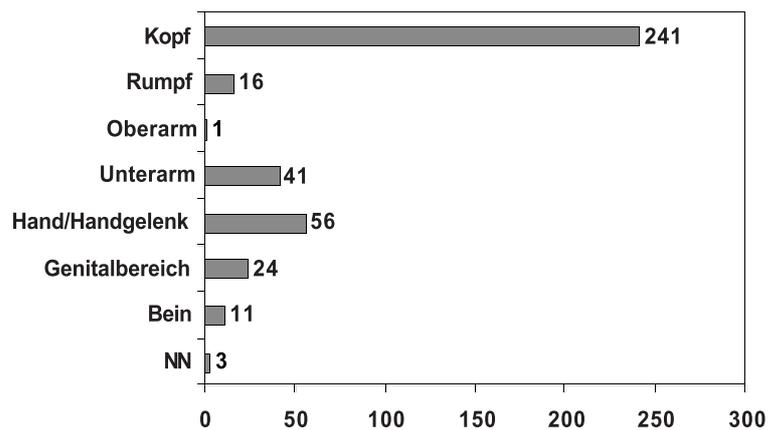
- 1946 - 2002

Operativ entfernte Hauttumoren:

- insgesamt: n = 4976
- davon u.a.:
- Präkanzerosen: n = 2757
- Plattenepithelkarzinome: n = 393
- Basaliome: n = 298
- Keratoakanthome: n = 194



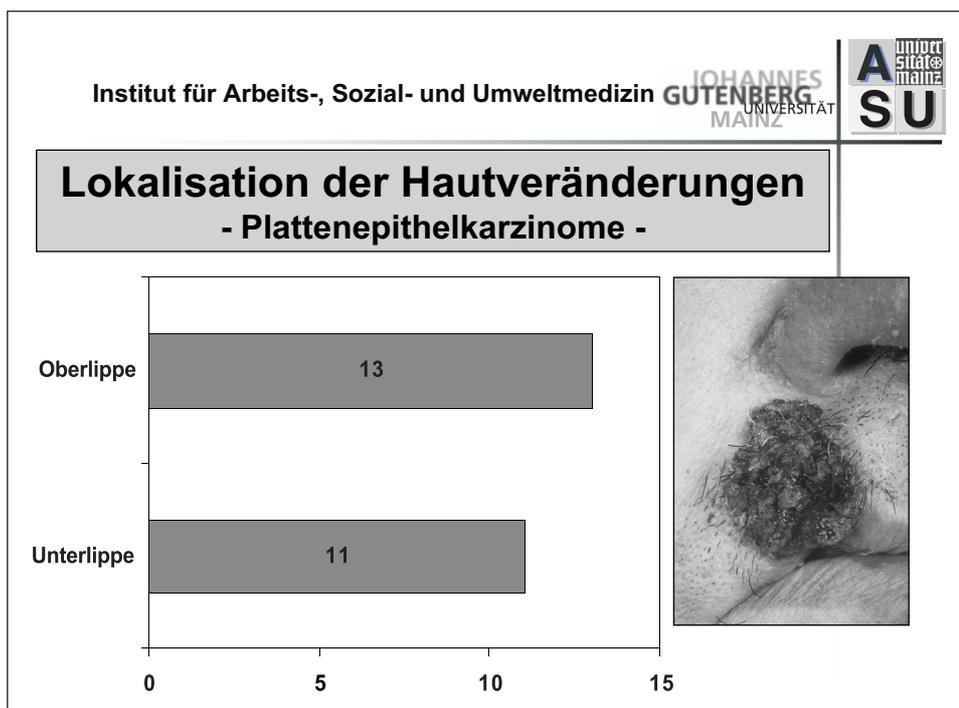
Lokalisation der Hautveränderungen - Plattenepithelkarzinome -



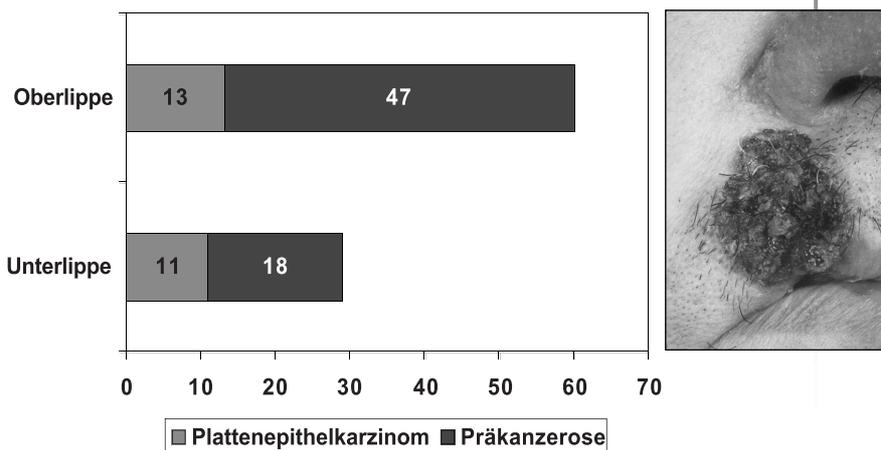
Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Haut

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz



Lokalisation der Hautveränderungen - Plattenepithelkarzinome und Präkanzerosen -



Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Haut

Prof. Dr. med. Stephan Letzel

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

UV-Licht und PAH - Kombinationswirkung -		
überadditiv:	UV	PAH
<ul style="list-style-type: none"> • Pathomechanismus: 	photoxisch, entzündlich Sauerstoffradikale Immunsuppression	lichtsensibilisierend Sauerstoffradikale Immunsuppression (?)
<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologie: 	Lokalisation im Bereich der UV-Exposition	Lokalisation (auch) im Bereich der UV-Exposition
additiv:		
<ul style="list-style-type: none"> • Pathomechanismus: • initiale Lokalisation: • Epidemiologie: 	Pyrimidindimere interfollikulär abhängig von Lichtempfindlichkeit Lokalisation im Bereich der UV-Exposition	Purindimere in der Tiefe des Follikel nicht abhängig von Lichtempfindlichkeit Lokalisation z.T. abweichend von lichtinduzierten Hauttumoren

- Fazit -
Arbeitsbedingte Synkanzerogenese von
UV-Licht und PAH im Bereich der Haut
- Plattenepithelkarzinom -

- zumindest additive Wirkung
- auch überadditive Wirkung biologisch plausibel
- epidemiologisch schwer nachweisbar
- Berufskrankheitenrecht:
 - PAH und Haut: BK-Nr. 5102 (Hautkrebs oder zur Krebsbildung neigende Hautveränderungen durch Ruß, Rohparaffin, Teer, Anthrazen, Pech oder ähnliche Stoffe)
 - UV-Licht und Haut: keine BK-Nr.! (SGB VII § 9 Abs. 2)

Synkanzerogenese durch berufliche und außerberufliche Faktoren im Bereich des Kehlkopfes

PD Dr. med. Ulrich Bolm-Audorff
Landesgewerbearzt, Wiesbaden

Zusammenfassung

Der Zusammenhang zwischen außerberuflichen Risikofaktoren wie Zigarettenrauchen und Alkoholkonsum sowie beruflichen Risikofaktoren wie Asbest in Bezug auf das Kehlkopfkrebsrisiko wurde einem systematischen Review unterzogen. Dabei zeigte sich, dass die Zusammenwirkung zwischen Zigarettenrauchen und Alkoholkonsum in Bezug auf das Kehlkopfrisiko nach den meisten Studien multiplikativ und nach den übrigen Studien additiv ist. Die bisherigen Erkenntnisse zum Zusammenwirken zwischen Asbest und Rauchen in Bezug auf das Kehlkopfkrebsrisiko sprechen für eine additive Zusammenwirkung. Die Rauchgewohnheiten müssen daher bei der Begutachtung des Kehlkopfkarzinoms im Rahmen der Berufskrankheit 4104 berücksichtigt werden. Bei starken Rauchern ist ein asbestbedingtes Kehlkopfkarzinom im Sinne der Berufskrankheit 4104 wegen des stark überwiegenden Anteils des Rauchens am Exzessrisiko nicht wahrscheinlich, bei leichten und mittelgradigen Rauchern (bis 27,5 Packungsjahre) dagegen schon. Studien über die Zusammenwirkung zwischen verschiedenen beruflichen Einwirkungen wie Asbest, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen oder Schwefelsäureaerosolen in Bezug auf das Kehlkopfkrebsrisiko liegen nicht vor.

Einleitung

Unter Synkanzerogenese ist nach *Voitowitz* (2002) die gleichgerichtete krebserzeugende Wirkung einer Kombination verschiedener Noxen zu verstehen. Unterschieden wird ein additives Zusammenwirken zweier Krebsnoxen, bei denen sich die Teilrisiken addieren und ein multiplikatives Zusammenwirken, bei denen sich die Teilrisiken multiplizieren. Fragen der Synkanzerogenese spielen bei der Begutachtung von Berufskrankheiten eine zunehmende Rolle. Dabei sind die beiden folgenden hauptsächlichen Fragestellungen zu unterscheiden:

- Wie wirken der berufliche Risikofaktor und außerberufliche Risikofaktoren zusammen in Bezug auf das Krankheitsrisiko?
- Wie wirken verschiedene berufliche Risikofaktoren in Bezug auf das Krankheitsrisiko zusammen?

Der Zusammenhang zwischen den folgenden außerberuflichen und beruflichen Einwirkungen und der Entwicklung eines Kehlkopfkarzinoms ist als gesichert anzunehmen:

- Aktivrauchen von Zigaretten (IARC, 1986)
- Alkohol trinken (IARC, 1988)

Synkanzerogenese durch berufliche und außerberufliche Faktoren im Bereich des Kehlkopfes

PD Dr. med. Ulrich Bolm-Audorff
Landesgewerbeamt, Wiesbaden

Der Zusammenhang zwischen folgenden beruflichen Einwirkungen und der Entwicklung eines Kehlkopfkarzinoms ist als gesichert anzunehmen:

- ☐ Asbeststaubinhalation: In der Bundesrepublik kann seit 1992 ein Kehlkopfkarzinom in Verbindung mit Lungen- oder Pleuraasbestose oder kumulativer Einwirkung von mindestens 25 Faserjahren als Berufskrankheit 4104 anerkannt werden (BMA, 1996).
- ☐ Inhalation von Schwefelsäureaerosolen (IARC, 1992)

- ☐ Umstritten ist der Zusammenhang zwischen der beruflichen Einwirkung von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und der Entwicklung eines Kehlkopfkarzinoms (Bolm-Audorff, 1998).

Zusammenwirkung zwischen beruflichen und außerberuflichen Einwirkungen in Bezug auf die Entwicklung eines Kehlkopfkarzinoms

In Tabelle 1 ist das Zusammenwirken zwischen Aktivrauchen von Zigaretten und Alkoholkonsum in Bezug auf das relative Risiko für die Entwicklung eines Kehlkopfkarzinoms

Tabelle 1:
Zusammenwirken zwischen Aktivrauchen von Zigaretten und Alkoholkonsum in Bezug auf das relative Risiko für Kehlkopfkrebs (nach Talamini et al., 2002)

Rauchgewohnheiten (Zigaretten/Tag)	Alkoholkonsum (Drinks/Woche)			
	0 - < 14 Drinks/Woche OR ¹ (95% KI) ²	14 - 27 Drinks /Woche OR ¹ (95% KI) ²	28 - 55 Drinks/Woche OR ¹ (95% KI) ²	56 - Drinks/W OR ¹ (95% KI) ²
0	1	0,8 (0,2 - 3,0)	1,7 (0,7 - 7,0)	8,5 (2,4 - 30,2) ³
1 - 14	9,7 (3,6 - 26,1)	8,0 (2,8 - 22,8) ³	18,7 (7,0 - 50,2) ³	63,7 (21,0 - 193,4) ³
15 - 24	27,6 (10,2 - 74,7) ³	31,5 (12,0 - 82,9) ³	66,5 (26,8 - 165,0) ³	139,9 (54,7 - 357,9) ³
25 -	18,9 (5,7 - 62,7) ³	52,5 (18,3 - 150,6) ³	83,9 (30,9 - 227,5) ³	177,2 (65,0 - 483,3) ³

¹ Relatives Risiko; ² 95%-Konfidenzintervall; ³ p < 0,05

nach der Studie von *Talamini et al.* (2002) dargestellt. Die Studie zeigt eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Höhe des täglichen Zigarettenkonsums und dem relativen Kehlkopfkrebsrisiko, adjustiert für den Alkoholkonsum, das bei einem Zigarettenkonsum von 25 Zigaretten und mehr pro Tag um den Faktor 34,3 signifikant über dem von Nichtrauchern liegt. Ferner zeigt die Studie eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Höhe des Alkoholkonsums und dem relativen Kehlkopfkrebsrisiko, adjustiert für Rauchgewohnheiten, das bei 56 Drinks und mehr pro Woche, entsprechend 8 und mehr pro Tag, signifikant um den Faktor 6,1 über dem von Nicht- oder Wenigtrinkern (0 - <10 Drinks pro Woche) liegt. Bei Vorliegen beider Risikofaktoren kommt es zu einem etwa multiplikativen Zusammenwirken beider Risikofaktoren, das bei einem Zigarettenkonsum von mindestens 25 Zigaretten pro Tag und einem Alkoholkonsum von 56 Drinks und mehr pro Woche signifikant um den Faktor 177,2 über dem von Nichtrauchern und Wenigtrinkern liegt.

Tabelle 2 (siehe Seite 432) zeigt das Zusammenwirken zwischen Aktivrauchen von Zigaretten und Alkoholkonsum in Bezug auf das relative Risiko für Kehlkopfkrebs nach der Studie von *Schlecht et al.* (1999). Auch in dieser Studie zeigt sich bei Nicht- oder Wenigrauchern eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der kumulativen Alkoholdosis

und dem Kehlkopfkrebsrisiko, die in der höchsten Dosisklasse signifikant um den Faktor 3,1 erhöht ist. Auch bei Nicht- oder Wenigtrinkern zeigt sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der kumulativen Zigarettdosis in Packungsjahren und dem Kehlkopfkrebsrisiko, die in der höchsten Dosisklasse von über 42 Packungsjahren signifikant um den Faktor 13,5 erhöht ist. Bei Starkrauchern und Starktrinkern kommt es zu einer multiplikativen Zusammenwirkung beider Risikofaktoren mit einem signifikanten um den Faktor 42,3 erhöhten Kehlkopfkrebsrisiko.

Tabelle 3 (siehe Seite 432) zeigt das Zusammenwirken zwischen Zigarettenrauchen und Alkohol in Bezug auf das Kehlkopfrisiko nach der Studie von *Flanders und Rothmann* (1982), die ein additives Zusammenwirken beider Risikofaktoren in Bezug auf das Kehlkopfkrebsrisiko ergab.

Insgesamt elf Studien haben die Art des Zusammenwirkens zwischen Zigarettenkonsum und Alkoholgewohnheiten in Bezug auf das Kehlkopfkrebsrisiko geprüft. Dabei kamen drei Untersuchungen zu einem additiven Zusammenwirken und acht Untersuchungen zu einem multiplikativen Zusammenwirken beider Risikofaktoren (Tabelle 4, siehe Seite 433).

Lungenkrebs durch Asbest in Verbindung mit einer Lungen- oder Pleuraasbestose oder der

Synkanzerogenese durch berufliche und außerberufliche Faktoren im Bereich des Kehlkopfes

PD Dr. med. Ulrich Bolm-Audorff
Landesgewerbeamt, Wiesbaden

Tabelle 2:
Zusammenwirken zwischen Aktivrauchen von Zigaretten und Alkoholkonsum in Bezug auf das relative Risiko für Kehlkopfkrebs (nach *Schlecht et al.*, 1999)

Rauchgewohnheiten (Packungsjahre) ¹	Alkoholkonsum		
	0 - 10 kg	11 - 530 kg	>530 kg
	OR ² (95%KI) ³	OR ² (95%KI) ³	OR ² (95%KI) ³
0-5	1	1,5 (0,7 - 3,0)	3,1 (1,5 - 6,7) ⁴
6 - 42	11,4 (4,0 - 32,7) ⁴	16,5 (4,8 - 56,8) ⁴	35,6 (10,1 - 125) ⁴
>42	13,5	19,6 (0,9 - 442)	42,3 (1,9 - 946) ⁴
	(4,6 - 40,0) ⁴		

¹ 1 Packungsjahr = Rauchen von 20 Zigaretten pro Tag für 1 Jahr; ² Odds Ratio; ³ 95%-Konfidenzintervall; ⁴ p < 0,05

Tabelle 3:
Zusammenwirken zwischen Aktivrauchen von Zigaretten und Alkoholkonsum in Bezug auf das relative Risiko für Kehlkopfkrebs (nach *Flanders und Rothman*, 1982)

Tabakkonsum (Tabakeinheiten) ¹	Alkoholkonsum (Alkoholeinheiten) ²			
	0 - 49 AE	50-349 AE	350-699 AE	700- AE
	Odds Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio
0-49	1	1,1	2,5	6,1
50-549	1,5	1,9	4,0	9,3
550-899	3,5	4,7	6,8	12,1
900-	7,9	11,1	13,3	18,5

¹ Lebenslanger Tabakkonsum geteilt durch 365: 1 Tabakeinheit = 1 Zigarette, 0,2 Zigarren oder 0,4 Pfeifen (1 Packungsjahr = 20 Tabakeinheiten);

² Lebenslanger Alkoholkonsum geteilt durch 365: 1 Alkoholeinheit = 528 ml Bier, 264 ml Wein, oder 66 ml Schnaps

Tabelle 4:
Zusammenwirken zwischen Zigarettenrauchen und Alkohol in Bezug auf das Kehlkopfkrebsrisiko

Autoren	Jahr	Zusammenwirkung
<i>Flanders und Rothman</i>	1982	additiv
<i>Brownson und Chang</i>	1987	additiv
<i>Tuyns et al.</i>	1988	multiplikativ
<i>Zatonski et al.</i>	1990	multiplikativ
<i>Choi und Kahyo</i>	1991	multiplikativ
<i>Freudenheim et al.</i>	1992	additiv
<i>Francheschi et al.</i>	1992	multiplikativ
<i>Parkin et al.</i>	1993	multiplikativ
<i>Baron et al.</i>	1993	multiplikativ
<i>Schlecht et al.</i>	1999	multiplikativ
<i>Talamini et al.</i>	2002	multiplikativ

Einwirkung einer kumulativen Asbeststaubdosis in Höhe von mindestens 25 Faserjahren kann seit 1996 im Rahmen der Berufskrankheit 4104 anerkannt werden (Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung, 1996). Abbildung 1 (siehe Seite 434) zeigt den Zusammenhang zwischen Asbest und Kehlkopfkrebs nach der Studie von *Gustav-*

sson et al. (1998). In der Studie fand sich ein signifikanter Trend zwischen der Höhe der kumulativen Asbeststaubexposition, die durch einen arbeitshygienischen Experten eingestuft wurde. In der höchsten Dosisklasse fand sich ein signifikant um den Faktor 1,8 erhöhtes Kehlkopfkrebsrisiko, das für Alkohol und Rauchen adjustiert war.

Synkanzerogenese durch berufliche und außerberufliche Faktoren im Bereich des Kehlkopfes

PD Dr. med. Ulrich Bolm-Audorff
Landesgewerbeamt, Wiesbaden

Abbildung 1:
Zusammenhang zwischen Asbestexposition und Kehlkopfkrebs (nach *Gustavsson et al.*, 1998)

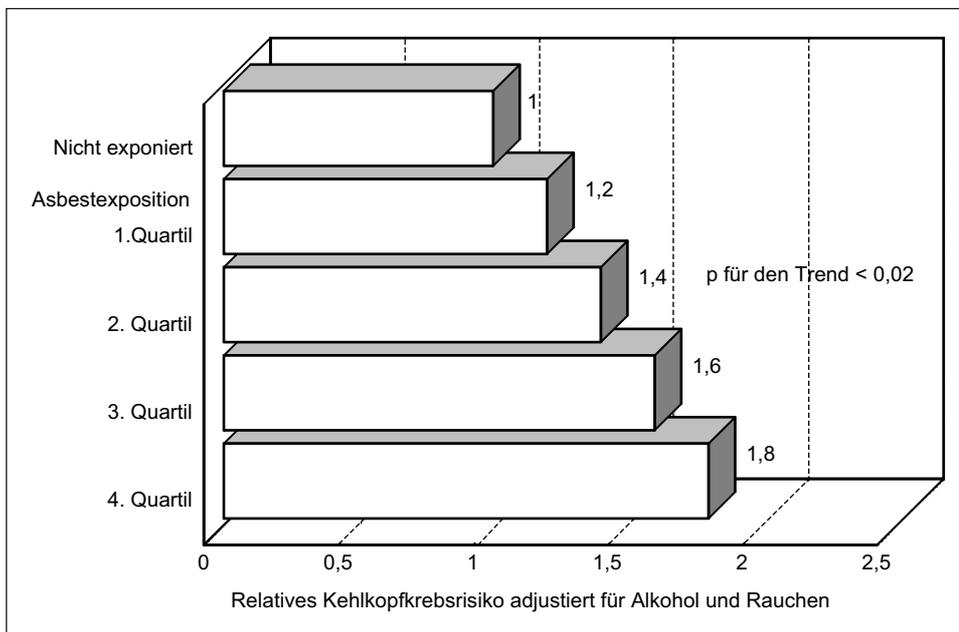


Tabelle 5 zeigt die Zusammenwirkung zwischen Asbest und Rauchen in Bezug auf das Kehlkopfkrebsrisiko nach der Studie von *Gustavsson et al.* (1998). Die Studie ergab ein um den Faktor 1,81 erhöhtes Kehlkopfkrebsrisiko nach beruflicher Asbeststaubeinwirkung bei Nichtrauchern, ein um den Faktor 3,87 erhöhtes Kehlkopfrisiko bei Rauchern ohne berufliche Asbeststaubeinwirkung und ein um den Faktor 4,78

erhöhtes Kehlkopfkrebsrisiko bei Vorliegen beider Risikofaktoren, d.h. ein additives Zusammenwirken beider Risikofaktoren.

Weitere Studien über die Zusammenwirkung zwischen Asbest und Rauchen, zwischen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen bzw. Schwefelsäureaerosolen und Rauchen sowie zwischen mehreren beruflichen Einwirkungen wie Asbest, poly-

Tabelle 5:
Zusammenwirkung zwischen Asbest und Rauchen in Bezug auf das relative Kehlkopfkrebsrisiko
(nach *Gustavsson et al.*, 1998).

Raucher	Asbesteinwirkung	
	Nein	Ja
Nein	1	1,81
Ja	3,87	4,78

Additives Modell: $3,87 + (1,81 - 1) = 4,68$
Multiplikatives Modell: $3,87 \cdot 1,81 = 7,00$

zyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Schwefelsäureaerosolen in Bezug auf das Kehlkopfkrebsrisiko liegen nach meiner Information nicht vor.

Diskussion

Die überwiegende Anzahl der bisher vorliegenden epidemiologischen Studien spricht für ein multiplikatives Zusammenwirken zwischen Zigarettenrauchen und Alkoholgewohnheiten in Bezug auf die Entwicklung eines Kehlkopfkarzinoms. Die bisherigen Kenntnisse über das Zusammenwirken zwischen beruflichen und außerberuflichen Risikofaktoren in Bezug auf die Entwicklung eines Kehlkopfkarzinoms beschränken sich auf die Studie von *Gustavsson et al.* (1998), die das Zusammenwirken zwischen Asbest-

staubinhalation und Rauchen in Bezug auf das Kehlkopfkrebsrisiko studierten und zu dem Ergebnis eines additiven Zusammenwirkens kamen. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zum Zusammenhang zwischen Asbeststaubinhalation und Rauchen in Bezug auf das Lungenkrebsrisiko, die nach der Übersichtsarbeit von *Sarracci und Bofetta* (1994) in der überwiegenden Anzahl der Studien multiplikativ ist. Die wichtigste Studie in diesem Zusammenhang ist die Arbeit von *Hammond et al.* (1979), die im Vergleich zu Nichtrauchern ohne berufliche Asbeststaubeinwirkung ein um den Faktor 5,2 erhöhtes Lungenkrebsrisiko von Nichtrauchern mit beruflicher Asbeststaubeinwirkung, ein um den Faktor 10,8 erhöhtes Lungenkrebsrisiko von Rauchern ohne berufliche Asbeststaubeinwirkung und ein um den Faktor 53,2 erhöhtes Lungenkrebsrisiko von

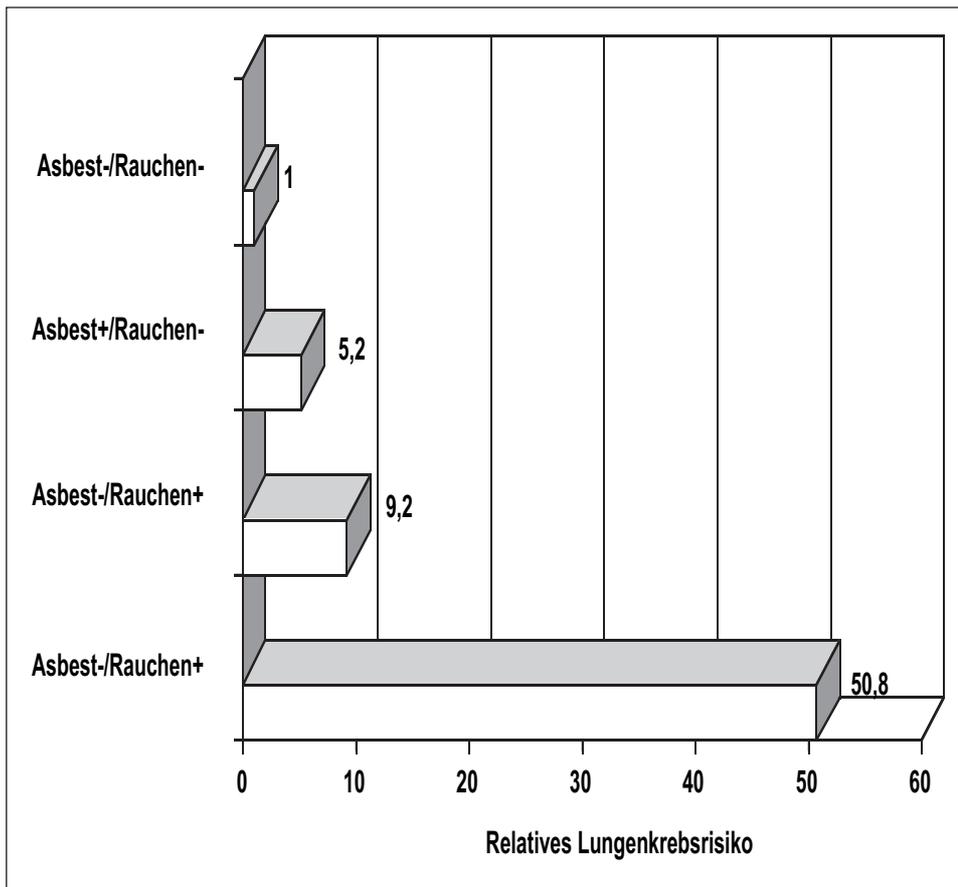
Synkanzerogenese durch berufliche und außerberufliche Faktoren im Bereich des Kehlkopfes

PD Dr. med. Ulrich Bolm-Audorff
Landesgewerbearzt, Wiesbaden

Rauchern mit beruflicher Asbestslaubeinwirkung nachwiesen (Abbildung 2). Nach dieser Studie führt eine berufliche Asbest-

staubeinwirkung sowohl bei Nichtrauchern (Erhöhung des relativen Risikos von 1 auf 5,2) als auch bei Rauchern (Erhöhung des

Abbildung 2:
Zusammenwirken zwischen Asbest und Rauchen in Bezug auf das relative Lungenkrebsrisiko (nach Hammond et al., 1979)



relativen Risikos von 10,8 auf 53,2) etwa zu einer Verfünffachung des relativen Lungenkrebsrisikos. Nach der Rechtsprechung der Sozialgerichte kann bei dieser Konstellation der außerberufliche Risikofaktor Rauchen bei der Beurteilung der Berufskrankheit 4104 außer Acht gelassen werden, weil der berufliche Risikofaktor Asbeststaubeinwirkung jeweils zu einer erheblichen Risikoerhöhung führt (Urteil des Landessozialgerichts Rheinland-Pfalz vom 29. Juli 1992, AZ.: L 3 U 73/90).

Anders ist die Situation zu beurteilen beim additiven Zusammenwirken zwischen Asbeststaubeinwirkung und Rauchen in Bezug auf das Kehlkopfrisiko, das nach der Studie von *Gustavsson et al.* (1998) anzunehmen ist. Rechtsprechung darüber, wie beim additiven Zusammenwirken zwischen einem außerberuflichen Risikofaktor, in diesem Fall Aktivrauchen von Zigaretten, und einem beruflichen Risiko, in diesem Fall Asbeststaub-inhalation, in Bezug auf die Entwicklung einer Berufskrankheit die Kausalität zu beurteilen ist, liegt nach meiner Kenntnis nicht vor.

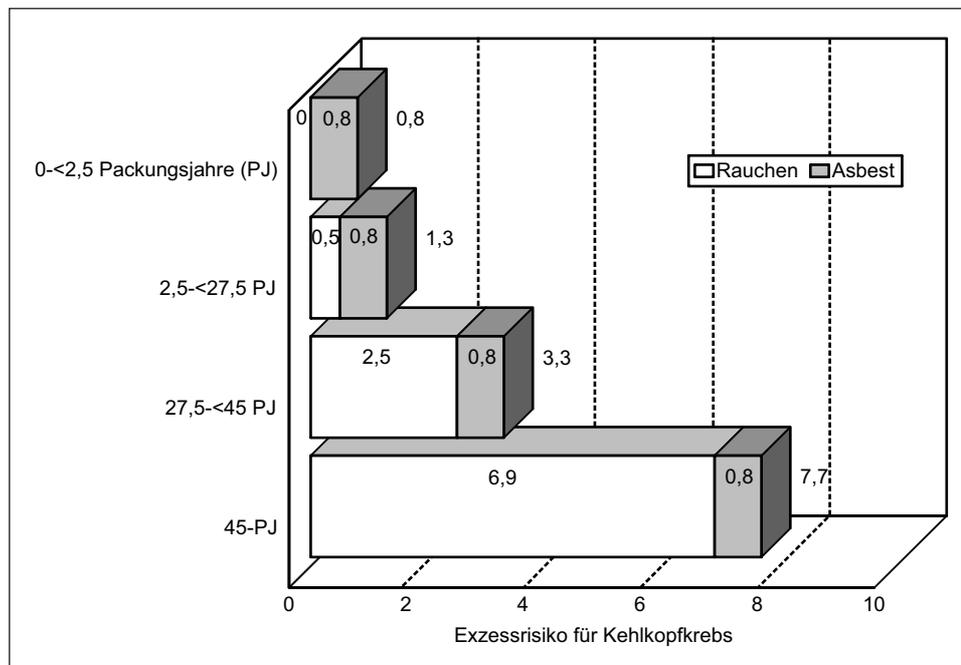
Abbildung 3 (siehe Seite 438) zeigt die Beziehung zwischen dem Exzessrisiko für die Entwicklung eines Kehlkopfkarcinoms in Abhängigkeit vom Rauchen und der beruflichen Asbeststaubeinwirkung. Zugrunde liegt die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Rauchen und Kehlkopfkrebs nach der Studie

von *Flanders und Rothman* (1982), ein Exzessrisiko bei Beschäftigten mit einer hohen Asbeststaubeinwirkung von 0,8 (+ 80 %) nach der Studie von *Gustavsson et al.* (1998) und ein additives Zusammenwirken zwischen Rauchen und Asbest in Bezug auf das Kehlkopfkrebsrisiko entsprechend der Studie von *Gustavsson et al.* (1998). Es zeigt sich, dass das asbestbedingte Exzessrisiko bei Nicht- oder Gelegenheitsrauchern mit einer Zigaretten-dosis von 0 bis < 2,5 Packungsjahren und mittelstarken Rauchern mit einer Zigaretten-dosis von 2,5 bis < 27,5 Packungsjahren das Exzessrisiko durch Rauchen überwiegt. Dies bedeutet, dass bei Nicht-, Gelegenheits- sowie leichten und mittelgradigen Rauchern bei ausreichend hoher beruflicher Einwirkung entsprechend der Berufskrankheit Nr. 4104 bzw. bei Diagnose einer Lungen- oder Pleuraasbestose ein Kehlkopfkarcinom durch Asbest im Sinne der Berufskrankheit 4104 anerkannt werden kann. Anders ist die Situation zu beurteilen bei starken Rauchern mit einer kumulativen Zigaretten-dosis von 27,5 bis < 45 Packungsjahren und sehr starken Rauchern mit einer Zigaretten-dosis von 45 Packungsjahren und mehr, weil in diesen Fällen das Exzessrisiko durch Rauchen das Exzessrisiko durch Asbest deutlich überwiegt. Der Asbestanteil am gesamten Exzessrisiko liegt bei starken Rauchern mit einer kumulativen Zigaretten-dosis von 27,5 bis < 45 Packungsjahren bei 24 % (0,8/3,3)

Synkanzerogenese durch berufliche und außerberufliche Faktoren im Bereich des Kehlkopfes

PD Dr. med. Ulrich Bolm-Audorff
Landesgewerbeamt, Wiesbaden

Abbildung 3:
Anteil von Rauchen und Asbest am Exzessrisiko für Kehlkopfkrebs (RR-1) unter der Annahme der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Rauchen und Kehlkopfkrebs von *Flanders und Rothman* (1982), einem asbestbezogenen Exzessrisiko von 0,8 (+ 80 %) und einem additiven Zusammenwirken zwischen Rauchen und Asbest in Bezug auf das Kehlkopfkrebsrisiko nach *Gustavsson et al.* (1998)



und bei sehr starken Rauchern mit einer kumulativen Zigaretten dosis von 45 Packungsjahren und mehr bei 10 % (0,8/7,7). Dies bedeutet, dass bei starken und sehr starken Rauchern der Anteil der beruflichen Asbeststaubeinwirkung am gesamten Exzessrisiko deutlich unter 30 % liegt, sodass auch nach

der Empfehlung von *Krasney* (1996) der berufliche Anteil bei der Bewertung des Kehlkopfkrebsrisikos nicht mehr als wesentlich angesehen werden kann und bei diesen Fallkonstellationen die Anerkennung eines Kehlkopfkrebsrisikos im Sinne der Berufskrankheit 4104 abzulehnen ist.

Literatur

- Baron, A.E.; Franceschi, S.; Barra, S.; Talami, R.; La Vecchia, C.* (1993): A comparison of joint effect of alcohol and smoking on the risk of cancer across sites in upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2: 519-523
- Bolm-Audorff, U.* (1998): Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. In: Konietzko, J.; Dupuis, H. (HG.): *Handbuch der Arbeitsmedizin*, Landsberg, Ecomed-Verlag, Loseblattsammlung, 21. Ergänzungslieferung
- Brownson, R.C.; Chang, J.C.* (1987): Exposure to alcohol and tobacco and the risk of laryngeal cancer. *Arch. Environ. Health* 42: 192-196
- Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (1996): Bekanntmachung einer Empfehlung des ärztlichen Sachverständigenbeirates-Sektion „Berufskrankheiten“: „Kehlkopfkrebs durch Asbest“. *Bundesarbeitsblatt* Nr. 6: 25-28
- Choi, S.Y.; Kahyo, H.* (1991): Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Int. J. Epidemiol.* 20: 878-885
- Franceschi, S.; Bidoli, E.; Negri, E.; Barbone, F.; La Vecchia, C.* (1994): Alcohol and cancers of the upper aerodigestive tract in men and women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 3: 299-304
- Flanders, W.D.; Rothmann, K.J.* (1982): Interaction of alcohol and tobacco in laryngeal cancer. *Am. J. Epidemiol.* 115: 371-379
- Freudenheim, J.L.; Graham, S.; Byers, T.E., et al.* (1992): Diet, smoking, and alcohol in cancer of the larynx: a case-control study. *Nutr. Cancer* 17:35-45
- Gustavson, P.; Johansson, H.; Lewin, F.; Norell, S.; Rutkvist, L.E.* (1998): Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occup. Environ. Med.* 55: 393-400
- Hammond, E.C.; Selikoff, I.J.; Seidman, H.* (1979): Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann. NY Acad. Sci.* 330: 473-490
- IARC (1986): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 38: Tobacco Smoking. Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- IARC (1988) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans,

Synkanzerogenese durch berufliche und außerberufliche Faktoren im Bereich des Kehlkopfes

PD Dr. med. Ulrich Bolm-Audorff
Landesgewerbeamt, Wiesbaden

Vol. 44: Alcohol Drinking. Lyon, International Agency for Research on Cancer

IARC (1992): IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 54: occupational exposures to mists and vapours from strong inorganic acids; and other industrial chemicals, Lyon, International Agency for Research on Cancer

Krasney, O. (1996): Was ist eine wesentliche Ursache in der Unfallversicherung bei polyätiologischen (multikausalen) Krankheiten? (Antwort zwei auf eine Leserfrage). *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin* 31: 211-212

Parkin, D.M.; Pisani, P.; Ferlay, J. (1993): Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancer in 1985. *Int. J. Cancer* 54: 594-606

Saracci, R.; Boffetta, P. (1994): Interactions of tobacco smoking with other causes of lung cancer. In: Samet, J.M. (eds.): *Epidemiology of lung cancer. Lung biology in health and disease*, Vol. 74, Marcel Dekker, New York 465-493

Schlecht, N.F.; Francop, E.L.; Pintos, J. (1999): Interaction between tobacco and

alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Am. J. Epidemiol.* 150: 1129-1137

Talamini, R.; Bosetti, C.; La Vecchia, C.; Dal Maso, L.; Levi, F.; Bidoli, E.; Negri, E.; Pasche, C.; Vaccarella, S.; Barzan, L.; Franceschi, S. (2002): Combined effects of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes and Control* 13: 957-964

Tuyns, A.J.; Esteve, J.; Raymond, L. (1988): Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int. J. Cancer* 4: 483-491

Woitowitz, H.J. (2002): Berufsbedingter Lungenkrebs – offene Fragen: Synkanzerogenese. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin*, 37: 118-127

Zatonski, W.; Becher, H.; Lissowska, J.; Wahrendorf, J. (1999): Tobacco, alcohol, and diet in the etiology of laryngeal cancer: a population based case-control study. *Cancer Causes and Control* 12: 3-10

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Harnblase?

Dr. med. Michael Nasterlack

Abteilung Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz, BASF AG, Ludwigshafen

Zusammenfassung

Eine Reihe von ätiologischen Faktoren für die Entstehung von Harnblasenkrebsen sind bekannt oder werden vermutet. Hierzu zählen in erster Linie einige aromatische Amine, Phenacetin, das Zigarettenrauchen sowie chronische Harnwegsinfektionen, insbesondere die Bilharziose. PAKs, Nitrosamine, Arsen und Dieselabgase sowie diätetische Faktoren wie heterozyklische Amine werden ebenfalls als mögliche Ursachen genannt. Das synergistische Zusammenwirken verschiedener Faktoren bei der Entstehung dieser Tumoren ist für eine Reihe von Kombinationen epidemiologisch oder tierexperimentell gut belegt. Für den Menschen stellt Rauchen den wohl verbreitetsten und relevantesten Faktor dar, der für eine erhebliche, überadditive Risikozunahme in Kombination mit anderen Harnblasenkarzinogenen steht. Vor diesem Hintergrund ist es grundsätzlich plausibel, auch bei Exposition gegenüber Kombinationen bekannter beruflicher Harnblasenkarzinogene mit synergistischer Wirkungsverstärkung zu rechnen. In der Praxis wurden solche Situationen jedoch bisher nicht beschrieben. Dies mag zum einen damit zusammenhängen, dass nur wenige Kombinationen in Arbeitsplatzsituationen überhaupt plausibel auftreten konnten, beispielsweise eine gleichzeitige Exposition gegenüber verschiedenen Typen

von aromatischen Aminen. Zum anderen ist die Dominanz der außerberuflichen Kofaktoren „Zigarettenrauchen“ und „Analgetikagebrauch“ in allen untersuchten Kohorten so groß, dass mögliche zusätzliche Effekte „unwahrscheinlicher“ Kombinationen, ggf. mit niedrigen Dosen, statistisch nicht darstellbar sind. Diese Restunsicherheit führt in der Praxis jedoch weder zu Schwierigkeiten in der Beurteilung von Berufskrankheitsfällen, noch verursacht sie unter heutigen Arbeitsplatzbedingungen ein erkennbares Präventionsdefizit.

Einleitung

Das Harnblasen-Ca. steht mit ca. 6 % aller Krebserkrankungen beim Mann an fünfter Stelle der Krebshäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland. 1997 erkrankten ca. 10 300 Männer in Deutschland neu an einem Blasen-Ca. Die Inzidenz beträgt nach den Daten des Saarländischen Krebsregisters (1994 bis 1997) 17 bis 19 pro 100 000, das mittlere Erkrankungsalter für Männer 69,1 Jahre. Weltweit schwankt die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms um ca. den Faktor 3, mit den höchsten Raten in Südafrika und den niedrigsten in Japan (*Matanoski und Elliott, 1981*). Im europäischen Vergleich liegen die in Deutschland ermittelten Neuerkrankungsraten für Männer im mittleren Bereich. Die höchsten

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Harnblase?

Dr. med. Michael Nasterlack

Abteilung Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz, BASF AG, Ludwigshafen

Raten findet man in Italien und Spanien, die niedrigsten in Österreich und Irland (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002). Die deutliche Zunahme der Harnblasenkarzinome in den 70er- und 80er-Jahren basiert vermutlich auf geänderten histopathologischen Malignitätskriterien. Auch zur rückläufigen Entwicklung der Erkrankungsraten seit Anfang der 90er-Jahre haben Änderungen in der Klassifikation der Harnblasenkarzinome beigetragen. So werden oberflächliche, papilläre Urotheliumtumoren inzwischen als Neubildungen unsicheren Verhaltens beziehungsweise In-situ-Karzinome und nicht mehr als bösartige, invasive Neubildungen klassifiziert. Insgesamt ähnelt die Abnahme der Sterberaten der Männer in den letzten 20 Jahren dem Verlauf der Sterberaten an Lungenkrebs (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002). Zwischen 1978 und 2000 wurden in Deutschland insgesamt 967 Fälle von Harnblasenkrebs als Berufskrankheit anerkannt (Butz, 2002). Dieses entspricht 4,8 % aller anerkannten beruflich verursachten Krebserkrankungen. Davon waren 948 Fälle durch aromatische Amine verursacht, 13 durch Exposition gegenüber halogenierten Alkyl-, Aryl- und Alkylaryloxiden, die restlichen sechs Fälle wurden nach der „Öffnungsklausel“ (§ 551 Abs. 2 RVO bzw. § 9 Abs. 2 SGB VII) anerkannt.

Ursachen für Harnblasenkrebs

Als bekannte exogene Risikofaktoren für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms gelten das Rauchen, eine Exposition gegenüber bestimmten aromatischen Aminen, chronische Harnwegsinfektionen und der Missbrauch von phenacetinhaltigen Analgetika (Übers. b. Bichler und Harzmann [Hrsg.], 1984; IARC, 1975, 1978, 1987; Cohen *et al.*, 2000). PAKs, Nitrosamine, Arsen, Dieselabgase, Aristolochia-haltige Arzneimittel, Laxantienabusus sowie diätetische Faktoren werden ebenfalls als mögliche Ursachen genannt (Smith *et al.*, 1998; Pommer *et al.*, 1999; Nortier *et al.*, 2000; Steinmaus *et al.*, 2000; Chiou *et al.*, 2001; Zeegers *et al.*, 2001). Kaffeetrinken, obwohl in zahlreichen Fall-Kontrollstudien immer wieder als Risikofaktor auftauchend, scheint keine große Rolle für die Entstehung von Blasenkrebs zu spielen (Viscoli *et al.*, 1993).

Eine Reihe von Berufen und Tätigkeiten wurde mit einer Überhäufigkeit von Harnblasenkrebsen in Verbindung gebracht (Übers. b. Myslak und Bolt, 1988; Kogevinas *et al.*, 2003), beispielsweise die Herstellung von Farbstoffen und Pigmenten, Arbeiten in der Gummiindustrie, Textilfärberei, Lederindustrie, Gas- und Steinkohleteerindustrie, Maler, Friseur und Mechaniker. Diese Assoziationen sind vor dem Hintergrund der oben aufgeführten Expositionen

zumeist plausibel. Allerdings wurden in verschiedenen Fall-Kontrollstudien auch unerwartete Assoziationen beschrieben wie z.B. bei Pförtnerinnen, Managern, Lehrerinnen, Arbeiterinnen in der Landwirtschaft und Hausmeistern (González *et al.*, 1989; Frenzel-Beyme *et al.*, 1989; Settimi *et al.*, 1999; Zheng *et al.*, 2002; Kogevinas *et al.*, 2003).

Wenngleich negative Aussagen über andere als die bereits genannten Risikofaktoren naturgemäß nur mit größter Vorsicht gemacht werden können, ergeben sich doch anhand der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur keine Hinweise auf wesentliche, bislang unidentifizierte Harnblasenkrebsrisiken durch Expositionen an heutigen Arbeitsplätzen (Goldberg und Hémon, 1993; Greenberg *et al.*, 2001; Peto, 2001; Nasterlack *et al.*, 2001; WHO und IARC (Hrsg.), 2003).

Kombinationswirkungen

Das synergistische Zusammenwirken verschiedener Faktoren bei der Krebsentstehung ist für eine Reihe von Kombinationen epidemiologisch oder tierexperimentell gut belegt (Übers. b. Popp, 1996; Henschler, 2000). Im Falle von Harnblasenkrebs beim Menschen stellt das Zigarettenrauchen den wohl verbreitetsten und relevantesten Faktor dar, der für eine erhebliche, überadditive Risikozunahme in Kombination mit anderen

Harnblasenkarzinogenen steht. Dies wurde beispielsweise für PAK-Exposition bei Aluminiumschmelzern, bei Phenacetinabusus und bei Exposition gegenüber aromatischen Aminen gezeigt (McCredie *et al.*, 1983; Theriault *et al.*, 1984; González *et al.*, 1989). Der Verbrauch von gechlortem Trinkwasser war bei männlichen Rauchern, nicht jedoch bei Frauen und bei Nichtrauchern, mit einer Zunahme des Blasenkrebsrisikos assoziiert (Cantor *et al.*, 1998). Der Acetyliererstatus war in der Vergangenheit als modifizierender Faktor für die Empfindlichkeit gegenüber aromatischen Aminen beschrieben worden (Lower *et al.*, 1979; Hanke und Krajewska, 1990). In einer neueren Metaanalyse ist das erhöhte Blasenkrebsrisiko bei langsamen Acetylierern allerdings hauptsächlich auf Raucher beschränkt (Vineis *et al.*, 2001).

Vor diesem Hintergrund ist es grundsätzlich plausibel, auch bei Exposition gegenüber Kombinationen bekannter beruflicher Harnblasenkarzinogene mit synergistischer Wirkungsverstärkung zu rechnen. Bemerkenswerterweise bleibt aber eine Literaturrecherche zu dieser Fragestellung ohne nennenswerte Ergebnisse. Lediglich eine kleine Fall-Kontrollstudie (N = 2 · 92) gibt „Exposition gegenüber multiplen Chemikalien“ (OR 4,35; CI 1,39 – 13,64) und „Exposition gegenüber Stäuben“ (OR 4,89; CI 1,02 – 24,43) als Risikofaktoren an

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Harnblase?

Dr. med. Michael Nasterlack

Abteilung Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz, BASF AG, Ludwigshafen

(Carel *et al.*, 1999). Die Ergebnisse der meisten Fall-Kontrollstudien, die Berufsgruppen oder Tätigkeiten als Ergebnis berichten, liefern Assoziationen, die vor dem Hintergrund der bisherigen Kenntnisse über Harnblasenkarzinogene plausibel sind. Gleichzeitig finden sich bei diesen Berufsbildern nur wenig Überschneidungen bezüglich der jeweils relevanten beruflichen Karzinogene; d.h. Personen mit beruflicher Exposition gegenüber aromatischen Aminen sind in der Regel nicht in ungewöhnlicherem Maße gegenüber PAKs exponiert als die Allgemeinbevölkerung und vice versa. Hingegen ist in allen Studien auffällig, dass auch bei den jeweils exponierten Personengruppen der Anteil der Raucher an den Karzinomfällen überdurchschnittlich hoch ist. Die weitaus höchsten relativen Risiken wurden aus Kohorten berichtet, die ausschließlich gegenüber aromatischen Aminen, ggf. in Kombination mit Zigarettenrauch, exponiert waren (Mancuso und el Attar, 1976; Stasik, 1988). Offenbar ist der kombinierte Effekt von Zigarettenrauch und jeweiliger beruflicher Karzinogenexposition derart dominant, dass andere denkbare Wechselwirkungen demgegenüber in den Hintergrund treten. Die bereits genannten wenig plausiblen Assoziationen zu Pförtnern, Managern, Lehrerinnen, Arbeiterinnen in der Landwirtschaft und Hausmeistern lassen sich auch unter der

Annahme synergistischer Wirkungen bislang unbekannter beruflicher Karzinogene nicht leicht erklären und sind am ehesten als das Resultat von „Zufallssignifikanzen“ bzw. „residual confounding“ zu erklären.

Schlussfolgerungen

Obwohl es grundsätzlich plausibel ist, auch bei Exposition gegenüber Kombinationen bekannter beruflicher Harnblasenkarzinogene mit synergistischer Wirkungsverstärkung zu rechnen, wurden solche Situationen in der Praxis bisher nicht beschrieben. Dies mag zum einen damit zusammenhängen, dass nur wenige Kombinationen in Arbeitsplatzsituationen überhaupt plausibel auftreten konnten, beispielsweise eine gleichzeitige Exposition gegenüber verschiedenen Typen von aromatischen Aminen. Zum anderen ist die Dominanz der außerberuflichen Kofaktoren „Zigarettenrauchen“ und „Analgetikagebrauch“ in allen untersuchten Kohorten so groß, dass mögliche zusätzliche Effekte „unwahrscheinlicher“ Kombinationen, ggf. mit niedrigen Dosen, statistisch nicht darstellbar sind. Diese Restunsicherheit führt in der Praxis jedoch weder zu Schwierigkeiten in der Beurteilung von Berufskrankheitsfällen noch verursacht sie unter heutigen Arbeitsplatzbedingungen ein erkennbares Präventionsdefizit.

Literatur

- Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.) (2002): Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken
- Bichler, K.-H.; Harzmann, R. (Hrsg.) (1984): Das Harnblasenkarzinom. Springer, Heidelberg
- Butz, M. (2002): Beruflich verursachte Krebserkrankungen – eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2000 anerkannten Berufskrankheiten. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG), St. Augustin
- Cantor, K.P.; Lynch, C.F.; Hildesheim, M.E.; Dosemeci, M.; Lubin, J.; Alavanja, M.; Craun, G. (1998): Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology* 9: 21-28
- Carel, R.; Levitas-Langman, A.; Kordysh, E.; Goldsmith, J.; Friger, M. (1999): Case-referent study on occupational risk factors for bladder cancer in southern Israel. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72: 304-308
- Chiou, H.-Y.; Chiou, S.-T.; Hsu, Y.-H.; Chou, Y.-L.; Tseng, C.-H.; Wei, M.-L.; Chen, C.-J. (2001): Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8, 102 residents in an arseniasis-endemic area in Northeastern Taiwan. *Am. J. Epidemiol.* 153: 411-418
- Cohen, S.M.; Shirai, T.; Steineck, G. (2000): Epidemiology and etiology of pre-malignant and malignant urothelial changes. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* 205: 105-115
- Frentzel-Beyme, R.; Chang-Claude, J.; Kunze, E. (1989): Fall-Kontroll-Studien zur Erkennung von beruflichen Faktoren für Blasenkrebs. *Soz. Präventivmed.* 34: 249-255
- Goldberg, M.; Hémon, D. (1993): Occupational epidemiology and assessment of exposure. *Int. J. Epidemiol.* 22, Suppl. 2: S5-S9
- González, C.A.; López-Abente, G.; Errezola, M.; Escolar, A.; Riboli, E.; Izarzugaza, I.; Nebot, M. (1989): Occupation and bladder cancer in Spain: a multi-centre case-control study. *Int. J. Epidemiol.* 18: 569-577
- Greenberg, R.S.; Mandel, J.S.; Pastides, H.; Britton, N.L.; Rudenko, L.; Starr, T.B. (2001): A meta-analysis of cohort studies describing mortality and cancer incidence among chemical workers in the United States and Western Europe. *Epidemiology* 12: 727-740

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Harnblase?

Dr. med. Michael Nasterlack

Abteilung Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz, BASF AG, Ludwigshafen

Hanke, J.; Krajewska, B. (1990): Acetylation phenotypes and bladder cancer. *J. Occup. Med.* 32: 917-918

Henschler, D. (2000): Kombinierte Einwirkungen chemischer Stoffe. In: *Streffer, C., et al.* (Hrsg.): *Umweltstandards. Kombinierte Expositionen und ihre Auswirkungen auf den Menschen und seine Umwelt.* Springer, Berlin

IARC (1975): Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Vol. 8: Some aromatic azo compounds. Lyon

IARC (1978): Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Vol. 16: Some aromatic amines and related nitro compounds – hair dyes, colouring agents, and miscellaneous industrial chemicals. Lyon

IARC (1987): Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IRAC monographs volumes 1 to 42, suppl. 7. Lyon

Jarrar, K.; Johansson, B.; Bolm-Audorff, U.; Woitowitz, H.J.; Weidner, W. (1996): Fall-Kontroll-Studie zur Erkennung außerberuflicher Risikofaktoren für Tumoren der ableitenden Harnwege. *Dtsch. med. Wschr.* 121: 325-330

Kogevinas, M.; 'tMannetje, A.; Cordier, S.; Ranft, U.; Gonzalez, C.A.; Vineis, P.; Chang-Claude, J.; Lynge, E.; Wahrendorf, J.; Tzonou, A.; Jöckel, K.-H.; Serra, C.; Porru, S.; Hours, M.; Greiser, E.; Boffetta, P. (2003): Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* 14: 907-914

Lower, G.H.; Nilsson, T.; Nelson, C.E. (1979): N-Acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer: approaches in molecular epidemiology. Preliminary results in Sweden and Denmark. *Environ. Health Perspect.* 29: 71-79

Mancuso, T.E.; El-Attar, A.A. (1976): Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. *J. Occup. Med.* 9: 277-285

Matanoski, G.M.; Elliott, E.A. (1981): Bladder cancer epidemiology. *Epidemiology Reviews* 3: 203-229

McCredie, M.; Stewart, J.H.; Ford, J.M.; MacLennan, R.A. (1983) Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br. J. Urol.* 55: 220-224

Myslak, Z.W.; Bolt, H.M. (1988): Berufliche Exposition gegenüber Azofarbstoffen und Harnblasenkarzinom-Risiko. *Zbl. Arbeitsmed.* 38: 310-321

- Nasterlack, M.; Scheuermann, B.; Messerer, P.; Pallapies, D.; Zober, A.* (2001): Harnblasenkrebs in einem Risikokollektiv – klinische und epidemiologische Aspekte. *Symposium Medical* 12: 17-19
- Nortier, J.L.; Muniz Martinez, M.-C.; Schmeiser, H.H.; Arlt, V.M.; Bieler, C.A.; Petein, M.; Defpierreux, M.F.; De Pauw, L.; Abramowicz, D.; Vereerstraeten, P.; Vnherveghem, J.-L.* (2000): Urothelial carcinoma associated with the use of a chinese herb (*Aristolochia Fangchi*). *N. Engl. J. Med.* 23: 1686-1692
- Peto, J.* (2001): Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 411: 390-395
- Pommer, W.; Bronder, E.; Klimpel, A.; Helmert, U.; Greiser, E.; Molzahn, M.* (1999): Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 14: 2892-2897
- Popp, W.* (1996): Neue Erkenntnisse zur Synkanzerogenese bei exogen verursachten Tumoren. *Zbl. Hyg.* 198: 407-428
- Settimi, L.; Comba, P.; Carrieri, P.; Boffetta, P.; Magnani, C.; Terracini, B.; Andron, A.; Bosia, S.; Ciapini, C.; De Santis, M.; Desideri, E.; Fedi, A.; Luccoli, L.; Maiozzi, P.; Masina, A.; Perazzo, P.L.; Axelson, O.* (1999): Cancer risk among female agricultural workers: a multi-center case-control study. *Am. J. Ind. Med.* 36: 135-141
- Smith, A.H.; Goycolea, M.; Haque, R.; Biggs, M.L.* (1998): Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am. J. Epidemiol.* 147: 660-669
- Stasik, M.J.* (1988): Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-*o*-toluidine cohort. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 60: 21-24
- Steinmaus, C.M.; Nunez, S.; Smith, A.H.* (2000): Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am. J. Epidemiol.* 151: 693-702
- Theriault, G.; Tremblay, C.; Cordier, S.; Gingras, S.* (1984): Bladder cancer in the aluminium industry. *Lancet* 1(8383): 947-950
- Vineis, P.; Marinelli, D.; Autrup, H.; Brockmüller, J.; Cascorbi, I.; Daly, A.K.; Golka, K.; Okkels, H.; Risch, A.; Rothman, N.; Sim, E.; Taioli, E.* (2001): Current smoking, occupation, N-acetyltransferase-2

Arbeitsbedingte Synkanzerogenese im Bereich der Harnblase?

Dr. med. Michael Nasterlack

Abteilung Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz, BASF AG, Ludwigshafen

and bladder cancer: a pooled analysis of genotype-based studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 10: 1249-1252

Viscoli, C.M.; Lachs, M.S.; Horwitz, R.I. (1993): Bladder cancer and coffee drinking: a summary of case-control research. *Lancet* 341: 1432-1437

WHO, IARC (Hrsg.) (2003): *World Cancer Report*. Geneva, Lyon

Zeegers, M.P.A.; Swaen, G.M.H.; Kant, I.; Goldbohm, R.A.; van den Brandt, P.A.

(2001): Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occup. Environ. Med.* 58: 590-596

Zheng, T.; Cantor, K.P.; Zhang, Y.; Lynch, C.F. (2002): Occupation and bladder cancer: a population-based, case-control study in Iowa. *J. Occup. Environ. Med.* 7: 685-691

Referenten und Moderatoren 2004

<i>PD Dr. med. Ulrich Bolm-Audorff</i>	Regierungspräsidium Darmstadt Abteilung Arbeitsschutz und Sicherheitstechnik Dezernat Landesgewerbeamt 65187 Wiesbaden
<i>Prof. Dr. med. Hermann M. Bolt</i>	Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund (IfADo) Ardeystr. 67, 44139 Dortmund
<i>Prof. Dr. med. Thomas Brüning</i>	Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin (BGFA) Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
<i>Dr. med. Irene Brüske-Hohlfeld</i>	Ärztin für Arbeitsmedizin Institut für Epidemiologie GSF-Forschungszentrum Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg
<i>Dr. med. Klaus Etzler</i>	Koordinator Arbeits- und Umweltmedizin Thyssen Krupp Stahl AG Kaiser-Wilhelm-Straße 100, 47166 Duisburg
<i>Prof. Dr. med. Helmut Greim</i>	Institut für Toxikologie und Umwelthygiene Technische Universität München Hohenbachernstrasse 15-17, 85350 Freising-Weihenstephan
<i>Prof. Dr. med. Ernst Hallier</i>	Zentrum Umwelt- und Arbeitsmedizin Institut für Arbeits- und Sozialmedizin Georg-August-Universität Göttingen Waldweg 37, 37073 Göttingen
<i>Prof. Dr. med. Uwe Heinrich</i>	Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) Nikolai-Fuchs-Str. 1, 30625 Hannover

Referenten und Moderatoren 2004

- Prof. (em.) Dr. med.
Dietrich Henschler* Institut für Toxikologie
Universität Würzburg
Versbacherstraße 9, 97078 Würzburg
- Prof. Dr. med. Stephan Letzel* Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Obere Zahlbacher Straße 67, 55131 Mainz
- PD Dr. med. Peter Morfeld* Institut für Arbeitswissenschaften
RAG Aktiengesellschaft
Hülshof 28, 44369 Dortmund
- Dr. med. Michael Nasterlack* Abtl. Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz
BASF AG
67056 Ludwigshafen
- Prof. (em.) Dr. med.
Klaus Norpoth* Mausbachstr. 81,
48149 Münster
- Prof. Dr. med. Claus Piekarski* Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität zu Köln
Josef-Stelzmann-Straße 9, 50931 Köln
- Prof. Dr. med.
Hans-Jürgen Raithel* Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der
Universität Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Schillerstr. 25-29, 91054 Erlangen
- Prof. Dr. med.
Hugo W. Rüdiger* Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Arbeitsmedizin
Währinger Gürtel 18-20, A – 1090 Wien
- Prof. Dr. med.
Gustav Schäcke* Institut für Arbeitsmedizin
Zentrum für Human- und Gesundheitswesen
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Freie Universität Berlin & Humboldt-Universität zu Berlin
Ostpreußendamm 111, 12207 Berlin

- Prof. Dr. med. Klaus Scheuch* Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin
der Medizinischen Fakultät
Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
- Prof. Dr. med.
Gerhard Schlüter* Gellertweg 35,
42115 Wuppertal
- PD Dr. med. Kurt Straif* Carcinogen Identification and Evaluation
International Agency for Research on Cancer
World Health Organisation
150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France
- Prof. Dr. med.
Christian Streffer* Universitätsklinikum Essen
Institut für Med. Strahlenbiologie
Hufelandstraße 55, 45147 Essen
- Prof. Dr. med.
Heinz Walter Thielmann* Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz)
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
- Dr. med. Rolf Winau* Zentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Freie Universität Berlin & Humboldt-Universität zu Berlin
Luisenstr. 57, 10117 Berlin
- Prof. (em.) Dr. med.
Hans-Joachim Woitowitz* Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Aulweg 129/III, 35385 Gießen