

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeitsmedizin  
und dem Präventivmedizinischen Zentrum für arbeits- und umweltbedingte Erkrankungen  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/ Saar  
Leiter: Univ.- Prof. Dr. Axel Buchter

**Extrapulmonale Tumoren in der arbeitsmedizinischen Poliklinik  
unter besonderer Berücksichtigung der Ursachen urologischer Malignome**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2008

vorgelegt von Florian Lothar Stichnoth  
geb. am: 25.09.1979 in Bonn

## INHALTSVERZEICHNIS

	<i>Seite</i>	
I)	KURZREFERAT	12
	ABSTRACT	14
II)	EINLEITUNG	16
III	METHODIK	19
III.I)	Methodik der Auswertung der Patientenakten	19
III.II)	Methodik der Literaturrecherche	21
IV	ERGEBNISSE	24
IV.I)	Auswertung der Patientenakten	24
IV.I.1)	Tumorerkrankungen des Urogenitaltraktes	25
IV.I.1.1)	Karzinome der ableitenden Harnwege	25
IV.I.1.1.1)	Karzinome der ableitenden Harnwege: Zuweiser	25
IV.I.1.1.2)	Histologie der Karzinome der ableitenden Harnwege	26
IV.I.1.1.3)	Karzinome der ableitenden Harnwege: Geschlechterverteilung	26
IV.I.1.1.4)	Karzinome der ableitenden Harnwege: Alter bei Diagnose	27
IV.I.1.1.5)	Karzinome der ableitenden Harnwege: Rauchgewohnheiten	28
IV.I.1.1.6)	Karzinome der ableitenden Harnwege: Haupttätigkeiten	28
IV.I.1.1.7)	Karzinome der ableitenden Harnwege: Fälle nach Gewerbe- zweigen	29
IV.I.1.1.7.1)	Maler und Lackierer	29
IV.I.1.1.7.2)	Druckereigewerbe	30
IV.I.1.1.7.3)	Landwirtschaft und Weinbau	31
IV.I.1.1.7.4)	Metallindustrie	32
IV.I.1.1.7.5)	Wartung und Montage	33
IV.I.1.1.7.6)	Chemische Industrie	34
IV.I.1.1.7.7)	Kfz-Handwerk	34
IV.I.1.1.7.8)	Gummiindustrie	35
IV.I.1.1.7.9)	Schreiner	35

	<i>Seite</i>
IV.I.1.1.7.10) Dachdecker	36
IV.I.1.1.7.11) Kokereiarbeiter	37
IV.I.1.1.7.12) Friseur	37
IV.I.1.1.7.13) Schuhindustrie	38
IV.I.1.2) Sonstige Tumoren des Urogenitaltraktes	38
IV.I.1.2.1) Sarkom der Harnblase	38
IV.I.1.2.2) Prostatakarzinom	39
IV.I.1.2.3) Nierenzellkarzinom	39
IV.I.1.2.4) Peniskarzinom	40
IV.I.1.2.5) Hodenmesotheliom	41
IV.I.1.2.6) Hodentumor	41
IV.I.2) Maligne hämatologische Erkrankungen	42
IV.I.2.1) Non-Hodgkin-Lymphome	42
IV.I.2.2) Morbus Hodgkin	43
IV.I.2.3) Akute Myeloische Leukämie	44
IV.I.2.4) Myelodysplastische Syndrome	44
IV.I.2.5) Chronische Myeloproliferative Erkrankung	45
IV.I.3) Tumoren des Kopf-Hals Bereiches	46
IV.I.3.1) Larynx-/ Hypopharynxkarzinome	46
IV.I.3.2) Lippenkarzinome	47
IV.I.3.3) Nasennebenhöhlenkarzinom	48
IV.I.3.4) Sonstige Tumoren im Kopf-Hals-Bereich	48
IV.I.4) Tumoren des Gastrointestinaltraktes	50
IV.I.4.1) Kolorektale Karzinome	50
IV.I.4.2) Primäre Malignome der Leber	50
IV.I.4.3) Magenkarzinom	51
IV.I.4.4) Sonstige maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	51
IV.I.5) Sonstige maligne Erkrankungen	52

	<i>Seite</i>	
IV.II)	Von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft K1 oder K2 gelistete Stoffe mit nachgewiesener oder möglicher kanzerogener Wirkung auf die Harnblase	53
IV.II.1)	Aromatische Amine (Arylamine)	53
IV.II.1.1)	Aromatische Amine der Kategorie 1 mit möglicher oder nachgewiesener kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege	53
IV.II.1.1.1)	In den toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen von MAK-Werten der DFG nicht aufgeführte, aber K1 gelistete aromatische Amine mit anerkannter kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege	54
IV.II.1.1.2)	In den toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen von MAK-Werten der DFG aufgeführte aromatische Amine der Kategorie 1 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die Harnblase	56
IV.II.1.2)	Aromatische Amine der Kategorie 2 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege	57
IV.II.2)	N-und S-Lost-Verbindungen der Kategorie 1 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege	63
IV.II.3)	Nitrosamine der Kategorie 2 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege	64
IV.II.4)	Chlorierte Kohlenwasserstoffe der Kategorie 1 und 2 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege	65
IV.II.5)	Aromatische Nitroverbindungen der Kategorie 2 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege	67
IV.II.6)	Stoffgemische mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege	69
IV.II.7)	Sonstige Stoffe der Kategorie 2 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege	75
V)	DISKUSSION	80
V.I)	Blasenkarzinome	80
V.I.1)	Blasenkarzinom allgemein	80
V.I.2)	Blasenkrebs in Deutschland und im Saarland	82

	<i>Seite</i>	
V.I.3)	Synoptische Betrachtung der evaluierten Patientendaten nach Branchen, unter besonderer Berücksichtigung beruflicher Expositionen gegenüber K1 und K2 gelisteten Stoffen	87
V.I.4)	Epikritische Wertung der von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft K1 oder K2 gelisteten Stoffe hinsichtlich ihrer Wirkung auf die ableitenden Harnwege	112
V.I.5)	Diskussion außerberuflicher Risikofaktoren für urotheliale Tumoren	135
V.I.5.1)	Rauchen	135
V.I.5.2)	Bilharziose	137
V.I.5.3)	Individueller Flüssigkeitskonsum und Blasenkrebs	138
V.I.5.4)	Süßstoffe	142
V.I.5.5)	therapiebedingte Faktoren	143
V.I.5.5.1)	Cyclophosphamid	143
V.I.5.5.2)	Chlornaphazin	144
V.I.5.5.3)	Strahlenbehandlung	145
V.I.5.5.4)	Dauerkatheter	146
V.I.5.5.5)	Analgetika	146
V.I.5.5.6)	Lokalanästhetika	146
V.I.5.5.7)	Privater Gebrauch von Haarfärbemitteln	149
V.I.5.5.8)	Assoziationen zwischen Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme und Tumoren der ableitenden Harnwege	150
V.I.5.5.8.1)	N-Acetyltransferasen	151
V.I.5.5.8.2)	GSTM1	153
V.I.5.5.8.3)	Phase I Enzyme	154
V.II)	Diskussion der weiteren Tumor-Entitäten im Hinblick auf Exposition, Tätigkeit und eventueller Clusterbildung	154
V.II.1)	Sonstige urologische Tumoren im arbeitstoxikologischen Kontext	154
V.II.2)	Maligne hämatologische Erkrankungen im arbeitsmedizinischen Kontext	160
V.II.3)	Tumoren des Kopf-Hals Bereichs im arbeitsmedizinischen Kontext	167
V.II.4)	Tumoren des Gastrointestinaltrakts im arbeitsmedizinischen Kontext	170

		Seite
V.II.5)	Sonstige Tumorerkrankungen im berufstoxikologischen Kontext	172
V.III)	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	174
VI)	LITERATUR	185
VII)	BISHERIGE PUBLIKATIONEN	244
VIII)	DANKSAGUNG	245
IX)	LEBENS LAUF	246

## TABELLENVERZEICHNIS

	<i>Seite</i>
Tabelle 1: Im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellte Fälle extrapulmonaler Tumoren nach Lokalisation	24
Tabelle 2: Anzahl der Fälle mit Tumoren des Urogenitalbereiches	25
Tabelle 3: Überweisung durch Kliniken der Universitätskliniken des Saarlandes	25
Tabelle 4: Überweisung durch externe Überweiser	26
Tabelle 5: Alter bei Diagnose	27
Tabelle 6: Patienten mit Harnblasenkarzinom nach Gewerbe- zweig	29
Tabelle 7: Harnblasenkarzinom bei Malern	30
Tabelle 8: Harnblasenkarzinom bei Beschäftigten im Druckereigewerbe	31
Tabelle 9: Harnblasenkarzinom bei Beschäftigten in Landwirtschaft und Weinbau	31
Tabelle 10: Harnblasenkarzinom bei Beschäftigten der Metallindustrie	32
Tabelle 11: Nierenbeckenkarzinom bei Beschäftigten der Metallindustrie	33
Tabelle 12: Harnblasenkarzinom bei Beschäftigten in Wartung und Montage	33
Tabelle 13: Harnblasenkarzinom bei Beschäftigten der chemischen Industrie	34
Tabelle 14: Harnblasenkarzinom im Kfz Handwerk	34
Tabelle 15: Harnblasenkarzinom bei Beschäftigten der Gummiindustrie	35
Tabelle 16: Harnblasenkarzinom bei Schreibern	36
Tabelle 17: Harnblasenkarzinom bei Dachdeckern	36
Tabelle 18: Harnblasenkarzinom bei Kokereiarbeitern	37
Tabelle 19: Harnblasenkarzinom bei einer Friseurin	37
Tabelle 20: Nierenbeckenkarzinom bei einer Friseurin	38
Tabelle 21: Harnblasenkarzinom bei einem Beschäftigten der Schuhindustrie	38
Tabelle 22: Sarkom der Blase	39
Tabelle 23: Prostatakarzinome	39
Tabelle 24: Nierenzellkarzinome	40
Tabelle 25: Peniskarzinom	40
Tabelle 26: Hodenmesotheliom	41
Tabelle 27: Teratom	41
Tabelle 28: Maligne hämatologische Erkrankungen	42
Tabelle 29: B-Zell-Non Hodgkin-Lymphome	43

	<i>Seite</i>
Tabelle 30: T-Zell-Non Hodgkin-Lymphom	43
Tabelle 31: Morbus Hodgkin	44
Tabelle 32: Akute Myeloische Leukämie	44
Tabelle 33: Myelodysplastische Syndrome	45
Tabelle 34: Chronische myeloproliferative Erkrankung	45
Tabelle 35: Tumoren des Kopf-/ Halsbereiches	46
Tabelle 36: Patienten mit Larynx/ Hypopharynxkarzinomen	47
Tabelle 37: Patienten mit Lippenkarzinomen	48
Tabelle 38: Adenokarzinom der Nasennebenhöhle	48
Tabelle 39: Sonstige Erkrankungen im Kopf-Hals Bereich	49
Tabelle 40: Tumoren des Gastrointestinaltraktes	50
Tabelle 41: Kolorektale Karzinome	50
Tabelle 42: Lebertumore	51
Tabelle 43: Patienten mit Magenkarzinomen	51
Tabelle 44: sonstige gastrointestinale Malignome	51
Tabelle 45: sonstige extrapulmonale Malignome	52
Tabelle 46: Exposition gegenüber PAHs in verschiedenen Branchen	72
Tabelle 47: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms 1	81
Tabelle 48: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms 2	82
Tabelle 49: Mit der Entstehung von Nierenzellkarzinomen assoziierte Faktoren	156
Tabelle 50: Sichere Ätiologien des malignen Mesothelioms	158
Tabelle 51: Weitere mögliche Ätiologien des Malignen Mesothelioms	158
Tabelle 52: infektiöse Ursachen hämatologischer Erkrankungen	163
Tabelle 53: Stoffe der Kategorie 1 mit möglicher oder nachgewiesener kanzerogener Wirkung auf das lymphohämatopoetische System	163
Tabelle 54: Stoffe der Kategorie 2 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf das lymphohämatopoetische System	165
Tabelle 55: Mögliche oder nachgewiesene berufliche und außerberufliche Noxen, die mit der Entstehung von Blasenkarzinomen assoziiert sind	175

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	<i>Seite</i>
Abbildung 1: Angezeigte und anerkannte Fälle der BK Nr.4105 (durch Asbest verursachte Mesotheliome) bei den gewerblichen Berufsgenossenschaften. Entwicklung seit 1997	17
Abbildung 2: angezeigte und anerkannte Fälle der BK Nr.1301 bei den gewerblichen Berufsgenossenschaften. Entwicklung seit 1997	18
Abbildung 3: Fallzahlen von Harnblasenkarzinomen (ICD-Nr. 188) im Saarland Entwicklung 1970-2005	81
Abbildung 4: Inzidenz von Harnblasenkarzinomen (ICD-9-Nr. 188) im Saarland Entwicklung 1970- 2005	83
Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten mit Blasenkarzinomen seit 1989, Vergleich zwischen dem Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes und den Daten des saarländischen Krebsregisters	84
Abbildung 6: Medianes Diagnosealter bei Patienten des Instituts für Arbeitsmedizin mit Harnblasenkarzinomen nach Branchen.	85
Abbildung 7: Metabolische Entstehung reaktiver Zwischenprodukte bei der Elimination von Fremdstoffen mittels Phase-I- und Phase-II-Metabolismus	151
Abbildung 8: Metabolisierung von primären Aminoaromaten	152

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	:	Abbildung
BAT- Wert	:	Biologischer Arbeitsplatztoleranzwert
BG	:	Berufsgenossenschaft
BK	:	Berufskrankheit
bzw.	:	beziehungsweise
DFG	:	Deutsche Forschungsgemeinschaft
evtl.	:	eventuell
FA	:	Facharzt
HA	:	Hausarzt
IARC	:	International Agency for Research on Cancer
ICD	:	International Statistical Classification of Diseases
J.	:	Jahr/ Jahre
K1, K2,...	:	Kategorie 1, 2,... nach Abschnitt III der MAK und BAT Liste
k.A.	:	keine Angaben
KG	:	Körpergewicht
KH	:	Krankenhaus
MAK-Kommission	:	Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft
MAK-Wert	:	maximale Arbeitsplatzkonzentration
Max.	:	Maximum
Min.	:	Minimum
mod.	:	modifiziert
N/ n	:	Anzahl
NHL	:	Non-Hodgkin-Lymphom
NTP	:	National Toxicology Program
Nr.	:	Nummer
PAH	:	polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
py	:	pack years
OR	:	Odds Ratio
RR	:	relatives Risiko
SKR	:	Saarländisches Krebsregister
s.o.	:	siehe oben

s.u.	:	siehe unten
Tab.	:	Tabelle
u.a.	:	unter anderem
UKS	:	Universitätsklinikum des Saarlandes
WHO	:	World Health Organisation
v.a.	:	vor allem
vgl.	:	vergleiche
z.B.	:	zum Beispiel

## **I.) KURZREFERAT**

Im Verhältnis zu malignen Erkrankungen der Atemwege stellen nicht-respiratorische Tumore nur einen relativ geringen Anteil der arbeitstoxikologisch bedingten Krebserkrankungen. Vor diesem Hintergrund stellte sich die Frage nach dem Vorkommen solcher Erkrankungen in der Saar-Pfalz-Region.

Daher wurden aus 2043 im Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes archivierten Akten 162 Fälle nicht-pulmonaler Tumorerkrankungen identifiziert und diese hinsichtlich potentieller beruflicher Noxen analysiert. Karzinome der ableitenden Harnwege, insbesondere solche der Harnblase, stellten in dieser Gruppe die weitaus häufigste Tumorentität dar. Da eine aktuelle detaillierte Auflistung relevanter Einzelsubstanzen der verschiedenen Stoffklassen bisher fehlte, wurden die Begründungen aller 173 von der MAK-Kommission der deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) in die Kategorie 1 und 2 eingestuften Arbeitsstoffe hinsichtlich möglicher Wirkungen auf die menschliche oder tierische Harnblase analysiert.

Unter Berücksichtigung von Mehrfachtumoren handelte es sich bei den vorgestellten Fällen um 69 Tumoren des Urogenitaltraktes, 42 hämatologische Erkrankungen, 30 Tumoren des Kopf-/ Halsbereiches, 14 gastroenterologische Tumoren und 7 Tumoren sonstiger Lokalisation. Bei 50 der 69 Tumoren des Urogenitaltraktes (72%) handelte es sich um Karzinome der Harnblase. Die betroffenen Personen waren vorwiegend als Maler (14 Fälle; 28%), Drucker (6 Fälle; 12%) sowie in der Landwirtschaft oder Metallindustrie (je 5 Fälle; 10%) tätig. Hingegen waren andere, häufig mit Blasenkrebs assoziierte Berufsgruppen wie Beschäftigte der chemischen Industrie (3 Fälle; 6%) oder Gummiindustrie (2 Fälle; 4 %) in dieser Population eher gering vertreten.

Insgesamt lag das Alter der im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Blasenkrebspatienten mit 54,61 Jahren rund 15 Jahre unter dem vom Saarländischen Krebsregister angegebenen Altersdurchschnitt (69,62 Jahre) ( $p < 0,001$ ). Junge Betroffene mit einem medianen Erkrankungsalter von weniger als 40 Jahren waren überwiegend in Branchen mit potentieller gleichzeitiger Exposition gegenüber aromatischen Aminen und Pyrolyseprodukten, insbesondere im Kfz-Handwerk, der Metallindustrie oder in Kokereien beschäftigt.

Bei der Durchsicht der kanzerogenen Arbeitsstoffe ergaben sich Anhaltspunkte für eine kanzerogene Wirkung auf die Harnwege insbesondere für einige aromatische Amine, N- und S-Loth Verbindungen, Nitrosamine, Halogenkohlenwasserstoffe und Arsen. Nicht abschließend geklärt ist die Rolle einiger Stoffgemische wie Pyrolyseprodukte, Bitumina, aber auch Passivrauch.

Der Fall eines Mesothelioms der Tunika vaginalis testis, welches mit einem Anteil von 0,000 000 9 % bis 0,000 02 % aller malignen Erkrankungen eine sehr seltene Tumorentität darstellt, konnte auf berufliche Expositionen gegenüber asbesthaltigen Faserstäuben zurückgeführt werden. Als weiteren asbestbedingten Tumor wurde bei dem gleichen Patienten zudem ein Pleuramesotheliom diagnostiziert. Eine solche gleichzeitige Manifestation ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Unter den malignen hämatologischen Erkrankungen waren 41% (7 von 17) der an Non-Hodgkin Lymphomen erkrankte Patienten gegenüber Benzol exponiert. Der Ausschluss einer Assoziation zwischen Benzol-Expositionen und Non-Hodgkin Lymphomen kann vor dem Hintergrund dieser Homburger Population nicht nachvollzogen werden.

Aufgrund der oft langen Latenzzeiten, mangelnder histologischer Unterschiede zwischen arbeitsbedingten und nicht arbeitsbedingten Tumoren, sowie aufgrund häufig versteckter Expositionen, kommt der Berufsanamnese bei der Identifikation arbeitsbedingter extrapulmonaler Karzinome eine große Bedeutung zu. Eine genaue Kenntnis relevanter krebserzeugender Arbeitsstoffe und möglicher Expositionswege in den unterschiedlichen Branchen ist daher für den anamnestizierenden Arzt essentiell.

## **I.) ABSTRACT**

Compared with the number of malignant diseases of the respiratory tract, non-respiratory tumours make up just a small amount of occupational cancers. Therefore the question of occurrence of these diseases in the Saar-Pfalz region arose.

162 cases of non-pulmonary tumours were identified among 2043 files of the department of occupational medicine at the “Universität des Saarlandes” and further analysed for potential occupational causes. Carcinomas of the urinary tract, especially those of the bladder, were the most common tumours among these 162 cases.

Since a detailed list of relevant occupational causes was lacking, all 173 substances listed in category 1 or 2 by the DFG (deutsche Forschungsgemeinschaft) are reviewed for possible effects on the human or animal bladder.

Among the 162 cases were 69 tumours of the urinary tract, 42 malignant haematological diseases, 30 otorhinolaryngological tumours, 14 gastroenterological tumours and 7 tumours of further localisations. 50 out of the 69 (72%) cases of urinary tract tumours were carcinomas of the bladder. These patients were mainly occupied as painters (14 cases), printers (6 cases), farmers (5 cases) or in the metal industry (5 cases). Some industrial sectors that are commonly associated with bladder cancers like the chemical- (3 cases) and rubber industries (2 cases) were not overrepresented in this population.

The average age of the male bladder cancer patient in the observed population was 54,61 years, which is significantly younger by 15 years than the average age of all bladder cancer patients in this area registered in the state's cancer registry (Saarländisches Krebsregister) ( $p < 0,001$ ). Young patients with a median age younger than 40 years at the time of diagnosis were mainly occupied in industrial sectors with simultaneous exposure to aromatic amino compounds and polycyclic aromatic hydrocarbons, in particular as car mechanics, in the metal industry or in coking plants.

There was evidence for a carcinogenic effect on the urinary tract especially for some aromatic amino compounds, nitrosamines, halogen carbohydrates and arsenic compounds, whereas the role of some pyrolysis products, bitumen and passive smoking in the development of cancer of this location is not completely clear.

A case of a patient with malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis could be attributed to former exposures to asbestos fibres. Mesotheliomas of this location make up 0,0009 – 0,000 02% of all malignant diseases, and therefore are a rare complication of chronic exposures to fibre dusts. In the present case, the patient was also diagnosed with a malignant mesothelioma of the pleura. Such a simultaneous occurrence of mesotheliomas of both locations has not been described in the literature so far.

7 out of 17 patients (41%) with Non-Hodgkin Lymphomas were occupationally exposed to benzene. This supports a possible association between exposures to benzene and the development of such malignant haematological diseases.

The long latency period, the lack of histological characteristics that would help to distinguish between occupational and non-occupational tumours, and the often hidden exposures emphasize the importance of structured anamnesis. A solid knowledge about relevant carcinogenic materials and possible paths of exposure in the different industrial sectors is therefore of major importance.

## II) EINLEITUNG

In Deutschland erkranken jährlich über 400 000 Menschen an Krebs. Schätzungen des Robert-Koch Instituts zufolge betrug die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr 2002, ohne nichtmelanotische Hautkrebsformen, 424 250 Fälle, davon 206 000 Frauen und 218 250 Männer<sup>132</sup>.

Das individuelle Risiko, im Laufe des gesamten Lebens an einem Tumor zu erkranken, beträgt 46% bei Frauen und 73% bei Männern. Umgekehrt bedeutet dies, dass 46% aller Frauen und 73% aller Männer einmal an einem malignen Geschehen erkranken werden<sup>67</sup>. Hingegen wird der Anteil der Personen, die letztendlich an einem Karzinom versterben, auf 25% geschätzt. Für das Saarland werden leicht höhere Anteile maligner Erkrankungen an der Gesamtmortalität von 29% bei Frauen und 27% bei Männern angenommen<sup>67</sup>.

Mit einem Anteil von 22,3% ist das Prostatakarzinom die häufigste Krebserkrankung des Mannes, gefolgt von Karzinomen des Darms (16,3%), der Lunge (14,9%) und der Harnblase (8,6%). Bei Frauen handelt es sich bei über einem Viertel der Krebsneuerkrankungen um Karzinome der Brustdrüse (26,8%), gefolgt von Tumoren des Darms (17,4%), der Lunge (6,1%) und des Gebärmutterkörpers (5,5%). Tumoren der Harnblase, die bei Männern mit einem Anteil von 8,6% der Krebsneuerkrankungen an vierter Stelle rangieren, stehen hinsichtlich ihres prozentualen Anteils an den Krebsneuerkrankungen der Frau mit 3,5% an 8. Stelle<sup>132</sup>.

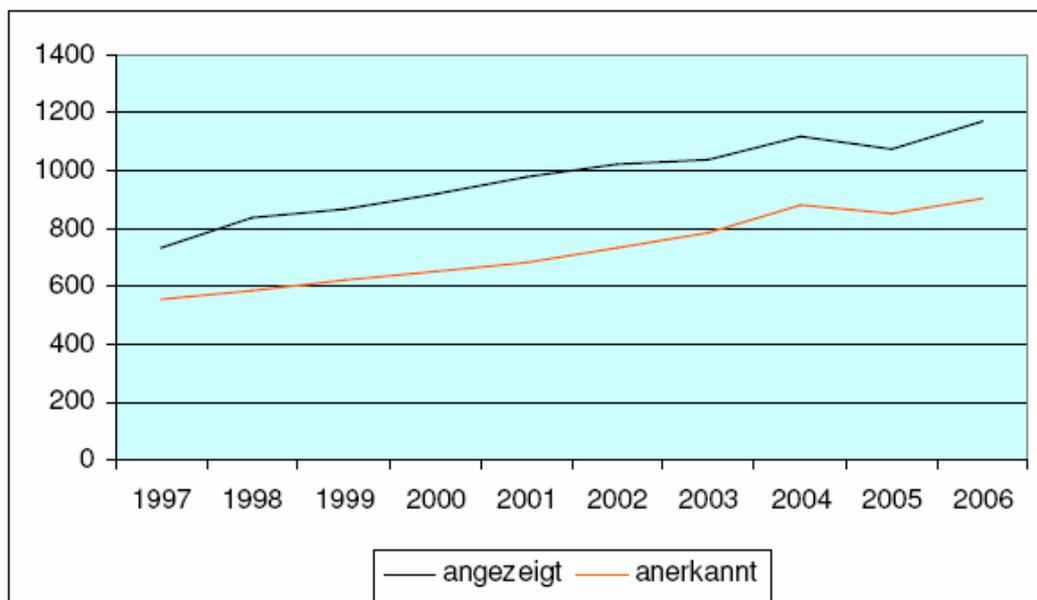
Nicht bei allen Krebsfällen handelt es sich um schicksalshafte Erkrankungen aufgrund nicht beeinflussbarer Faktoren wie beispielsweise einer genetischen Prädisposition. So sind mehr als  $\frac{3}{4}$  aller Tumorerkrankungen auf den persönlichen Lebensstil zurückzuführen und somit prinzipiell vermeidbar<sup>67</sup>. Nach Schätzungen des HARVARD REPORTS zur Krebsprävention sind 60% aller Tumorerkrankungen auf Tabakkonsum und Übergewicht durch Fehlernährung zurückzuführen. Hinzu kommen Faktoren wie Alkoholkonsum, Infektionserkrankungen sowie Expositionen gegenüber Schadstoffen der Luft und ultravioletter oder ionisierender Strahlung. Der Anteil der Krebserkrankungen, die auf berufliche Faktoren zurückzuführen sind, beträgt nach diesen Schätzungen 5%<sup>86</sup>.

Unter den beruflich verursachten Tumorerkrankungen überwiegen in Deutschland, mit einem Anteil von 87,5% der von den gewerblichen Berufsgenossenschaften zwischen 1978 und

2003 anerkannten Karzinomfälle Tumoren der Lunge und der Pleura. Mit großem Abstand folgen Malignome der ableitenden Harnwege (4,8%), der Nase (2,0%) und maligne hämatologische Erkrankungen (1,7%). Der Anteil der sonstiger Tumoren (Kehlkopf, Peritoneum, Haut, Leber, Niere, obere Atemwege, Magen, Darm, Perikard und andere Lokalisationen) beträgt demnach insgesamt gerade einmal 4%.

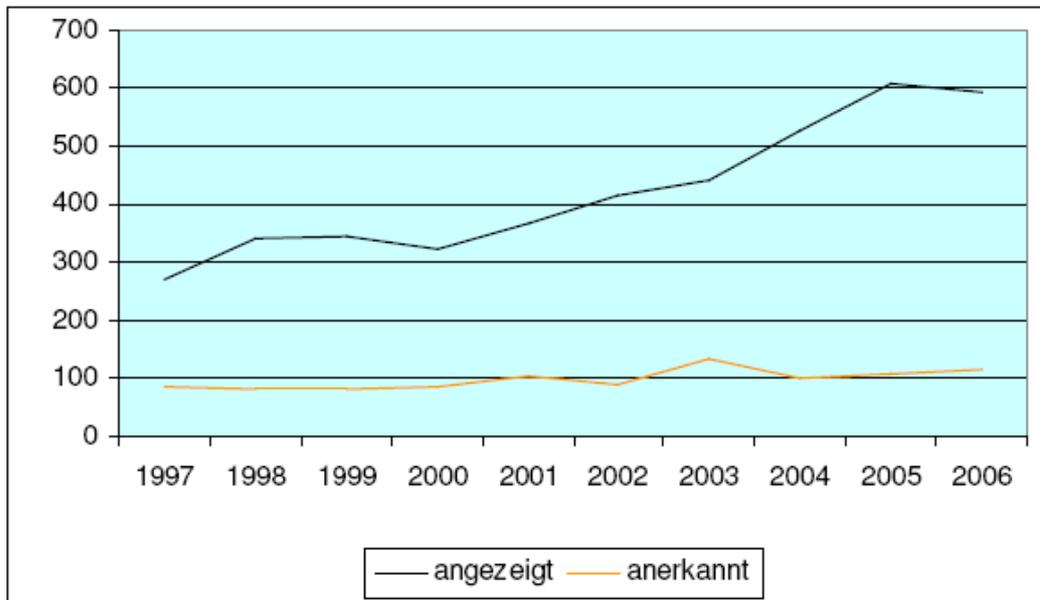
8658 von 8660 Pleuramesotheliomen und 9175 von 13846 Bronchialkarzinomen wurden zwischen 1978 und 2003 als asbestbedingte Berufskrankheit anerkannt. Hierbei ist zu beachten, dass bei vielen asbestbedingten Bronchialkarzinomen typische morphologische Korrelate wie Asbestosen und verkalkte beziehungsweise nicht verkalkte Plaques der Pleura oder des Perikards als Brückenbefund vorliegen können, welche bei der verwaltungstechnischen Beurteilung eines möglichen Kausalzusammenhangs als vereinfachende Parameter zur Abschätzung der Exposition herangezogen werden. Hingegen gilt das Pleuromesotheliom per se als Signaltumor, der auf eine Exposition gegenüber Asbest hinweist. So ist aus der Abb. 1 ersichtlich, dass die Zahl der von den gewerblichen Berufsgenossenschaften anerkannten Berufskrankheiten aufgrund asbestbedingter Mesotheliome die durch die Zahl der Anzeigen vorgegebene Entwicklung nachvollzieht.

Abb. 1: angezeigte und anerkannte Fälle der BK Nr.4105 (durch Asbest verursachte Mesotheliome) bei den gewerblichen Berufsgenossenschaften. Entwicklung seit 1997



Hingegen spiegelt sich der Anstieg der angezeigten Fällen von „Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine“ (BK-Nr. 1301) nicht in der seit Jahren stagnierenden Zahl der anerkannten Berufskrankheiten wieder (vgl. Abb.2)

Abb. 2: angezeigte und anerkannte Fälle der BK-Nr.1301 bei den gewerblichen Berufsgenossenschaften. Entwicklung seit 1997



Eine mögliche Ursache hierfür könnte im Fehlen eines morphologischen Korrelates liegen, das als Unterscheidungsmerkmal zwischen Tumoren durch Expositionen gegenüber aromatischen Aminen und solchen anderer Genese herangezogen werden könnte. Zum einen eröffnet dieser Umstand einen zum Teil erheblichen Spielraum hinsichtlich einer möglichen versicherungsrechtlichen Anerkennung der Erkrankung. Zum anderen wird hierdurch dem klinisch tätigen Arzt die Identifizierung und selektive Anzeige möglicher arbeitstoxikologisch relevanter Fälle erschwert, was zu einer erhöhten Anzahl negativ verlaufender Berufskrankheitenverfahren führen kann. Bei vielen extrapulmonalen Tumoren ist daher die arbeitsmedizinische Anamnese zur Identifizierung von Risikoexpositionen- und -tätigkeiten von zentraler Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher mögliche Assoziationen zwischen extrapulmonalen Malignomen anhand des Patientengutes des Instituts für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes aufgezeigt, wobei dem Karzinom der ableitenden Harnwege als häufigstem extrapulmonalem arbeitsbedingtem Tumor besonderes Augenmerk gilt.

### **III) METHODIK**

#### **III.I) Methodik der Auswertung der Patientenakten:**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 2043 archivierte Patientenakten zwischen 1989 und Juni 2006 im Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes bearbeiteter Fälle, unter dem Gesichtspunkt des Vorliegens einer malignen, extrapulmonalen Erkrankung ausgewertet.

Das Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes ist in der Kreisstadt Homburg, an der Grenze zwischen Rheinland-Pfalz und dem Saarland angesiedelt. Bei 44 000 Einwohnern weist Homburg 30 000 Arbeitsplätze auf, wobei neben dem Universitätsklinikum auch Betriebe der metall- und gummiverarbeitenden Industrie als größte Arbeitgeber vorhanden sind.

Seit 2003 befindet sich das Institut für Arbeitsmedizin auf dem Gelände des Universitätsklinikums des Saarlandes. Das Spektrum der vorgestellten Patienten umfasst sowohl Personen, die sich in einer der Kliniken in stationärer Behandlung befinden, als auch solche, die durch einen niedergelassenen Arzt oder ein externes Krankenhaus überwiesen werden. Als präventivmedizinisches Zentrum befasst sich das Institut zudem mit arbeits-, umwelt- oder sozialmedizinischen Fragestellungen. Ferner wirkt das Institut durch das Erstellen von Gutachten an Berufskrankheitenverfahren mit. Eine arbeitsmedizinische Betreuung von Betrieben findet hingegen nicht statt. Diese Umstände bedingen, dass es sich bei den vorgestellten Patienten fast ausschließlich um Personen handelt, bei denen schon im Vorfeld der Verdacht einer arbeitstoxikologischen Mitverursachung der Erkrankung bestand. Das Patientenkollektiv des Instituts ist demnach durch vorgeschaltete Stellen in hohem Maß selektiert, was gerade bei selteneren Tumoren die Möglichkeiten statistischer Auswertungen einschränkt.

Unter den 2043 registrierten Patienten konnten 159 Personen (7,8%) mit einer extrapulmonalen Tumorerkrankung identifiziert werden. Diese wurden unter den Gesichtspunkten

- Name, Geschlecht, Geburtsdatum,
- Alter bei Vorstellung, Datum der Vorstellung,
- Erkrankungsalter, Diagnosezeitpunkt,
- Hauptdiagnose und deren Sicherungsgrad,
- Beschwerden,

Histologie, Tumorstadium, sowie mögliche Differenzialdiagnosen,  
Nebendiagnosen,  
Beruf, Tätigkeiten,  
präsumtive Expositionen,  
präsumtiver Expositionsumfang,  
expositionabhängige Symptome,  
Latenz-und Expositionszeit,  
Rauchgewohnheiten und konkurrierende Ursachen,  
der zuweisenden Stelle (Arzt oder Berufsgenossenschaft),  
der Frage nach Erstellung eines Gutachtens,  
dem weiteren Krankheitsverlauf,  
bei eventuell angezeigter, oder bereits anerkannter Berufskrankheit deren BK-Ziffer,  
der zuständigen Berufsgenossenschaft,  
einer eventuell vorhandenen Rückmeldung der Berufsgenossenschaft,  
der Frage nach Involvierung eines Betriebsarztes,  
und der Frage nach einer Expositionsermittlung durch den technischen Aufsichtsdienst  
der Berufsgenossenschaften,

tabellarisch erfasst. Dieses Patientenkollektiv wurde nach medizinischer Fachrichtung den Bereichen: „Tumoren des Urogenitaltraktes“, „maligne hämatologische Erkrankungen“, „Tumoren des Kopf- und Halsbereichs, „Gastroenterologische Tumoren“ sowie „sonstige Tumoren“ zugeteilt und anschließend in Gruppen gemäß der genauen Tumorentität geordnet. Aufgrund des hohen Selektionsgrades, der eingeschränkten Fallzahl, des sehr variablen Umfangs der in den Patientenakten verfügbaren Daten sowie fehlender Kontrollgruppen wurde von einer dezidierten statistischen Aufarbeitung bezüglich der Expositionen abgesehen. Zudem kamen die zuständigen Berufsgenossenschaften trotz regelmäßigen Ersuchens um Rückmeldung bezüglich des Ausgangs des Berufskrankheitenverfahrens dieser Bitte in der Regel nicht nach, sodass in den meisten Fällen keine technische Verifizierung der anamnestischen Angaben hinsichtlich Expositionen und Expositionsumfang möglich war. Die Angaben zu spezifischen Gefahrstoffkontakten in dieser Arbeit beruhen daher in der Regel auf Patientenberichten oder auf Analogieschlüssen bezüglich tätigkeitsüblicher Expositionen. Hinsichtlich des durchschnittlichen Erkrankungsalters der an Harnblasenkarzinomen erkrankten Personen wurden 46 im Homburger Institut für Arbeitsmedizin zwischen 1989 und 2005 vorgestellte männliche Patienten mit den im Saarländischen Krebsregister im gleichen Zeitraum registrierten Fällen mittels t-Tests für unabhängigen Stichproben mit SPSS®

verglichen. Die Kontrollgruppe umfasste 2497 beim Saarländischen Krebsregister (SKR) im gleichen Zeitraum registrierte männliche Personen, wobei bei den vom SKR vorgegebenen, 5 Jahre umfassenden Altersgruppen jeweils der Mittelwert gewählt wurde.

In der Auflistung der präsumtiven Expositionen wurde der in den Patientenakten verwendete, relativ spezielle Begriff der „polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe“ (PAH) durch den allgemeineren Begriff „Pyrolyseprodukte“ ersetzt, da es sich bei den berichteten Fällen nicht ausschließlich um Expositionen gegenüber dieser an sich schon heterogenen Stoffgruppe handelte, sondern vielmehr um Gemische bei der Pyrolyse organischer Materialien entstehender Verbindungen. Dies ist insbesondere bei Blasenkarzinomen von praktischer Bedeutung, da die Wirkung polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe auf die Blase nicht abschließend geklärt ist, wohingegen einige, in pyrolytisch entstandenen Gemischen ebenfalls auftretende, aromatische Amine bei Tieren und Menschen sicher Blasenkrebs verursachen können (s.u.).

Da sie quantitativ die größte Gruppe darstellten, galt den Blasenkarzinomfällen ein besonderes Interesse, sodass eine genauere, deskriptive Aufschlüsselung des Haupttätigkeitsbereichs erfolgte, um eventuelle branchentypische Expositionen zu analysieren. Als Haupttätigkeit wurde nicht notwendigerweise das längste Arbeitsverhältnis des Patienten angesehen. Vielmehr galt bei mehreren Beschäftigungsverhältnissen/ Berufen diejenige Tätigkeit als Haupttätigkeit, die am ehesten mit der relevanten Exposition assoziiert war.

### **III.II) Methodik der Literaturrecherche (MAK-Liste)**

Da Karzinome der ableitenden Harnwege, insbesondere Blasenkarzinome, den größten Anteil unter den im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten extrapulmonalen Tumorerkrankungen darstellen, ergab sich die generelle Frage nach beruflichen Noxen, von denen eine Mitverursachung einer solchen Erkrankung zu erwarten sei. Daher wurde anhand der Begründungen zu den MAK-Werten der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (im Folgenden auch als MAK-Kommission bezeichnet) eine Literaturrecherche durchgeführt. Der MAK-Wert bezeichnet die maximale Arbeitsplatz-Konzentration, also die höchstzulässige Konzentration eines Stoffes am Arbeitsplatz, bei der nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich 8 stündiger Exposition,

jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden im allgemeinen weder mit dem Auftreten gesundheitlicher Schäden, noch mit einer unangemessenen Belästigung des Beschäftigten zu rechnen ist. Im Rahmen der Literaturrecherche wurden die Begründungen zu allen 50 im Jahr 2006 in der Kategorie 1 sowie alle 123 in der Kategorie 2 des Abschnitts III der MAK und BAT- Werte Liste <sup>145</sup> aufgeführten Stoffe unter dem Gesichtspunkt möglicher Hinweise auf tierexperimentelle oder epidemiologische Assoziationen der entsprechenden Substanz mit Tumoren der ableitenden Harnwege analysiert, da von diesen Substanzen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten.

Bei Substanzen der Kategorie 1 handelt es sich um Stoffe, **„die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Epidemiologische Untersuchungen geben hinreichende Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen einer Exposition beim Menschen und dem Auftreten von Krebs. Andernfalls können epidemiologische Daten durch Informationen zum Wirkungsmechanismus beim Menschen gestützt werden“** <sup>145</sup>. Zudem ist auch bei Stoffen der Kategorie 2 von einer kanzerogenen Wirkung auf den Menschen auszugehen. In der Definition der MAK-Kommission sind Stoffe der Kategorie 2 solche, **„die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweise aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Andernfalls können Daten aus Tierversuchen durch Informationen zum Wirkungsmechanismus und aus In-vitro- und Kurzzeit-Tierversuchen gestützt werden“** <sup>145</sup>.

Die aromatischen Amine 4-Aminobiphenyl, 2-Naphthylamin und Benzidin sind in Kategorie 1 gelistet, da eine kanzerogene Wirkung aller drei Substanzen seit mehreren Jahrzehnten bekannt ist. In den Begründungen der MAK-Werte geht die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft jedoch nicht näher auf diese längst verbotenen Substanzen ein, sodass in der vorliegenden Arbeit andere Quellen verwendet wurden. Ebenso verhält es sich mit Pyrolyseprodukten organischer Materialien, die als Stoffgemisch ihrer jeweiligen Zusammensetzung entsprechend der Kategorie 1 oder der Kategorie 2 zugeordnet werden, sodass auch hierbei auf andere Quellen zurückgegriffen werden musste.

Nicht näher berücksichtigt wurden Stoffe der übrigen Kategorien, da das Krebsrisiko bei Expositionen gegenüber diesen Stoffen nicht ausreichend belegt oder bei ausreichenden

arbeitssicherheitstechnischen Vorkehrungen nicht mit einem relevanten Krebsrisiko zu rechnen ist. Nach der Nomenklatur der Deutschen Forschungsgemeinschaft handelt es sich hierbei um Stoffe der Kategorie

**3A („Stoffe, bei denen die Voraussetzungen erfüllt wären, sie der Kategorie 4 oder 5 zuzuordnen. Für die Stoffe liegen jedoch keine hinreichenden Informationen vor, um einen MAK- oder BAT-Wert abzuleiten“<sup>145</sup>),**

**3B (aus In-vitro- oder aus Tierversuchen liegen Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung vor, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen. Zur endgültigen Entscheidung sind weitere Untersuchungen erforderlich. Sofern der Stoff oder seine Metabolite keine genotoxischen Wirkungen aufweisen, kann ein MAK- oder BAT-Wert festgelegt werden“<sup>145</sup>),**

**der Kategorie 4 („Stoffe mit krebserzeugender Wirkung, bei denen ein nicht-genotoxischer Wirkungsmechanismus im Vordergrund steht und genotoxische Effekte bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen. Unter diesen Bedingungen ist kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten. Die Einstufung wird insbesondere durch Befunde zum Wirkungsmechanismus gestützt, die beispielsweise darauf hinweisen, dass eine Steigerung der Zellproliferation, Hemmung der Apoptose oder Störung der Differenzierung im Vordergrund stehen. Zur Charakterisierung eines Risikos werden die vielfältigen Mechanismen, die zur Kanzerogenese beitragen können, sowie ihre charakteristischen Dosis-Zeit-Wirkungsbeziehungen berücksichtigt“<sup>145</sup>),**

**sowie der Kategorie 5 („Stoffe mit krebserzeugender und genotoxischer Wirkung, deren Wirkungsstärke jedoch als so gering erachtet wird, dass unter Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. Die Einstufung wird gestützt durch Informationen zum Wirkungsmechanismus, zur Dosisabhängigkeit und durch toxikokinetische Daten zum Spezies-Vergleich“<sup>145</sup>).**

## IV) ERGEBNISSE

### IV.I) Auswertung der Patientenakten

Von 2043 zwischen 1989 und Juli 2006 im Archiv des Institutes und Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes registrierten Patienten stellten sich 159 aufgrund einer extrapulmonalen Tumorerkrankung vor, was einem Anteil von 7,8% der Gesamtfälle entspricht. In 3 Fällen hatten die Betroffenen 2 Hauptdiagnosen, sodass Doppelnennungen zustande kamen. Somit wurden unter den 159 Patienten insgesamt 162 Tumorfälle registriert. Hiervon stellten urologische Malignome mit 69 Fällen, entsprechend einem Anteil von 42,6% der Gesamtfälle, die größte Gruppe dar. Weitere 42 (25,9%) ließen sich der Gruppe der malignen hämatologischen Erkrankungen zuordnen. Tumoren des Kopf-/ Hals- Bereiches waren mit 30 Fällen (18,5%) vertreten. Der Anteil der gastroenterologischen Malignome betrug 8,6% (14 von 162). Weitere 7 Fälle (4,3%) ließen sich keiner dieser Kategorien zuordnen.

Tab.1: Im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellte Fälle extrapulmonaler Tumoren nach Lokalisation

	<b>n absolut</b>	<b>Anteil an Malignomen (n=162)</b>	<b>Anteil an Patienten (n=2043)</b>
<b>Tumoren des Urogenitaltraktes</b>	69	42,6%	3,4%
<b>Maligne hämatologische Erkrankungen</b>	42	25,9%	2,1%
<b>Tumoren des Kopf-/ Halsbereiches</b>	30	18,5%	1,5%
<b>Gastroenterologische Tumoren</b>	14	8,6%	0,7%
<b>sonstige</b>	7	4,3%	0,3%
<b>gesamt</b>	162	~100%	8,0%

Die Fälle mit 2 malignen Erkrankungen in der Hauptdiagnose waren je ein Patient mit:

- chronisch myeloischer Leukämie (CML) und Nierenzellkarzinom
- Plattenepithelkarzinom der Lippe und Larynxkarzinom
- Urothelkarzinom der Blase und Hepatozellulärem Karzinom.

#### IV.I.1) Tumorerkrankungen des Urogenitaltraktes

Zwischen 1989 und Juli 2006 wurden insgesamt 69 Patienten aufgrund einer malignen Erkrankung des Urogenitaltraktes im Rahmen eines arbeitsmedizinischen Konsils oder-Gutachtens vorgestellt. Diese Fälle verteilten sich, wie in in Tab. 2 dargestellt, auf die verschiedenen Lokalisationen.

Tab. 2: Anzahl der Fälle mit Tumoren des Urogenitalbereiches

<b>Tumor</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Tumor</b>	<b>Anzahl</b>
Blasenkarzinom	50	Nierenzellkarzinom	9
Nierenbeckenkarzinom	4	Peniskarzinom	1
Sarkom der Harnblase	1	Hodenmesotheliom	1
Prostatakarzinom	2	Keimzelltumor des Hodens	1

##### IV.I.1.1) Karzinome der ableitenden Harnwege

Insgesamt stellten Karzinomerkrankungen der ableitenden Harnwege mit 54 Betroffenen die größte Gruppe unter den extrapulmonalen Tumorfällen dar. Bei 50 Personen lag hierbei ein Karzinom der Harnblase vor. Weitere 4 Patienten stellten sich mit einer malignen Entartung im Nierenbecken-/ Kelchsystem vor.

##### IV.I.1.1.1) Karzinome der ableitenden Harnwege: Zuweiser

Bei 25 Patienten, also genau der Hälfte der Blasenkarzinomfälle, erfolgte die Vorstellung im Rahmen eines arbeitsmedizinischen Konsils auf Anfrage einer Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes. Die andere Hälfte wurde hingegen von externen Stellen (Ärzte, Krankenhäuser oder Berufsgenossenschaften) zugewiesen (vgl. Tab. 3 und 4).

Tab. 3: Überweisung durch Kliniken des Universitätsklinikums des Saarlandes

<b>überwiesen durch</b>	<b>n</b>	<b>überwiesen durch</b>	<b>n</b>	<b>überwiesen durch</b>	<b>n</b>
Urologie UKS	20	Pulmologie UKS	4	Radiologie UKS	1

UKS: Universitätsklinikum des Saarlandes

Tab. 4: Überweisung durch externe Überweiser

überwiesen durch	n	überwiesen durch	n	überwiesen durch	n
BG	8	externes KH	1	FA Urologie	6
HA	4	Landesgewerbearzt Wiesbaden	5	FA Psychiatrie	1

Von den vier Patienten mit Nierenbeckenkarzinomen wurden 3 im Rahmen einer konsiliarischen Anfrage durch Kliniken der Universitätskliniken des Saarlandes vorgestellt. Ein Patient wurde durch ein externes Krankenhaus zur arbeitsmedizinischen Begutachtung überwiesen.

#### **IV.I.1.1.2) Histologie der Karzinome der ableitenden Harnwege**

Histologisch handelte es sich bei 49 von 50 Harnblasentumoren (98%) um Urothelkarzinome und in einem Fall um ein Adenokarzinom. Ein Plattenepithelkarzinom lag hingegen bei keinem der vorgestellten Patienten vor.

Bei 16 Patienten mit Urothelkarzinomen lag ein Tumorstadium Ta vor. Bei 4 Betroffenen ergab die pathologische Aufarbeitung ein T1-, bei zwei ein T2 Stadium. Bei 8 Patienten war der maligne Prozess bereits fortgeschritten (7x T3, 1x T4). In den übrigen 20 Fällen lagen zum Zeitpunkt des Konsils die Tumorstadien nicht oder nur unvollständig vor. 3 der 50 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Vorstellung bereits Fernmetastasen.

Bei den vier Nierenbeckentumoren handelte es sich ausschließlich um Urothelkarzinome. Das Tumorstadium wurde jeweils einmal mit Tis und T3 angegeben. In zwei Fällen lag ein Stadium T4 vor, davon einmal mit gesicherten Fernmetastasen.

Bei einem zusätzlichen Patienten, der sich uns aufgrund eines Blasentumors vorstellte, erwies sich dieser histologisch als ein Sarkom im Bereich des Blasenbodens. Da es sich hierbei nicht um ein Karzinom handelt, wird er bei den weiteren Ausführungen gesondert betrachtet.

#### **IV.I.1.1.3) Karzinome der ableitenden Harnwege: Geschlechterverteilung**

Mit 48 von 50 Betroffenen (96%) überwog der Anteil der Männer unter den vorgestellten Patienten mit Blasenkarzinomen. Nur bei 4% (2 Patientinnen) handelte es sich um Frauen. Auch unter den 4 Personen mit Karzinomen des Nierenbeckens befand sich nur eine Frau.

#### IV.I.1.1.4) Karzinome der ableitenden Harnwege: Alter bei Diagnose

Das Alter der 54 Patienten mit einem Karzinom der ableitenden Harnweg insgesamt lag bei Diagnosestellung zwischen 29 und 85 Jahren (Median: 57 Jahre). Das mediane Alter der Personen, die an einem Karzinom der Harnblase erkrankt waren lag bei 57,5 Jahren. Zum Vergleich mit den beim Saarländischen Krebsregister (SKR) erfassten Fällen wurde zudem der Mittelwert der zwischen 1989 und 2005 vorgestellten männlichen Personen bestimmt. Dieser betrug im Homburger Patientenkollektiv, bei 46 eingeschlossenen Fällen, 54,61 Jahre. Die im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten männlichen Patienten mit Blasenkrebs waren somit durchschnittlich zirka 15 Jahre jünger als die beim SKR registrierten Fälle, deren mittleres Erkrankungsalter bei 69,62 Jahren lag ( $p < 0,001$ ).

Die Patienten, die ein Nierenbeckenkarzinom aufwiesen, waren hingegen etwas jünger. Das mediane Alter lag hier bei 44 Jahren, wobei der jüngste Patient bei Diagnosestellung 41-, der älteste 65 Jahre alt war. (vgl. Tab. 5)

Tab. 5: Alter bei Diagnose

<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Karzinom der Harnwege (Blase+ Nierenbecken)</b>	<b>Nierenbeckenkarzinom*</b>	<b>Harnblasenkarzinom</b>
bis 29 Jahre	1	0	1
30-39 Jahre	9	0	9
40-49 Jahre	8	2	6
50-59 Jahre	13	0	13
60-69 Jahre	14	1	13
70-79 Jahre	7	0	7
80 Jahre +	1	0	1
n=	53 *	3 *	50
Median	57	44	57,5
Maximum	85	65	85
Minimum	29	41	29

\*(1x keine Angaben)

#### **IV.I.1.1.5) Karzinome der ableitenden Harnwege: Rauchgewohnheiten**

Von den 50 Patienten mit Harnblasenkarzinomen gaben 37 (74%) an, jemals geraucht zu haben. In 29 Fällen ließ sich der Tabakkonsum in „pack years“ (py) quantifizieren. Bei den übrigen 8 Patienten fanden sich entweder zur Dauer oder zur täglichen Menge keine oder nur ungenügende Angaben. Zwölf Patienten gaben an, nie geraucht zu haben. Bei einem Patienten wurde keine Raucheranamnese dokumentiert.

Von den 29 aktuellen und ehemaligen Rauchern wurde der Tabakkonsum bei 7 Patienten mit Werten zwischen einem und 10 py, bei 5 Patienten mit 11 bis 20 py, bei 7 Patienten mit 21-30 py, bei einem Patienten mit 31-40 py und bei 9 Patienten mit mehr als 41 py quantifiziert. Im Median betrug der Tabakabusus dieser 29 Patienten 24 py.

Bei den Patienten mit Nierenbeckenkarzinomen wurde der Tabakkonsum mit 10, 20 und 35 pack years angegeben. In einem Fall konnte der Zigarettenkonsum anhand der Akte nicht nachvollzogen werden.

#### **IV.I.1.1.6) Karzinome der ableitenden Harnwege: Haupttätigkeiten**

Die an Harnblasenkarzinomen erkrankten Patienten ließen sich 13 Gewerbebranchen zuordnen.

Die zahlenmäßig größte Gruppe stellen mit 14 von insgesamt 50 Betroffenen die Gruppe der Maler und Lackierer dar. Weitere 6 Patienten waren im Druckereigewerbe tätig.

Insgesamt jeweils fünf Patienten waren hauptsächlich in der Metallindustrie und in der Landwirtschaft beschäftigt. Die beruflichen Tätigkeiten von vier Patienten ließen sich dem Bereich Wartung und Montage zuordnen. Je drei Patienten kamen aus der chemischen Industrie und dem Kfz-Handwerk. Jeweils zwei Betroffene waren in der Gummiindustrie, als Schreiner, als Dachdecker oder in Kokereibetrieben tätig. Je einer der insgesamt 50 an Harnblasenkarzinom erkrankten Patienten war im Friseurgewerbe, sowie in der Schuhindustrie beschäftigt.

Von den vier an Nierenbeckenkarzinomen erkrankten Patienten waren je einer im Friseurgewerbe, der Metallindustrie, sowie im Bereich Wartung und Montage tätig. Bei einem Patienten ergeben sich aus der Patientenakte keine Angaben zu einer Haupttätigkeit.

Tab. 6: Patienten mit Harnblasenkarzinom nach Gewerbebezweig

<b>Tätigkeit</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Geschlecht</b>
Maler und Lackierer	14	14 Männer
Druckereigewerbe	6	6 Männer
Landwirtschaft	5	5 Männer
Metallindustrie	5	5 Männer
Wartung und Montage	4	4 Männer
Chemische Industrie	3	1 Frau, 2 Männer
Kfz-Handwerk	3	3 Männer
Gummiindustrie	2	2 Männer
Schreiner	2	2 Männer
Dachdecker	2	2 Männer
Kokereiarbeiter	2	2 Männer
Friseurhandwerk	1	1 Frau
Schuhindustrie	1	1 Mann

#### **IV.I.1.1.7) Karzinome der ableitenden Harnwege: Fälle nach Gewerbebezweigen**

##### **IV.I.1.1.7.1) Maler und Lackierer**

Von den 50 Harnblasenkarzinompatienten konnten 14 (28%) der Berufsgruppe der Maler und Lackierer zugeordnet werden. Von diesen 14 Betroffenen begannen 13 ihre Tätigkeit vor 1970, 9 vor 1960. Ein Patient absolvierte seine Ausbildung zum Maler und Lackierer in den 70er Jahren in der ehemaligen DDR. Von den 14 Patienten berichteten 10, im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit auch Holz bemalt oder lackiert zu haben. Ein Patient berichtete, dass er, aufgrund einer Lehrtätigkeit an einer Kunsthochschule, noch bis in die 70er Jahre Azofarbstoffe verwendet habe. Zwei Patienten hatten neben Farben auch das auf Teerprodukten basierende Holzschutzmittel Carbolineum verwendet.

Die Diagnose eines Malignoms der Harnblase erfolgte bei den Betroffenen im Alter zwischen 42 und 76 Jahren (Median= 59 Jahre). Die Zeitspanne von der erstmaligen Exposition gegenüber Azofarbstoffen und dem Auftreten eines Malignoms der Harnblase betrug bei den Patienten zwischen 26 und 63 Jahren (Median= 45 Jahre). Die histologische Aufarbeitung ergab in 13 Fällen ein Urothelkarzinom. Bei einem Patienten handelte es sich um ein Adenokarzinom der Blase.

Tab 7) Harnblasenkarzinom bei Malern

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	76 Jahre	Maler und Lackierer	45 py	Azofarbstoffe, evtl. Nitrosamine	14 J. (1942)
<b>2</b>	63 Jahre	Maler und Lackierer	24 py **	Azofarbstoffe	16 J. (1949)
<b>3</b>	52 Jahre	Maler und Lackierer	7,5 py	Azofarbstoffe	15 J. (1948)
<b>4</b>	63 Jahre	Maler und Lackierer	5 py	Azofarbstoffe	15 J. (1935)
<b>5</b>	62 Jahre	Maler und Lackierer	Nieraucher	Azofarbstoffe, Trichlorethylen	17 J. (1960)
<b>6</b>	54 Jahre	Maler	Raucher *	Azofarbstoffe, Teerprodukte	16 J. (1946)
<b>7</b>	59 Jahre	Maler und Lackierer	Nieraucher	Azofarbstoffe	15 J. (1958)
<b>8</b>	42 Jahre	Maler	Raucher *	Azofarbstoffe	17 J. (1977)
<b>9</b>	57 Jahre	Maler	52 py	Azofarbstoffe	14 J. (1961)
<b>10</b>	38 Jahre	Maler und Lackierer	13 py	Azofarbstoffe, Pyrolysedämpfe	15 J. (1968)
<b>11</b>	68 Jahre	Maler und Lackierer	30 py **	Azofarbstoffe	15 J. (1950)
<b>12</b>	62 Jahre	Maler	6 py	Azofarbstoffe, Benzol	14 J. (1944)
<b>13</b>	59 Jahre	Maler und Lackierer	60 py	Azofarbstoffe	14 J. (1955)
<b>14</b>	56 Jahre	Maler und Lackierer	21 py**	Azofarbstoffe, Teerprodukte	14 J. (1953)

\* anhand der Patientenakte nicht näher quantifizierbar

\*\* mehr als 20 Jahre Nichtraucher

#### **IV.I.1.1.7.2) Druckereigewerbe**

6 der 50 an Blasenkarzinomen erkrankten Patienten waren im Druckereigewerbe tätig. Im Fall 1, 3 und 5 lag der Beginn dieser Beschäftigungen in den 50er und 60er Jahren. Der sechste Patient begann seine berufliche Tätigkeit als Drucker in den frühen 40er Jahren.

Der zweite Patient war in der Bedruckung von Nummernschildern beschäftigt und hatte über 6 Monate (1982) Kontakt zu Farben, bevor er 1983 eine Heißprägefolien-Maschine benutzte. Das Harnblasenkarzinom wurde daher auf den ausgedehnten Zigarettenabusus zurückgeführt. Der vierte Patient war vor zuvor als Spengler (Klempner) tätig und hierbei präsumtiv gegenüber Asbest exponiert war.

Tab. 8) Harnblasenkarzinom bei Beschäftigten im Druckereigewerbe

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	62 Jahre	Chemiegraph	„Raucher“**	Nitrosamine, Azofarben, Trichlorethylen, Lösungsmittel	24 J. (1950)
<b>2</b>	64 Jahre	Drucker	80 py	keine wesentlichen	(47 J. 1982)
<b>3</b>	74 Jahre	Drucker	kA	Azofarbstoffe	48 J. (1960)
<b>4</b>	46 Jahre	Drucker	50 py	Azofarbstoffe, Lösungsmittel, Blei, Asbest	38 J. (1974)
<b>5</b>	33 Jahre	Schriftsetzer	Nieraucher	Azofarbstoffe, Nitrosamine, Blei, Lösungsmittel	15 J. (1968)
<b>6</b>	63 Jahre	Drucker	25 py	Azofarbstoffe	14 J. (1940)

\* anhand der Patientenakte nicht näher quantifizierbar

#### IV.I.1.1.7.3) Landwirtschaft und Weinbau

5 Patienten mit Harnblasenkarzinom waren zumindest zeitweise in der Landwirtschaft beschäftigt, davon 4 auch im Weinbau. 3 der 4 im Weinbau beschäftigten Patienten hatten im Rahmen dieser Tätigkeit Umgang mit arsenhaltigen Spritzmitteln. In den Fällen der arsenexponierten Personen betrug die Dauer der landwirtschaftlichen Tätigkeit zwischen 6 und 9 Jahre. Die nicht gegenüber arsenhaltigen Spritzmitteln exponierten Personen waren über 34- und 50 Jahre tätig.

Tab. 9) Harnblasenkarzinom bei Beschäftigten in Landwirtschaft und Weinbau

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	85 Jahre	Winzer	ehem. Raucher*/**	Arsen, Pestizide	18 J. (1932)
<b>2</b>	75 Jahre	Winzer	Nieraucher	Arsen	16 J. (1935)
<b>3</b>	46 Jahre	Landwirt und Winzer	Nieraucher	Pestizide, Dünger	14 J. (1953)
<b>4</b>	79 Jahre	Hilfsarbeiter in Weingut	„Raucher“ *	Arsen	14 J. (1935)
<b>5</b>	64 Jahre	Landwirt	51 py	Pestizide	50 J. (1953)

\*nicht genau quantifizierbar

\*\* seit mehr als 50 Jahren Nichtraucher

#### IV.I.1.1.7.4) Metallindustrie

Insgesamt fünf an Karzinomen der Harnblase erkrankte Patienten waren in der Metallindustrie beschäftigt, davon einer in der Gießereiindustrie und vier in der Metallverarbeitung.

Im Fall des ersten Patienten erfolgte die Diagnose im Rahmen der Umfelddiagnostik bei malignem Mesotheliom der Pleura. Der Patient war 42 Jahre vor Auftreten seiner Erkrankung über drei Jahre als Former und Kernemacher in einer Gießerei beschäftigt. Im Laufe seines weiteren beruflichen Werdeganges war er in einer Verwaltung beschäftigt und somit nicht gegenüber weiteren relevanten Noxen exponiert.

Im Fall des vierten Patienten wurde das Blasenkarzinom auf Kontakte zu Nitrosaminen beim Umgang mit Kühlschmierstoffen zurückgeführt.

Beim fünften Patienten bestand der Verdacht auf eine Mitverursachung der Erkrankung durch eine 8-jährige Exposition gegenüber Pyrolyseprodukten aus erhitztem und zum Teil verkohltem Kunststoff.

Tab. 10) Harnblasenkarzinom bei Beschäftigten der Metallindustrie

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	56 Jahre	Gießereiarbeiter	45 py	aromatische Amine, Asbest	15 J. (1962)
<b>2</b>	38 Jahre	Metallverarbeitung (Einspritzpumpen)	18 py	PAH, evtl. Nitrosamine,	23 J. (1988)
<b>3</b>	36 Jahre	Dreher	22 py	keine wesentlichen	keine
<b>4</b>	53 Jahre	Werkzeugmacher	8 py	Nitrosamine, PAH; Trichlorethylen, Perchlorethylen	15 J. (1966)
<b>5</b>	31 Jahre	Monteur (Verteiler-einspritzpumpen)	5 py	Kunststoffpyrolyseprodukte	24 J. (1994)

Im Fall eines weiteren, in der Metallverarbeitung tätigen Patienten, erkrankte dieser an einem vom Nierenkelchsystem ausgehenden, gering differenzierten Urothelkarzinom mit neuroendokriner Differenzierung. Der Patient besaß über mehr als 20 Jahre im eigenen Betrieb ein Trichlorethylen- Tauch- und Dampfbad.

Ein anderer, an einem Nierenbeckenkarzinom erkrankter Patient, war 18 Jahre vor Diagnosestellung bei einem Pneumatikhersteller beschäftigt, wo er unter anderem gegenüber Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Trichlorethylen und Perchlorethylen, exponiert war.

Tab.11) Nierenbeckenkarzinom bei Beschäftigten der Metallindustrie

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexpositionen Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	65 Jahre	Metallverarbeitung	10 py	PAH, Nitrosamine, Trichlorethylen	27 J. (1982)
<b>2</b>	44 Jahre	Pneumatikherstellung	35 py	Trichlorethylen, Perchlorethen	28 J. (1967)

#### IV.I.1.1.7.5) **Wartung und Montage**

Drei Fälle ließen sich dem recht weit gefassten Begriff „Wartung und Montage“ zuordnen. Der erste Patient hatte als Beschäftigter im Innenausbau Kontakt gegenüber Asbest und Glaswolle. Der zweite Patient war zwar als Elektriker tätig, hatte allerdings in den 50er Jahren auch Dachständer gestrichen, sodass der Verdacht einer Exposition gegenüber Azofarbstoffen bestand. Ein dritter Patient führte für eine Fremdfirma Wartungs- und Reparaturarbeiten in diversen Betrieben durch. Bei der Reinigung von Maschinenteilen habe er Kontakt zu verschiedenen Lösungsmitteln, darunter Trichlorethylen gehabt. Weiterhin sei er gegenüber Aerosolen aus Schmier- und Schneideölen exponiert gewesen. Der Patient Nr. 4 gab an, nach dem Krieg in der Wartung und Instandhaltung von Zügen und Streckenmaterial beschäftigt gewesen zu sein.

Tab. 12) Harnblasenkarzinom bei Beschäftigten in Wartung und Montage

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	67 Jahre	Innenausbau	5 py	Asbest, Glaswolle	35 J. (1972)
<b>2</b>	78 Jahre	Elektriker	ehemaliger Raucher*	Asbest, Azofarben	23 J. (1943)
<b>3</b>	68 Jahre	Maschinenwartung	Nieraucher	ionisierende Strahlen (10mSv), PAH, evtl.: aromatische Amine, Nitrosamine, Asbest	15 J. (1950)
<b>4</b>	79 Jahre	Materialwartung	Nieraucher	Asbest, Farben	25 J. (1945)

\*seit mehr als 50 Jahren Nichtraucher

#### IV.I.1.1.7.6) Chemische Industrie

Von den 3 Beschäftigten der chemischen Industrie waren 2 Betroffene in der eigentlichen Produktion tätig.

Ein dritter, der mit 36 Jahren an einem Blasenkarzinom erkrankte, war als Rohrschlosser in einem Chemieunternehmen beschäftigt. Anamnestisch hatte dieser Patient beim Ausziehen seiner Schutzkleidung Kontakt zu multiplen Chemikalien, darunter auch 2-Naphthylamin und o-Toluidin. Nach 16- Jähriger Tätigkeit wurde bei diesem Patienten ein Blasenkarzinom im Stadium T1 N0 M0 diagnostiziert.

Tab.13) Harnblasenkarzinom bei Beschäftigten der chemischen Industrie

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	60 Jahre	Produktion	20 py	aromatische Amine, Trichlorethylen	16 J. (1954)
<b>2</b>	67 Jahre	Produktion	„Raucher“*	keine	47 J. (1982)
<b>3</b>	36 Jahre	Rohrschlosser	16 py	aromatische Amine	20 J. (1976)

\* anhand der Patientenakte nicht näher quantifizierbar

#### IV.I.1.1.7.7) Kfz-Handwerk

3 Patienten mit Harnblasenkarzinom waren überwiegend im Kfz-Handwerk tätig und waren seit den frühen 70er Jahren in diesem Beruf beschäftigt. Bei einem dritten, im Alter von 32 Jahren erkrankten, Patienten war im Alter von 11 Jahren eine offene Blasenpapillomabtragung durchgeführt worden, sodass bei diesem Patienten vermutlich eine erhöhte individuelle Suszeptibilität für solche Erkrankungen vorlag.

Tab. 14) Harnblasenkarzinom im Kfz Handwerk

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	45 Jahre	Kfz Mechaniker	„Raucher“*	Asbest, Lacke, Dieselmotoremissionen,	14 J. (1972)
<b>2</b>	29 Jahre	Kfz Mechaniker	15 py	Nitrosamine, PAH, Dieselmotoremissionen Lacke,	22 J. (1977)
<b>3</b>	32 Jahre	Kfz Schlosser	Nieraucher	Trichlorethylen, Perchlorethylen, PAH, Lacke, evtl. Nitrosamine	17 J. (1976)

#### IV.I.1.1.7.8) Gummiindustrie

Zwei Patienten, die hauptsächlich in der Gummiindustrie tätig waren, stellten sich mit der Frage einer arbeitstoxikologischen Mitverursachung ihres Harnblasenkarzinoms vor. In beiden Fällen handelte es sich bereits um fortgeschrittene Krankheitsstadien.

Beim ersten Patienten umfasste die Tätigkeit in der Gummiindustrie 22 Jahre, während der er in erster Linie als Reifenwickler und Reifenkocher eingesetzt wurde.

Der zweite Patient, der im weiteren Verlauf des Verfahrens verstarb, war insgesamt 15 Jahre in der Autoreifenproduktion beschäftigt, zunächst als „Rechauffeur“ an einer Laufstreifenmaschine, später an einer sogenannten 4-Walzen-Kalander Maschine. Dieser Tätigkeit ging eine 8-jährige Beschäftigung als Dachdecker voraus.

Tab. 15) Harnblasenkarzinom bei Beschäftigten der Gummiindustrie

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	53 Jahre	Reifenproduktion	35 py	Aromatische Amine, Nitrosamine	32 J. (1972)
<b>2</b>	47 Jahre	Reifenproduktion	48 py	Aromatische Amine, Nitrosamine, PAH	28 J. (1984)

#### IV.I.1.1.7.9) Schreiner

Die zwei an Harnblasenkarzinomen erkrankten Schreiner waren seit 1949 bzw. 1950 über 46 bzw. 55 Jahre in diesem Beruf tätig. Der 2. Patient gab in der Arbeitsanamnese an, bei der Bearbeitung von Außenhölzern auch Holzschutzmittel aufgetragen zu haben, wobei ihm deren genaue Inhaltsstoffe nicht erinnerlich waren. Der erste Patient hatte unter anderem auch Dachausbauarbeiten durchgeführt und hierbei sowohl Asbest, als auch Glaswolle verbaut. Beide Patienten haben im Rahmen ihrer Tätigkeit als Schreiner auch Lackierarbeiten durchgeführt. Die Diagnose eines Harnblasenkarzinoms wurde bei den Patienten im Alter von 59- bzw. 70 Jahren und somit 45 bzw. 54 Jahre nach erstmaliger Tätigkeit als Schreiner gestellt.

Tab. 16) Harnblasenkarzinom bei Schreibern

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	59 Jahre	Schreiner	10 py	Lösungsmittel, Lacke, Farben, Kunststoffe, Asbest, Glaswolle	14 J. (1949)
<b>2</b>	70 Jahre	Schreiner	25 py	Azofarbstoffe, Quarzstaub, Chrom, Holzstäube	16 J. (1950)

#### **IV.I.1.1.7.10) Dachdecker**

Zwei Patienten waren seit 1952 bzw. seit 1977 jeweils über insgesamt 11 Jahre als Dachdecker tätig. Im ersten Fall war der Patient im Alter von 52 an seinem Tumorleiden verstorben. Beide Patienten hatten im Rahmen ihrer Tätigkeit auch Flachdächer gedeckt bzw. saniert, wobei neben Bitumen auch Teer verwendet wurde. Im ersten Fall wurden diese Tätigkeiten mit 15-20% der Gesamttätigkeit quantifiziert. Darüber hinaus verwendete dieser Patient Carbolinum, ein aus Steinkohleteerprodukten bestehendes Holzschutzmittel, sowie Dachlacke mit Destillationspech. Im Fall des zweiten Patienten gab dieser an, bei der Sanierung von Flachdächern auch Gummibahnen verlegt zu haben. Beide Patienten hatten zudem Umgang mit asbesthaltigen Arbeitsstoffen.

Tab.17) Harnblasenkarzinom bei Dachdeckern

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	51 Jahre	Dachdecker (15-20% Flachdach)	30 Zigaretten/Tag	Pyrolyseprodukte, PAH, aromatische Amine, Bitumen, Lösungsmittel Asbest, Nitrosamine,	15 J. (1952)
<b>2</b>	39 Jahre	Dachdecker	Nieraucher	Pyrolyseprodukte, PAH, aromatische Amine, Nitrosamine, Bitumen, Asbest, Glaswolle	15 J. (1977)

#### IV.I.1.1.7.11) Kokereiarbeiter

Bei zwei Patienten ließ sich eine mögliche Exposition gegenüber Harnblasenkanzerogenen lediglich für eine kurze Tätigkeit in Kokereibetrieben anamnestizieren. Der erste Patient arbeitete im Alter von 18 Jahren und 17 Jahre vor Diagnose der Tumorerkrankung für ungefähr ein halbes Jahr in einem solchen Betrieb, wobei von ihm Reparatur- und Wartungsarbeiten auf der Ofendecke, an der Bestückungsanlage für den Hochofen sowie im Salzbunker durchgeführt wurden. In einer späteren beruflichen Tätigkeit in einem Betrieb, der Sterilgut für den medizinischen Bereich produzierte, bestand zudem über 11 Jahre präsumtiver inhalativer Kontakt zu Ethylenoxid. Der zweite Patient war ab seinem 20. Lebensjahr, 13 Jahre vor Erkrankungsbeginn, für 1,5 Jahre im Bereich Nebengewinnung einer Kokerei tätig. Über im Kokereiprozess entstehende Pyrolyseprodukte bestand bei beiden Patienten somit eine Exposition gegenüber einer Vielzahl von Stoffen- und Stoffgemischen, darunter auch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und aromatische Amine.

Tab. 18) Harnblasenkarzinom bei Kokereiarbeitern

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	35 Jahre	Kokerei	29 py	Kokereirohgase	16 J. (1977)
<b>2</b>	43 Jahre	Kokerei	49 py	Kokereirohgase	20 J. (1959)

#### IV.I.1.1.7.12) Friseur

Eine Patientin mit einem Harnblasenkarzinom gab an, im Friseurhandwerk gearbeitet zu haben. Zum Zeitpunkt der Diagnose der Erkrankung war die Betroffene 55 Jahre alt und hatte über 40 Jahre in diesem Beruf gearbeitet. Seit über 2 ½ Jahren hatten bei der Patientin Hämaturien bestanden, die allerdings zunächst als vaginale Blutungen fehlgedeutet wurden.

Tab. 19) Harnblasenkarzinom bei einer Friseurin

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	55 Jahre	Friseur	Nieraucher	Azofarbstoffe	15 (1961)

Eine weitere Patientin, die seit den frühen 80er Jahren im Friseurhandwerk beschäftigt war, erkrankte nach 20jähriger Tätigkeit an einem Karzinom des Nierenbeckens. Auch diese Patientin hatte seit ihrem 18. Lebensjahr, lediglich unterbrochen durch Erziehungsurlaube von insgesamt 3 Jahren, durchgehend in diesem Beruf gearbeitet.

Tab. 20) Nierenbeckenkarzinom bei einer Friseurin

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	41 Jahre	Friseur	20 py	Azofarbstoffe	18 (1983)

#### **IV.I.1.1.7.13) Schuhindustrie**

Ein Blasenkarzinompatient war über 43 Jahre in der Schuhindustrie beschäftigt. Hiervon wurde er über 11 Jahre, ab 1958, in der „Finishing Abteilung“ eingesetzt, wo er in der Färbung und Verpackung der Schuhe beschäftigt war. Im Alter von 58 Jahren, 34 Jahre nach erstmaliger Exposition wurde bei dem Patienten ein mässig differenziertes Urothelkarzinom (pTa GI-II) festgestellt.

Tab. 21) Harnblasenkarzinom bei einem Beschäftigten der Schuhindustrie

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	58 Jahre	Färben der Schuhe	15 py	Azofarbstoffe	15 J. (1958)

#### **IV.I.1.2) Sonstige Tumoren des Urogenitaltraktes**

##### **IV.I.1.2.1) Sarkom der Harnblase**

Bei dem Blasentumor eines weiteren Patienten handelte es sich um ein hochmalignes niedrigdifferenziertes Sarkom im Bereich des Blasenbodens. Der 69-jährige Patient war während seiner beruflichen Tätigkeit 11 Jahre als LKW-Fahrer und 30 Jahre im Straßenbau beschäftigt.

Tab. 22) Sarkom der Blase

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexpos. Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	69 Jahre	Straßenbau, Transportgewerbe	10 py	Pyrolyseprodukte (PAH, Dieselmotoremissionen)	17 J. (1953)

#### **IV.I.1.2.2) Prostatakarzinom**

Zwei Patienten wurden primär aufgrund eines Prostatakarzinoms vorgestellt. Der erste Patient war in der Produktion von Gummidichtungen, als Bergmann und in der Herstellung von Stoßstangen beschäftigt. Der zweite Patient war in der Ölindustrie, zunächst in der Rohöldestillation und Bitumenanlage, später im „Cracking“, der Aufbrechung schwerer Rückstände von Rohöl, beschäftigt. Später war er als Chemikant in der Verarbeitung von Petrolkoks-Produkten tätig.

Tab. 23) Prostatakarzinome

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	70 Jahre	Kunststoffindustrie	25 py	Pyrolyseprodukte (Gummi, Kunststoff)	31 J. (1975)
<b>2</b>	55 Jahre	Ölindustrie	35 py	Pyrolyseprodukte, Benzol	36 J. (1970)

#### **IV.I.1.2.3) Nierenzellkarzinom**

Neun der 69 Patienten (13%) mit Tumoren des Urogenitaltraktes wurden zwischen 1995 und 2004 aufgrund von Nierenzellkarzinomerkrankungen vorgestellt. Das Alter der Betroffenen betrug bei Diagnosestellung zwischen 29 und 71 Jahre. Fünf der 9 Patienten hatten im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit präsumtiven Kontakt zu trichlorethylenhaltigen Lösungsmitteln.

Tab. 24) Nierenzellkarzinome

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	49 Jahre	Maler	Nieraucher	Azofarben, Trichlorethylen	19 J. (1973)
<b>2</b>	69 Jahre	Materialwartung	Raucher*/**	Pyrolyseprodukte, Trichlorethylen, Benzol	36 J. (1936)
<b>3</b>	50 Jahre	Drucker	„Raucher“*/**	Trichlorethylen, Perchlorethylen, Asbest	20 J. (1966)
<b>4</b>	50 Jahre	Materialwartung	15 py	Trichlorethylen, Asbest	19 J. (1968)
<b>5</b>	71 Jahre	Betriebsschlosser	25 py	Trichlorethylen, Perchlorethylen, Asbest	16 J. (1945)
<b>6</b>	29 Jahre	Platinenproduktion	„Raucher“**	Lösungsmittel	16 J. (1978)
<b>7</b>	51 Jahre	Elektriker unter Tage	15	keine wesentlichen	keine
<b>8</b>	32 Jahre	Elektroinstallateur	Nieraucher	Asbest, elektromagnetische Felder (?)	16 J. (1986)
<b>9</b>	59 Jahre	Bauingenieur	„Raucher“**	keine wesentlichen, evtl. Hintergrundbelastung mit Asbest	16J. (1986)

\* nicht genau quantifizierbar

\*\* seit mehr als 50 Jahren Nichtraucher

#### IV.I.1.2.4) Peniskarzinom

Ein 52-jähriger Patient wurde mit der Frage eines arbeitstoxikologischen Zusammenhangs zwischen einem aktuell aufgetretenen Plattenepithelkarzinoms der Glans Penis und bereits zuvor aufgetretenen Malignomen der Schilddrüse und des Bronchialsystems vorgestellt. Aufgrund seiner Tätigkeit als Pilot im militärischen Bereich war er über 9 Jahre gegenüber Röntgenstrahlung als pathogenes Nebenprodukt von Radaranlagen exponiert. Zudem hatte er präsumtiven Kontakt zu uranhaltiger Munition.

Tab. 25) Peniskarzinom

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Latenz</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	52 Jahre	Flieger	33 Jahre	Ionisierende Strahlen	19 J. (1971)

#### IV.I.1.2.5) Hodenmesotheliom

Ein 74-jähriger Patient, der sich aufgrund eines Hodenmesothelioms vorstellte, gab an, als Autoschlosser über 24 Jahre (1953-1977) inhalativen Kontakt zu asbesthaltigen Stäuben gehabt zu haben. Der Patient hatte über zwei Jahre vor Diagnosestellung eine Größenprogredienz seines Hodens bemerkt und sich schließlich, bei gleichzeitig vorliegendem Prostatakarzinom zu einem operativen Vorgehen entschlossen. Die histologische Aufarbeitung des Hodenpräparates erbrachte die Diagnose eines malignen Mesothelioms der Tunica vaginalis testis. Präoperativ wurde zudem ein Pleuraerguss festgestellt, in dem sich nach Punktion maligne Mesotheliomzellen fanden.

Tab. 26) Hodenmesotheliom

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	74 Jahre	Autoschlosser	Nieraucher	Asbest	24 J. (1953)

#### IV.I.1.2.6) Hodentumor

Ein in der Altbausanierung beschäftigter Patient wurde zur arbeitsmedizinischen Beratung vorgestellt, da die zuständige Berufsgenossenschaft Bedenken hinsichtlich einer Weiterbeschäftigung des Betroffenen in seinem Beruf geäußert hatte. Im Rahmen der Behandlung eines Hodentumors, bei dem es sich um ein Teratom handelte, hatte der Betroffene eine Chemotherapie nach PEB-Schema (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) erhalten. Während seiner Tätigkeit war der Patient gegenüber asbesthaltigen Stäuben exponiert, da bei kleineren Sanierungsarbeiten (kürzer als eine Stunde) keine Einmalanzüge oder Atemschutz getragen wurden.

Tab. 27) Teratom

	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Zigarettenkonsum</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>	<b>Erstexposition Alter+ Jahr</b>
<b>1</b>	32 Jahre	Altbausanierung	Nieraucher	Asbest	23 (1992)

## IV.I.2) Maligne hämatologische Erkrankungen

Insgesamt 42 Patienten, 6 Frauen und 36 Männer, stellten sich aufgrund einer malignen hämatologischen Erkrankung vor. Das mediane Alter lag bei 55 Jahren (7-72).

Hiervon lag bei 17 Patienten eine den Non-Hodgkin-Lymphomen zuzuordnende Erkrankung vor. Weitere 3 Patienten waren an einem Morbus Hodgkin erkrankt. Insgesamt 8 Patienten wurden aufgrund einer akuten (myeloischen) Leukämie vorgestellt. 5 Patienten waren an einem Myelodysplastischen Syndrom erkrankt. Eine chronische myeloproliferative Erkrankung lag bei 9 Personen vor.

Tab 28) Maligne hämatologische Erkrankungen

<b>Art der Erkrankung</b>	<b>gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Non Hodgkin Lymphome	17	15	2
Morbus Hodgkin	3	2	1
Akute Leukämien	8	7	1
Myelodysplastisches Syndrom	5	5	0
Chronische Myeloproliferative Erkrankungen	9	7	2

### IV.I.2.1) Non-Hodgkin-Lymphome

Bei 16 der 17 an einem Non-Hodgkin Lymphom erkrankten Patienten handelte es sich um eine Neoplasie der B-Zellreihe. Der andere Patient stellte sich aufgrund eines hepato-splenischen T-Zell Lymphoms vor.

Das Alter der 16 an einem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom erkrankten Patienten lag zwischen 11 und 68 Jahren (Median: 52 Jahre). Bei 7 Personen bestand aufgrund der anamnestischen Angaben der Verdacht einer Exposition gegenüber Benzol. Die Latenzzeit zwischen erstmaliger Benzolexposition und dem Zeitpunkt der Diagnose betrug bei diesen Betroffenen zwischen 7 und 50 Jahre (Median: 41 Jahre).

Tab.29) B-Zell-Non Hodgkin-Lymphome

Art der Erkrankung	n	Alter bei Diagnose	Rauchgewohnheiten	Haupttätigkeitsbereich	präsumtive Expositionen nach Akte
Burkitt-Lymphom	1	34 Jahre	Nieraucher	Servicetechniker	Kühlmittel, (Frigen), Schweißbrauche,
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	2	54 Jahre 52 Jahre	30 py; Nieraucher	Elektriker; Landwirt	Asbest (1x); Pestizide (1x)
Mantelzelllymphom	1	68 Jahre	Nieraucher	Raumausstatter	Lösungsmittel, u.a. Benzol
lymphoblastisches B-Zell-Lymphom	1	11 Jahre	Nieraucher	Schüler	keine wesentlichen
follikuläres Keimzentrumslymphom	1	47 Jahre	k.A.**	k.A.	keine wesentlichen
Haarzellenleukämie	1	54 Jahre	k.A.**	Schweißer	Schweißbrauche
Immunozytom	1	k.A.	k.A.**	Stukkateur	Lösungsmittel, u.a. Benzol
primär extranodales Lymphom des Gastrointestinaltraktes	1	64 Jahre	12 py	Maler	Lösungsmittel, u.a. Benzol
nodales Marginalzonenlymphom	1	44 Jahre	35 py	Maler	Lösungsmittel, u.a. Benzol
chronische lymphatische Leukämie	3	50 Jahre 52 Jahre 68 Jahre	2x Nieraucher, 1x Raucher*	Metallverarbeitung (2x); chemische Industrie (1x)	Lösungsmittel, u.a. Benzol (3x); Pyrolyseprodukte (2x)
Plasmozytom	3	44 Jahre 47 Jahre 61 Jahre	20 py, k.A. (2x)	Verwaltung (2x) Schweißer (1x)	Holzschutzmittel (1x), Schweißbrauche (1x), 1x keine wesentlichen

\*anhand der Patientenakte nicht näher quantifizierbar

\*\* keine Angaben

Tab.30) T-Zell-Non Hodgkin-Lymphom

Art der Erkrankung	n	Alter bei Diagnose	Raucherstatus	Haupttätigkeitsbereich	präsumtive Expositionen nach Akte
T- Zell- Lymphom	1	40 Jahre	60 py	Metallverarbeitung	Kühlschmierstoffe Pyrolyseprodukte

#### IV.I.2.2) Morbus Hodgkin

Insgesamt 3 Patienten stellten sich aufgrund eines Morbus Hodgkin vor. Bei einem Betroffenen, der über mehrere Jahre in der Türkei als Maler tätig war, bestand der Verdacht einer arbeitstoxikologischen Mitverursachung seiner Erkrankung. Bei einem 22-jährigen, an

einem Morbus Hodgkin erkrankten Patienten, dessen Vater an einem Plasmozytom erkrankt war, bestand die Frage nach einer Assoziation beider Fälle mit der Exposition gegenüber im privaten Bereich vorhandenen Holzschutzmitteln. In einem dritten Fall wurde die Beeinflussung der psychomentalen Belastbarkeit bei einer 25-jährigen Patientin untersucht.

Tab. 31) Morbus Hodgkin

Alter bei Diagnose	Raucherstatus	Medizinischer Kontext	Präsumtive Expositionen nach Akte
31 Jahre	9 py	Arbeitsmedizin	Benzol, Zink (Maler, Arbeiter in Verzinkerei)
22 Jahre	k.A.	Umweltmedizin	Holzschutzmittel
k.A.	k.A:	Sozialmedizin	keine wesentlichen

#### IV.I.2.3) Akute Myeloische Leukämie

8 im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellte Patienten, eine Frau und 7 Männer, waren an einer akuten myeloischen Leukämie (AML) erkrankt. Bei 2 Personen trat diese als Folge eines zuvor bestehenden Myelodysplastischen Syndroms auf. Ein betroffener Bergmann, der über 9 Jahre als Sprengmeister tätig war, gab bei der arbeitsmedizinischen Anamnese zudem an, dass seinen Kenntnissen zufolge bereits 5 Kollegen an Leukämieerkrankungen verstorben seien.

Tab. 32) Akute Myeloische Leukämie

n ges.	Alter bei Diagnose	Raucherstatus	Tätigkeitsbereich		Präsumtive Expositionen nach Akte **		
			Bereich	n	Exposition	n	%
8	Median: 60,5 Jahre (47-69 Jahre)	Raucher: 6 (88%) Median: 27,5 py (20 -55 py)  1 „Raucher“* 1 Nieraucher	Bau	3	Asbest	3	38%
			Wartung und		Benzol	1	13%
			Montage	2	ionisieren. Strahlen	1	13%
			Gesundheitsdienst	1	Chemotherapeutika	1	13%
			Ölindustrie	1	Sprengstoffe	1	13%
			Bergmann	1	Propangas	1	13%
					Schweißbrauche	1	13%

\*anhand der Patientenakte nicht näher quantifizierbar

\*\* Mehrfachnennungen möglich

#### IV.I.2.4) Myelodysplastische Syndrome

Insgesamt 4 Patienten stellten sich mit der Frage einer möglichen arbeitstoxikologischen Mitverursachung eines Myelodysplastischen Syndroms vor. In einem weiteren Fall handelte

es sich um ein 7-jähriges Kind. Hierbei stand primär die Frage nach einer umwelttoxikologischen Mitverursachung der Erkrankung im Vordergrund.

Tab.33) Myelodysplastische Syndrome

n ges.	Alter bei Diagnose	Raucherstatus	Tätigkeitsbereich		Präsumtive Expositionen nach Akte ***		
			Bereich	n	Exposition	n	%
5	Median: 58 Jahre (7-68 Jahre)	Raucher: 2x 46 py 2 „Raucher“** 1 Nieraucher	Maler/ Lackierer	2	Benzol	3	60%
			Metallverarbeitung	1	Farben/ Lacke	2	40%
			Einzelhandel**	1	keine	2	40%
			keine wesentlichen	1			

\* anhand der Patientenakte nicht näher quantifizierbar

\*\* Tankstellenpächter

\*\* Mehrfachnennungen möglich

#### IV.I.2.5) Chronische Myeloproliferative Erkrankung

Unter den 9 Patienten, die aufgrund einer chronischen myeloproliferativen Erkrankung überwiesen wurden, stellen die chronisch myeloischen Leukämien (CML) mit 7 Betroffenen die größte Subgruppe dar. Je ein weiterer Patient wurde aufgrund einer Osteomyelofibrose und eines unklassifizierbaren myeloproliferativen Syndroms mit intermittierenden lymphatischen und myeloischen Blastenschüben überwiesen.

Tab. 34: Chronische myeloproliferative Erkrankung

Art der Erkrankung	n	Alter bei Diagnose	Raucherstatus	Tätigkeitsbereich	Präsumtive Expositionen nach Akte **
Chronische Myeloische Leukämie	7	Median: 40 Jahre (69 –24 Jahre)	5 Raucher, Median: 15 py; (9-37 py) 2x kA.***	Kfz-Mechaniker (1x) Logistik (1x) Bürotätigkeit (1x) Maler (1x) Einzelhandel (1x) Metallverarbeitung (1x)	Benzol (3x) Pyrolyseprodukte (2x) Chrom (1x) Dioxine, Furane (1x) Keine (3x)
Osteomyelofibrose	1	40 Jahre	9 py	Schreiner	Holzschutzmittel; Schweißbrauche
Sonstige*	1	66 Jahre	33 py	Wartung	Benzol, aromatische Amine

\* unklassifizierbares myeloproliferatives Syndrom mit intermittierenden Blastenschüben

\*\* Mehrfachnennungen möglich

\*\*\* keine Angaben

### IV.I.3) Tumoren des Kopf-Hals Bereiches

Insgesamt 29 männliche Patienten, zwischen 33 und 77 Jahren (Median 58 Jahre), wurden aufgrund einer malignen Erkrankung im Kopf- und Halsbereich konsiliarisch vorgestellt. Unter diesen Fällen waren die Karzinome des Larynx und des Hypopharynx mit insgesamt 18 von 29 Betroffenen am häufigsten vertreten. In 6 Fällen erfolgte die Vorstellung aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms der Lippe. Hiervon hatte ein Patient sowohl ein Karzinom der Unterlippe, als auch des Larynx. Je ein Patient wurde aufgrund eines Karzinoms der Nasennebenhöhlen, der Glandula parotis, der Wangenschleimhaut, der Uvula und des Zungengrundes vorgestellt. Ein Patient stellte sich mit einer Leukoplakie der Stimmlippe im Sinne einer Präkanzerose vor.

Tab. 35: Tumoren des Kopf-/ Halsbereiches (ausschließlich männliche Patienten)

Art der Erkrankung	Anzahl
Larynx-/ Hypopharynxkarzinom	18
Lippenkarzinom	6
Nasennebenhöhlenkarzinom	1
Parotiskarzinom	1
„Wangenkarzinom“	1
Zungengrundkarzinom	1
Plattenepithelkarzinom der Uvula	1
Leukoplakie der Stimmlippe	1
Tumorerkrankungen im HNO-Bereich gesamt:	30
Anzahl der betroffenen Patienten:	29

#### IV.I.3.1) Larynx-/ Hypopharynxkarzinome

Insgesamt 18 Patienten stellten sich zur arbeitsmedizinischen Beurteilung eines Malignoms im Hypopharynx-/ Larynxbereich vor.

Alle 18 Patienten gaben an, geraucht zu haben, wobei bei 17 Betroffenen der Zigarettenkonsum mit Werten zwischen 4 und 104 „pack years“ quantifiziert werden konnte.

Ein weiterer Patient rauchte 80 Zigaretten pro Tag über einen unbestimmten Zeitraum.

Insgesamt hatten 11 von 18 Personen mit Larynx-, oder Hypopharynxkarzinomen beruflichen Umgang mit asbesthaltigen Materialien. Bei ebenfalls 11 Patienten bestand eine präsumtive

Exposition gegenüber Pyrolyseprodukten. 9 Betroffene waren anamnestisch sowohl gegenüber Asbest, als auch Pyrolyseprodukten exponiert. Die 3 gegenüber Bitumen exponierten Patienten hatten zusätzlich Kontakt zu asbesthaltigen Stäuben sowie sonstigen Pyrolyseprodukten. Beruflich waren sie als Dachdecker und Maurer im Baugewerbe tätig.

Tab. 36) Patienten mit Larynx/ Hypopharynxkarzinomen

n ges.	Alter bei Diagnose	Raucherstatus	Tätigkeitsbereich		Präsumtive Expositionen nach Akte **		
			Bereich	n	Exposition	n	%
18	Median: 61 Jahre (76- 50 Jahre)	Raucher: 18/18 (100%) Median: 40py (104- 4py) *	Baugewerbe	8	Asbest	11	65%
			Wartungstätigkeit	5	Pyrolyseprodukte	11	65%
			Transport	2	Bitumen	5	28%
			Metallindustrie	1	Schweißbrauche	3	18%
			Einzelhandel	1	Nitrosamine	3	18%
			Druckereigewerbe	1	Benzol	1	6%
					Keine Exposition	1	6%

\* in einem Fall 80 Zigaretten/Tag, ohne Angaben über den genauen Zeitraum

\*\* Mehrfachnennungen möglich

#### IV.I.3.2) Lippenkarzinome

Insgesamt 6 Patienten stellten sich mit einem Plattenepithelkarzinom der Lippe vor. Von diesen 6 Patienten waren 3 in derselben Firma, am gleichen Arbeitsplatz, allerdings mit unterschiedlichen Tätigkeiten beschäftigt. Während zwei Patienten Bohr- und Fräsarbeiten durchführten, handelte es sich bei dem dritten um eine Reinigungskraft. Anamnestisch gaben sie an, insbesondere gegenüber Ölnebeln und Metallstäuben exponiert gewesen zu sein. Nach Schichtende hatten sie regelmäßig einen öligen Film auf den Haaren. Alle drei Malignome wurden in einem frühen Stadium diagnostiziert (2x T1N0M0, 1x T1N1M0).

Zwei Patienten führten in erster Linie Wartungsarbeiten durch. Beide verwendeten das Holzschutzmittel Carbolineum. Einer benutzte hierbei auch arsenhaltige Produkte.

Ein weiterer Patient, der sowohl ein Karzinom der Lippe, als auch des Larynx, sowie verschiedene aktinische Keratosen an der behaarten Kopfhaut im Sinne von Präkanzerosen aufwies, war seit 1960 über insgesamt 12 Jahre im Straßenbau beschäftigt.

Tab. 37) Patienten mit Lippenkarzinomen

n ges.	Alter bei Diagnose	Raucherstatus	Tätigkeitsbereich		Präsumtive Expositionen nach Akte *		
			Bereich	n	Exposition	n	%
6	Median: 53,5 Jahre  max: 66 Jahre min: 45 Jahre	5/6 Raucher, 1 Nieraucher,  Median: 10py (1-104py) 1x „gering“	Autoindustrie	3	Ölnebel	3	50%
			Wartungstätigkeit	2	Metallstäube	3	50%
			Baugewerbe	1	Kühlschmierstoffe	3	50%
					Teerprodukte	3	50%
					Arsen	1	17%
					Bitumen	1	17%
					Pyrolyseprodukte	1	17%
					Lösungsmittel	1	17%

\* Mehrfachnennungen möglich

#### IV.I.3.3) Nasennebenhöhlenkarzinom

Ein 67 jähriger Schreiner stellte sich aufgrund des Verdachts auf ein Rezidiv eines 2 Jahre zuvor aufgetretenen Adenokarzinoms der Nasennebenhöhle vor. Die arbeitsmedizinische Anamnese ergab, dass der Patient über 28 Jahre gegenüber Holzstäuben exponiert war, wobei zu ungefähr 40% Hart- und zu 60% Weichhölzer verarbeitet wurden. Expositionsabhängige Symptome in Form von Rhinorrhoe und Niesen waren bei der Verarbeitung von Sipo-Mahagonihölzern aufgetreten.

Tab. 38) Adenokarzinom der Nasennebenhöhle

Alter bei Erkrankung	Tätigkeitsbereich	Zigarettenkonsum	Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte
67 Jahre	Schreiner	15-20 py	Holzstaub (40% Harthölzer, 60% Weichhölzer)

#### IV.I.3.4) Sonstige Tumoren im Kopf-Hals-Bereich

Ein 71-jähriger Patient stellte sich aufgrund eines inoperablen Plattenepithelkarzinoms der Glandula parotis vor. Ein berufstoxikologischer Zusammenhang zwischen dieser Erkrankung und seinen Tätigkeiten als Schreiner und LKW- Fahrer konnte aufgrund der Anamnese nicht festgestellt werden.

Ein weiterer Patient wurde aufgrund eines nicht näher bezeichneten „Wangen-Karzinoms“ vorgestellt. Auch in diesem Fall ergab die arbeitsmedizinische Anamnese keinen Hinweis auf

einen Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition gegenüber Farben, Lösungsmitteln und Steinwolle und der Tumorerkrankung.

Ein 75-jähriger Patient, der aufgrund eines Zungengrundkarzinoms vorgestellt wurde, hatte zum Zeitpunkt des Konsils Sprechverbot, sodass eine umfassende Arbeitsanamnese nicht möglich war. Einem späteren Untersuchungstermin kam der Patient nicht nach.

Bei einem weiteren Patienten, der mit einem rezidivierenden Plattenepithelkarzinom der Uvula überwiesen wurde, konnte im Rahmen der Anamnese keine relevante berufliche Exposition gegenüber einer kanzerogenen Substanz festgestellt werden. Der zum Zeitpunkt der Ersterkrankung 47-jährige Patient gab, neben einem bisherigen Zigarettenkonsum von 30 py, einen täglichen Alkoholkonsum von 3-4 Flaschen Bier an.

Ein 33-jähriger Patient wurde aufgrund einer Leukoplakie der Stimmlippe im Sinne einer Präkanzerose vorgestellt. Der in der Herstellung von Rammschutzleisten tätige Patient war gegenüber hierbei entstehenden Kunststoffstäuben, sowie gegenüber Phosphorsäure enthaltenden Dämpfen exponiert. Ein arbeitstoxikologischer Zusammenhang mit seiner Erkrankung wurde nicht festgestellt.

Tab. 39) Sonstige Erkrankungen im Kopf-Hals Bereich

<b>Art der Erkrankung</b>	<b>n</b>	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Außerberufliche Risiken</b>	<b>Tätigkeitsbereich</b>	<b>Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte</b>
Parotiskarzinom	1	71 Jahre	keine wesentlichen	Schreiner/ Transport	Buchenholzstaub, Thomasmehl
„Wangenkarzinom“	1	k.A.*	15 py	Wartung und Montage	Farben, Lösungsmittel, Steinwolle
Zungengrundkarzinom	1	75 Jahre	Nieraucher	Drucker	Anamnese nicht möglich (Sprech- verbot)
Plattenepithel- karzinom der Uvula	1	47 Jahre	30 py, 3-4 Flaschen Bier/ Tag	Montage	Öle
Leukoplakie der Stimmlippe	1	33 Jahre	12 py	Kunststoff- verarbeitung	Phosphorsäure, Kunststoffstäube

\* keine Angaben

#### IV.I.4) Tumoren des Gastrointestinaltraktes

Bei 14 Patienten bestand eine maligne Erkrankung im Bereich des gastroenteralen Systems. In 6 Fällen handelte es sich hierbei um kolorektale Karzinome. Je drei Patienten waren an einem Hepatozellulären Karzinom oder an einem Magenkarzinom erkrankt. Bei je einem Patienten lag ein Karzinom des Ösophagus oder des Pankreas vor.

Tab. 40) Tumoren des Gastrointestinaltraktes

Art der Erkrankung	n	Frauen	Männer
Kolon-/ Rektumkarzinom	6	2	4
Hepatozelluläres Karzinom	3	0	3
Magenkarzinom	3	0	3
Ösophaguskarzinom	1	0	1
Pankreaskarzinom	1	0	1

##### IV.I.4.1) Kolorektale Karzinome

Insgesamt wurden 6 Patienten, 2 Frauen und 4 Männer, aufgrund eines Karzinoms des Kolons oder des Rektums vorgestellt. Von diesen waren 4 Betroffene an einem Rektumkarzinom und 2 an einem Kolonkarzinom erkrankt.

Tab 41) Kolorektale Karzinome

n ges.	Alter bei Diagnose	Raucherstatus	Tätigkeitsbereich		Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte **		
			Bereich	n	Exposition	n	%
6	Median: 58 (74-54 Jahre)	Raucher: 1 (18 py) 1 Nieraucher 4x kA*	Gesundheitsdienst	1	Nitrosamine	2	33%
			Kokereiarbeiter	1	Pyrolyseprodukte	2	33%
			Gießereiarbeiter	1	Zytostatika	1	17%
			Weber	1	Benzol	1	17%
			kA	2	keine	2	33%

\* keine Angaben

\*\* Mehrfachnennungen möglich

##### IV.I.4.2) Primäre Malignome der Leber

Bei allen 3 Patienten, die sich aufgrund eines Lebertumors vorstellten, handelte es sich histologisch um hepatozelluläre Karzinome. Bei einem Winzer, der an einem solchen Tumor erkrankt war, wurden zusätzlich auch ein Urothelkarzinom der Blase und ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Aufgrund der anamnestischen Angaben konnten Expositionen mit arsenhaltigen Spritzmitteln weitgehend ausgeschlossen werden.

Tab. 42) Lebertumore

n ges.	Alter bei Diagnose	Raucherstatus	Tätigkeitsbereich		Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte *		
			Bereich	n	Exposition	n	%
3	Median: 64 J. (70-51 Jahre)	Raucher: 1 (51 py) 2 Nieraucher	Teerdestillation	1	Pyrolyseprodukte	2	67%
			Bergmann	1	Benzol	2	67%
			Winzer	1	Pestizide	1	33%

\* Mehrfachnennungen möglich

#### IV.I.4.3) Magenkarzinom

2 von 3 an Magenkarzinomen erkrankten Patienten waren in der metallverarbeitenden Industrie beschäftigt. Im Rahmen ihrer Tätigkeit waren beide präsumtiv gegenüber Pyrolyseprodukten und Nitrosaminen exponiert. In beiden Fällen betrug die Zeit zwischen erstmaliger beruflicher Exposition und Auftreten des Tumors 27 Jahre.

Tab. 43) Patienten mit Magenkarzinomen

n ges.	Alter bei Diagnose	Raucherstatus	Tätigkeitsbereich		Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte **		
			Bereich	n	Exposition	n	%
3	Median: 54 (50-69 Jahre)	Raucher: 1 (40 py) 2x kA	Metallverarbeitung	2	Pyrolyseprodukte	2	67%
			kA*	1	Nitrosamine	2	67%
					kA*	1	33%

\* keine Angaben

\*\* Mehrfachnennungen möglich

#### IV.I.4.4) Sonstige maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Weitere 2 Patienten wurden mit je einem Malignom des Pankreas und des Ösophagus vorgestellt. In beiden Fällen waren hämatogene Fernmetastasen vorhanden.

Tab. 44) sonstige gastrointestinale Malignome

Art der Erkrankung	n	Alter bei Diagnose	Außerberufliche Risiken	Tätigkeitsbereich	Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte
Ösophaguskarzinom	1	67	keine Angaben	Gießereiarbeiter	Pyrolyseprodukte Asbest
Pankreaskarzinom	1	57	Raucher (5 py)	Einzelhandel	Asbest

#### IV.1.5) Sonstige maligne Erkrankungen

In 7 Fällen ließ sich die Erkrankung keinem der 4 Hauptbereiche zuordnen. Hierunter befindet sich unter anderem ein gegenüber Arsen exponierter Winzer mit multiplen Basaliomen, Hyperkeratosen und einem Plattenepithelkarzinom in situ der Haut. Weitere 3 Patientinnen stellten sich aufgrund einer gynäkologischen Tumorerkrankung vor, darunter 2 Mammakarzinome und ein Zervixkarzinom. Ein Patient wurde aufgrund eines „kleinzelligen retroperitonealen Karzinoms“ zur konsiliarischen arbeitsmedizinischen Stellungnahme überwiesen, wobei zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht geklärt war, ob es sich hierbei um einen Primärtumor oder um Metastasen eines anderen Tumors handelte. Bei weiteren zwei Patienten bestand der Verdacht auf eine maligne Erkrankung des Thymus, wobei eine genaue diagnostische Zuordnung zum Zeitpunkt der Untersuchung noch ausstand.

Tab. 45) sonstige extrapulmonale Malignome

Art der Erkrankung	n	Alter bei Diagnose	Raucherstatus	Haupttätigkeitsbereich	Präsumtive berufliche Expositionen nach Akte
Plattenepithelkarzinom in situ der Haut, mult. Basaliome	1	65 Jahre	Nieraucher	Winzer	Arsen
Mammakarzinom	2	49 Jahre 56 Jahre	Nieraucher k.A.	Chemikerin k.A.	Pestizide, Lösungsmittel; keine (1x)
Zervixkarzinom	1	37 Jahre	25 py	Stepperin	keine
Kleinzelliges retroperitoneales Karzinom	1	k.A.	k.A.	landwirtschaftlicher Arbeiter	Pestizide Halogenkohlenwasserstoffe
maligne Thymuserkrankung	2	58 Jahre 62 Jahre	27 py 50 py	Abwasseraufbereitung Baugewerbe (Maurer)	Kalkhydrat, H <sub>2</sub> S, HCl Natronlauge, Asbest (je 1x)

## **IV.II) Von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft K1 oder K2 gelistete Stoffe mit nachgewiesener oder möglicher kanzerogener Wirkung auf die Harnwege**

### **IV.II.1) Aromatische Amine (Arylamine)**

Als aromatische Amine werden Stickstoffverbindungen bezeichnet, bei denen mindestens ein Wasserstoffatom am aromatischen Kern durch Stickstoff ersetzt ist, wobei bei ein- und mehrkernigen aromatischen Aminen die Aminogruppe und ihr Kern auch Substituenten tragen können, was z.B. die Wasserlöslichkeit verbessern kann. Von arbeitstoxikologischer Bedeutung ist das Vorkommen solcher Verbindungen vor allem in der organischen Chemie als Ausgangs- oder Zwischenprodukt für die Produktion von Farbstoffen, Pharmazeutika (z.B. Analgetika und Sulfonamide), Kunststoffen (v.a. Polyurethane), optischen Aufhellern, photographischen Pigmenten, Aromastoffen, Antioxidantien, Fungiziden, Insektiziden, Herbiziden sowie in der Kautschukindustrie<sup>208</sup>.

#### **IV.II.1.1) Aromatische Amine der Kategorie 1 mit möglicher oder nachgewiesener kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege:**

In den toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen von MAK-Werten der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft ist in der aktuellen Fassung keine toxikologische Bewertung zu den K1 eingestuften aromatischen Aminen Benzidin und 2-Naphthylamin enthalten.

In der Begründung der Einstufung von 4-Aminobiphenyl als hautgängige Substanz, findet sich der Hinweis, dass „die kanzerogene Wirkung von 4-Aminobiphenyl auf die Harnblase seit langem bekannt“ sei<sup>362</sup>.

#### **IV.II.1.1.1) In den toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen von MAK-Werten der DFG nicht aufgeführte, aber K1 gelistete aromatische Amine mit anerkannter kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege**

##### **4-Aminobiphenyl:**

(Synonyma: p-Aminodiphenyl, p-Phenylanilin)

4-Aminobiphenyl ist ein Biphenylderivat, das unter anderem zur Herstellung von Azofarbstoffen verwendet wurde. In der amerikanischen Kautschukindustrie wurde 4-Aminodiphenyl bis 1954 zudem als Alterungsschutz eingesetzt. Heute können Expositionen gegenüber 4-Aminobiphenyl durch die Inhalation von Tabakrauch, sowie in geringerem Umfang bei der Herstellung und Verarbeitung von aromatischen Amino- und Nitroverbindungen entstehen<sup>221</sup>. Aufgrund arbeitstoxikologischer Untersuchungen wurde in der Mitte des 20. Jahrhunderts das gehäufte Auftreten von Tumoren der ableitenden Harnwege bei gegenüber 4-Aminobiphenyl exponierten Personen festgestellt<sup>221</sup>. Von 24 Hunden, die über 3 Jahre 5-mal pro Woche oral gegenüber 4-Aminobiphenyl exponiert wurden, entwickelten 11 einen Blasen tumor. Histologisch sowie hinsichtlich des Metastasieverhaltens wurden Parallelen zum menschlichen Blasenkarzinom beschrieben<sup>42</sup>.

##### **Benzidin und seine Salze:**

(Synonyma: 4,4'-Diaminobiphenyl, 1-Amino-4-(4-Aminophenyl)benzol, 4,4'-Bisanilin, Paradiaminobiphenyl)

Benzidin kam vor allem als Zwischenprodukt in der chemischen Industrie, insbesondere bei der Synthese von Azofarbstoffen vor. Zudem wurde es als Antioxidans in der Gummiindustrie verwendet<sup>223</sup>. In der Medizin konnte mittels der Benzidinprobe Blut in Liquor, Urin und Faeces nachgewiesen werden.

Bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts beschrieb REHN die kanzerogene Wirkung von Benzidin aufgrund vermehrter Harnblasenkarzinomfälle bei Anilinarbeitern. Allerdings wurden diese Erkrankungsfälle zunächst irrtümlich auf inhalative Expositionen gegenüber Anilin zurückgeführt. Erschwert wurde die Interpretation dieser Beobachtungen zudem durch den Umstand, dass eine tierexperimentelle Reproduktion an Mäusen und Ratten lange Zeit nicht möglich schien<sup>223, 290</sup>. Schließlich gelang SPITZ 1950 der Nachweis von Blasenkrebs bei gegenüber Benzidin exponierten Hunden<sup>389</sup>.

Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung auf die Harnblase ergaben sich zudem auch aus epidemiologischen Beobachtungen. So erkrankten von 538 Arbeitern einer Chemiefabrik, die zwischen 1960 und 1977 gegenüber Benzidin und Dichlorbenzidin exponiert waren, insgesamt 22 Personen an Blasenkrebs. Bei 3 Personen führte diese Erkrankung im Beobachtungszeitraum zum Tod. In der statistischen Auswertung konnte aufgrund dieser Beobachtungen sowohl hinsichtlich Mortalität als auch Inzidenz ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden<sup>299</sup>.

In einer chinesischen Studie von BI et al. wird für Benzidin-exponierte Arbeiter insgesamt eine 25-fach erhöhte Inzidenz von Blasenkrebs beschrieben, wobei ein deutlicher, dosisabhängiger Anstieg beobachtet wurde. Benzidin-exponierte Raucher hatten ein deutlich höheres Risiko, ein Blasenkarzinom zu entwickeln, sodass die Autoren die Möglichkeit einer multiplikativen Synkanzerogenese vorschlagen<sup>38</sup>.

### **2-Naphthylamin:**

2-Naphthylamin wurde insbesondere als Antioxidans in der Gummiindustrie eingesetzt<sup>143</sup>. Weitere Tätigkeitsfelder, in die berufliche Expositionen gegenüber 2-Naphthylamin bestanden, waren Arbeitsplätze in Gummi- und Kabelindustrie, in der chemischen Industrie sowie bei der Farbstoffsynthese und -anwendung<sup>269</sup>.

2-Naphthylamin ist, wie auch andere aromatische Amine, im Tabakrauch enthalten und wurde zudem in Steinkohlenteerprodukten identifiziert. In früheren Zeiten waren zudem auch andere Substanzen wie 1-Naphthylamin, Tobiassäure und Anilin mit 2-Naphthylamin verunreinigt<sup>208</sup>. HUEBER gelang erstmals 1938 die Induktion von Harnblasentumoren am Tiermodell. Nach der Applikation hoher Dosen von 2-Naphthylamin entwickelten 13 von 16 Hunden einen solchen Tumor<sup>208</sup>.

Die humankanzerogene Wirkung von 2-Naphthylamin gilt mittlerweile als erwiesen, wobei die Disposition zur Entwicklung von Harnblasentumoren nach Exposition stark von individuellen Faktoren, wie dem NAT2-Acetyliererstatus beeinflusst wird<sup>222</sup> (s.u.).

Eine 11633 männliche Arbeiter der deutschen Gummiindustrie umfassende Studie beschreibt ein erhöhtes Sterberisiko durch Blasenkarzinom bei Beschäftigten in den Bereichen „Lagerung und Abfertigung“ (storage and dispatch) (SMR 253, 95%-KI=93-551) und „Allgemeine Tätigkeiten“ (general service) (SMR 159, 95%-KI= 82-279)<sup>396</sup>. Dieser Effekt wird von den Autoren zumindest teilweise auf bis in die 60er Jahre bestehende Verunreinigungen anderer aromatischer Amine zurückgeführt<sup>396</sup>.

#### **IV.II.1.1.2) In den toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen von MAK-Werten der DFG aufgeführte aromatische Amine der Kategorie 1 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die Harnblase**

Von den anderen durch die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in die Kategorie 1 eingestuften Substanzen ist in den Begründungen der MAK Werte insbesondere für die aromatischen Amine 4-Chlor-o-toluidin und o-Toluidin eine kanzerogene Wirkung auf die Blase beschrieben.

##### **4-Chlor-o-toluidin:**

(Synonyma: 2-Methyl-4-chloranilin; 5,2-Chlortoluidin; p-Chlor-o-toluidin; 2-Amino-5-chlortoluol; 4-Chlor-2-methylanilin)

Expositionen gegenüber 4-Chlor-o-toluidin bestanden teilweise in der chemischen Industrie, insbesondere bei der Herstellung des (in Deutschland nicht zugelassenen) Insektizids Clordimeform (Handelsnamen: Acaron®, Bermat®, Fundal®, Fundex®,...), sowie in der Farbstoffindustrie. Aufgrund der Häufung von Blasenkrebs bei mit der Herstellung von 4-Chlor-o-toluidin beschäftigten Personen wurde es 1987 als humankanzerogen eingestuft.

4-Chlor-o-toluidin reizt die Harnblase direkt, sodass es bei exponierten Personen schon nach kurzer Exposition, in einigen Fällen nur einer Stunde, zu Symptomen wie Hämaturie, Zystitis und Urethritis kommen kann.

Bei einer Nachuntersuchung bei 3 von 9 kurzzeitig exponierten Arbeitern, wurde in einem Fall bereits 3 Jahre nach Exposition ein Blasenkarzinom diagnostiziert<sup>90</sup>.

In einer Kohortenstudie wurde bei 8 von 116 Arbeitern, die neben 4-Chlor-o-toluidin auch gegenüber anderen monozyklischen Arylaminen exponiert waren, ein Harnblasenkarzinom beobachtet<sup>390</sup>. In einer anderen Untersuchung entwickelten 7 von 49 Arbeitern, die in der Herstellung von Chlordimeform tätig waren, ein Harnblasenkarzinom. Die Latenzzeit betrug hierbei zwischen 15 und 23 Jahre<sup>281</sup>.

Auch im Tierversuch hat sich 4-Chlor-o-toluidin als kanzerogen erwiesen, wobei meist Tumoren der Leber und der Gefäße im Vordergrund standen<sup>330, 339, 365, 369</sup>.

### **o-Toluidin:**

(Synonyma: 2-Aminotoluol; 2-Methylanilin; 2-Methylbenzolanilin; 1-Amino-2-methylbenzol)  
Neben der Verwendung als Antioxidans in der Gummiindustrie kam o-Toluidin als Zwischenprodukt in der Farbstoffsynthese vor. In der chemischen Industrie war o-Toluidin zudem Ausgangsprodukt bei der Synthese von 4-Chlor-o-toluidin.

Bereits im ausgehenden 19. Jahrhundert wurden bei akut exponierten Arbeitern zu urologischen Symptomen wie Hämaturie, Strangurie, Oligurie sowie degenerativen Veränderungen des Blasenepithels aufgrund einer direkt reizenden Wirkung dieses Stoffes auf die Harnblase beobachtet.

Mehrere Autoren berichteten seitdem von erhöhten Inzidenzen benigner und maligner Tumoren der Blase. So wurde beispielsweise bei 11 von 98 Fällen von Blasenkrebs, die in der deutschen Industrie zwischen 1903 und 1955 auftraten, „Toluidin + Anilin usw.“ als kausale Noxen angegeben <sup>336</sup>.

In einer anderen Untersuchung wurde bei 6 von 16 ehemaligen Mitarbeitern o- und p-Toluidin produzierender Betriebe ein Blasentumor gefunden, wobei es sich in 4 Fällen um ein malignes Geschehen handelte <sup>197</sup>.

Von 30 Harnblasenkarzinomen, die bei einer Untersuchung zur Mortalität und Tumorzinzidenz unter 2160 männlichen Chemikararbeitern registriert wurden, traten 3 in einer Gruppe von 53 Arbeitern auf, die gegenüber o-Toluidin exponiert waren <sup>388</sup>.

In zwei älteren, tierexperimentellen Studien gelang die Induktion von Blasenpapillomen nach subkutaner Injektion von o-Toluidin bei Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen, wobei Angaben zu Expositionsdauer und -dosis zum Teil fehlen <sup>336, 376</sup>. Nach oraler Applikation von o-Toluidin konnten zudem bei Hunden und Ratten (Charles River CD und bei Fisher-344) tumoröse Veränderungen der Harnblase nachgewiesen werden <sup>336, 376</sup>.

## **IV.II.1.2) Aromatische Amine der Kategorie 2 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege**

### **o-Aminoazotoluol**

(Synonyma: 4'-Amino-2,3'-azotoluol; 2-Amino-5-azotoluol; 2',3-Dimethyl-4-aminoazobenzol; Toluazotoluidin; 4-o-Tolylazo-o-toluidin)

o-Aminoazotoluol und einige seiner Derivate wurden als Textilfarbstoffe, als Farbstoffe für Öle, Fette, Lösungsmittel, Polituren und in Kugelschreiberminen verwendet. Bis in die 30er

Jahre wurde o-Aminoazotoluol zudem zur Anfärbung von Butter verwendet. In tierexperimentellen Studien wurde eine karzinogene Wirkung bei unterschiedlichen Spezies nachgewiesen. Unter anderem konnte eine Verursachung von Harnblasentumoren bei Mäusen, Hamstern, Hunden und Kaninchen aufgezeigt werden<sup>372</sup>.

### **6-Amino-2-ethoxynaphthalin**

(Synonym: 6-Aminonaphthoethyl-(2); 6-Aminonaphthylether; 2-Ethoxy-6-aminonaphthalin; 2-Amino-6-ethoxynaphthalin)

Bei 6-Amino-2-ethoxynaphthalin handelt es sich nicht um einen Arbeitsstoff im eigentlichen Sinne. Es entstand vielmehr bis in die 70er Jahre als unerwünschtes Nebenprodukt bei der Herstellung von 1-Amino-2-ethoxynaphthalin (Antholether).

Bis 1992 war bei 7 Versicherten eine Berufskrankheit Nr. 1301 nach Expositionen gegenüber 6-Amino-2-ethoxynaphthalin anerkannt worden. Hiervon hatten zwei Patienten mit Blasenpapillom ausschließlich Kontakt zu 6-Amino-2-ethoxynaphthalin. Fünf weitere Personen, die an Blasenkarzinomen erkrankt waren, hatten neben 6-Amino-2-ethoxynaphthalin auch Kontakt zu 2-Naphthylamin, 4-Aminodiphenyl oder Nitronaphthalin<sup>346</sup>.

### **Auramin/ Auraminbase**

Technisches Auramin ist ein zitronengelbes Pulver oder eine braunrote Lösung mit einem Farbstoffanteil zwischen 87% und 98%. Der restliche Anteil besteht aus anorganischen Salzen, Wasser und Michlers Keton, einem Hydrolyseprodukt von Auramin. Verwendung fand Auramin vorwiegend als Farbstoff. Im medizinischen Bereich können durch Auramin-Färbung Mykobakterien dargestellt werden.

Die Studienlage zur Assoziation zwischen einer Exposition gegenüber Auramin und dem Auftreten von Blasenkrebs ist insgesamt widersprüchlich:

In einer englischen Studie berichten CASE und PEARSON von Blasenkrebsfällen bei Chemikararbeitern, die zwischen 1910-1952 in der Auraminproduktion tätig waren. In dieser Population war zudem die Mortalität an Blasenkrebs signifikant erhöht (6 beobachtet, 0,13 erwartet;  $p < 0,005$ ). Mischexpositionen gegenüber 2-Naphthylamin oder Benzidin konnten ausgeschlossen werden<sup>76</sup>. In den anderen, von der MAK-Kommission bewerteten epidemiologischen Untersuchungen, ließ sich entweder keine Assoziation nachweisen, oder es bestanden Mischexpositionen mit anderen, kanzerogenen aromatischen Aminen. Aufgrund der Erkenntnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen wird Auramin als genotoxisch eingestuft. Bei Strukturähnlichkeit zu anderen dermal resorbierbaren aromatischen Aminen

muss zudem von einer Aufnahme dieses Stoffes durch die intakta Haut ausgegangen werden. Eine differenzierte Bewertung von reinem und technischem Auramin hinsichtlich ihrer Wirkung auf den menschlichen Organismus, wie sie in der Vergangenheit vorgenommen wurde, erscheint nach heutigem Kenntnisstand obsolet<sup>325, 338, 368</sup>.

### **2,4-Diaminoanisol:**

(Synonym: meta-Diaminoanisol; 4-Methoxy-m-phenyldiamin; 4-Methoxy-1,3-diaminobenzol; 2,4-Diamino-1-methoxybenzol; 4-Methoxy-meta-phenyldiamin)

Expositionen gegenüber 2,4-Diaminoanisol werden in einigen Fällen mit Blasentumoren bei Arbeitern mit Farbstoffumgang bzw. Färbern assoziiert. Zudem wird eine Mitverursachung von Tumorfällen bei Friseuren sowie bei persönlichem Gebrauch von Haarfärbemitteln diskutiert. In der Regel handelte es sich hierbei allerdings nicht um Monoexpositionen, sondern um Mischexpositionen mit anderen Aminen, sodass eine klare Wirkungsbeziehung bisher nicht nachgewiesen ist<sup>326</sup>.

### **4,4'-Diaminodiphenylmethan:**

(Synonyma: 4,4'-Methyldianilin; p,p'-Diaminodiphenylmethan; Dianilinmethan; Bis(4-Aminophenyl)methan)

4,4'-Diaminodiphenylmethan ist insbesondere ein Vorprodukt bei der industriellen Herstellung von Isocyanaten. Bei F344 Ratten, die über das Trinkwasser 0,03%iges bzw. 0,015%iges 4,4'-Diaminodiphenylmethan erhielten, traten bei 1 von 50 weiblichen Tieren (2%) in der 0,03% Gruppe bzw. bei 2 von 50 Tieren (4%) in der 0,015% Gruppe Blasenpapillome auf. In der Kontrollgruppe wurden solche Veränderungen nicht beobachtet. Auch in historischen Kontrollen erwiesen sie sich als sehr selten (3 in 3644 = 0,08%)<sup>331</sup>.

### **3,3'-Dichlorbenzidin**

(Synonyma: 4,4'-Diamino-3,3'-dichlorbiphenyl; 3,3'-Dichlor-4,4'biphenyldiamin)

3,3'-Dichlorbenzidin wurde als Vorprodukt für Farbstoffe und als Zusatz für Kunststoffe industriell verwendet. Aus tierexperimentellen Beobachtungen gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber 3,3'-Dichlorbenzidin und der Entstehung von Blasenneoplasien. Nachdem Ratten über 4 Wochen 0,3%iges 3,3'-Dichlorbenzidin in der Konzentration von 0,3% verabreicht wurde, entwickelten 12 der 19 Tiere 24 Wochen nach Expositionsende ein „diffuses Zellwachstum in der Harnblase“<sup>406</sup>.

Bei 60 syrischen Goldhamstern, denen DCB in der Konzentration 0,3% mit dem Futter appliziert wurde, traten in 4 Fällen Urothelkarzinome der Harnblase auf <sup>318</sup>.

Von 6 Hunden (Beagles), die DCB in einer Gelatine kapsel zuerst 3x/ Woche über 6 Wochen, dann 5x/ Woche erhielten, entwickelten 4 nach 7 Jahren unter anderem ein Urothelkarzinom der Harnblase. Ein anderer Hund, der nach 6,6 Jahren aufgrund eines Leberkarzinoms getötet werden musste, hatte ebenfalls einen solchen Tumor entwickelt. In der aus ebenfalls 6 Tieren der gleichen Rasse bestehenden Kontrollgruppe traten nach 8-9 Jahren keine Blasen tumoren auf <sup>398, 349</sup>.

### **3,3'-Dimethoxybenzidin**

(Synonyma: o-Dianisidin; 3,3'-Dimethoxy-4,4'-diaminobiphenyl; 3,3'-Dimethoxybenzidin; 4,4'-Diamino-3,3'-dimethoxybiphenyl)

Auch 3,3'-Dimethoxybenzidin gehört zu den in der Farbstoffindustrie verwendeten aromatischen Aminen. Aus Japan wird von 23, gegenüber diesem Stoff exponierten Arbeitern berichtet, die daraufhin an einem Tumor der ableitenden Harnwege erkrankten. Neben 3,3'-Dimethoxybenzidin bestanden zudem auch Expositionen gegenüber 3,3'-Dimethylbenzidin und Benzidin, denen, wie beschrieben, ebenfalls eine kanzerogene Wirkung auf das Blasenepithel zugeschrieben wird.

Im Tierversuch wurden bei Mäusen nach Pelletimplantation gehäuft Blasenkarzinome beobachtet <sup>332</sup>. Bei Ratten, die unterschiedliche Dosen 3,3'-Dimethoxybenzidin erhielten (30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0 mg/Tier, 5x/Woche), entwickelte in der Gruppe mit 30mg bzw. 3mg je 1 von 3 weiblichen Tieren ein Blasenpapillom <sup>153, 332</sup>.

### **3,3'-Dimethylbenzidin**

(Synonyma: o-Tolidin; 4,4'-Diamino-3,3'-dimethylbiphenyl; 3,3'-Dimethyl-4,4'-biphenyldiamin; Diorthotoluidin)

3,3'-Dimethylbenzidin war ein Vorprodukt in der Synthese von Azofarbstoffen und kam zudem auch in medizinischen Laboratorien vor. Hinsichtlich einer möglichen Assoziation zwischen einer Exposition gegenüber diesem Stoff und dem Auftreten von Blasen tumoren gibt es in der Literatur widersprüchliche Angaben. In einer Untersuchung von RYE et al. wurden nach 20 jähriger Beobachtung bei exponierten Arbeitern keine vermehrten Blasenkrebsfälle beobachtet, obwohl Mischexpositionen mit Benzidin und anderen Aminoaromaten bestanden <sup>305</sup>. Hingegen werden in einem anderen Bericht 23 Tumorerkrankungen der ableitenden Harnwege bei gegenüber 3,3'-Dimethylbenzidin sowie anderen aromatischen Aminen exponierten Arbeitern aufgeführt <sup>333</sup>. In tierexperimentellen

Untersuchungen konnte bei 1 von 4 oral exponierten Hunden ein Blasenpapillom nachgewiesen werden <sup>323</sup>. Bei verschiedenen anderen Spezies fanden sich keine Veränderungen der Blase <sup>333</sup>.

### **3,3'-Dimethyl-4,4'-diaminodiphenylmethan:**

(Synonyma: 4,4'-Diamino-3,3'-dimethyldiphenyl-methan; 4,4'-Methylenbis(2-methylanilin); 4,4'-Methylenbis(o-toluidin); 4,4'-Methylenbis(2-methylbenzolamin)).

3,3'-Dimethyl-4,4'-diaminodiphenylmethan kam als Zwischenprodukt in der Farb- und Kunststoffherstellung vor. Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung dieses Stoffes auf die Harnblase ergeben sich in erster Linie aus der epidemiologischen Beobachtung von 868 Arbeitern einer italienischen Farbstofffabrik, die unter anderem auch gegenüber 3,3'-Dimethyl-4,4'-diaminodiphenyl-methan exponiert waren. Hiervon verstarben im Zeitraum von 1946 bis 1976 insgesamt 36 Personen an einem Karzinom der Harnblase (bei 1,2 erwarteten Fällen) <sup>303</sup>. Allerdings bestanden Mischexpositionen mit anderen aromatischen Aminen, wie beispielsweise dem K1 gelisteten o-Toluidin. In Untersuchungen am Tiermodell konnte bei unterschiedlichen Spezies kein vermehrtes Auftreten von Harnblasentumoren beobachtet werden <sup>370</sup>.

### **p-Kresidin**

(Synonyma: 5-Methyl-o-anisidin; m-Amino-p-cresolmethylether; 3-Amino-4-methoxytoluol; 2-Amino-4-methylanisol; 2-Methoxy-5-methylanilin; C.J. Red 83; 1-Amino-2-methoxy-5-methylbenzol)

Expositionen gegenüber p-Kresidin bestanden insbesondere in der chemischen Industrie, wo es als Zwischenprodukt in der Farbstoffsynthese vorkam. Aus epidemiologischen Studien ist kein erhöhtes Gesundheitsrisiko für Chemiarbeiter in der p-Kresidin produzierenden oder verarbeitenden Industrie ersichtlich. Hingegen gelang in tierexperimentellen Studien bei Mäusen und Ratten die Induktion von Harnblasenkarzinomen durch orale Applikation von p-Kresidin mit dem Futter <sup>347</sup>.

### **4-4'-Methylen-bis(2-chloranilin)**

(Synonyma: 4,4'-Diamino-3,3'-dichlordiphenylmethan; 3,3'-Dichlor-4,4'-diaminodiphenylmethan; Bis(4-amino-3-chlorphenyl)methan; Bis(3-chlor-4-aminophenyl)methan; Methylenbis(3-chlor-4-aminobenzol); 4,4'-Methylen-bis(ortho-chloranilin); MOCA®; MBOCA)

4-4'-Methylen-bis(2-chloranilin) ist ein Vernetzungsmittel für Isocyanate enthaltende Polymere und Epoxidharze. Von 5 weiblichen Hunden, die 100mg 4-4'-Methylen-bis(2-

chloranilin) in einer Gelatinekapsel mit dem Futter verabreicht bekamen, erkrankten 4 an einem Karzinom der Harnblase. Bei 1 von 5 Tieren wurde ein Urothelkarzinom, kombiniert mit metastasiertem Adenokarzinom der Harnröhre festgestellt. In der Kontrollgruppe wurden keine Tumoren der ableitenden Harnwege beobachtet<sup>397</sup>. In den von der MAK-Kommission bewerteten Untersuchungen an Nagern wurden Malignome unterschiedlicher Organe, nicht jedoch der Harnwege beobachtet.

Zu einer möglichen kanzerogenen Wirkung beim Menschen existieren einzelne Fallberichte von an Blasenkarzinomen erkrankten Chemikarbeitsern, die in der Produktion von 4-4'-Methylen-bis(2-chloranilin) tätig waren.

Ein 28-jähriger Nichtraucher erkrankte, nachdem er über 1 Jahr beruflich gegenüber 4-4'-Methylen-bis(2-chloranilin) exponiert war, mit einer Latenz von 8 Jahren an einem solchen Tumor. Ein weiterer, ebenfalls nicht rauchender, 29-jähriger Patient, erkrankte mit einer Latenz von 11 Jahren an einem Karzinom der ableitenden Harnwege. Die Expositionszeit betrug in diesem Fall 8 Monate. Ein dritter Betroffener erkrankte 44-jährig nach 1,5-monatiger Exposition, wobei bei diesem Patienten als zusätzliches Risiko ein ehemaliger Zigarettenabusus beschrieben wurde<sup>428</sup>.

Zudem berichtet CARTWRIGHT von einem Chemiewerk, in dem 4-4'-Methylen-bis(2-chloranilin) als Plastikhärtungsmittel hergestellt wurde. Hier erkrankten in wenigen Jahren 13 Arbeiter an Blasenkrebs<sup>74, 350</sup>.

#### **4,4'-Methylen-bis(N,N-dimethylanilin)**

(Synonyma: 4,4'-Methylen-bis(N,N-dimethyl)benzamin; Michlers Base; reduziertes Michlers Keton; 4,4'-Bis(dimethylamino)diphenylmethan; Tetramethyldiaminodiphenylmethan; N,N,N',N'-Tetramethyl-4,4'-diaminodiphenylmethan; Methanbase; Tetrabase)

4,4'-Methylen-bis(N,N-dimethylanilin) ist ein Ausgangsprodukt in der Synthese des ebenfalls K2-gelisteten Auramins. In Fallberichten wurde eine kanzerogene Wirkung dieses Stoffes auf die menschliche Harnblase aufgrund von entsprechenden Beobachtungen bei exponierten Chemikarbeitsern beschrieben. Diese waren allerdings auch gegenüber anderen chemischen Substanzen wie Auramin, Dimethyl- und Diethylanilin exponiert. In tierexperimentellen Untersuchungen konnten bei Nagern gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte Inzidenzen maligner Erkrankungen vor allem der Leber und der Schilddrüse, nicht jedoch der Harnwege, beobachtet werden. Allerdings bestehen Struktur analogien zu 4,4'-Diaminodiphenylmethan, (s.dort)<sup>344</sup>.

### **2,4-Toluylendiamin:**

(Synonyma: 2,4-Diaminotoluol; 1-Methyl-2,4-Diaminobenzol, 4-Methyl-m-phenylendiamin). 2,4-Toluylendiamin ist ein Zwischenprodukt in der Farbstoffsynthese und wird darüberhinaus bei der Isocyanatherstellung verwendet. Zudem ist es in verschiedenen Haarfärbemitteln enthalten. Die von der MAK-Kommission bewerteten Kurzzeittests belegen ein genotoxisches Potential von 2,4-Toluylendiamin. In mehreren tierexperimentellen Studien wirkte es bei Nagern kanzerogen. In einer Studie an Ratten traten bei 5 von 24 bzw. 4 von 19 oral exponierten Tieren „multiple Tumoren“ auf, darunter auch Urothelkarzinome der Blase. In der Kontrollgruppe wurden solche Tumoren nicht beobachtet<sup>356</sup>.

### **2,4,5-Trimethylanilin:**

(Synonyma: 1-Amino-2,4,5-trimethylbenzol; 1,2,4-Trimethyl-5-aminobenzol; 2,4,5-Trimethyl-5-amin). Das in manchen Farbstoffen vorkommende 2,4,5-Trimethylanilin ist im Tierversuch ein starker Methämoglobinbildner. Eine genotoxische Wirkung dieses Stoffes wurde aufgrund von in-vitro Untersuchungen nachgewiesen. In tierexperimentellen Studien wurde ein kanzerogenes Potenzial dieses Stoffes bei Nagern beschrieben, wobei in erster Linie maligne Tumoren der Leber und der Lunge auftraten. WEISBURGER et al. heben bei oral gegenüber 2,4,5-Trimethylanilin exponierten, männlichen Ratten insbesondere die erhöhte Rate kombinierter multipler Tumoren der Leber, der Brust, des Vormagens, der Hypophyse, aber auch der Blase hervor (5/25 Tieren bei 2000mg TMA/kg Futter, 6/17 Tieren bei 1000mg/ TMA/kg Futter, gegenüber 1/22 Tieren bei 0 mg TMA/kg Futter und der vereinigten Kontrollgruppe: 14/111 Tieren)<sup>342, 434</sup>.

## **IV.II.2) N-und S-Lost-Verbindungen der Kategorie 1 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege**

Eine kanzerogene Wirkung auf die Harnblase aufgrund der in den Begründungen der MAK-Werte analysierten Untersuchungen ist unter anderem auch für N-und S-Lost- Verbindungen anzunehmen. Beide Substanzen, sowohl 2,2'-Dichlordiethylsulfid als auch N-Methyl-bis(2-chlorethyl)amin, die sowohl als chemische Kampfstoffe, als auch als Chemotherapeutikum eingesetzt wurden, werden aufgrund ihrer nachgewiesenen Kanzerogenität von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in die Kategorie 1 eingestuft<sup>145</sup>.

### **2,2'-Dichlordiethylsulfid:**

(Synonyma: S-Lost; Senfgas; Schwefel-Lost; Gelbkreuzkampfstoff; Bis(2-chlorethyl)sulfid; Bis( $\beta$ -chlorethyl)sulfid;  $\beta,\beta'$ -Dichlorethylsulfid; 1-Chlor-2-( $\beta$ -Chlorethylthio)ethan; 1,1'-Thiobis(2-chlorethan) Von 245 ehemaligen Arbeitern eines Munitionslagers, die sowohl gegenüber S-, als auch N-Lost und Lostgemischen exponiert waren, verstarben im Zeitraum von 1951-1974 insgesamt 85 Personen. Bei 40 Betroffenen lag hierbei ein malignes Geschehen zugrunde. In 4 der 40 Fälle wurde bei der Autopsie ein Blasenkarzinom festgestellt. Als mittlere Latenz für alle Tumorarten wurden 21,9 Jahre errechnet. Insgesamt waren die an einem Tumor verstorbenen Personen durchschnittlich 18 Monate länger exponiert als die an anderen Ursachen Verstorbenen<sup>435</sup>. Andere von der MAK-Kommission analysierte Studien konnten hingegen weder in epidemiologischen, noch in tierexperimentellen Untersuchungen, vermehrte Blasenkrebsfälle beobachten<sup>340</sup>.

### **N-Methyl-bis(2-chlorethyl)amin:**

(Synonyma: N-Lost; Stickstoff-Lost; N,N'-Bis(chlorethyl)-N-methylamin;  $\beta,\beta'$ -Dichlordiethyl-N-methylamin; 2,2'-Dichlor-N-methyl-diethylamin; Mechlorethamin; Mustargen; Chlormethin; 2-Chlor-N-(2-chlorethyl)-N-methylethanamin)

Als alkylierendes Agens reagiert N-Lost mit Nukleinsäuren und Proteinen, wobei insbesondere schnell proliferierende Gewebe wie das lymphopoetische und das hämatopoetische System betroffen sind. Als therapeutische Anwendungsgebiete für das wasserlösliche N-Lost-hydrochlorid werden die systemische Chemotherapie bei M. Hodgkin, sowie die lokale Anwendung bei dermatologischen Erkrankungen beschrieben. In einer Studie, die 89 Sekundärtumoren nach N-Lost-HCl-Applikationen analysierte, fanden sich an zweiter Stelle nach den akuten Leukämien (60% der Patienten), bei 10% der Betroffenen Blasenkarzinome. Als mittlere karzinogene Dosis werden 42mg angegeben, die mittlere Latenz betrug 44 Monate<sup>313, 343</sup>.

### **IV.II.3) Nitrosamine der Kategorie 2 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege**

Von 12 in den Begründungen der MAK-Werte aufgeführten, an Arbeitsplätzen vorkommenden Nitrosaminen wurden in Tierversuchen bei **N-Nitrosodi-n-butylamin** und **N-**

**Nitrosomethylphenylamin** kanzerogene Wirkungen auf die Harnblase beobachtet<sup>341</sup>. Beide Verbindungen wurden von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in die Kategorie 2 eingestuft<sup>145</sup>.

### **N-Nitrosodi-n-butylamin**

Zu den Tätigkeiten, bei denen es zu einer deutlichen Exposition gegenüber N-Nitrosodi-n-butylamin kommen kann, gehören solche in der Gummi- und Reifenindustrie, sowie beim Umgang mit hydraulischen Flüssigkeiten, vor allem in Bergwerken. Im Tierversuch wurden erhöhte Inzidenzen von Blasen Tumoren bei exponierten Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Goldhamstern, sowie Europäischen und Chinesischen Hamstern beschrieben. Zusätzlich ergab sich bei Goldhamstern der Verdacht auf eine transplazentare Kanzerogenese<sup>323, 341</sup>.

### **N-Nitrosomethylphenylamin**

Eine berufliche Gefährdung durch N-Nitrosomethylphenylamin wird vor allem für Arbeitsplätze in der Gummi- und Reifenindustrie beschrieben. Die wesentlichen Zielorgane der kanzerogenen Wirkung dieses Stoffes sind die Speiseröhre, der obere Verdauungstrakt, die Lunge und die Harnblase.

In den in den Begründungen der MAK-Werte angeführten tierexperimentellen Untersuchungen wird in einem Versuch bei 1 von 20 exponierten Ratten ein Blasen tumor festgestellt, wobei allerdings nur solche Studien miterfasst wurden, bei denen die niedrigste wirksame Dosis appliziert wurde<sup>323, 341</sup>.

## **IV.II.4) Chlorierte Kohlenwasserstoffe der Kategorie 1 und 2 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege**

### **Trichlorethen (K1):**

(Synonyma: Trichloräthylen; Trichlorethylen; TRI; Äthylentrichlorid; Äthylenum trichloratum)

Trichlorethen war ein weit verbreitetes Reinigungs- und Entfettungsmittel, das beispielsweise in chemischen Reinigungen, in der Textilindustrie, aber auch in metallverarbeitenden Betrieben verwendet wurde. Als Lösungsmittel für Bitumen wird es noch heute verwendet. Trichlorethen ist aufgrund seiner kanzerogenen Wirkung auf das Nierenparenchym in der Kategorie 1 gelistet. Bei Ratten, die Trichlorethen in Konzentrationen von 500mg/kg KG

bzw. 1000mg/kg KG über eine Schlundsonde verabreicht bekamen, traten, neben den häufig auftretenden toxischen Nephropathien, in beiden Gruppen bei je 1 von 49 männlichen Tieren ein Karzinom des Nierenbeckens auf. Allerdings wurde auch in der Kontrollgruppe ein Nierenbeckenpapillom beobachtet<sup>267, 319, 320</sup>.

#### **1,4-Dichlorbenzol (K2):**

(Synonym: p-Dichlorbenzol)

Dichlorbenzole sind halogenierte Benzolverbindungen, die als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Farbstoffen und Pestiziden vorkommen. Zudem sind sie in Mottenbekämpfungsmitteln und Luftverbesserungsmitteln sowie teilweise in WC-Steinen enthalten. Hauptzielorgane der kanzerogenen Wirkung von 1,4-Dichlorbenzol im Tierversuch sind die Leber, die Niere, das lympho-hämatopoetische System sowie die Schilddrüse.

Sowohl nach inhalativer, als auch nach oraler Exposition entwickelten Ratten, neben den erwähnten anderen malignen Erkrankungen, signifikant vermehrt Hyperplasien im Nierenbeckensystem (jeweils  $p < 0,01$ )<sup>187, 266, 366</sup>. In einer japanischen Untersuchung wurde zudem ein dosisabhängiger Anstieg von Hyperplasien des Urothels im Nierenbecken beobachtet<sup>187</sup>.

#### **1,3-Dichlorpropen (K2):**

(Synonyma und Handelsprodukte:  $\gamma$ -Chlorallylchlorid; Telone II®; DD®; DD 95®; Vorlex®)

Dichlorpropen liegt meist als Gemisch der beiden Isomere cis- und trans- 1,3 Dichlorpropen mit einigen Verunreinigungen vor. Es handelt sich um eine klare, gelbliche, leichtflüchtige Flüssigkeit mit scharfem, reizendem Geruch<sup>327</sup>.

1,3-Dichlorpropen wurde als Pestizid gegen Pflanzennematoden eingesetzt. Es handelt sich um eine direkt alkylierende Substanz, deren Mutagenität in mehreren in-vitro Tests nachgewiesen wurde.

Je 50 männlichen und 50 weibliche B6 C3 F1-Mäusen wurde Teleone® II (enthält u.a. 1% Epichlorhydrin) 3x wöchentlich über 104 Wochen in Konzentrationen von 0, 50 und 100mg/kg über eine Sonde verabreicht.

In der Gruppe der gegenüber 50mg/kg exponierten Mäuse trat bei 9 von 50 männlichen Tieren (18%) und 15 von 50 weiblichen Tieren (30%) eine Hyperplasie des Blasenepithels auf. 8 weibliche Tiere (16%) erkrankten zudem an einem Karzinom der Blase.

Unter den höher exponierten Tieren trat bei 18 männlichen (36%) und 19 weiblichen (38%) Mäusen eine Hyperplasie und bei 2 männlichen (4%) und 21 weiblichen (42%) ein Karzinom

der Blase auf. In der Kontrollgruppe wurde lediglich bei 2 weiblichen Tieren eine Hyperplasie des Blasenepithels festgestellt. Weitere beobachtete Tumoren waren solche des Magens, des Vormagens und der Lunge<sup>264</sup>.

Bei Ratten, die 25 bzw. 50 mg/kg über eine Schlundsonde erhielten, wurden keine Erkrankungen der Blase festgestellt. Da es sich bei Teleone® II um ein Stoffgemisch handelt, konnte diese Studie allerdings nicht klären, ob der bei den Mäusen beobachtete Effekt eine Wirkung von 1,3-Dichlorpropan oder anderer Substanzen darstellt. Zudem verendeten in der NTP Studie 25 von 50 Mäusen der Kontrollgruppe an Myokarditiden, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert<sup>264, 327</sup>.

#### **IV.II.5) Aromatische Nitroverbindungen der Kategorie 2 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege**

Bei der Synthese monozyklischer aromatischer Nitroverbindungen werden Wasserstoffgruppen im Kern des Benzols durch eine Nitrogruppe ersetzt. Hingegen werden Dinitroaromate meist durch Nitrierung eines Mononitrats synthetisiert. Anwendungsgebiete für aromatische Nitroverbindungen sind unter anderem die Herstellung von Zwischenprodukten für Farbstoffe, Pflanzenschutzmittel und Pharmaka<sup>209</sup>.

##### **o-Nitroanisol (K2):**

(Synonyma: 2-Nitroanisol; 2-Methoxynitrobenzol; o-Nitrophenylmethylether; 1-Methoxy-2-nitrobenzol)

o-Nitroanisol kam als Zwischenprodukt in der Farbstoffsynthese, sowie in der pharmazeutischen Industrie vor. Hauptmetabolisierungsweg ist die oxidative O-Demethylierung zu o-Nitrophenol, über dessen Kanzerogenität keine Angaben vorliegen. Ein kleinerer Teil wird hingegen zu dem K2 gelisteten aromatischen Amin 2-Methoxyanilin reduziert. In tierexperimentellen Studien gibt es Anhaltspunkte für eine kanzerogene Wirkung bei Ratten und Mäusen. So wurde in einer Studie des NTP Ratten o-Nitroanisol in einer Reinheit von >99% in einer überhöhten Dosierung von 6000 ppm und 18000 ppm mit dem Futter verabreicht. Dabei konnten gegenüber der Kontrollgruppe deutlich erhöhte Inzidenzen maligner Tumoren der Harnblase, sowie bei hohen Konzentrationen (18000ppm) auch der übrigen ableitenden Harnwege beobachtet werden. In der 6000 ppm-Gruppe wurde bei 27 von 59 (46%) der männlichen und 28 von 59 (47%) der weiblichen Tiere Blasenkarzinome und

bei 9 von 59 männlichen (15%) und 2 von 59 weiblichen (3%) Tieren Blasenpapillome festgestellt. In der höher exponierten Gruppe wiesen 50 von 60 männlichen (83%) und 48 von 60 weiblichen Ratten (80%) ein Blasenkarzinom und jeweils 1 von 60 Tieren (je 2%) ein Blasenpapillom auf. Zudem wurde bei 4 von 60 männlichen (7%) und 1 von 60 weiblichen Tieren (2%) Papillome der übrigen ableitenden Harnwege, sowie bei 8 von 60 männlichen (13%) und 1 von 60 weiblichen Tieren (2%) ein Karzinom dieser Lokalisation festgestellt. In der Kontrollgruppe wurden weder Karzinome, noch Papillome des Urogenitaltraktes gefunden. Daneben traten insgesamt gehäuft Zellhyperplasien der Harnblase und der Harnwege auf. Diese Beobachtungen müssen jedoch vor dem Hintergrund der überhöhten Dosierung interpretiert werden<sup>268, 354</sup>.

#### **4-Nitrobiphenyl:**

(Synonyma: p-Nitrobiphenyl; p-Nitrodiphenyl; 4-Nitrodiphenyl; 4-Phenyl-nitrobenzol; 4-Phenyl-nitrobenzol; p-Phenyl-nitrobenzol)

4-Nitrobiphenyl wurde in der chemischen Industrie bei der Produktion von 4-Aminodiphenyl verwendet. Obwohl es weltweit wahrscheinlich nicht mehr hergestellt wird, kann es als Verunreinigung in Stoffen enthalten sein.

Bei exponierten Ratten konnte das humankanzerogene gelistete 4-Aminodiphenyl (K1) als ein Metabolit nachgewiesen werden. Bei Hunden und Affen wurden N-Hydroxy-4-Aminobiphenyl und 4-Nitrobiphenyl als Metabolite nachgewiesen.

In einer tierexperimentellen Studie wurde zudem eine kanzerogene Wirkung bei weiblichen Mischlingshunden beobachtet. Bei einer oralen Exposition mit 0,3g, 3x/Woche über 33 Monate entsprechend 7-10g/kg entwickelten 3 von 4 Tieren maligne Tumoren der Harnblase. Verglichen mit der kanzerogenen Wirkung von 4-Aminobiphenyl scheint die Wirkung von 4-Nitrobiphenyl insgesamt schwächer zu sein<sup>99, 329</sup>.

#### **2-Nitronaphthalin:**

(Synonym:  $\beta$ -Nitronaphthalin)

2-Nitronaphthalin ist eine farblose, kristalline Verbindung. Es entsteht als Nebenprodukt bei der Produktion von Rohnitronaphthalin (1-Nitronaphthalin), das beispielsweise bei der Herstellung von Farbstoffen und Pestiziden verwendet wird. So ist in 1-Nitronaphthalin neben 2,4-Dinitronaphthalin etwa 3% 2-Nitronaphthalin enthalten. Zudem kann 2-Nitronaphthalin in Dieselmotoremissionen nachgewiesen werden.

In tierexperimentellen Studien verursachte 2-Nitronaphthalin bei mehreren Spezies (Hunden, Rhesusaffen, Ratten) benigne und maligne Veränderungen der ableitenden Harnwege. In Metabolismusstudien konnte zudem bei Hunden und Ratten eine Reduktion von 2-Nitronaphthalin zum humankanzerogenen 2-Naphthylamin (K1) nachgewiesen werden. Auch bei Primaten führte die Applikation von 2-Nitronaphthalin und 2-Naphthylamin zu den gleichen Produkten, sodass ein gemeinsamer Metabolisierungsweg angenommen werden kann. Hierbei bildet sich in der Leber durch N-Oxidation des 2-Naphthylamins oder durch Nitroreduktion des 2-Nitronaphthalins ein N-Hydroxylamino-Derivat. Durch hepatische Glukuronidierung entsteht ein N-Glukuronid des Hydroxylamins, das über die Niere ausgeschieden und im sauren Harn hydrolysiert wird. Das dabei entstehende Hydroxylamin spaltet nach Protonierung Wasser ab. Hierdurch entsteht ein elektrophiles Arylnitreniumion, welches mit zellulären Makromolekülen reagiert und somit mutagen wirken kann

322

### **2-Methoxyanilin**

(Synonyma: o-Anisidin, o-Aminoanisol; 1-Amino-2-methoxybenzol; 2-Anisidin; o-Anisylamin; 2-Methoxy-1-aminobenzol; o-Methoxyanilin; 2-Methoxybenzolamin; o-Methoxyphenylamin; 2-Methoxyaminobenzol)

2-Methoxyanilin kam in erster Linie als Zwischenprodukt in der Farbstoffsynthese vor. Der Verdacht einer möglichen humankanzerogenen Wirkung von 2-Methoxyanilin stützt sich auf in Tierversuchen gewonnene Erkenntnisse. So konnte bei exponierten Ratten und Mäusen gegenüber den Kontrollgruppen ein dosisabhängiges, signifikant vermehrtes Auftreten von Blasenkarzinomen und –papillomen nachgewiesen werden <sup>355</sup>.

## **IV.II.6) Stoffgemische mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege**

### **Passivrauch (K1):**

Der Begriff „Passivrauchen“ bezeichnet allgemein die inhalative Aufnahme von Tabakrauch aus der Umgebungsluft. Prinzipiell lässt sich der Rauch einer Zigarette in Haupt- und Nebenstromrauch einteilen, die sich hinsichtlich ihrer stofflichen Zusammensetzung unterscheiden. Während Hauptstromrauch den Rauch bezeichnet, der durch „Ziehen“ an der

Zigarette entsteht, ist Nebenstromrauch der Rauch, der durch „Glimmen“ der Zigarette emittiert wird.

Sowohl Haupt- als auch Nebenstromrauch enthalten multiple kanzerogene Noxen, von denen einige, wie 2-Naphthylamin, als blasenkanzerogen gelten. Dennoch kann eine kanzerogene Mitverursachung von Blasenkrebs durch Passivrauch zur Zeit noch nicht ausreichend belegt werden. Einige Studien, wie beispielsweise die von BRUCH oder KABAT weisen zwar in diese Richtung, allerdings ist ihre Aussagekraft begrenzt da entweder die Studienumfänge zu klein sind, oder sich die Effekte nur auf einzelne Untergruppen beziehen<sup>62, 190, 358</sup>.

### **Bitumen (K2):**

Bitumen ist definiert als ein „bei der Aufarbeitung geeigneter Erdöle gewonnenes, schwerflüchtiges, dunkelfarbiges Gemisch verschiedener organischer Substanzen, deren elastovisköses Verhalten sich mit der Temperatur ändert“ (DIN 55946)<sup>102</sup>. Wie ersichtlich erfolgt die Definition sowohl im angloamerikanischen als auch im europäischen Raum nicht aufgrund der chemischen Zusammensetzung, sondern aufgrund physikalischer Eigenschaften wie z.B. dem Erweichungspunkt, der Viskosität, dem Fließverhalten oder dem Widerstand, der einer Penetration entgegengesetzt wird. Hierzu zählen neben Destillations-, Oxidations- bzw. Fällungsbitumen auch die durch geologische Prozesse gebildeten Naturasphalte. Ein Gemisch aus Bitumen oder bitumenartigen Stoffen mit Bindemitteln, Mineralstoffen und gegebenenfalls anderen Zusätzen wird als Asphalt bezeichnet. Die in den Bitumina enthaltenen Stoffe variieren sowohl in Abhängigkeit vom Herkunftsort des Erdöls, als auch aufgrund der Herstellungsverfahren. Somit können 2 Bitumina des gleichen Herstellers und mit der gleichen Herstellungsgeschichte unterschiedliche kanzerogene Eigenschaften haben, wenn das ihnen zu Grunde liegende Öl aus unterschiedlichen Erdölfeldern stammt. Auch Bitumina, bei denen das Erdölfeld und die physikalischen Eigenschaften identisch sind, können verschiedene Wirkungen auf den Organismus haben, wenn bei der Verarbeitung unterschiedliche Verfahren angewendet wurden. Da die chemische Zusammensetzung nicht einheitlich ist, variieren Bitumina auch hinsichtlich ihrer kanzerogenen Wirkung.

In einer Metaanalyse von 1994, die insgesamt 20 Studien einbezog, wurden Dachdecker, Straßenbauarbeiter und sonstige Arbeiter unterschieden. Insgesamt wurde lediglich in der Gruppe der Straßenbauarbeiter ein leicht erhöhtes relatives Risiko für Karzinome der Blase beobachtet<sup>272</sup>. In dieser Metaanalyse war unter anderem eine Studie von HAMMOND et al. eingeschlossen, die bei Dachdeckern eine erhöhte Sterblichkeit an Blasentumoren feststellte, wobei allerdings die Rauchgewohnheiten unberücksichtigt blieben und zudem Co-

Expositionen gegenüber PAHs bestanden<sup>155</sup>. BENDER untersuchte die Krebsmortalität von 4849 Arbeitern, die zwischen 1945 und 1984 im Straßenbau beschäftigt waren. Hierbei wurde bei den Betroffenen nach einer Latenz von 40-49 Jahren eine erhöhte Sterblichkeit an Karzinomen der Harnwege und der Niere beobachtet (SMR=2,92; 95%-KI=1,17-6,02)<sup>34, 364</sup>.

### **Pyrolyseprodukte organischer Materialien (K1 bzw. K2)**

„Pyrolyseprodukte organischer Materialien“ ist ein Oberbegriff für Stoffgemische, die bei der unvollständigen Verbrennung eben solcher Materialien unter Sauerstoffmangel (Pyrolyse) entstehen. Die Zusammensetzung dieser Stoffgemische ist abhängig von den Ausgangsmaterialien und den Reaktionsbedingungen<sup>146</sup>. Expositionen gegenüber Pyrolyseprodukten können bei Kontakt mit Teer, Teerdämpfen, Kokereirohgasen, Räucherrauch, Abgasen, Ruß, Öl, aber auch Dieselmotoremissionen entstehen<sup>263, 324</sup>. In diesen Stoffgemischen stellen die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAH) eine große und aus arbeits-toxikologischer Sicht bedeutsame Gruppe dar. Auch ihr Anteil und ihre Zusammensetzung variiert je nach Ausgangsmaterialien und Ausgangsbedingungen bei der Pyrolyse<sup>324</sup>. Die Substanzgruppe der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe umfasst mehrere hundert Einzelverbindungen. Allen Verbindungen gemeinsam ist, dass sie mindestens 2 kondensierte aromatische Ringsysteme enthalten<sup>205</sup>. Sie entstehen, wenn organisches, kohlen- und wasserstoffhaltiges Material unvollständig verbrennt oder höheren Temperaturen ausgesetzt ist<sup>220</sup>. Somit ist eine Aufnahme dieser Stoffe nicht auf den beruflichen Umgang beschränkt. Unter anderem entstehen sie auch beim Grillen und Räuchern von Fleisch- und Wurstwaren und sind im Zigarettenrauch enthalten<sup>205, 220</sup>.

Berufliche Exposition ist gegenüber kanzerogenen Pyrolyseprodukten können in einer Vielzahl von Branchen gegeben sein (Tab. 43). Insbesondere Braunkohlenteer, Steinkohlenteer, Steinkohlenteerpech, Steinkohlenteeröl und Kokereirohgasen enthalten einen hohen Anteil kanzerogener Aromatengemische, deren krebserzeugende Wirkung inzwischen nachgewiesen wurde. Sie sind deshalb von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in die Kategorie 1 eingestuft (MAK). Hingegen sollen Gemische, die PAHs enthalten und sich im Tierversuch als kanzerogen erwiesen haben, wie z.B.: Anthanthren, Benz[a]anthrazen, Benzo[b]fluoranthan, Benzo[j]fluoranthan, Benzo[k]fluoranthan, Benzo[b]naphthol[2,1-d]thiopen, Benz[a]pyren, Chrysen, Cyclopenta[cd]pyren, Dibenz[a,h]anthrazen, Dibenzo[a,e]pyren, Dibenzo[a,h]pyren, Dibenzo[a,i]pyren, Dibenzo[a,l]pyren, Indeno[1,2,3-cd]pyren 1-Methylpyren und Naphthalin wie Stoffe der Kategorie 2 gehandhabt werden<sup>146</sup>.

Tab. 46) Exposition gegenüber PAHs in verschiedenen Branchen (modifiziert nach: <sup>50)</sup>)

<b>Branche</b>	<b>PAH- Exposition</b>
Abbruchbetriebe	Abbruch und Schneidbrennen von mit Steinkohlenteerprodukten beschichteten Materialien
Aluminiumindustrie	Verarbeitung von Steinkohlenteerprodukten zur Elektrographit-Herstellung und in der Söderbergelektrolyse
Bauindustrie	Abdichten von Fundamenten mit Steinkohlenteerprodukten
Bootsbauer	Abdichten mit Steinkohlenteerprodukten
Bötchereibetriebe	Abdichten mit Steinkohlenteerprodukten
Braunkohlenteerraffinerien	Herstellung von Braunkohlenschwelteer
Brikettherstellung	Steinkohlenteer als Binder
Chemieindustrie	Herstellung von PAH-haltigen Beschichtungsstoffen
Dachpappenherstellung	Verarbeitung von Steinkohlenteerprodukten
Dachdeckerbetriebe	Verarbeitung und Abriss von Steinkohlenteerprodukte enthaltenden Dachbahnen
Druckindustrie	Verarbeitung von PAH-haltigen Druckfarben, u.a. in Industrieruß (Carbon Black) (K3B)
Elektrographitindustrie	Verarbeitung von Steinkohlenteerprodukten zur Elektrographitherstellung
Feuerfestindustrie	Herstellung von Steinkohlenteerprodukte enthaltenden Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen
Fischnetzherstellung	Herstellung von mit Steinkohlenteerprodukten imprägnierten Netzen
Fischer	Verwendung von mit Steinkohlenteerprodukten imprägnierten Netzen
Gaserzeugung	Steinkohlenteer- und Teeröle als Beiprodukt, Einwirkung von Kokereirohgasen
Gießereiindustrie	Verarbeitung von Steinkohlenteerprodukten enthaltenden Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen, Pyrolyse von kohlenstoffhaltigen Glanzbildnern
Gummiindustrie	Verarbeitung von Kokerölen; Reifenrecycling, Reifenindustrie
Hafenbetriebe	Umschlag von Steinkohlenteerprodukten
Holzimprägnierung	Imprägnierung mit Steinkohlenteerprodukten
Hüttenindustrie	Verarbeitung von Steinkohlenteerprodukte enthaltenden

<b>Branche</b>	<b>PAH- Exposition</b>
	Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen
Isolierindustrie	Verarbeitung von Steinkohlenteerprodukten
Kfz-Schlosserbetriebe	Umgang mit Altöl
Korksteinherstellung	Verarbeitung von Steinkohlenteerprodukten
Kokerei	Kokereirohgas
Lackierereien	Steinkohlenteerprodukte enthaltende Beschichtungen
Metallindustrie	Verarbeitung von Steinkohlenteerprodukte enthaltenden Kühlschmierstoffen
Mineralölraffinerien	Gewinnung von Kokerölen, Gewinnung von aromatischen Gemischen in Crackanlagen
Optische Industrie	Verarbeitung von Holzteer zum Einkitten
Parkett- und Holzplasterverlegung	Verarbeitung von Steinkohlenteerprodukte enthaltenden Klebern
Räuchereien	Einwirkung von PAH-haltigem Räucherrauch
Schornsteinfeger	Umgang mit Kaminruß
Schuhmacher	Verarbeitung von Schusterpech
Siliciumcarbidherstellung	Verarbeitung von Steinkohlenteerprodukten
Steinkohlenkokereien	Kokereirohgas, Steinkohlenteer und -teeröle
Steinkohlenteer- raffinerien	Umgang mit Steinkohlenteer und Steinkohleteerprodukten
Straßenbau	Verarbeitung von Steinkohlenteerprodukten als Bindemittel
Textilindustrie	Verwendung von PAH-haltigen Spindelölen
Trockenbatterieherstellung	Verwendung von Industrieruß (carbon black)

In der Gruppe der im Tierversuch kanzerogenen PAHs nimmt Benz[a]pyren eine Sonderstellung ein. Da es einfach nachweisbar, im Tierversuch stark kanzerogen, sowie im PAH-Anteil von Pyrolyseprodukten quantitativ bedeutend ist, wird ihm eine Indikatorfunktion für die Anwesenheit auch anderer krebserzeugender PAHs in Emissionen und Luftproben zugesprochen <sup>363</sup>. In-vitro Studien zu Benz[a]pyren zeigten eine zyto- und genotoxische Wirkung dieser Substanz an humanen Urothelzellen, wobei die genaue Art der Wirkung letztendlich noch nicht abschließend geklärt ist <sup>314</sup>.

Die ebenfalls zu den Pyrolyseprodukten zählenden Dieselmotoremissionen enthalten unter anderem krebserzeugende PAHs, allerdings ist der kanzerogene Effekt wahrscheinlich auf die Rußpartikel selbst zurückzuführen<sup>146</sup>. Bei der Verbrennung von Diesel in Kraftfahrzeugen entstehen im Straßenverkehr feinste Stäube<sup>46</sup>, die wiederum andere Stoffe, wie PAHs auf ihrer Oberfläche binden können<sup>118</sup>. Aufgrund der in Tierversuchen nachgewiesenen, kanzerogenen Wirkung, werden Dieselmotoremissionen von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in die Kategorie 2 eingestuft<sup>146</sup>. Mehrere Studien beschreiben einen, wenn auch nur mäßigen Einfluß von Dieselmotoremissionen auf das Blasenkrebsrisiko bei exponierten Berufsgruppen, wie Taxi-, Bus oder LKW-Fahrern<sup>27,386</sup>.

Eine Metaanalyse von BOFETTA und SILVERMAN, die 35 Einzelstudien einschloss, errechnete für Bus- und Taxifahrer ein Relatives Risiko für Blasenkrebs von 1,17 (95%-KI= 1,06-1,29) und 1,33 (95%-KI= 1,22-1,45). Bei Arbeitern mit einer hohen Exposition gegenüber Dieselaabgasen wird ein Relatives Risiko von 1,4 (95%-KI= 1,18-1,76) angegeben<sup>47</sup>. Eine weitere Studie von SILVERMAN beschreibt eine von der Beschäftigungsdauer abhängige Zunahme des Blasenkrebsrisikos für LKW-Fahrer. Für gegenüber Dieselmotoremissionen exponierte Fahrer wird sogar ein Relatives Risiko von 11,9 (95%-KI= 2,3-61,1) gegenüber Nicht-LKW-Fahrern angegeben. Ob dies jedoch kausal auf die Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen (DME) oder sonstige Faktoren zurückzuführen ist, lässt diese Studie offen<sup>380</sup>.

Andere Studien, beispielsweise von WYNDER, können hingegen keinen Zusammenhang zwischen Blasenkrebs und Dieselmotoremissionen feststellen<sup>440</sup>. IYER beschreibt zwar eine Assoziation zwischen Diesel-Exposition und Blasenkrebs (OR= 1,4), nach Berücksichtigung der Rauchgewohnheiten als wesentlichen Confounder erweisen sich diese Ergebnisse allerdings als statistisch nicht mehr signifikant (OR=1,2; 95%-KI=0,8-2,0)<sup>183</sup>.

Die meisten Studien zur Kanzerogenität von PAHs untersuchen die Wirkung auf Lunge und Haut. Hinsichtlich einer krebserzeugenden Wirkung auf die ableitenden Harnwege finden sich in den toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen von MAK-Werten der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft keine entsprechenden Studien vgl.<sup>324</sup>. BOFETTA beschrieb 1997 aufgrund der bis dato erschienenen Studien ein erhöhtes Risiko, nach beruflicher Exposition gegenüber PAH-Gemischen an Lungen-, Haut-, oder Blasenkrebs zu erkranken. Allerdings seien bezüglich der Blasenkrebskrankungen die Ergebnisse weniger konsistent als hinsichtlich der anderen beiden Lokalisationen. Erhöhte Inzidenzen solcher Erkrankungen waren in erster

Linie bei Beschäftigten zu beobachten, die beruflichen Umgang mit Steinkohlenteerprodukten hatten, beispielsweise in der Aluminiumproduktion, in der Kohlevergasung und in der Teerdestillation<sup>48</sup>. Auch hinsichtlich anderer, gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen exponierter Berufsgruppen, wie Schornsteinfeger, Straßenbauarbeiter oder Generatorgasarbeiter wurde in der Vergangenheit mehrfach über erhöhte Blasenkrebsrisiken berichtet<sup>50</sup>. Allerdings konnte in den epidemiologischen Untersuchungen nicht geklärt werden, ob diese Assoziation primär auf die Exposition gegenüber PAHs oder vielmehr auf die in Steinkohlenteerprodukten ebenfalls enthaltenen krebserzeugenden aromatischen Amine wie 2-Naphthylamin zurückzuführen ist<sup>50</sup>. Zudem gibt es Erklärungsansätze einer synkanzerogenen Wirkung von aromatischen Aminen und PAH, wobei Metabolite der aromatischen Amine, sogenannte Arylnitreniumionen, für die Tumorinitiation verantwortlich sind, während die Tumorpromotion von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen ausgeht<sup>136</sup>.

Die genauere Kenntnis der Zusammensetzung der verschiedenen Gemische unter Expositionsbedingungen könnte es erlauben, differenziertere Aussagen hinsichtlich konkreter Gesundheitsrisiken zu machen, sodass auf diesem Gebiet noch Forschungsbedarf besteht<sup>146</sup>.

#### **IV.II.7) Sonstige Stoffe der Kategorie 1 und 2 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege**

##### **Acrylnitril (K2)**

(Synonyma: Acrylsäurenitril; Vinylcyanid; Cyanäthylen; 2-Propennitril)

Acrylnitril wird in der Kunststoffindustrie für die Herstellung von Kunstfasern, Kunststoffgehäusen und Dichtungen verwendet und ist zudem in einigen Insektiziden enthalten.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 1998, die 25 epidemiologischen Studien integrierte, wird für gegenüber Acrylnitril exponierte Arbeiter, bei insgesamt nicht erhöhter Tumorzinzidenz und Mortalität, ein (nicht signifikant) erhöhtes Risiko hinsichtlich der Entwicklung von Blasen Tumoren beschrieben (RR= 1,4; KI=0,9-2,0)<sup>88</sup>. Da jedoch Mischexpositionen gegenüber aromatischen Aminen bestanden, ist die Aussagekraft dieser Untersuchung eingeschränkt. Tierexperimentelle Studien bei Ratten ergaben zudem Hinweise auf ein kanzerogenes Potential von Acrylnitril, wobei in erster Linie Tumoren des Gehirns, der Zymbaldrüse und des Vormagens beobachtet wurden<sup>321, 360</sup>.

## **Arsen und seine anorganischen Verbindungen (K1)**

Prinzipiell gibt es drei relevante Aufnahmemechanismen für Arsen und seine anorganischen Verbindungen. Es kann sowohl oral, inhalativ, sowie abhängig von der Verbindung auch dermal aufgenommen werden, wobei die Art der Aufnahme keine Auswirkung auf den Metabolisierungsweg hat<sup>367</sup>. Hinsichtlich der dermalen Aufnahme bestehen zwischen den einzelnen Arsenverbindungen deutliche Unterschiede. Während Arsensäure zu weniger als 10% durch die Haut penetriert, wird Natriumarsenat sowohl aus wässriger Lösung als auch als Feststoff zu 30%-60% resorbiert. Hinsichtlich der dermalen Resorption scheint die innere Arsenbelastung mit der äußeren zu korrelieren. Im Arbeitsprozess dürften vor allem die inhalative und die dermale Aufnahme eine Rolle spielen, während es vor allem bei Arsenbelastung der Nahrung oder des Trinkwassers zu einer oralen Aufnahme kommt. In Gebieten mit endemisch hoher oraler Arsenexposition zeigten sich unter anderem erhöhte Inzidenzen für Tumoren der Lunge, der Haut, der Nieren und auch der Blase<sup>25</sup>.

In tierexperimentellen Studien konnte insbesondere bei F344 Ratten bei oraler Aufnahme dosisabhängig vermehrt maligne Tumoren der Harnblase beobachtet werden<sup>367, 431</sup>.

## **Blei (K2):**

Zu den Arbeitsbereichen mit erhöhter Bleiexpositionen gehören unter anderem Druckereien, Bleiminen, Schmelzereien, Schweißertätigkeiten sowie in der Herstellung von Bleibatterien oder der Metallveredelung tätige Betriebe.

Hinsichtlich der karzinogenen Wirkung von Blei fassten FU und BOFFETTA alle bis 1994 erschienenen Studien in einer Metaanalyse zusammen. Für die Entstehung von Blasenkarzinomen ergab sich hierbei ein signifikant erhöhtes Risiko (RR=1,41; 95%-KI: 1,16-1,71)<sup>119</sup>. Auch andere, spätere Studien ergaben erhöhte Risiken für maligne Tumoren der Blase nach Bleiexposition. So hatten 20741 Arbeiter mit erhöhten Blutbleiwerten gegenüber der finnischen Bevölkerung ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko (RR für Blasenkrebs=1,86; 95%-KI:0,98-3,18)<sup>15</sup>.

GERHARDSSON et al. untersuchten die Morbidität von 664 Arbeitern einer Bleibatterie-fabrik. Das hierbei beobachtete, nach Alter, Geschlecht und Kalenderzeit standardisierte relative Risiko für Blasenkarzinome lag bei 1,11 (95%-KI=0,23-3,25)<sup>134</sup>. COCCO et al. stellten in einer Mortalitätsstudie bei 1388 Arbeitern einer italienischen Bleischmelze gegenüber Bevölkerung der Region eine 45% erhöhte Blasenkrebssterblichkeit fest (95%-KI: 0,74-2,53)<sup>83</sup>.

Eine ergänzende Analyse dieser Studien mit den von FU und BOFFETTA zusammengestellten Ergebnissen ergibt für Blasenkrebs ein relatives Risiko von 1,44 (95%-KI=1,21-1,72), das jedoch vor dem Hintergrund teilweise fehlender Informationen zu wesentlichen außerberuflichen Risiken, wie z.B. den Rauchgewohnheiten, schwierig zu interpretieren ist<sup>361</sup>. So kam die MAK-Kommission (2000) zu dem Ergebnis, dass unter Berücksichtigung den Rauchgewohnheiten und eventueller anderer Confounder die Verursachung von Blasentumoren durch Blei „eher unwahrscheinlich“ sei. Diese Einschätzung wurde auch durch eine neuere Metaanalyse, welche die meisten älteren Studien jedoch nicht mehr berücksichtigte, bestätigt<sup>375</sup>.

### **1,4-Dihydroxybenzol (K2):**

(Synonyma: Hydrochinon; 1,4-Benzoldiol; p-Dihydroxybenzol; Benzohydrochinon; p-Hydroxyphenol)

1,4 Dihydroxybenzol (Hydrochinon) ist ein Metabolit des Benzols, der als Entwickler in der Schwarz-Weiß Fotografie, als Antioxidans, Polymerisationsinhibitor, Zwischenprodukt in der Farbstoffsynthese, als Laborreagens sowie als Kupplersubstanz bei der oxidativen Haarfärbung eingesetzt wurde. Ferner ist es im Zigarettenrauch enthalten und entsteht bei der Produktion von Kohle und Teer.

Nach Implantation 1,4 Dihydroxybenzol-haltiger Pellets in die Harnblase entwickelten 6 von 19 Mäusen (32%) Blasenkarzinome, gegenüber 5 von 77 (6%) in der Kontrollgruppe. Allerdings konnte dies in Fütterungsstudien nicht nachvollzogen werden<sup>58, 352</sup>.

### **Hydrazobenzol (K2):**

(Synonyma: N,N'-Diphenylhydrazin; Hydrazodibenzol; 1,2-Diphenylhydrazin)

Hydrazobenzol kommt in erster Linie als Zwischenprodukt in der chemisch-pharmazeutischen Industrie vor. 1965 wurden 189 Personen nachuntersucht, die zwischen 1940 und 1965 in einer chemischen Fabrik arbeiteten, in der Hydrazobenzol bei der Synthese von Benzidin anfiel. Bei 20 dieser 189 Personen (11%), die im Durchschnitt 8 Jahre lang in dieser Fabrik gearbeitet hatten, wurde ein Harnblasenkarzinom gefunden<sup>213</sup>. Dieser Effekt wurde jedoch der Exposition gegenüber Benzidin zugeschrieben. Allerdings ergaben Beobachtungen aus in vivo und in vitro Studien, dass Hydrazobenzol in saurem Milieu, wie es im Körper beispielsweise im Magen vorliegt, in das kanzerogenere Benzidin umgewandelt werden kann<sup>213, 353</sup>.

#### **4-Vinylcyclohexen (K2):**

(Synonyma: Butadiendimer; 4-Ethenylcyclohexen; Vinylcyclohexen; 1-Vinylcyclohexen-3)

4-Vinylcyclohexen fällt als Nebenprodukt bei der Latexsynthese an. In einer Kanzerogenitätsstudie des NTP traten bei Ratten, die über 104 Wochen 200mg bzw. 400mg 4-Vinylcyclohexen pro kg Körpergewicht über eine Schlundsonde erhalten hatten, unter anderem bei 1 von 47 weiblichen Tieren (2,1%) der 400mg Gruppe ein Papillom des Blasenübergangsepithels, sowie bei 1 von 49 weiblichen Tieren (2,0%) der 200mg Gruppe ein Karzinom des Blasenübergangsepithels auf. Die Häufigkeit bei historischen Kontrollen betrug 0,3%. Allerdings wird diese Studie aufgrund der allgemein hohen Mortalitätsrate zur Beurteilung des kanzerogenen Potenzials von 4-Vinylcyclohexen als ungeeignet bewertet. Diverse Mutagenitäts- und Genotoxizitätstests erbrachten bisher keinen positiven Befund<sup>265, 357</sup>.

#### **Ochratoxin A**

(N-(((3R)-5-Chlor-8-hydroxy-3-methyl-1-oxo-7-isochromanyl)carbonyl)-3-Phenylalanin)

Ochratoxin A wurde erstmals aus einer Kultur von *Aspergillus ochraceus* isoliert. Allerdings kann es auch von anderen *Aspergillus* Arten, wie *Aspergillus carbonarius*, sowie von *Penicillium verrucosum* gebildet werden. Neben Getreide, Getreideprodukten, Erdnüssen, Hülsenfrüchten und Kaffeebohnen findet sich Ochratoxin A auch in Blut, Nieren und Lebern von Schweinen sowie in Hausstaub. Somit dürften Expositionen gegenüber Ochratoxin in erster Linie über die Nahrung erfolgen. Berufliche Gefährdungen bestehen jedoch für Landwirte, landwirtschaftliche Mitarbeiter z.B. in Kornspeichern sowie Mälzerei-Arbeitern. Ochratoxin A wird als Ursache der chronisch interstitiellen Nephropathie in Tunesien sowie der endemischen Balkannephropathie (BEN) vermutet und wird für die Entstehung von Tumoren der Niere, aber auch der abführenden Harnwege verantwortlich gemacht. In Studien zur Mutagenität und Genotoxizität wurden in vivo und in vitro DNA-Basenveränderungen und DNA-Strangbrüche, sowie in vitro unplanmäßige DNA-Synthesen, Schwesterchromatid-austausche und Mikronuclei beschrieben. Der Nachweis von Ochratoxin A oder seiner Metabolite im Hoden, sowie histologische Veränderungen der Keimzellosoziation legen zudem eine mutagene Wirkung auf die Keimzellen nahe. In einer tierexperimentellen Studie wurden bei 2 von 19 exponierten, männlichen Ratten bösartige Tumoren der Harnblase beschrieben (p=0,25). In Blutproben von 105 Patienten mit Nephropathie oder Tumoren des Harntraktes, die aus einem von endemischer Balkannephropathie betroffenen Gebiet stammten, wurden bei 26,7% der Betroffenen erhöhte Werte von Ochratoxin festgestellt.

Bei 116 gesunden Personen des betroffenen Gebietes wurde nur bei 12,1% ein erhöhter Wert gemessen. Bei 119 gesunden Personen aus nicht betroffenen Dörfern des Endemiegebietes wurde nur bei 10,9% ein erhöhter Wert gemessen, bei gesunden Personen aus nicht-Risikogebieten waren es lediglich 7,2% von 125 Probanden <sup>277</sup>.

Weiterhin war bei einem Vergleich der Inzidenzen von BEN-Gebieten mit Nicht-BEN-Gebieten in Serbien die Inzidenz von Tumoren des Harnleiters und des Nierenbeckens mit 39/100 000 in betroffenen Gebieten gegenüber 15/100 000 in nicht betroffenen Gebieten deutlich erhöht <sup>178</sup>. In Kroatien wurden Tumorerkrankungen des Urothels in Endemie- und Nicht-Endemiegebieten untersucht. In den Endemiegebieten betragen die Tumorzinzenzen für Nierenbeckentumoren 0,287%, für Harnleitertumoren 0,089% und für Tumoren der Harnblase 0,228. Deutlich niedriger waren die Tumorzinzenzen hingegen in den nicht betroffenen Gebieten. Hier lagen sie für Nierenbeckentumoren bei 0,021%, für Harnleitertumoren bei 0,013% und für Tumoren der Harnblase bei 0,089% <sup>178</sup>.

Obwohl Hinweise auf eine Assoziation von Expositionen gegenüber Ochratoxin und dem vermehrten Auftreten von Tumoren des Harntraktes beim Menschen vorliegen, reichen diese momentan noch nicht aus, um Ochratoxin A in die Kategorie 1 einzustufen <sup>371</sup>.

## **V) DISKUSSION**

### **V.I) Blasenkarzinome**

#### **V.I.1) Blasenkarzinom allgemein**

Tumoren der ableitenden Harnwege gehören, nach dem Prostatakarzinom des Mannes, zu den häufigsten urologischen Krebserkrankungen. In über 90% der Fälle ist die Harnblase das primär betroffene Organ. Hingegen sind Karzinome von Ureter und Nierenbecken sehr viel seltener. Bei den Harnblasenkarzinomen handelt es sich in Deutschland in ca. 95% der Fälle um Urothelkarzinome und nur zu einem geringen Anteil um Adeno- und Plattenepithelkarzinome. Tumoren der Harnblase sind die 8.-häufigste Krebserkrankung bei Frauen und die 4.-häufigste bei Männern. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes erkrankten beispielsweise im Jahr 2002 7100 Frauen und 18850 Männer an einem Harnblasenkrebs<sup>132</sup>. Mit 2,0% bei Frauen und 3,1% bei Männern liegen Blasenkarzinome an 11. bzw. 10. Stelle der zum Tode führenden Krebserkrankungen in Deutschland<sup>132</sup>. Zwischen den Geschlechtern existieren hinsichtlich der quantitativen Verteilung deutliche Unterschiede. So erkrankten Männer ca. 2,5- bis 3-mal häufiger an Blasentumoren als Frauen.

Erstsymptom eines Blasenkarzinoms ist häufig die schmerzlose Makrohämaturie. Weitere Beschwerden können allerdings auch Pollakisurie und Dysurie darstellen. Hingegen sind Schmerzen ein Spätsymptom der Erkrankung, das auf eine Infiltration anderer Organe, Ureterobstruktion, oder auf das Vorliegen von Metastasen hindeuten kann.

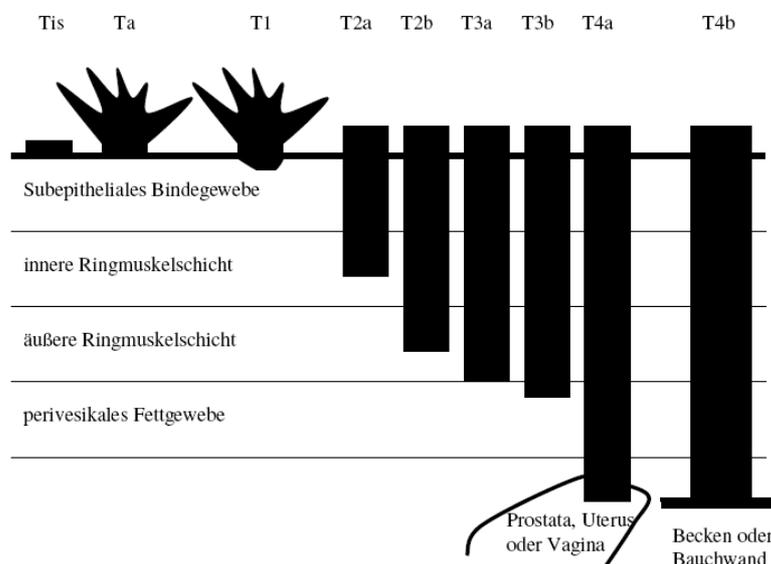
Die meisten Harnblasenkarzinome werden aufgrund der von ihnen verursachten Makrohämaturie in einem frühen Stadium diagnostiziert. In 75 und 80% der Fälle ist das Karzinom bei Diagnosestellung auf die Mukosa begrenzt. Bei den übrigen Patienten infiltriert der Tumor die Muskularis oder hat es kam bereits zur Bildung von Metastasen.

Neben der TNM-Klassifikation (vgl. Abb.), welche die Infiltrationstiefe, Metastasierung und den Lymphknotenstatus berücksichtigt, ist eine Unterscheidung hinsichtlich des Tumorgrades (grading) in „high grade“ und „low grade“ von praktischer und prognostischer Bedeutung, um zwischen genetisch stabilen und genetisch instabilen Tumoren zu differenzieren<sup>394</sup>. Eine solche Unterscheidung ist auch bei Ta- Tumoren, die automatisch eine gute Prognose haben, erforderlich, obwohl high grade Ta Karzinome insgesamt relativ selten sind<sup>400</sup>.

Zudem findet eine Unterscheidung in invasive und nicht invasive, urotheliale Läsionen statt. Zu den letzteren zählen Papillome, invertierte Papillome, papilläre urotheliale Neoplasien

niedrig malignen Potenzials (PUNLMP), low grade, nichtinvasive papilläre Urothelkarzinome, sowie high grade, nichtinvasive papilläre Urothelkarzinome<sup>395</sup>. Während letztere mit einer Mortalität von ca. 20% einhergehen, haben papilläre urotheliale Neoplasien niedrig malignen Potenzials (PUNLMP) eine gute Prognose. Diese genetisch stabile Läsion, die früher zu den hoch differenzierten Tumoren gezählt wurde, wird mittlerweile als Neoplasie, nicht aber als Karzinom angesehen. Dennoch besteht ein 35%-iges Rezidivrisiko. In 4%-der Fälle ist zudem mit einer Progression zu rechnen<sup>395</sup>. Hingegen handelt es sich bei dem urothelialen in-situ-Karzinom, das eine obligate Präkanzerose des invasiven Urothelkarzinoms darstellt, grundsätzlich um eine niedrig differenzierte high grade Neoplasie.

Abb. 3) TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms



Tab. 47) TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms 1

Tis	Carcinoma in situ	T3a	mikroskopische Infiltration des perivesikalen Fettgewebes
Ta	Nicht-invasiver, papillärer Tumor	T3b	makroskopische Infiltration des perivesikalen Fettgewebes
T1	Infiltration des subepithelialen Bindegewebes	T4a	Infiltration von Prostata, Uterus oder Becken
T2a	Infiltration der inneren Ringmuskelschicht	T4b	Infiltration von Bauch und/oder Beckenwand
T2b	Infiltration der äußeren Ringmuskelschicht		

Tab. 48) TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms 2

N0	Keine Lymphknotenmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
N1	solitäre Lymphknotenmetastasen ≤ 2cm	M1	Fernmetastasen
N2	solitäre oder multiple Lymphknotenmetastasen >2, aber ≤ 5 cm		
N3	Lymphknotenmetastasen >5 cm		

### V.I.2) Blasenkrebs in Deutschland und im Saarland

Im Saarland wurden 2005 insgesamt 232 Neuerkrankungen an bösartigen Neubildungen der Harnblase (ICD-9-Nr. 188) registriert. Betroffen waren hierbei insgesamt 65 Frauen (28% der Blasenkrebsfälle) und 167 Männer (72% der Blasenkrebsfälle). Männer erkrankten im Saarland also etwa 2,5mal häufiger an Blasenkrebs als Frauen. Dies entspricht in etwa den Schätzungen des Robert-Koch-Instituts für den gesamtdeutschen Raum. Nach diesen wird beispielsweise für das Jahr 2002 die Zahl der Neuerkrankungen an Blasenkrebs mit 7 100 Frauen und 18 850 Männern angegeben<sup>294</sup>. Die Entwicklung der gemeldeten Blasenkrebsfälle im Saarland sowie deren Inzidenz, bezogen auf 100 000 Einwohner, ist in den Abb.3 und Abb.4 dargestellt.

Abb. 3) Fallzahlen von Harnblasenkarzinomen (ICD-Nr. 188) im Saarland (SKR) Entwicklung 1970-2005<sup>247</sup>

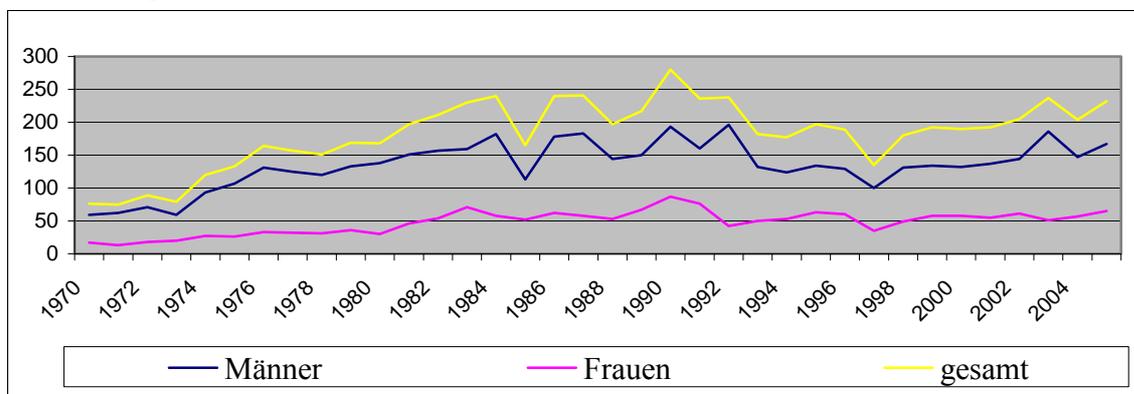
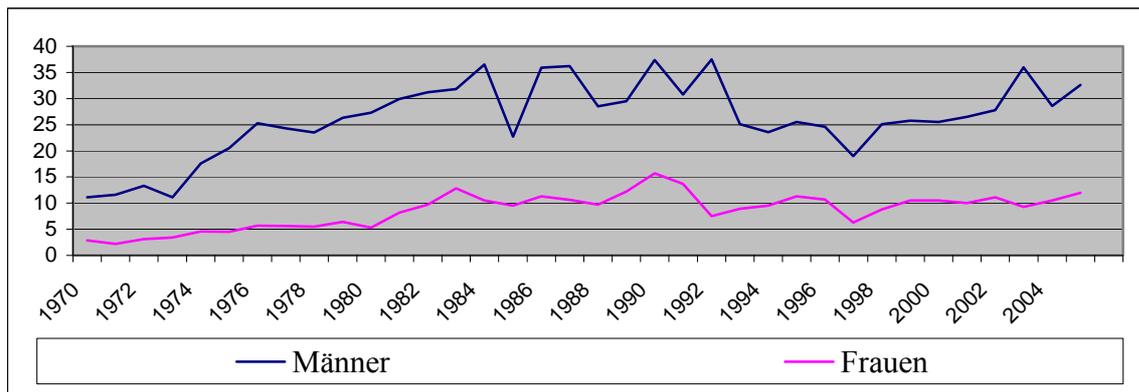


Abb.4) Inzidenz von Harnblasenkarzinomen (ICD-9-Nr. 188) im Saarland (Rohe Rate); Entwicklung 1970- 2005 <sup>247</sup>

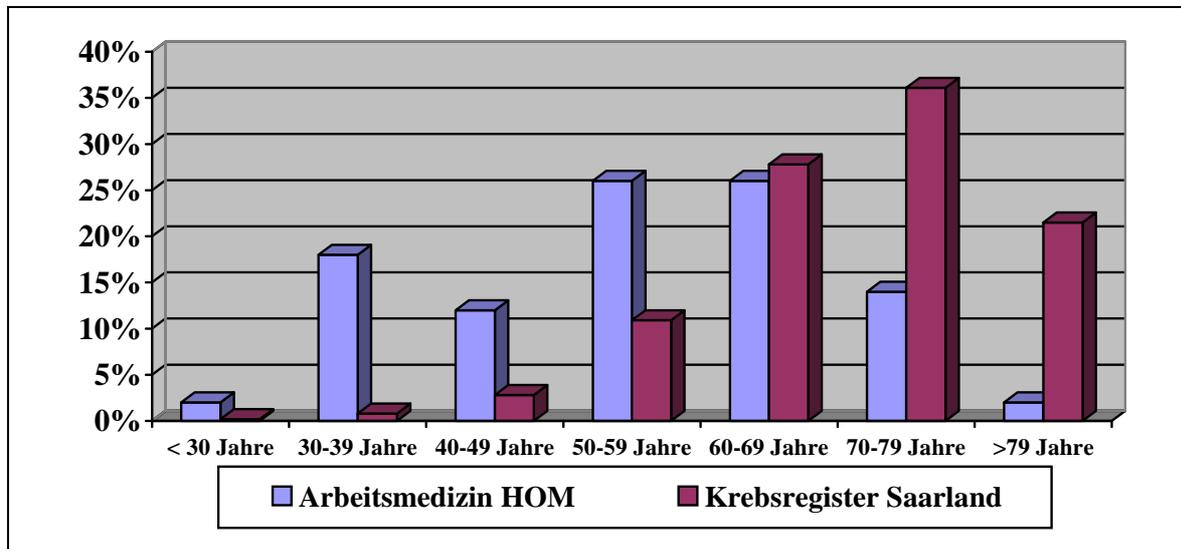


Die Zunahme der registrierten Fälle in den 70er und 80er Jahren, ebenso wie der Rückgang Anfang der 90er Jahre, stellt vermutlich ein Artefakt aufgrund von Änderungen der histopathologischen Malignitätskriterien, insbesondere der Papillome dar <sup>132</sup>. Diese wurden zunächst als benigner, dann als maligner Tumor gewertet wurden. Heute bezeichnet der Begriff Papillom ein „papilläres Wachstum des Urothels entlang eines fibrovaskulären Stiels mit normaler Urothelbreite und Zytologie“ <sup>395</sup>. Es handelt sich also hiernach um eine benigne Läsion ohne Progress und mit sehr seltenen Rezidiven.

Bösartige Neubildungen der Harnblase gehören zu den Erkrankungen des fortgeschrittenen Lebensalters. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt hierbei 73 Jahren bei Frauen und 70 Jahre bei Männern <sup>132</sup>. Ein höheres durchschnittliches Erkrankungsalter wird nur für Prostatakarzinome beim Mann beziehungsweise für Magen-, Darm- und Pankreaskarzinom bei Frauen beobachtet <sup>132</sup>.

Ein Vergleich der im saarländischen Krebsregister von 1989 bis heute erfassten Fälle von Harnblasentumoren aller Lokalisationen (ICD-9-Nr. 188) mit den in der arbeitsmedizinischen Poliklinik der Universität des Saarlandes vorstellig gewordenen Patienten erbrachte bezüglich der Altersverteilung deutliche Unterschiede. Während von den im Saarländischen Krebsregister erfassten Fällen etwa 58% der Patienten 70 Jahre und älter und 21,5% sogar 80 Jahre und älter waren, betrug der Anteil der über 69-jährigen bei den in der arbeitsmedizinischen Poliklinik vorgestellten Patienten lediglich 16%. Umgekehrt waren 20% der dort untersuchten Patienten jünger als 40 Jahre. Die gleiche Altersgruppe machte bei den im Saarländischen Krebsregister erfassten Blasentumorerkrankungen ungefähr 1% der Betroffenen aus (vgl. Abb. 5).

Abb.5) Altersverteilung der Patienten mit Blasenkarzinomen seit 1989, Vergleich zwischen dem Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes und den Daten des saarländischen Krebsregisters

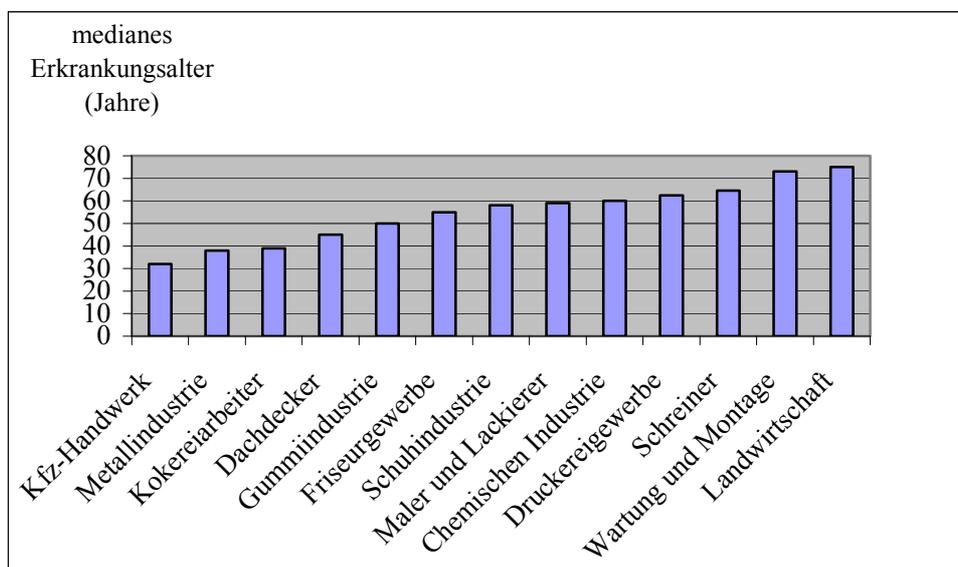


Insgesamt waren 84% aller aufgrund eines Harnblasenkarzinoms in der Poliklinik für Arbeitsmedizin vorgestellten Patienten bei Diagnosestellung jünger als 70 Jahre. Zudem waren die im Zeitraum zwischen 1989 und 2005 vorgestellten Patienten statistisch hoch signifikant im Durchschnitt zirka 15 Jahre jünger als die Gesamtpopulation der im gleichen Zeitraum beim Saarländischen Krebsregister erfassten, an einem Karzinom dieser Lokalisation erkrankten Männer (54,61 Jahre gegenüber 69,62 Jahre; mittlere Differenz: 15,01 Jahre; 95%-KI=(-19,240 bis -10,785); ( $p < 0,001$ ). Eine mögliche Erklärung wäre sicherlich eine Vorverlagerung des Erkrankungsalters, wie sie beispielsweise von CASE et al. 1954 bei beruflich exponierten Chemikararbeitern beobachtet wurde<sup>75</sup>. Plausibler scheint hingegen eine Assoziation zwischen der zeitlichen Nähe zum aktiven Arbeitsprozess und der Wahrscheinlichkeit einer Vorstellung zur arbeitsmedizinischen Untersuchung bei Harnblasenkarzinompatienten. So äußert auch BOLT in seinen Empfehlungen zur arbeitsmedizinischen Begutachtung von Harnblasentumoren die Vermutung, dass bei jüngeren, berufstätigen Personen, die an einem solchen Tumor erkrankt sind, eher eine berufliche Genese in Erwägung gezogen und entsprechend eine Berufs-krankheitenanzeige gestellt wird. Bei älteren, schon berenteten Patienten, wird demnach häufig eher eine schicksalsbedingte Tumorerkrankung vermutet und entsprechend keine Berufs-anamnese zu früheren Expositionen erhoben<sup>52</sup>. Insbesondere bei aromatischen Aminen werden jedoch Latenzzeiten von bis zu fünf Jahr-zehnten beobachtet<sup>245</sup>. Ähnlich lange Latenzzeiten sind auch nach Expositionen gegenüber Arsen beschrieben, sodass arbeitstoxikologisch bedingte

Harnblasentumoren noch Jahrzehnte nach der Exposition im hohen Alter auftreten und somit eine Berufsanamnese und gegebenenfalls die Meldung des Verdachts auf Vorliegen einer Berufskrankheit auch bei älteren Patienten geboten ist. In diesem Zusammenhang sei darauf verwiesen, dass der behandelnde Arzt verpflichtet ist, den Verdacht auf Vorliegen einer Berufskrankheit dem zuständigen Unfallversicherungsträger anzuzeigen und eventuelle Unterlassungen standes-rechtliche Konsequenzen nach sich ziehen können <sup>106</sup>.

Unter den in Homburg vorgestellten Patienten gab es deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Berufsgruppen bezüglich der Altersverteilung bei Diagnosestellung (vgl. Abb.6). So waren die an einem Harnblasenkarzinom erkrankten Patienten, die im Kfz-Handwerk, in der Metallindustrie oder in Kokereien tätig waren, überwiegend deutlich jünger als beispielsweise solche, die in der Landwirtschaft oder in den Bereichen Wartung und Montage beschäftigt waren. Für die letzten beiden Branchen lag das mediane Erkrankungsalter zudem über dem durchschnittlichen Erkrankungsalter für die Allgemeinbevölkerung, das in der Bundesrepublik Deutschland bei 73 Jahren für Frauen und 70 Jahren für Männer liegt.

Abb.6) Medianes Diagnosealter bei Patienten des Instituts für Arbeitsmedizin mit Harnblasenkarzinomen nach Branchen.



Zum Anteil der berufstoxikologisch bedingten Erkrankungen an der Gesamtzahl der Blasenkrebsfälle gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. VINEIS und SIMONATO kommen in einer systematischen und standardisierten Auswertung von Studien zu der Einschätzung, dass bis zu 24% der beobachteten Blasenkrebsfälle auf berufliche Faktoren zurückzuführen sind <sup>425</sup>. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch SILVERMAN, der aufgrund der Auswertung einer Befragung von 2100 an Blasenkrebs erkrankten Männern den

Anteil der beruflich bedingten Fälle mit 21% bis 25% angab<sup>381</sup>. In einer Studie von VINEIS und PIRASTU aus dem Jahr 1997, wurde geschätzt, dass, abhängig von der örtlichen Prävalenz der Erkrankung, insbesondere bei gegenüber aromatischen Aminen exponierten Personen in einigen Regionen der westlichen Welt, bis zu 25% der Blasenkrebserkrankungen auf berufliche Faktoren zurückzuführen seien. Desweiteren weisen die Autoren darauf hin, dass durch die Verlagerung von aromatische Amine verarbeitenden Industriezweigen, in Entwicklungsländer, in den betroffenen Ländern in zunehmendem Masse mit beruflich bedingten Blasenkrebsfällen gerechnet werden muss<sup>425</sup>.

In einer französischen Untersuchung, die Tumorfälle der ableitenden Harnwege in der Region Haute Normandie, einem Gebiet mit einer hohen Dichte an Betrieben, in denen potenziell Substanzen mit kanzerogener Wirkung auf die Harnblase verwendet wurden, untersuchte, wurde bei 14,7% der Betroffenen aufgrund dieser Studie das Vorliegen einer Berufskrankheit vermutet<sup>22</sup>.

Eine etwas niedrigere Rate beschreibt beispielsweise eine Studie von KOGEVINAS et al., wonach bis zu 5-10% der Blasenkrebsfälle bei europäischen Männern auf berufliche Noxen zurückgeführt werden können<sup>203</sup>.

Dies entspricht ungefähr den Berechnungen von DOLL und PETO aus dem Jahr 1981. In ihrer grundlegenden, von späteren Studien bestätigten Arbeit, schätzten die Autoren den Anteil der Blasenkarzinome, die auf berufliche Noxen zurückzuführen sind, auf 10% bei Männern und 5% bei Frauen<sup>104</sup>.

Das Robert Koch-Institut schätzte die Zahl der Neuerkrankungen an Harnblasenkrebs (ICD 188) in der Bundesrepublik Deutschland für das Jahr 2002 auf zirka 7100 Frauen und 18850 Männer (s.o.)<sup>294</sup>. Ausgehend von den Schätzungen von DOLL und PETO entspräche dem ein Anteil von 2240 Personen, davon 355 Frauen und 1885 Männern, deren Erkrankungen auf berufliche Noxen zurückzuführen ist. Im gleichen Jahr wurden nach Angaben des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften 414 Anzeigen auf Verdacht einer Berufskrankheit Nr. 1301 (Schleimhautveränderung, Krebs oder andere Neubildung der Harnwege durch aromatische Amine) eingereicht<sup>171</sup>. Dies entspricht einem Anteil von 18,5% der analog der Schätzungen von DOLL und PETO erwarteten 2240 Fälle. Bestätigt wurden im Jahr 2002 90 und im darauffolgenden Jahr 133 Fälle einer Berufskrankheit Nr. 1301<sup>172</sup>. Addiert man die anerkannten Fälle beider Jahre, um mögliche Überhänge laufender Berufskrankheitenverfahren aus dem Vorjahr aufgrund eventuell längerer berufsgenossenschaftlicher Ermittlungen mitzuberücksichtigen, so beträgt der Anteil der anerkannten

Berufskrankheiten unter 10% der zu erwartenden beruflich verursachten Krebserkrankungen, was Fragen nach der Effizienz der aktuellen Verfahrensweisen aufwirft.

Eine online-Anfrage beim Saarländischen Krebsregister erbrachte in diesem Bundesland für das Jahr 2002 205 Fälle einer bösartigen Neubildung der Harnblase (ICD-Nr. 188). Bei den Betroffenen handelte es sich um 61 Frauen und 144 Männer (Saarländisches Krebsregister). Dies entspricht einer Inzidenz von 27,8 Neuerkrankungen/ 100 000 Einwohner bei Männern und 11,1 bei Frauen <sup>247</sup>. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Carcinoma in situ (ICD-Ziffer 233) und 236 Neubildung unsicheren Verhaltens (ICD-Ziffer 236) lag die Inzidenz der Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner in den Jahren 2001-2002 im Saarland bei 16,4 für Frauen und 47,2 für Männer.

Analog der Schätzungen von DOLL und PETO wären von den 205 im Jahr 2002 an Blasenkrebs erkrankten Personen im Saarland bei zirka 3 von 61 Frauen und 14 von 144 betroffenen Männern das Vorliegen einer Berufskrankheit zu erwarten gewesen.

In der Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes wurden im Jahr 2002 zwei männliche Patienten aufgrund eines Karzinoms der ableitenden Harnwege vorgestellt. Hiervon war je einer an einem Harnblasen- und an einem Nierenbeckenkarzinom erkrankt.

Nicht berücksichtigt hierbei sind die allerdings Blasenkarzinomfälle, bei denen die Verdachtsanzeigen auf das Vorliegen einer Berufskrankheit von anderen Stellen, wie beispielsweise externen Krankenhäusern, Betriebs- und Hausärzten sowie niedergelassenen Fachärzten gestellt wurde, sodass aufgrund dieser Beobachtungen kein Rückschluss auf die Qualität der berufstoxikologischen Betreuung im Saarland möglich ist.

### **V.I.3) Synoptische Betrachtung der evaluierten Patientendaten nach Branchen, unter besonderer Berücksichtigung beruflicher Expositionen gegenüber K1 und K2 gelisteten Stoffen**

#### **Maler und Lackierer:**

Aufgrund der bis dato erschienenen Studien wurde die berufliche Exposition als Maler von der International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO 1989, unter anderem aufgrund der in dieser Berufsgruppe vermehrt beobachteten Harnblasenkarzinome, in die Gruppe 1 („ausreichende Belege einer Kanzerogenität für Menschen“) eingestuft <sup>176</sup>. Auch eine spätere Metaanalyse von seit 1989 erschienenen Studien konnte noch ein moderat erhöhtes Blasenkrebsrisiko für Maler bestätigen <sup>56</sup>.

Im Rahmen der beruflichen Tätigkeit bestand bei Malern die Möglichkeit einer Exposition gegenüber einer Vielzahl chemischer Noxen, darunter auch einiger potenziell kanzerogener Substanzen, wie PAHs, Asbest, künstlichen Mineralfasern, Benzol, Chromverbindungen, Arsen, Hartholzstäuben und Bleiverbindungen<sup>103</sup>.

Das erhöhte Blasenkrebsrisiko wird vor allem auf den Umgang mit Azofarbstoffen zurückgeführt, da bei Malern aus Ländern, in denen vor allem Azofarbstoff-freie Farben auf der Basis von Titandioxid (weiß) oder anderen Mineralpigmenten verwendet wurden, in der Regel kein erhöhtes Blasenkarzinomrisiko beobachtet wird<sup>140</sup>.

Bis in die späten 50er Jahre waren in Deutschland Farben, die Azofarbstoffe auf der Basis kanzerogener aromatischer Amine enthielten, allgemein verbreitet. Die besondere Situation des Saarlandes nach dem Zweiten Weltkrieg führte dazu, dass von den hier tätigen Malern auch nach dem Beitritt zur Bundesrepublik Deutschland zum Teil noch französische Farben verwendet wurden, für die bis heute keine nationalen Bestimmung hinsichtlich der Verwendung von Azofarbstoffen auf der Basis kanzerogener Aminoaromaten existieren.

Insbesondere wasserlösliche Azofarbstoffe, die im Rahmen der Oberflächenbehandlung von Hölzern verwendet wurden, können im Körper zu aromatischen Aminen metabolisiert werden. Allgemein ist zu beachten, dass die Bearbeitung von Hölzern in der damaligen Zeit eine quantitativ weitaus bedeutsamere Rolle im Tätigkeitsprofil eines Malers spielte als heute. Zudem kam es bei mechanischer Entfernung alter Farben zu einer inhalativen Exposition gegenüber in den dabei entstehenden Farbstäuben enthaltenen, bioverfügbaren und somit kanzerogenen Azofarbstoffen<sup>138</sup>. Es ist daher durchaus möglich, dass selbst nach der Einstellung der industriellen Produktion und des Vertriebes noch inhalative Expositionen gegenüber Azofarbstoffen und somit aromatischen Aminen bestanden und bei Nichteinhaltung von Arbeitsschutzvorschriften auch heute noch entstehen können.

Von den 14 im Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes vorgestellten, an einem Urothelkarzinom erkrankten Malern, gaben 12 (86%) explizit an, regelmäßig Holzarbeiten, die auch das Entfernen alter Farben beinhalteten, durchgeführt zu haben. Eine inhalative Exposition gegenüber Azofarbstoffen auch über 1960 hinaus scheint daher bei diesen Betroffenen wahrscheinlich zu sein.

10 von 14 (71%) der Betroffenen waren bereits vor 1960 in diesem Beruf tätig und hatten somit präsumtiven Umgang mit kanzerogenen Azofarben. Von den übrigen 4 Patienten gaben 2 an, über einen längeren Zeitraum in erster Linie Farben, die nicht in der Bundesrepublik Deutschland produziert wurden, verwendet zu haben (1x DDR, 1x Frankreich). Ein weiterer

dieser 4 Patienten berichtete, dass er aufgrund einer Lehrtätigkeit an einer Kunsthochschule auch nach 1960 noch gegenüber Azofarbstoffen exponiert war.

Wasserunlösliche Azopigmente, die zum Teil mit aromatischen Aminen verunreinigt waren<sup>36</sup>, wurden von den Betroffenen, vor allem in ihrer Lehrzeit, häufig selbst gemischt und angerührt, wobei es oft zu einer deutlichen Staubeentwicklung kam.

Als spezielles individuelles Risikoverhalten gaben 4 Patienten zudem an, mit Spritztechniken gearbeitet zu haben, wobei es zu Aerosolentwicklungen und konsekutiver Inhalation der Farben kam. 2 der 14 Patienten hatten zudem im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit Kontakt zu dem Steinkohleteerprodukte enthaltenden Holzschutzmittel Carbolineum. Das in Steinkohleteerprodukten vorkommende 2-Naphthylamin wird von einigen Autoren für die kanzerogene Wirkung von PAH-Gemischen auf die Harnblase verantwortlich gemacht<sup>50</sup>.

Nach Angaben des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften wurde zwischen 1978 und 2003 in 525 Fällen eine maligne Erkrankung bei Malern als Berufskrankheit entschädigt. In 120 Fällen handelte es sich dabei um ein Karzinom der Harnblase<sup>69</sup>. Im gleichen Zeitraum wurde bei 337 Malern eine maligne Erkrankung der Lunge und der Atemwege (BK 4104, BK 4105, BK 1103) als Berufserkrankung anerkannt<sup>69</sup>.

### **Druckereigewerbe:**

Beschäftigte im Druckereigewerbe waren und sind zum Teil noch gegenüber einer Vielzahl potenziell kanzerogener Substanzen wie Blei, organischen und anorganischen Pigmenten, Papierstaub, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Acrylaten, Lösungsmitteln und Asbest exponiert<sup>68, 180</sup>.

Berufliche Expositionen im Druckprozess wurden von der International Agency for Research on Cancer (IARC) 1996 in die Gruppe 2B (möglicherweise karzinogen für Menschen) eingestuft<sup>180</sup>. Zur Einstufung wurden unter anderem 35 Studien ausgewertet, die eine Assoziation zwischen einer Beschäftigung in der Druckindustrie und der Erkrankung an Blasenkrebs untersuchten. Ein solcher Zusammenhang wurde in 14 von 23 Fall-Kontroll-Studien beschrieben. Hiervon waren die Ergebnisse in 3 Studien statistisch signifikant. Weitere 6 Kohortenstudien und 6 Record-Linkage-Studien wurden ausgewertet. Insgesamt wurden in 5 Kohortenstudien erhöhte Blasenkrebsinzidenzen identifiziert<sup>180</sup>.

Auch eine spätere, 11 europäische Fall-Kontroll-Studien einschließende, Metaanalyse von KOGEVINAS et al. beschreibt für Drucker ein signifikant erhöhtes Blasenkrebsrisiko (OR=1,45, 95%-KI=1,1-1,97)<sup>203</sup>.

Eine mögliche Expositionsquelle gegenüber karzinogenen Noxen könnte der Kontakt mit Druckfarben darstellen. Die für Rotationsdruckverfahren, welche vor der Einführung der Offset-Druckverfahren allgemein verbreitet waren, verwendeten Druckfarben, bestanden zu ungefähr 85% aus Mineralölen, 12% Carbon Black und 3 % Indulin Farbtone<sup>219</sup>.

Induline sind eine Gruppe von violetten, grauen bis blauen Farbstoffen. Das gewöhnliche Indulin (Solidblau, Azinblau, Indigen, Indophenin, Druckblau) ist ein blauschwarzes Pulver, das aus den (möglicherweise krebserzeugenden) aromatischen Aminen 4-Aminoazobenzol und Anilin synthetisiert wurde<sup>113</sup>.

Andererseits kann der Anteil an Carbon Black (Industrieruß) eine Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAHs) bedingen. Carbon Black entsteht durch kontrollierte Pyrolyse von verschiedenen Kohlenwasserstoffgemischen. Anders als Ruß, der bei unkontrollierten Verbrennungsprozessen entsteht, enthält Carbon Black primär lediglich geringe Anteile an PAHs<sup>286</sup>. Carbon Black Partikel haben jedoch die Eigenschaft, bei Kontakt mit anderen chemischen Verbindungen, wie beispielsweise PAHs, diese sekundär auf ihrer Oberfläche zu absorbieren<sup>180</sup>. 1996 wurde Carbon Black von der International Agency for Research on Cancer in die Gruppe 2B (möglicherweise kanzerogen für Menschen) eingestuft<sup>180</sup>. Eine Studie, die Krebserkrankungen bei italienischen Hafentararbeitern untersuchte, stellte bei vor 1958 angestellten, gegenüber Carbon Black exponierten Personen, eine erhöhte Inzidenz von Blasenkrebs sowie eine Dosis-Wirkungsbeziehung fest (SIR=204, 95% KI= 112-343)<sup>285</sup>. Bei später eingestellten Arbeitern wurde hingegen keine erhöhte Inzidenz festgestellt. Eine mögliche Erklärung finden die Autoren in der Tatsache, dass bis 1958 Papier in Säcken verschifft und von den Betroffenen manuell entladen wurde, wobei es zu einer deutlichen inhaltlichen Exposition der Hafentararbeiter gegenüber Carbon Black-haltigen Stäuben kam. Ab 1958 wurde Papier dann in dichten Containern verschifft. Somit bestand für die später eingestellten Arbeiter keine Gefährdung mehr<sup>285, 286</sup>. Allerdings berücksichtigt diese Studie keine außerberuflichen Risikofaktoren, wie beispielsweise das individuelle Rauchverhalten. Schließlich können auch Mineralöle herstellungsbedingt mit PAHs verunreinigt sein und somit zur Gesamtdosis der Exposition beitragen<sup>410</sup>.

Bei den im Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Patienten betrug das Alter bei erstmaliger Tätigkeit im Druckereigewerbe zwischen 14 und 48 Jahre (Median 29 Jahre). Der jüngste, im Alter von 14 Jahren exponierte Patient, erkrankte bereits im Alter von 33 Jahren an einem Karzinom der Harnblase. Bei 2 der 6 im Druckereigewerbe tätigen, an einem

Harnblasenkarzinom erkrankten Patienten, wurde später ein Bronchialkarzinom diagnostiziert.

Möglicherweise sind Bronchialkarzinome (und Mesotheliome) bei Druckern auch Folgen chronischer Expositionen gegenüber Asbest, das teilweise als billiges Füllmaterial in Papier enthalten war <sup>68</sup>. Andererseits wird in MEHRTENS Kommentar zur Berufskrankheitenverordnung explizit auf die Möglichkeit von „Primärkarzinomen der Lunge, aber auch des Magens, die im Anschluss an einen Blasenkrebs entstanden“ <sup>245</sup> und möglicherweise auf Expositionen gegenüber aromatischen Aminen zurückzuführen sind, hingewiesen <sup>245</sup>.

### **Landwirtschaft:**

Landwirtschaftliche Großbetriebe sind bei der Bekämpfung von Schädlingen auf eine Vielzahl chemischer Substanzen angewiesen, die diese vernichten, abweisen, reduzieren oder ihnen vorbeugen. Einige dieser Substanzen stehen im Verdacht, im menschlichen Organismus, entweder direkt oder nach Metabolisierung, eine kanzerogene Wirkung zu entfalten. Als einzige von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in die Kategorie 1 eingestufte Pestizide, nehmen arsenhaltige Verbindungen eine Sonderstellung ein.

Von insgesamt 5 vormalig in der Landwirtschaft beschäftigten, an Harnblasenkarzinom erkrankten männlichen Patienten, bestand bei 3 Betroffenen im Alter von 77-, 83-, und 87 Jahren der Verdacht auf eine Mitverursachung der Erkrankung durch eine stattgehabte Arsenexposition. Bei zwei Patienten lag bereits ein fortgeschrittene Tumorstadium vor (pT3a pN2 G3 bzw. pT3 Nx Mx G3). Bei dem dritten Patienten handelte es sich hingegen um ein lokales Tumorgeschehen (pT1 Nx Mx G2). Jeder dieser Patienten wies multiple dermatologische Erkrankungen auf, die in zwei Fällen schon als BK 1108 anerkannt waren. Das Alter bei Diagnose des Urothelkarzinoms betrug 75, 79 bzw. 85 Jahre. Alle drei Patienten waren als Kinder und Jugendliche in den 30er Jahren, beziehungsweise in den frühen 40er Jahren des letzten Jahrhunderts, in der Landwirtschaft, insbesondere im Weinbau beschäftigt. Beim erstmaligen Kontakt mit arsenhaltigen Pflanzenschutzmitteln waren sie 6, 14 und 18 Jahre alt. Bei der Bewertung dieser Erkrankungsfälle ist daher zu beachten, dass bei den Patienten aufgrund des jungen Alters bei Exposition von einer erhöhten Suszeptibilität gegenüber kanzerogenen Noxen ausgegangen werden muss.

Die vorgestellten Patienten waren insgesamt über 8-, 7- und 10 Jahre mit arsenhaltigen Spritzmitteln in Kontakt gekommen. Ein Patient berichtete, arsenhaltige Spritzmittel auch nach

deren Verbot im Weinbau 1942 noch bis 1944 im Kartoffelanbau angewendet zu haben. Alle drei Patienten gaben an, arsenhaltige Pestizide angerührt und als Aerosol im Weinberg ausgebracht zu haben. Zwei der drei Patienten hatten zudem sogenannten Haustrunk (ein herstellungsbedingt stark mit Arsen belasteter Tresterwein) zu sich genommen. Ein Patient berichtete, dass er schon als Schulkind hiervon jeden Tag ein Glas getrunken habe. Allgemein ist als Berufsschädigung nicht nur die unmittelbare Einwirkung des Arsens beim Ansetzen und Ausbringen der arsenhaltigen Spritzbrühe, sondern auch das Trinken des arsenhaltigen Haustrunkes anzusehen, soweit dies den üblichen Rahmen nicht überschreitet <sup>23</sup>.

Das Auftreten von Folgeerkrankungen ist allerdings nicht zwingend an den Konsum des Haustrunkes gekoppelt. Auch ein Patient der Homburger Population gab an, nie Tresterwein konsumiert zu haben. Allerdings habe er Wasser von einer im Weinberg befindlichen Quelle zu sich genommen. Zudem habe er, auch nach Ausbringung arsenhaltiger Pestizide, im Weinberg gegessen, ohne zuvor die mit dem Spritzmittel kontaminierten Hände zu reinigen. Auch ein anderer Patient gab an, neben Tresterwein zusätzlich Quellwasser aus dem Weinberg zu sich genommen zu haben, welches durch das verwendete Spritzmittel wahrscheinlich mit Arsen belastet war. Diese Annahme wird auch von neueren Beobachtungen aus den USA gestützt, wo auch heute noch primär organische Arsenverbindungen als Pestizide in der Landwirtschaft Anwendung finden und diese für Kontaminationen lokaler Brunnen verantwortlich gemacht werden <sup>30</sup>.

Auffallend an den vorgestellten Fällen ist die sehr lange Latenz. Zwischen dem Ende der Exposition und dem Auftreten des Malignoms lagen 63, 65 und 67 Jahre. Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen von BATES et al., die einen linearen Trend zwischen der Aufnahme arsenbelasteten Trinkwassers und dem Auftreten von Urothelkarzinomen mit einem Risikomaximum zwischen 61 und 70 Jahren nach Erstexposition beschreiben (OR=2,65 95%-KI= 1,2- 5,8) <sup>26</sup>.

An synergischen Faktoren bestand bei zwei Betroffenen ein eher geringer Tabakkonsum. Ein Patient hatte bis 1950 5-10 py geraucht. Bei Diagnosestellung war er seit fast 50 Jahren Nichtraucher. Ein zweiter Patient rauchte lediglich einmal pro Woche eine Zigarre. Ein Patient hatte als weitere Erkrankung eine Leberfibrose, die bei nur mäßigem Alkoholkonsum und sonst fehlenden konkurrierenden Ursachen als Folge der Arsenexposition angesehen wurde <sup>45</sup>. Ein Diabetes mellitus, wie er gehäuft in den asiatischen Endemiegebieten bei Arsenexponierten auftritt, lag bei keinem dieser Patienten vor.

Benigne oder maligne Hautmanifestationen, die dem arsenbedingten Malignom vorausgehen, sind im Rahmen von Berufskrankheitenverfahren als mögliche Brückenbefunde zu werten. Im

Merkblatt zur BK Nr. 1108 –Erkrankungen durch Arsen oder seine Verbindungen findet sich diesbezüglich der Hinweis: „Gefäßerkrankungen, Tumore und Leberparenchymschäden können im Allgemeinen nur dann als Folgeerkrankung in Betracht gezogen werden, wenn langzeitige Exposition stattgefunden hat oder typische Krankheitszeichen, wie Hyperkeratosen und Melanosen, vorgelegen haben“<sup>43</sup>. In den Jahren von 1978 bis 2003 ist daher kein Blasenkarzinom primär als Berufskrankheit anerkannt worden<sup>69</sup>. Das Auffinden arsentypischer Hautbefunde als Brückenbefunde kann daher die versicherungsrechtliche Anerkennung arsenbedingter Tumorerkrankungen erheblich erleichtern.

In zwei der drei Fälle war bereits aufgrund der arsentypischen Hautläsionen eine durch Arsen bedingte Berufskrankheit (BK-Nr. 1108) vom Versicherungsträger anerkannt worden. Aufgrund dieser Brückenbefunde lag daher eine hinreichende Wahrscheinlichkeit vor, dass auch die Harnblasenkarzinome Folge einer stattgehabten versicherten, beruflichen Exposition gegenüber arsenhaltigen Verbindungen und somit entschädigungswürdig seien. In einem Fall ist der Versicherungsträger dieser Argumentation bereits gefolgt<sup>45</sup>. Auch bei dem dritten Patienten fand sich am rechten Fuß eine Hautveränderung, die auf eine ausreichend hohe Arsenbelastung hinwies. Aufgrund dieses Brückenbefundes wurde empfohlen, auch dieses Urothelkarzinom als Berufskrankheit anzuerkennen.

Bei zwei weiteren, vormals in der Landwirtschaft tätigen Patienten, von denen einer auch Weinbau betrieb, war in der Anamnese kein Kontakt mit arsenhaltigen Spritzmitteln zu eruieren. Allerdings wurden von beiden Betroffenen andere Pestizide ausgebracht. In einer Studie von VIEL und CHALLIER beschreiben die Autoren bei französischen Winzern ein signifikant erhöhtes Risiko für Blasenkrebskrankungen<sup>419</sup>. Als mögliche Erklärung diskutieren die Autoren den Gebrauch von Pestiziden, bei denen wahrscheinlich herstellungsbedingt Kontaminationen mit aromatischen Aminen bestanden<sup>419</sup>.

Einige Pestizide können sowohl in Pulver-, als auch in wässriger Form durch Reaktion mit nitrosen Substanzen der Luft zu kanzerogenen Nitrosaminen nitrosiert werden<sup>323</sup>. Insbesondere Formaldehyd-haltige Biozide können unter Abspaltung von Formaldehyd sekundäre Amine freisetzen, woraus durch Reaktion mit einem nitrosierenden Agens Nitrosamine entstehen können. Eine solche Reaktion wird durch das abgespaltene Formaldehyd erleichtert<sup>323</sup>.

### **Metallindustrie:**

Betriebe der Metallindustrie lassen sich in die Bereiche Stahlindustrie, Gießereiindustrie, Nichteisen-Metallwirtschaft und Stahl- und Metallverarbeitung unterteilen. Von den 5 an einem Blasenkarzinom und 2 an einem Nierenbeckenkarzinom erkrankten Patienten, deren Haupttätigkeit dem Bereich der Metallindustrie zugeordnet wird, war ein Betroffener in einer Gießerei tätig. Die restlichen 6 waren in metallverarbeitenden Betrieben beschäftigt.

Beschäftigte in Gießereibetrieben waren zum Teil gegenüber einer Vielzahl, mitunter krebs-erzeugenden Stoffen exponiert. Hierzu zählen unter anderem Chrom- und Nickeloxide, Nitrosamine, Formaldehyde, Quarz, Asbest sowie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAHs)<sup>50</sup>. Letztere können während des Gießprozesses bei der Pyrolyse im Formsand enthaltener organischer Verbindungen entstehen. Um zu verhindern, dass das gegossene Metall mit der Quarzsand-haltigen Gußform reagiert, werden dieser sogenannte Glanzbildner zugesetzt. Hierbei handelt es sich um Kohlenstoff-haltige Substanzen, wie Steinkohlenteerpech oder Steinkohlenpulver, bei deren unvollständiger Verbrennung PAH-haltige Pyrolyseprodukte entstehen<sup>50</sup>. Zudem können in einigen Pyrolyseprodukten, insbesondere solchen auf der Basis von Steinkohlenteerpech, andere kanzerogene Substanzen, wie aromatische Amine enthalten sein.

Andererseits können auch über andere Wege, beispielsweise durch Erhitzen von im Formsand befindlichem Naphthalin oder durch Reaktionen von Phenol enthaltenden Bindern mit Stickstoffverbindungen ebenfalls aromatische Amine entstehen<sup>123</sup>.

HANSEN gelang es, signifikant erhöhte Konzentrationen von 2-Naphthylamin im Urin von dänischen Gießereiarbeitern nachzuweisen<sup>156</sup>. Dementsprechend wird für Gießereiarbeiter in einer Metaanalyse von GAERTNER und THERIAULT ein um ca. 16% erhöhtes Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, angegeben<sup>123</sup>. KOGEVINAS et al. beschreiben in einer Metaanalyse europäischer Studien für Gießereiarbeiter (OR:1,96; 95%-KI=1,06-3,46), aber auch für andere, in der Metallindustrie tätige Personen, wie Beschäftigte, die im Bereich Maschinenbedienung und -einrichtung, sowie an Präzisionsschleifmaschinen arbeiteten, signifikant erhöhte Blasenkrebsrisiken<sup>203</sup>. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass Tätigkeiten im Metallsektor zu den Beschäftigungen gehören, die einen wesentlichen Teil der beruflich bedingten Blasenkrebsfälle bei europäischen Männern ausmachen. Als

wesentliche Expositionen werden unter anderem Pyrolyseprodukte wie PAHs, Dieselmotoremissionen sowie Metaldämpfe und aromatische Amine genannt<sup>203</sup>.

In der Luft von Gießereien und metallbearbeitenden Betrieben wurden zudem kanzerogene Nitrosamine in zum Teil nicht unerheblichen Konzentrationen nachgewiesen. Die meisten dieser Verbindungen sind in den Ausgangssubstanzen nicht enthalten, sondern bilden sich während des Produktionsprozesses aus nitrosierbaren Aminen und nitrosierenden Agenzien<sup>323, 341</sup>. Eine weitere Quelle kanzerogener Nitrosamine in der Metallindustrie stellt der Umgang mit Kühlschmierstoffen dar. Nitrosamine können sich sowohl im sauren, als auch im alkalischen Milieu der Kühlschmierstoffe durch die Reaktion von, in den Kühlschmiermitteln enthaltenen, nitrosierbaren Aminen mit in der Luft ubiquitär vorkommenden nitrosierenden Stoffen bilden<sup>323, 374</sup>.

Zudem waren einige Kühl- und Schmiermittel in früheren Jahren zum Teil mit Phenyl-beta-Naphthylamin verunreinigt, das in vivo zu 2-Naphthylamin metabolisiert werden kann<sup>117</sup>.

PRAGER et al. weisen zudem auf Gefährdungen Beschäftigter in Metallberufen durch Rissprüfsprays bis in die 80er Jahre hin. Bei Anwendung dieser Sprays konnte es beim Aufsprühen diese Sprays auf die zu untersuchende Stelle und beim anschließenden Abwaschen des roten Farbstoffs sowohl zu inhalativen Expositionen, als auch zu Hautkontakten mit diesen Mitteln kommen. Rote Rissprüfsprays enthielten Solvent Red (Sudan Red 7B, N-Ethyl-1[4-(phenylazo)phenylazo]-2-naphthylamin oder ein Gemisch aus Phenylazoanilin-N-ethyl-2-naphthylamin und p-Phenylazoanilin-N-ethyl-1-naphthylamin. Der Metabolit dieser Azofarbstoffe, 2-Naphthylamin, ist als bekanntes Harnblasenkanzerogen in der Kategorie 1 gelistet. Daher sollte bei Harnblasenkarzinomen bei Beschäftigten aus Metallberufen im Rahmen der Arbeitsanamnese gezielt nach der Tätigkeit „Prüfen auf Risse“ und „Verwendung von Rissprüfsprays“ gefragt werden<sup>283</sup>.

Bei den im Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes vorgestellten Patienten mit Blasenkarzinomen ist das frühe Erkrankungsalter insgesamt, aber auch gerade bei Beschäftigten der Metallindustrie, auffällig. 3 der 5 Beschäftigten dieser Branche mit Blasen-tumoren erkrankten vor ihrem 40. Lebensjahr. Bei einem dieser Personen konnte trotz eingehender arbeitsmedizinischer Anamnese kein Hinweis auf eine berufliche Ursache gefunden werden.

Beide an einem Nierenbeckenkarzinom erkrankten Patienten hatten Kontakt zu Halogenkohlenwasserstoffen. Bei einem dieser Patienten waren Trichlorethen und Perchlorethylen die

einzig relevanten Expositionen. Trichlorethen wurde von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in die Kategorie 1 eingestuft, da es beim Menschen Nierenzellkarzinome verursacht. Im Tierversuch erkrankten einzelne exponierte Ratten an einem Tumor des Nierenbeckens (s. Trichlorethen). Eine deutsche Studie beobachtete retrospektiv Malignomerkrankungen bei 169 Männern, die zwischen 1956 und 1975 gegenüber Trichlorethen exponiert waren. Bis Ende des Jahres 1992 waren 50 Personen verstorben, davon 16 an einer malignen Erkrankung. 5 Patienten waren an einem Karzinom der Niere erkrankt, davon einer an einem Nierenbeckenkarzinom. Nach Ende des Beobachtungszeitraums wurde ein weiterer Fall eines Nierenbeckenkarzinoms gemeldet <sup>161</sup>.

### **Wartung und Montage:**

4 an Blasenkarzinomen erkrankte Patienten waren in unterschiedlichen Berufen beschäftigt, die sich unter dem Begriff "Wartung und Montage" zusammenfassen ließen. Hiervon war je ein Patient im Innenausbau, als Elektriker, in der Wartung (unter anderem von Kraftwerken) sowie in einem Ausbesserungswerk der Bundesbahn beschäftigt.

In der Metaanalyse von KOGEVINAS et al. beschreiben die Autoren für Maschinenschlosser, insbesondere nach langjähriger Tätigkeit, ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko (nach 25-jähriger Beschäftigung: OR=1,7, 95%-KI:1,0-2,8) <sup>203</sup>. Eine Fall Kontroll-Studie in 4 Regionen Spaniens beschreibt ein signifikant erhöhtes Blasenkrebrisiko für "Mechaniker und Wartungsarbeiter" (mechanics and maintenance workers") insgesamt (OR=1,86, 95%-KI: 1,2-2,8) und eine zusätzliche Risikoerhöhung für Raucher <sup>144</sup>.

Alle vier im Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes vorgestellten Patienten hatten im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit Kontakt zu asbesthaltigen Stäuben. Zwei Betroffene waren an einer Asbeststaublungerkrankung (Asbestose) erkrankt, die in einem Fall bereits als Berufskrankheit anerkannt war. Bei einem Patienten wurde 1 Jahr nach Diagnose des Harnblasenkarzinoms ein Pleuramesotheliom festgestellt.

3 Patienten hatten beruflich Umgang mit Farben, deren genaue Zusammensetzung ihnen jedoch nicht erinnerlich war. Da sie ihre berufliche Tätigkeit bereits vor 1960 begonnen haben, kann vor dem Hintergrund der Entwicklung eines Harnblasentumors zumindest nicht ausgeschlossen werden, dass darin eventuell Azoverbindungen auf der Basis kanzerogener aromatischer Amine enthalten waren.

### **Chemische Industrie (ohne Kokereien und gummiverarbeitende Betriebe)**

Harnblasenkarzinome aufgrund von Expositionen gegenüber aromatischen Aminen bei Arbeitern der Chemischen Industrie gehören zu den ältesten beschriebenen Berufskrankheiten. 1889 berichtete REHN auf einem Chirurgenkongress in Berlin von 3 Blasenkrebsfällen bei in der Fuchsin-Herstellung beschäftigten Personen<sup>290</sup>.

Neben der Synthese von Farbstoffen wurden aromatische Amine unter anderem in der Herstellung von Pestiziden und Zusätzen für die Gummiindustrie, sowie in der Pharmazeutischen Industrie, der Kunststoffproduktion und in der Synthese künstlicher Düngemittel verwendet. Auch in neueren Studien ist die frühere Tätigkeit in Betrieben der chemischen Industrie mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko verbunden.

Von signifikant erhöhten Inzidenzen unter Beschäftigten dieses Industriezweigs berichtet beispielsweise eine Fall-Kontroll-Studie von GOLKA et al., in der 412 Fälle männlicher Patienten mit histologisch gesichertem Urothelkarzinom hinsichtlich Assoziationen mit der Tätigkeit in möglichen Risikobranchen analysiert wurden<sup>136</sup>.

Erhöhte Fallzahlen beruflich bedingter Harnblasenkarzinome wären also insbesondere für Regionen mit einer hohen Dichte großer Chemieunternehmen zu erwarten. Die Situation im Saarland unterscheidet sich jedoch von den meisten anderen Bundesländern durch das (fast) vollständige Fehlen in der Produktion chemischer Grundstoffe tätiger Großanlagen<sup>229</sup>.

Ein im Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes vorgestellter Patient war seit 1954 über 20 Jahre in der Produktion von Klebstoff für die Schuhindustrie tätig. Hierbei kam es neben aromatischen Aminen auch zu Expositionen gegenüber Lösungsmitteln, darunter Trichlorethen. Die letzten 4 Jahre war der Patient zu 20-30% in der Kautschukverarbeitung tätig. Bei einer weiteren Patientin, die in der Herstellung von Infusionslösungen beschäftigt war, ergaben sich keine Hinweise auf eine relevante Exposition.

Ein dritter Patient, der im Alter von 36 Jahren erkrankte, war als Rohrschlosser in einem chemischen Großunternehmen außerhalb des Saarlandes tätig. Im Rahmen dieser Tätigkeit hatte er nach Angaben des Unternehmens Kontakt zu einer Vielzahl chemischer Substanzen, darunter die aromatischen Amine 2-Naphthylamin (K1), o-Toluidin (K1), Anilin (K4), N,N-Dimethylanilin (K3B), 3,3'-Dimethyl-4,4'-diaminodiphenylmethan (K2) sowie 4,4'-Diaminodiphenylmethan (K2). 2-Naphthylamin und o-Toluidin verursachten sowohl in tierexperimentellen Studien als auch in epidemiologischen Untersuchungen Karzinome der ableitenden Harnwege. Sie wurden daher von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in die Kategorie

1 eingestuft <sup>146</sup>. Für Expositionen gegenüber 3,3'-Dimethyl-4,4'-diaminodiphenylmethan gibt es aufgrund epidemiologischer Untersuchungen Hinweise für eine kanzerogene Wirkung auf das menschliche Blasenepithel. Bezüglich 4,4'-Diaminodiphenylmethan (K2) wurden in tierexperimentellen Studien Harnblasentumore bei Ratten beobachtet (vgl. Kapitel aromatische Amine).

### **Kfz-Handwerk:**

In einigen epidemiologischen Untersuchungen finden sich Hinweise auf ein leicht erhöhtes Risiko für Tumoren der ableitenden Harnwege bei im Kfz-Handwerk tätigen Personen.

In einer Analyse des Blasenkrebsrisikos bei Beschäftigten unterschiedlicher Branchen in 7 kanadischen Provinzen beschrieben GAERTNER et al. unter anderem signifikant vermehrte Blasenkarzinomfälle bei Mechanikern im Allgemeinen (OR=1,66, 95%-KI:1,16-2,38) und insbesondere bei Automechanikern (OR=1,66, 95%-KI:1,02-2,82) <sup>124</sup>. Die Autoren führen diesen Effekt auf Expositionen gegenüber Abgasen und Schmieröl zurück <sup>124</sup>. Die Ergebnisse dieser Untersuchung stehen im Einklang mit den Beobachtungen einer Fall-Kontroll Studie von ZHENG et al. (1452 Fälle, 2434 Kontrollen), in der für Kfz-Mechaniker ebenfalls ein signifikant erhöhtes Blasenkrebsrisiko beobachtet wurde (OR=1,6; 95%-KI=1,0-2,6) <sup>447</sup>.

In der Metaanalyse von KOGEVINAS et al. wird für Automechaniker ebenfalls ein leicht, aber signifikant erhöhtes Blasenkrebsrisiko (OR=1,38, 95-KI: 1,02-1,87) angegeben <sup>203</sup>. Bei Autolackierern wurde in der gleichen Studie ebenfalls ein erhöhtes Risiko festgestellt (OR=1,95; 95%-KI= 1,01-3,75) <sup>203</sup>. MOMMSEN et al. berichteten 1982 von einem erhöhten Blasenkrebsrisiko für Männer mit beruflicher Exposition gegenüber Öl und Benzin <sup>250</sup>.

Die aufgrund eines Harnblasenkarzinoms im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Kfz-Mechaniker waren bereits in jungem Alter an einem Harnblasenkarzinom erkrankt (29-, 32-, 45 Jahre). Der im Alter von 32 Jahren erkrankte Patient hatte zwar nie geraucht, musste sich aber bereits im Alter von 11 Jahren einer offenen Blasenpapillomabtragung unterziehen, was auf eine erhöhte individuelle Suszeptibilität für Harnblasenkanzerogene hinweist.

Alle drei Patienten hatten im Rahmen ihrer Tätigkeit auch Lackierarbeiten durchgeführt. Mindestens ein Patient hatte im Rahmen seiner Tätigkeit Kontakt zu Kühlschmierstoffen, in denen aufgrund von Einschleppungen von nitrosierbaren Aminen aus Korrosionsschutzmitteln oder Essensresten potenziell kanzerogene Nitrosamine gebildet werden können. Auch in primär nitritfreien Kühlschmierstoffen können sekundär Nitritverbindungen, beispielsweise durch Stickoxide aus der Umgebungsluft oder durch Kontaminationen mit nitrithaltigen

Rostschutzmitteln, entstehen <sup>387</sup> und somit zur Bildung kanzerogener Nitrosamine führen. Eine weitere Expositionsquelle für kanzerogene Nitrosamine kann der gewerbliche Umgang mit Hydraulikflüssigkeiten darstellen <sup>323</sup>. Das in hydraulischen Flüssigkeiten auftretende N-Nitrosodi-n-butylamin (K2) erwies sich im Tierversuch als kanzerogen (vgl. Kapitel Nitrosamine). Zudem waren in einigen Kühlschmierstoffen aromatische Amine als Alterungsschutzstoffe, die Reaktionen innerhalb des Kühlschmiermittels verhindern sollen, enthalten <sup>387</sup>. Weitere tätigkeitstypische Expositionsquellen gegenüber aromatischen Aminen bestehen zudem im Umgang mit Tönpasten, Motorölen und Farben <sup>173</sup>. Über die Möglichkeit der Freisetzung bioverfügbarer Azofarbstoffe aus Farben und Lacken, auch nach deren Verbot, durch mechanisches Abschleifen wurde bereits im Kapitel „Maler und Lackierer“ hingewiesen (siehe dort). Beim Umgang mit Altöl können zudem polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, entweder durch Resorption über die Haut oder durch Inhalation von Ölaerosolen zur Aufnahme aufgenommen werden <sup>50</sup>. Bei den drei aufgrund eines Urothelkarzinoms im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Kfz-Mechanikern wurde die Diagnose in für diesen Tumor ungewöhnlich jungem Alter gestellt. In keinem der drei Fälle wurde der Verdacht auf Vorliegen einer Berufskrankheit zur Anzeige gebracht. Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Expositionsmöglichkeiten sollte dieser Berufsgruppe, auch bei nicht vorhandenem Kontakt zu Azofarbstoff- haltigen Lacken, daher besonderes Augenmerk geschenkt werden.

### **Gummiindustrie:**

1982 kam die Arbeitsgruppe der IARC aufgrund der bis dato vorliegenden epidemiologischen Studien zum Krebsrisiko bei Beschäftigten in der Gummiindustrie zu dem Ergebnis, dass ausreichend Hinweise für eine Assoziation zwischen einer Beschäftigung in dieser Branche und der Erkrankung an malignen Tumoren, insbesondere auch an Blasenkarzinomen, vorlagen <sup>174</sup>. Eine Übersicht der bis 1998 erschienenen Studien zu Tumorerkrankungen bei Beschäftigten der Gummiindustrie findet sich bei KOGEVINAS et al. <sup>202</sup>.

Beobachtungen über das vermehrte Auftreten von Harnblasenkarzinomen in England wurden auf die Verwendung der Antioxidationsmittel Nonox S® und Agerite® zurückgeführt <sup>417</sup>. Nonox S®, das ungefähr seit 1928 eingesetzt wurde, enthielt ca. 2,5% eines Gemisches aus 1-Naphthylamin und 2-Naphthylamin <sup>49</sup>. Beide Stoffe wurden aufgrund der beobachteten Krebserkrankungen im Oktober 1949 aus der Produktion zurückgezogen.

In einer Studie, die das Blasenkrebsrisiko von Beschäftigten, die zwischen 1945 und 1949 in der Gummiindustrie tätig waren, mit dem von Arbeitern, die nach Januar 1950 eingestellt

wurden, verglichen, stellte ein deutlich erhöhtes Risiko nur für die Personen fest, die in der Zeit zwischen 1945 und 1949 tätig waren. Bei Beschäftigten, die ihre Tätigkeit nach 1950 aufnahmen bestand demnach kein erhöhtes Blasenkrebsrisiko. Arbeiter, die im Jahr 1950 angestellt wurden, hatten hingegen ein etwas erhöhtes Risiko, was auf die Verwendung von Restbeständen und Expositionen bei Reinigungsarbeiten zurückgeführt wurde<sup>417</sup>.

KOGEVINAS et al. analysierten 1998 das Krebsrisiko von Beschäftigten der Gummiindustrie anhand von Studien, die nach der Bewertung durch die IARC (1982) erschienen waren. In den meisten eingeschlossenen Kohortenstudien wurde hierbei ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko für diese Berufsgruppe festgestellt. Ein Exzess-Risiko mit einem Wert zwischen 1,6-5,2 wurde in 6 der analysierten Kohortenstudien beschrieben. 3 dieser Studien untersuchten das Blasenkrebsrisiko bei Arbeitern, die nach 1960 angestellt wurden<sup>202</sup>, wobei in einer der größten dieser Studien von WEILAND et al. eine Risikoverdopplung (SMR 2,14, 95%-KI=1,07-3,84) für Beschäftigte der deutschen Gummiindustrie beobachtet wurde<sup>433</sup>. Eine weitere Analyse dieser Ergebnisse von STRAIF et al. ergab das höchste Blasenkrebsrisiko für Arbeiter im Bereich „Lagerung und Versand“, gefolgt von dem Bereich „Reifenproduktion“<sup>396</sup>. Eine signifikant erhöhte Mortalität wurde für nach 1960 eingestellte Beschäftigte beobachtet. Die Autoren führen ihre Beobachtungen auf chemische Verunreinigungen einiger Chemikalien durch 2-Naphthylamin sowie auf Expositionen gegenüber Nitrosaminen zurück<sup>396</sup>.

2 weitere von KOGEVINAS analysierte Kohortenstudien hatten eine zu geringe statistische Aussagekraft um zur Bewertung von möglichen Assoziationen zwischen beruflichen Expositionen und der Entstehung von Harnblasentumoren herangezogen zu werden.

Weiterhin wurden in 11 Fall-Kontroll-Studien Risikoerhöhungen um den Faktor 1,5 bis 5,7 nach Adjustierung für zusätzliche Risikofaktoren, wie z.B. Rauchen, beobachtet. Niedrigere Exzess Risiken wurden in 3 weiteren Studien beschrieben. Keine Risikoerhöhungen waren hingegen in 3 Fall-Kontroll-Studien zu beobachten<sup>202</sup>. Eine mögliche Begründung für die auch in neueren Studien beobachteten, erhöhten Blasenkrebsinzidenzen bei Arbeitern der Gummiindustrie könnte in langen Latenzzeiten und in einer persistierenden Präsenz aromatischer Amine zu suchen sein. So waren in Deutschland noch bis in die 70er Jahre Alterungs-schutzmittel im Handel, die 2-Naphthylamin enthielten<sup>49</sup>. Andere aromatische Amine, wie beispielsweise das in die Kategorie 2 eingestufte 4-4'-Methylen-bis(2-chloranilin), wurden in westlichen Industrieländern noch über das Jahr 2000 hinaus verwendet<sup>404</sup>.

Eine weitere mögliche Gefährdungsquelle kann im Umgang mit Streckölen bestanden haben. In Streckölen, die bis zu 20% des Gewichtes eines Reifens ausmachen, können unter anderem

Steinkohlenteerprodukte, Bitumen und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe enthalten sein <sup>404</sup>. Das insbesondere in Steinkohlenteerprodukten vorkommende 2-Naphthylamin wird für die erhöhte Inzidenz von Harnblasenkarzinomen in exponierten Berufsgruppen verantwortlich gemacht <sup>50</sup>. Bitumen ist als ein bei der Aufarbeitung geeigneter Erdöle gewonnenes schwerflüchtiges, dunkelfarbiges Gemisch verschiedener organischer Substanzen definiert, deren elastovisköses Verhalten sich mit der Temperatur ändert. Einige dieser Gemische könnten die Entstehung von Tumorerkrankungen der ableitenden Harnwege begünstigen (vgl. Kapitel „Stoffgemische“). Zudem wurden in der gummi-verarbeitenden Industrie kanzerogene Nitrosamine, wie N-Nitrosodimethylamin, N-Nitrosodiethylamin, N-Nitrosodi-n-butylamin, N-Nitrosomorpholin und N-Nitrosomethylphenylamin nachgewiesen, von denen insbesondere N-Nitrosomethylphenylamin und N-Nitrosodi-n-butylamin im Tierversuch die Entstehung von Blasen-tumoren begünstigen <sup>341</sup>. Ein möglicher Entstehungsmechanismus ist die Abspaltung von Stickoxiden durch einige Vulkanisierungsverzögerer. Diese Stickoxide können sich dann mit den im Gummi enthaltenen Aminen zu Nitrosaminen verbinden. Eine weitere Quelle für die Entstehung kanzerogener Nitrosamine stellte zudem die Verwendung nitrihaltiger Vulkanisationsbäder dar <sup>341</sup>.

In urinzytologischen Untersuchungen bei Arbeitern der Gummiindustrie wurden in Urothelzellen DNA-Addukte nachgewiesen. Weitere Untersuchungen ergaben zum Teil signifikante Assoziationen zwischen dem Vorhandensein solcher Addukte und bestimmten Tätigkeiten wie Mischen oder Vulkanisieren <sup>404, 416</sup>. TALASKA et al. beobachteten solche Addukte insbesondere bei Arbeitern, die in den Bereichen „Skalierung“ und „Mischen“ tätig waren. Da in diesen Bereichen Antioxidantien, Strecköle und Carbon Black verwendet werden, diskutieren die Autoren, dass es sich bei dem Genotoxin, das die DNA-Addukte bedingt, entweder um ein aromatisches Amin oder um PAHs handeln könnte <sup>404</sup>.

Die im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Patienten waren seit 1972 bzw. 1984 über 22- bzw. 15 Jahre in der Gummiindustrie tätig. Der seit 1972 tätige Patient arbeitete bis 1980 als Reifenwickler, später als Reifenkocher, wobei er bei letzterer Tätigkeit aufgrund mangelnder Absaugvorrichtungen inhalativ gegenüber bei diesem Prozeß entstehenden Dämpfen exponiert war.

Der zweite Patient wurde zunächst als Rechauffeur an einer Laufstreifenmaschine eingesetzt. Hierbei wurden Gummiplatten erwärmt, in Form gepresst und geschnitten. Später war er an der „4-Walzen-Kalender-Maschine“ beschäftigt. Hier hatte der Patient Umgang mit einer chemischen „Mitur“, wobei er zu deren Zusammensetzung keine Angaben machen konnte.

Als zusätzlicher, privater Risikofaktor ist bei beiden Patienten der fortgesetzte Zigarettenkonsum zu werten. Dennoch legt das frühe Erkrankungsalter (53 bzw. 47 Jahre) eine berufstoxikologische Mitverursachung nahe. Hierbei muss insbesondere eine mögliche synkanzerogene Wirkung zwischen dem Zigarettenrauch und den präsumtiv vorhandenen aromatischen Aminen mitberücksichtigt werden.

### **Schreiner:**

Schreiner haben im Rahmen ihrer Tätigkeit mitunter Kontakt zu einer Vielzahl chemischer Verbindungen, von denen einige im Verdacht stehen, die Entwicklung von Harnblasenkarzinomen zu begünstigen. Solche Stoffe waren insbesondere in für die Oberflächenbehandlung von Hölzern verwendeten Substanzen enthalten. Bioverfügbare Azofarbstoffe auf der Basis kanzerogener aromatischer Amine waren insbesondere in Spiritus- und Klarlacken, Lasuren und Transparentlacken enthalten (vgl. Kapitel Azofarbstoffe). Bei der mechanischen Entfernung dieser Lacke können in den dabei entstehenden Farbstäuben solche Azofarben enthalten sein und entsprechend inhalativ aufgenommen werden<sup>138</sup>. Im menschlichen Organismus werden diese dann zu den ihnen zugrundeliegenden aromatischen Aminen metabolisiert. Kanzerogene aromatische Amine waren teilweise auch in anderen synthetischen Farben (Teerfarben) enthalten, die seit 1880 auch für die Oberflächenbehandlung von Hölzern verwendet wurden<sup>262</sup>. Auch in Holzbeizen waren zum Teil Substanzen mit potenziell kanzerogener Wirkung auf die menschliche Harnblase enthalten. So wurde in Vorbeizen beispielsweise das K2 gelistete 1,4-Dihydroxybenzol (K2) (Hydrochinon), sowie p-Phenylendiamin (K3B) verwendet<sup>262</sup>. Aus tierexperimentellen Untersuchungen gibt es Hinweise auf mögliche kanzerogene Wirkung von 1,4-Dihydroxybenzol auf die Harnblase (s.o.). Nachbeizen konnten neben Cadmium-, Nickel- und Kobaltverbindungen auch Arsenik- (Arsen(III)oxid) salze enthalten<sup>262</sup>. Arsen und anorganische Arsenverbindungen wurden als Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen, von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in die Kategorie 1 eingestuft und können, neben Tumoren anderer Lokalisationen, Blasenkarzinome verursachen.

Bis in die 60er Jahre konnten in Parkettklebern Teerprodukte enthalten sein, die Pyrolyseprodukte, wie beispielsweise polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe enthielten<sup>262</sup>. Die krebserzeugende Wirkung solcher Stoffgemische auf die Harnblase ist noch nicht abschließend geklärt. Allerdings wurden in einigen Pyrolyseprodukten, insbesondere Steinkohlenteerprodukten, auch aromatische Amine identifiziert, die erhöhte Inzidenzen von

Blasenkrebs bei exponierten Personen erklären könnten (vgl. Kapitel Pyrolyseprodukte). Zusätzliche Expositionen gegenüber kanzerogenen Stoffen ergaben sich durch die in Kaltklebermassen verwendeten Lösungsmittel Benzol (K1) und Trichlorethylen (K1) <sup>262</sup>. Zudem waren Parkettleger in früheren Zeiten gegenüber anorganischen Arsenverbindungen exponiert, da diese, insbesondere in Buchenparkett, auch in Wohnräumen gelegentlich mit Arsenpentoxid/ Natriumarsenat (K1) imprägniert waren. Die beim Abschleifen und Abziehen der Parkettböden entstehenden Stäube waren somit teilweise stark mit solchen Schutzsalzkomponenten belastet <sup>262</sup>. Andere Holzschutzmittel enthielten beispielsweise Chrom VI- Verbindungen (K2) oder Pyrolyseprodukte wie z.B. PAHs. Aufgrund der in Steinkohleteerprodukten vorkommenden aromatischen Amine, wie 2-Naphthylamin <sup>50</sup>, ist ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko bei Umgang mit solchen Stoffen denkbar.

Beide im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Schreiner waren seit ihrer Jugend über 46-, beziehungsweise 50 Jahre in diesem Handwerk tätig. Beide Betroffenen hatten im Rahmen ihrer Tätigkeit auch Umgang mit Farben und Lacken, wobei der Umfang mit ca. 2x pro Monat bzw. alle 2-3 Wochen über circa 3 Tage angegeben wurde. Da die Patienten bereits 1949 bzw. 1950 mit ihrer handwerklichen Ausbildung begannen, könnten sie, insbesondere in den ersten 10 Jahren ihrer Tätigkeit, mit Farbstoffen auf der Basis kanzerogener aromatischer Amine in Kontakt gekommen sein, sodass eine arbeitstoxikologische Mitverursachung der Karzinomerkrankungen plausibel erscheint.

### **Dachdecker:**

HAMMOND et al. berichteten 1976 von einer erhöhten Mortalität an Blasenkrebs bei Personen, die mehr als 20 Jahre als Dachdecker tätig waren <sup>155</sup>.

Eine neuere Studie aus dem Jahr 2000, die die Mortalität bei 11 144 Dachdeckern untersuchte, beschrieb für diese eine signifikant erhöhte Blasenkrebsmortalität <sup>343</sup>, wobei allerdings die Rauchgewohnheiten nicht hinreichend berücksichtigt wurden. Eine Metaanalyse von BOSETTI, die allerdings nur 2 Studien zu Blasenkrebsfällen bei Dachdeckern umfasste, darunter die Studie von HAMMOND, beschrieb bei 16 beobachteten-, gegenüber 10,4 erwarteten Fällen für Dachdecker insgesamt ein leicht erhöhtes, statistisch jedoch nicht signifikantes Blasenkrebsrisiko (RR=1,57, 95%-KI:0,96-2,56) <sup>55</sup>. In früheren Jahren waren Dachdecker in zum Teil nicht unerheblichem Maß gegenüber Pyrolyseprodukten exponiert, da beispielsweise Flachdächer mit Steinkohleteerpechen abgedichtet wurden. Pyrolyseprodukte aus Steinkohleteerpechen wurden aufgrund ihrer nachgewiesenen, kanzerogenen Wirkung in die Kategorie 1 eingestuft, wobei bisher unklar ist, ob das in einigen Studien

beobachtete erhöhte Blasenkrebsrisiko bei exponierten Personen auf den in den Pyrolyseprodukten enthaltenen polyzyklischen Kohlenwasserstoffen beruht oder eine Wirkung der ebenfalls darin enthaltenen aromatischen Amine, wie dem ebenfalls K1-gelisteten 2-Naphthylamin, darstellt<sup>50</sup>.

Obwohl Flachdächer heute mit Kunststoff- und Bitumenbahnen gedeckt werden, kann es bei der Sanierung alter Dächer zu Expositionen gegenüber Pyrolyseprodukten auf der Basis von Steinkohlenteerpech kommen<sup>4</sup>. Bitumen ist als Stoffgemisch ebenfalls K2 gelistet<sup>146</sup>. Aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der Bitumina ist die Studienlage ähnlich uneinheitlich wie beispielsweise zu Pyrolyseprodukten. Allerdings könnten einige Gemische durchaus geeignet sein, die Entstehung von Blasenkrebs zu begünstigen (vgl. Kapitel Stoffgemische).

Bei der Bearbeitung, wie beispielsweise dem mechanischen Abschleifen, von imprägniertem Bauholz konnte es zudem durch Inhalation der hierbei entstehenden Stäube zur Aufnahme von Holzschutzmitteln kommen. Diese enthielten zum Teil kanzerogene Verbindungen, wie Arsen(V)oxid oder Arsensäure (K1)<sup>262</sup>.

Zudem waren Dachdecker im Rahmen ihrer Tätigkeit, beispielsweise beim Trennschleifen von Asbestzement<sup>4</sup> oder der Verarbeitung von Eternitplatten in teilweise sehr hohem Maß asbesthaltigen Stäuben ausgesetzt. Obwohl Arbeitsmaterialien heute asbestfrei sind, kann es bei Sanierungsarbeiten von Altlasten unter Umständen zu Expositionen gegenüber fibrogenen und karzinogenen Stäuben kommen, insbesondere wenn entsprechende Arbeitsschutzvorschriften nicht eingehalten werden.

Die zwei in der Arbeitsmedizinischen Poliklinik der Universität des Saarlandes aufgrund eines Blasentumors vorgestellten Dachdecker waren beide, mit Unterbrechungen, über 11 Jahre in diesem Beruf tätig. Beide begannen ihre Ausbildung im Alter von 15 Jahren. Während ein Patient, der im Alter von 51 Jahren an der Tumorerkrankung verstarb, seit 1952 als Dachdecker tätig war, begann ein anderer, der im Alter von 39 Jahren erkrankte, seine Berufsausbildung im Jahr 1977. Präsumtive Expositionen bestanden gegenüber Pyrolyseprodukten und darin enthaltenen PAHs und aromatischen Aminen, sowie Bitumen, Nitrosaminen, Lösungsmitteln, Asbest und Glaswolle.

### **Kokereiarbeiter:**

Kokereiarbeiter sind bei ihrer beruflichen Tätigkeit in hohem Maße gegenüber Verbrennungsprodukten exponiert. Signifikante Assoziationen zwischen Tätigkeiten in einer Kokerei und der Entwicklung von Harnblasenkarzinomen berichtete beispielsweise die Fall-Kontroll

Studie von GOLKA et al. <sup>136</sup>. Für Kokereiarbeiter wurde hierbei ein Raucher-adjustiert signifikant erhöhtes Blasenkrebsrisiko errechnet (OR=2,89, 95%-KI:1,16-7,16) <sup>136</sup>. Dies steht im Einklang mit früheren Beobachtungen von DOLL et al., die bei Kokereiarbeitern eine 2,5-fach erhöhte Sterberate (death incidence rate) an Blasenkrebs bei Kokereiarbeitern beschrieben <sup>105</sup>.

Hingegen konnten BOFFETTA et al. in einer Übersicht von Studien, die die allgemeinen Krebsrisiken von gegenüber PAHs exponierten Personen analysierten, kein erhöhtes Blasenkrebsrisiko bei Kokereiarbeitern feststellen <sup>48</sup>.

Eine mögliche Erklärung für erhöhte Blasenkrebsinzidenzen bei Kokereiarbeitern könnten die in den Kokereirohgasen neben PAHs enthaltenen, aromatischen Amine darstellen. Substanzen beider Gruppen, sowohl der PAHs, als auch der aromatischen Amine können in Kokereibetrieben vorhanden sein. Synkanzerogene Mechanismen beider Substanzgruppen, wie bereits oben erwähnt, könnten das frühe Erkrankungsalter der im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Patienten, die im Alter von 35- bzw. 43 Jahren an einem Karzinom der Harnblase erkrankten, erklären. Als außerberufliche, private Risikofaktoren betrieben beide einen Zigarettenabusus von 29 bzw. 49 py, wobei auch hierbei eine synkanzerogene Wirkung zwischen aromatischen Aminen und dem Zigarettenrauch möglich erscheint.

### **Friseurhandwerk:**

1993 nahm die IARC eine Bewertung der Tätigkeit im Friseurgewerbe im Hinblick auf mögliche Assoziationen mit Tumorerkrankungen, insbesondere der Harnblase vor, wobei festgestellt wurde, dass die berufliche Tätigkeit als Friseur/Friseurin mit Expositionen gegenüber möglicherweise kanzerogenen Substanzen einherging (Gruppe 2A) <sup>179</sup>.

Insbesondere die Mitverursachung von Tumorerkrankungen durch Haarfärbeprodukte ist seit mehreren Jahrzehnten Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

Bei Haarfärbeprodukten werden aufgrund der chemischen Zusammensetzungen, variablen Persistenz und damit verbundener unterschiedlicher Häufigkeit der Auftragung, prinzipiell permanente und semipermanente Haarfärbemittel, sowie vorübergehende Haartönungen unterschieden. Vorübergehende Haartönungen dringen nicht in den Haarbalg ein und lassen sich durch einfache Haarwäsche entfernen. In früheren Jahren waren in ihnen auch wasserlösliche Azofarbstoffe auf der Basis aromatischer Amine enthalten <sup>49</sup>.

Semipermanente Haarfärbemittel dringen in den Haarbalg ein, lassen sich aber nach 5-6 Haarwäschen entfernen. In diesen Mitteln befanden sich vorwiegend Nitrophenylendiamine,

die im Tierversuch Tumoren, insbesondere solche der Leber, verursachten <sup>49</sup>. Die Wirkung permanenter Haarfärbemittel beruht auf einer Kombination von 3 Chemikaliengruppen: einem in para-Stellung substituierten aromatischen Amin, einer in meta-Stellung substituierten Kupplungskomponente (zum Teil ebenfalls aromatische Amine) sowie einem Oxidierungsmittel (z.B. Wasserstoffsuperoxid) <sup>49</sup>. Insbesondere von aromatischen Aminen und Azofarbstoffen auf der Basis solcher aromatischer Amine könnte bei der Verwendung solcher Mittel ein Krebsrisiko ausgegangen sein. Vorübergehende Haartönungen dringen nicht in den Haarbalg ein und lassen sich durch einfache Haarwäsche entfernen.

Das Krebsrisiko von Beschäftigten im Friseurhandwerk blieb auch nach der Bewertung durch die IARC Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. In einer Fall-Kontroll-Studie, in der berufliche Risikofaktoren für Blasenkrebs in 7 kanadischen Provinzen untersucht wurden, ermittelten GAERTNER et al. ein signifikant erhöhtes Risiko (OR=3,42 95%-KI=1,09-10,8) für männliche Friseure <sup>124</sup>. GAGO-DOMINGUEZ et al. analysierten im Jahr 2001 Blasenkrebsfälle, die zwischen 1987 und 1996 in Los Angeles County aufgetreten waren. Die Autoren berichteten diesbezüglich von einem 50% erhöhten Blasenkrebsrisiko bei Personen, die jemals als Friseur tätig waren. Personen, die mehr als 10 Jahre in diesem Beruf tätig waren, hatten hiernach ein 5-fach erhöhtes Risiko, an Blasenkrebs zu erkranken <sup>126</sup>. CZENE et al. beobachteten in einer Studie zum Krebsrisiko bei schwedischen Friseurinnen und Frisuren ein signifikant erhöhtes Blasenkrebsrisiko nur bei männlichen Personen, die 1960 tätig waren und während 1960-1969 nachuntersucht wurden (SIR=2,56; 95%-KI=1,36-4,39) <sup>92</sup>. BOLM-AUDORFF et al. beobachteten in einer Fall Kontroll Studie, basierend auf 7 Fällen, ein 6,48-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung von Tumoren der ableitenden Harnwege bei Friseurinnen und Frisuren <sup>49</sup>. Ein Überblick über Studien hinsichtlich des Krebsrisikos durch privaten oder beruflichen Gebrauch von Haarfärbemitteln findet sich bei BOLT und GOLKA <sup>53</sup>. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Mehrheit der von ihnen analysierten Studien keinen Zusammenhang zwischen beruflichen Expositionen als Friseurinnen/ Frisuren und dem Auftreten von Tumoren der ableitenden Harnwege zeigen. Insbesondere neuere Haarfärbemittel scheinen hiernach keine kanzerogene Wirkung zu besitzen. Allerdings sollte, aufgrund der oft sehr langen Latenzzeit zwischen Exposition gegenüber aromatischen Aminen und dem Auftreten von Tumoren der ableitenden Harnwege, die Möglichkeit einer arbeitstoxikologischen Mitverursachung von Blasenkarzinomen bei Frisuren, die intensiv gegenüber solchen Stoffen exponiert waren, berücksichtigt werden <sup>53</sup>.

Im Institut für Arbeitmedizin der Universität des Saarlandes wurden 2 Friseurinnen mit einem Karzinom der ableitenden Harnwege vorgestellt, wobei es sich in einem Fall um ein Harnblasen-, im anderen Fall um ein Nierenbeckenkarzinom handelte.

Die an Blasenkrebs erkrankte Patientin war 1961 im Alter von 15 Jahren erstmals gegenüber Haarfärbemitteln exponiert und danach über 40 Jahre als Friseurin tätig gewesen. Recherchen zu den verwendeten Haarfärbeprodukten ergaben Expositionen gegenüber 2,4-Diaminoanisol (K2), 4-Methyl-m-phenylendiamin (=2,4-Toluyldiamin, K2) und 4-o-Tolylazo-o-toluidin (=o-Aminoazotoluol, K2). Bei diesen Stoffen handelt es sich um aromatische Amine, die aufgrund von Tierversuchen und/oder epidemiologischen Anhaltspunkten von der MAK-Kommission in die Kategorie 2 eingestuft wurden. Obwohl 2,4'-Diaminoanisol von der MAK-Kommission 1985 in die Kategorie 2 eingestuft wurde, blieb die Verwendung dieser Substanz in Kosmetikprodukten bis 1990 zulässig<sup>49</sup>.

Die an einem Nierenbeckenkarzinom erkrankte Patientin war seit 1983 im Friseurgewerbe tätig. Eine Recherche der von ihr verwendeten Haarfärbemittel ergab, dass die von ihr verwendeten Produkte neben Phenylendiamin (alle drei Isoformen in Kategorie 3B gelistet) auch das K2-gelistete 2,4-Toluyldiamin enthielten.

Berufliche Expositionen gegenüber potenziell kanzerogenen, aromatischen Aminen in Haarfärbemitteln gab also noch bis in die 80er Jahre, sodass vor dem Hintergrund der oft mehrere Jahrzehnte langen Latenz das Auftreten weiterer arbeitstoxikologisch mitverursachter Tumorerkrankungen bei Friseurinnen und Friseuren durchaus möglich ist.

### **Schuhindustrie:**

Aufgrund von intensiven dermalen und inhalativen Expositionen gegenüber Azofarben auf der Basis kanzerogener aromatischer Amine stellen frühere Beschäftigte der Lederindustrie eine Risikogruppe hinsichtlich der Entwicklung von Tumoren der ableitenden Harnwege dar. Während neuere Studien keine erhöhten Gefährdungen für diesen Berufszweig mehr feststellen können<sup>203, 211</sup>, werden in älteren Studien noch statistisch signifikant erhöhte Blasenkrebsrisiken beschrieben.

Basierend auf zwischen 1956 und 1965 aufgetretenen Blasenkrebsfällen errechnete DECOUFLE 1979 für Lederarbeiter gegenüber Büroangestellten ein für Frauen 4-fach und für Männer 6-fach erhöhtes Blasenkrebsrisiko, das nach mehr als 5-jähriger Beschäftigung auf das 11-fache anstieg. Nach Berücksichtigung der Rauchgewohnheiten war das Risiko bei Männern gegenüber der Kontrollgruppe immer noch ungefähr 4-fach erhöht<sup>98</sup>.

COLE et al. berichteten 1972 in einer Fall-Kontroll-Studie von einem Alter und Raucher-adjustiert signifikant erhöhten Krebsrisiko der ableitenden Harnwege (Nierenbecken, Ureter, Harnblase, Urethra) (RR=2,0; 95%-KI=1,37-2,90) bei Beschäftigten der Lederindustrie<sup>87</sup>. Eine dezidiertere Analyse dieser Ergebnisse identifizierte insbesondere Beschäftigte im Bereich „Finishing“ als Risikopopulation für solche Tumorerkrankungen (RR=2,65; 95%-KI=1,57-4,47), während die Risiken für andere Bereiche (vorbereitende Prozesse und Gerben/Kontakt mit fertigen Produkten bzw. unklare Exposition) nicht mehr signifikant waren<sup>87</sup>.

Ein im Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes vorgestellter, an einem Karzinom der Harnblase erkrankter Patient war seit 1958 über insgesamt 43 Jahre in der Schuhindustrie tätig. Über 11 Jahre war er in der Finishing Abteilung beschäftigt. Zu den Aufgaben des Patienten zählten hier das Nachfärben der fertigen Schuhe mit einer druckluftbetriebenen Sprühpistole und das manuelle Einfärben der Sohlenkanten mit einem Pinsel. In dieser Zeit war er sowohl inhalative, als auch eine dermal gegenüber Azofarben und -pigmenten auf der Basis kanzerogener aromatischer Amine exponiert. Auch in späteren Jahren war der Patient noch im Rahmen von Auffüllarbeiten gegenüber Farben exponiert. KUNZE et al. untersuchte in einer Fall-Kontroll-Studie neben Blasenkrebsrisiken in verschiedenen Industriebranchen auch die Auswirkungen durch den Umgang mit verschiedenen Substanzgruppen. Während das Risiko für Lederarbeiter insgesamt nicht erhöht war, ging der Umgang mit Sprühfarben mit einer signifikanten Risikoerhöhung einher (OR für Männer=2,9 95%-KI= 1,7-4,9, OR für Frauen= 3,3)<sup>211</sup>. Zusammenfassend ist insbesondere für ältere, mittlerweile berentete Beschäftigte der Lederindustrie, die noch Kontakt zu kanzerogenen Azofarbstoffen hatten, vor dem Hintergrund der langen Latenzzeit zwischen der Einwirkung aromatischer Amine und dem Auftreten von Tumorerkrankungen der Harnblase, mit dem Auftreten solcher berufstoxikologisch mitverursachter Erkrankungen zu rechnen.

### **Sonstige:**

Auch in Textilien waren zum Teil Farbstoffe auf der Basis kanzerogener aromatischer Amine, enthalten. So verwundert es nicht, dass beispielsweise GONZALEZ et al. von einem signifikant erhöhten Blasenkrebsrisiko für männliche Beschäftigte der Textilindustrie (OR nach Raucheradjustierung = 2,02; 95%-KI=1,2-3,4) berichten<sup>144</sup>. Hingegen konnten beispielsweise GAERTNER et al. keine erhöhten Blasenkrebsinzidenzen bei Beschäftigten dieses Industriezweiges erkennen<sup>124</sup>.

Bisher wurden im Homburger Institut für Arbeitsmedizin keine Patienten aus der Textilindustrie mit der Frage einer berufstoxikologischen Mitverursachung eines Karzinoms der

ableitenden Harnwege vorgestellt, was allerdings auch auf regionale industrielle Rahmenbedingungen zurückzuführen sein dürfte. So waren im Jahr 2003 nur 335 Saarländer in dieser Industriebranche beschäftigt<sup>135</sup>.

Mehrere Studien berichten von erhöhten Blasenkrebsrisiken bei Beschäftigten chemischer Reinigungen, wobei Assoziationen mit Expositionen gegenüber halogenierten Kohlenwasserstoffen, insbesondere Tetrachlorethen (=Tetrachlorethylen, Perchlorethylen) diskutiert werden. KATZ und JOWETT stellten 1981 bei einer Analyse der Todesursachen von 671 weiblichen Beschäftigten chemischer Reinigungen und Wäschereien, unter anderem eine Überrepräsentation von Blasenkrebstodesfällen fest<sup>195</sup>, obwohl in Mortalitätsstudien aufgrund der, im Vergleich zu anderen Malignomen, besseren Prognose von Blasenkrebskrankungen das berufliche bedingte Tumorrisiko allgemein eher unterschätzt wird.

RUDER et al. beschrieben eine erhöhte Sterblichkeit an Krebs der ableitenden Harnwege in einer Kohorte von 1708 Reinigungsmitarbeitern (SMR 2,22; 95%-KI=1,06-4,08). Diese Beobachtung basierte auf 10 Fällen, wobei die Betroffenen neben Tetrachlorethen auch gegenüber verschiedenen anderen Substanzen exponiert waren. Bei Personen, die ausschließlich gegenüber Tetrachlorethen exponiert waren, wurden hingegen keine Todesfälle an Blasenmalignomen beobachtet<sup>304</sup>.

LYNGE et al. untersuchten, ob sich die Beobachtungen amerikanischer Studien in nord-europäischen Ländern (Dänemark, Norwegen, Schweden, Finnland) reproduzieren ließen. Für in Reinigungen arbeitende Personen wurde auch hier ein signifikant erhöhtes Blasenkrebsrisiko festgestellt (RR= 1,44; 95%-KI=1,07-1,93)<sup>231</sup>. Genauere Analysen dieser Ergebnisse identifizierten Hilfskräfte kleinerer Betriebe und Eigentümer von kombinierten Wäschereien und chemischen Reinigungen als Risikopopulation, während für Eigentümer chemischer Reinigungen ohne Wäscherei und angestellte Reiniger kein erhöhtes Risiko vorhanden war (RR=0,98;95%-KI=0,64-1,51).

Diese Beobachtungen legen die Annahme nahe, dass neben Tetrachlorethylen auch andere, bisher noch nicht identifizierte chemische Noxen für die vermehrten Blasenkrebsfälle in dieser Branche verantwortlich sein könnten. So sind auch in der Metaanalyse von KOGEVINAS et al. Expositionen gegenüber chlorierten Kohlenwasserstoffen nicht mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko verbunden (OR=1,03, 95%-KI=0,83-1,28)<sup>203</sup>.

Mehrere Studien berichten von einem erhöhten Blasenkrebsrisiko bei Bergleuten. In der Metaanalyse von KOGEVINAS et al. wurde für Bergleute und Steinbrucharbeiter ein

erhöhtes Risiko an der Grenze der statistischen Signifikanz ermittelt (OR=1,30; 95%-KI=1,02-1,64), das jedoch mit der Dauer der Beschäftigung anstieg (OR nach 25-jähriger Beschäftigung =1,9; 95%-KI=1,0-3,7) <sup>203</sup>.

KUNZE et al. beschrieben in ihrer Fall-Kontroll-Studie ebenfalls ein signifikant erhöhtes Blasenkrebsrisiko für Bergarbeiter (OR=2,0; 95%-KI=1,2-3,3), das allerdings keinen Trend hinsichtlich der Dauer der Beschäftigung erkennen lässt <sup>211</sup>. Hingegen beobachteten GOLKA et al. für diese Berufsgruppen ein signifikant erhöhtes Blasenkrebsrisiko, das ebenfalls signifikant positiv mit der Dauer der Beschäftigung unter Tage korreliert <sup>136</sup>. Bisher gelang es jedoch weder die genaue Noxe noch den verantwortlichen Pathomechanismus zu identifizieren. Allerdings, so die Autoren, erscheint ein aromatisches Amin als Auslöser aufgrund fehlender Überrepräsentation langsamer Azetylierer unter den betroffenen Personen, die aufgrund der erhöhten Suszeptibilität dieser Bevölkerungsgruppe hinsichtlich der kanzerogenen Wirkung aromatischer Amine zu erwarten gewesen wäre, eher unwahrscheinlich <sup>136</sup>. Vor dem Hintergrund des Fehlens einer geeigneten pathophysiologischen Erklärung könnte darüber nachgedacht werden, inwieweit die beobachteten Tumorfälle auf Expositionen gegenüber anderen Substanzgruppen, insbesondere Nitrosaminen zurückzuführen sind. So wurde beispielsweise N-Nitrosodi-n-butylamin in Hydraulikflüssigkeiten, insbesondere in Bergwerken, gefunden <sup>323, 341</sup>. Nitrosodi-n-butylamin (K2) verursachte im Tierversuch bei mehreren Spezies Tumoren der unteren Harnwege (vgl. Kapitel Nitrosamine).

Obwohl das Homburger Institut für Arbeitsmedizin in einer (ehemaligen) Bergbauregion gelegen ist, wurde bisher kein Patient mit der Frage einer beruflichen Mitverursachung eines Blasenkarzinoms durch eine Tätigkeit als Bergmann vorgestellt. Von den 50 an einem Karzinom der ableitenden Harnwege erkrankten, vorgestellten Patienten, gaben 2 Betroffene an, vorübergehend auch unter Tage gearbeitet zu haben.

Erhöhte Blasenkrebsinzidenzen wurden zudem in mehreren, gegenüber Pyrolyseprodukten exponierten Berufsgruppen, wie zum Beispiel Generatorgaswerkern, Beschäftigten in der Aluminiumelektrolyse nach Söderberg, Straßenarbeitern und Schornsteinfegern beobachtet <sup>48, 50, 55</sup>. Wie bereits erwähnt ist es jedoch unklar, ob dieser Effekt eine Wirkung der in den Pyrolyseprodukten in hohen Konzentrationen enthaltenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe darstellt oder auf die ebenfalls vorkommenden aromatischen Amine zurückzuführen ist (vgl. Kapitel „Pyrolyseprodukte“). Zudem wird die Möglichkeit einer

synergen Wirkung dieser beiden Stoffgruppen bei der Krebsentstehung diskutiert (vgl. Kapitel Kokereiarbeiter).

In Studien, die das berufliche Blasenkrebsrisiko von Frauen gesondert untersuchten, ist dieses bei Beschäftigten im Gesundheitswesen, insbesondere Krankenschwestern, teilweise erhöht<sup>89, 124, 186</sup>. Mögliche Expositionen gegenüber kanzerogenen Substanzen bestanden in diesem Bereich in erster Linie auf onkologischen Stationen, auf denen Chemotherapeutika von den Pflegekräften vorbereitet wurden. Insbesondere das N-Lost-Derivat Cyclophosphamid kann zu Blasenkrebskrankungen bei Beschäftigten im Gesundheitswesen führen. Hierbei ist auch zu bedenken, dass exponierte Krankenschwestern, anders als ihre Patienten, keine Tumorphylaxe durch die Einnahme von 2-Mercaptoethansulfonat (Mesna) betreiben (vgl. Kapitel iatrogene Faktoren: „Cyclophosphamid“).

Berichte über erhöhte Blasenkrebsrisiken bei Beschäftigten des Transportgewerbes, also bei LKW-Fahrern<sup>89, 117, 211</sup> und Lokomotivführern<sup>49, 117, 211</sup> liegen zwar vor, allerdings ist die Studienlage diesbezüglich insgesamt sehr inkonsistent. Für LKW-Fahrer werden mögliche Assoziationen mit Expositionen gegenüber Dieselmotoremissionen diskutiert.

Bei Feuerwehrleuten wird ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko auf Expositionen gegenüber Rauchen unterschiedlicher Zusammensetzung kontrovers diskutiert. Eine Übersicht hierüber findet sich bei McGREGOR<sup>242</sup>.

Ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko scheinen zudem Personen zu besitzen, die in hohem Maße gegenüber technischem Dinitrotoluol (bestehend aus 2,4-Dinitrotoluol und 2,6-Dinitrotoluol) exponiert waren<sup>63, 157</sup>. Technisches Dinitrotoluol wurde in großem Umfang in der ehemaligen DDR als Sprengstoff verwendet. Dinitrotoluole wurden von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in die Kategorie 2 eingestuft, da sie im Tierversuch Tumoren verschiedener Organe, nicht jedoch der Harnblase, verursachten<sup>328</sup>.

Auch in anderen, nicht aufgelisteten Branchen können berufliche Expositionen die Entstehung von Tumorerkrankungen der ableitenden Harnwege begünstigen und eine versicherungsrechtliche Relevanz begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn im Rahmen der Tätigkeit Kontakte zu aromatischen Aminen, Azofarben<sup>140</sup> oder Arsenverbindungen bestanden.

Expositionen gegenüber aromatischen Aminen oder Arsen führen oft erst nach Jahrzehnten zur Entwicklung einer Tumorerkrankung. Auch bei älteren Patienten sollte daher eine Berufsanamnese erhoben werden, um Assoziationen zwischen der Erkrankung und möglicher stattgehabter Expositionen, insbesondere aufgrund länger zurückliegender Tätigkeiten, feststellen zu können.

#### **V.I.4) Epikritische Wertung der von der Senatskommission zur Prüfung gesundheits-schädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft K1 oder K2 gelisteten Stoffe hinsichtlich ihrer Wirkung auf die ableitenden Harnwege:**

Erste Beobachtungen über die kanzerogene Wirkung aromatischer Amine stammen aus dem ausgehenden 19. Jahrhundert. Der Chirurg Ludwig REHN berichtete auf einem Berliner Chirurgenkongress von Harnblasenkarzinomfällen bei 3 in der Fuchsin-Produktion tätigen Arbeitern, welche er auf das Einatmen von Anilindämpfen zurückführte<sup>291</sup>.

Erst HUEPER konnte 1938 bei Studien an Hunden erstmals eine krebserregende Wirkung aromatischer Amine im Tierversuch nachweisen<sup>168</sup>. Eine generelle Schwierigkeit bei der Bewertung der Kanzerogenität aromatischer Amine ist, dass sich Ratten und Mäuse als Versuchsmodell oft als ungeeignet erwiesen, da auch Stoffe, bei denen die kanzerogene Wirkung auf den Menschen gesichert ist, bei diesen Tieren oft keine entsprechende Wirkung zeigten. Validere Ergebnisse wurden hingegen bei Untersuchungen an Hunden, Kaninchen und Goldhamstern erzielt<sup>208</sup>.

1925 wurden mit der Ausdehnung der gesetzlichen Unfallversicherung auf sogenannte Gewerbekrankheiten auch Erkrankungen durch Nitro- und Aminoverbindungen in die Liste der Berufskrankheiten aufgenommen. Mit der 3. Berufskrankheitenverordnung vom Dezember 1936 wurde die noch heute geltende Formulierung "Schleimhautveränderungen, Krebs oder anderen Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine" (BK1301) eingeführt.

In einer Analyse der zwischen 1978 und 2003 von den gewerblichen Berufsgenossenschaften anerkannten Berufskrankheiten handelte es sich in 4,7% der Fälle (1211 absolut) um Erkrankungen der Harnwege durch aromatische Amine (BK 1301)<sup>69</sup>.

Insgesamt 5 aromatische Amine sind aufgrund einer nachgewiesenen humankanzerogenen Wirkung in die Kategorie 1 der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingestuft.

Neben den schon seit mehreren Jahrzehnten als für den Menschen kanzerogen bekannten aromatischen Aminen **4-Aminobiphenyl**, **Benzidin**, **2-Naphthylamin** und **Chlor-o-toluidin** wurde nun auch **o-Toluidin** in die Kategorie 1 aufgenommen. In erster Linie wurden diese Substanzen bei der Farbstoffsynthese sowie in der Gummiverarbeitung eingesetzt oder fielen in der chemischen Industrie als Zwischenprodukte an. Chlor-o-toluidin wurde zudem auch in der Pestizidherstellung verwendet.

Bei der Einschätzung der kanzerogenen Wirkung dieser Substanzen ist zudem zu beachten, dass 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl und o-Toluidin den gleichen Wirkungsmechanismus besitzen und daher additiv synkanzerogen wirken<sup>173</sup>.

Bei 15 weiteren, in der Kategorie 2 gelisteten, aromatischen Aminen, fanden sich bei der Durchsicht der Begründungen der MAK-Werte Hinweise auf eine mögliche kanzerogene Wirkung dieser Stoffe auf die ableitenden Harnwege.

**o-Aminoazotoluol** erwies sich im Tierversuch bei mehreren Spezies als kanzerogen. Neben Tumoren der Leber, der Gallengänge und der Lunge wurden auch Harnblasenkarzinome beobachtet. Die Mitverursachung von Tumoren der ableitenden Harnwege scheint daher prinzipiell möglich zu sein.

Noch deutlicher ist die Studienlage hinsichtlich der kanzerogenen Wirkung von **6-Amino-2-ethoxynaphthalin** auf die Harnblase des Menschen. Nach Monoexpositionen wurden Tumoren der Harnblase beim Menschen beobachtet, die in einigen Fällen auch als Berufskrankheit anerkannt wurden. Im Tierversuch erwies sich 6-Amino-2-ethoxynaphthalin eindeutig als kanzerogen, sodass eine Mitverursachung von Tumoren der ableitenden Harnwege durch 6-Amino-2-ethoxynaphthalin wahrscheinlich erscheint.

Weniger konsistent ist die Studienlage hingegen hinsichtlich der Wirkung von **Auramin**, da die Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen insgesamt widersprüchlich sind. In tierexperimentellen Studien wurden vor allem Tumoren der Leber und der Gallenwege beobachtet. Aufgrund der Ergebnisse einiger epidemiologischer Untersuchungen und der Tatsache, dass Auramin im Tierversuch kanzerogen ist, kann auf die Möglichkeit einer kanzerogenen Wirkung auf die ableitenden Harnwege geschlossen werden.

**2,4-Diaminoanisol** erwies sich in Tierstudien als kanzerogen, wobei Tumoren verschiedener Organsysteme, insbesondere der Schilddrüse, beobachtet wurden. Beim Menschen werden

zudem Tumorerkrankungen der ableitenden Harnwege bei beruflich exponierten Personen beschrieben, insbesondere bei Färbern, sowie bei Personen, die privat permanente Haarfärbemittel verwendet haben. Aufgrund der Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen ist 2,4-Diaminoanisol als kanzerogen einzustufen. Eine Assoziation mit Harnblasentumoren beim Menschen scheint aufgrund epidemiologischer Studien insgesamt denkbar.

**4,4'-Diaminodiphenylmethan** verursacht im Tierversuch Tumoren verschiedener Organsysteme, insbesondere der Leber. Blasenkarzinome waren zwar insgesamt selten, traten in den Verumgruppen jedoch 25- bzw. 50-fach häufiger auf als in historischen Kontrollen. Eine kanzerogene Wirkung auf die ableitenden Harnwege scheint daher insgesamt möglich.

**3,3'-Dichlorbenzidin** verursacht im Tierversuch bei Ratten, Goldhamstern und Hunden benigne und maligne Veränderungen der Blasen. Eine kanzerogene Wirkung auf die ableitenden Harnwege des Menschen ist somit als möglich zu betrachten.

Für eine kanzerogene Wirkung von **3,3'-Dimethoxybenzidin** auf die Harnblase gibt es sowohl epidemiologische Anhaltspunkte (wobei Mischexpositionen bestanden) als auch vereinzelte Hinweise aufgrund von Studien an Mäusen und Ratten. Ein Zusammenhang zwischen Expositionen gegenüber diesem Stoff und Tumoren der ableitenden Harnwege scheint daher möglich.

Auch hinsichtlich **3,3'-Dimethylbenzidin** ist die Studienlage inkonsistent. Im Tierversuch wurden multiple Tumoren bei Ratten beobachtet, wobei Zymbaldrüsentumoren dominierten. Untersuchungen bei Hunden und Goldhamstern verliefen, abgesehen von einer Blasenpapillomerkrankung bei einem Hund, überwiegend negativ. Auch Beobachtungen von Tumoren der ableitenden Harnwege waren nicht eindeutig zu interpretieren, da Mischexpositionen mit anderen aromatischen Aminen bestanden. Dennoch scheint aufgrund der im Tierversuch nachgewiesenen Kanzerogenität dieses aromatischen Amins eine Mitverursachung von Tumoren der ableitenden Harnwege denkbar.

Auch hinsichtlich der kanzerogenen Wirkung **3,3'-Dimethyl-4,4'-diaminodiphenylmethan** auf die Harnblase gibt es Hinweise aufgrund epidemiologischer Untersuchungen, wobei auch hier Mischexpositionen mit anderen aromatischen Aminen, darunter das K1-gelistete o-Toluidin, bestanden. In tierexperimentelle Untersuchungen wurden Tumoren verschiedener Organe, nicht jedoch der Blase beobachtet. Insgesamt ist 3,3'-Dimethyl-4,4'-diaminodiphenylmethan ein sehr stark wirksames, genotoxisches, kanzerogenes, aromatisches Amin. Eine kanzerogene Wirkung auch auf die Harnblase des Menschen ist daher theoretisch denkbar.

**p-Kresidin** war im Tierversuch in hohen Dosen bei Nagern kanzerogen, wobei in erster Linie Tumoren der Harnblase beobachtet wurden. Eine Mitverursachung von Krebserkrankungen der ableitenden Harnwege des Menschen scheint daher prinzipiell möglich.

**4,4'-Methylen-bis(2-chloranilin)** erwies sich in tierexperimentellen Untersuchungen als kanzerogen, wobei bei exponierten Hunden die Harnblase das Hauptzielorgan darstellte. Eine solche Wirkung auf die ableitenden Harnwege des Menschen wird daher, auch aufgrund der Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen, als wahrscheinlich betrachtet.

Die Studienlage zur Kanzerogenität von **4,4'-Methylen-bis(N,N-dimethylanilin)** ist hingegen weniger konsistent. Berichte über Blasenkarzinome bei exponierten Chemikararbeitern können auch durch Kontakte mit anderen aromatischen Aminen erklärt werden. Im Tierversuch erwies sich 4,4'-Methylen-bis(N,N-dimethylanilin) als kanzerogen, wobei die Leber und die Schilddrüse die wesentlichen Zielorgane darstellten. Der Nachweis von DNA-Addukten in in-vitro-Tests bestätigt zudem den Verdacht einer genotoxischen Wirkung dieses Stoffes. Insgesamt lassen die vorliegenden Beobachtungen eine Mitverursachung von Tumoren der ableitenden Harnwege beim Menschen durch das aromatische Amin 4,4'-Methylen-bis(N,N-dimethylanilin) als möglich erscheinen.

**2,4-Toluyldiamin** und **2,4,5-Trimethylanilin** verursachte im Tierversuch nach oraler Applikation bei Nagern Lebertumoren, sowie multiple Tumoren, darunter auch Urothelkarzinome der Harnblase. Eine kanzerogene Wirkung auf dieses Organ ist daher bei beiden aromatischen Aminen nicht auszuschließen.

Darüber hinaus ist eine kanzerogene Wirkung anderer aromatischer Amine auf die Harnblase nicht auszuschließen. Im Kommentar zur Berufskrankheitenverordnung von MEHRTENS et al. finden sich in der Liste der K2-gelisteten aromatischen Amine, die eine BK 1301 bedingen können, unter anderem auch die Stoffe **2-Amino-4-Nitrotoluol**, **p-Chloranilin**, **4,4'Oxydianilin**, **4,4'-Thiodianilin** sowie **2,4-Xylidin** und **2,6-Xylidin**<sup>245</sup>. In den Begründungen der MAK-Werte finden sich zur Zeit (10/2007) keine Berichte über Tumoren der ableitenden Harnwege in epidemiologischen oder tierexperimentellen Studien, die auf Expositionen gegenüber diesen Stoffen zurückgeführt werden. Allerdings besteht hierbei das Problem der oft eingeschränkten Übertragbarkeit tierexperimenteller Beobachtungen auf den Menschen. So kann aufgrund der generell schwierigen tierexperimentellen Reproduktion beim Menschen beobachteter kanzerogener Effekte einiger aromatischer Amine, eine solche Wirkung dieser Substanzen aufgrund fehlender positiver Ergebnisse aus Tierstudien nicht ausgeschlossen werden.

**2-Amino-4-Nitrotoluol** ist wie andere kanzerogene aromatische Amine ein starker Methämoglobinbildner. Bei exponierten Nagern konnten nach oraler Applikation gehäuft Tumoren der Leber beobachtet werden<sup>337</sup>.

Auch **p-Chloranilin** ist ein starker Methämoglobinbildner. In tierexperimentellen Studien erwies es sich bei Nagern eindeutig als kanzerogen, wobei vor allem Leber- und Milz betroffen waren. In-vitro Untersuchungen zu Mutagenität erbrachten hingegen inkonsistente Ergebnisse<sup>345</sup>.

**4,4'-Oxydianilin** ist ein mäßiger Methämoglobinbildner. Nach oraler oder subkutaner Applikation wurden bei Nagern Tumoren, vor allem der Leber und der Schilddrüse beobachtet<sup>334</sup>.

**4,4'-Thiodianilin** verursachte bei Nagern Tumoren der Leber, der Schilddrüse, des Uterus und der Mamma. Zudem bestehen Struktur analogien zu 4,4'-Diaminodiphenylmethan, das im Tierversuch unter anderem auch Blasenkarzinome verursachte<sup>335</sup>.

**2,4-Xylidin** und **2,6-Xylidin** erwiesen sich im Tierversuch als kanzerogen. In vitro Studien konnten den Verdacht einer genotoxischen Wirkung durch den Nachweis von DNA-Addukten in Leber und Nasenhöhle bestätigen<sup>359</sup>.

Neben dem direkten exogenen Kontakt gegenüber aromatischen Aminen besteht auch die Möglichkeit einer endogenen Entstehung solcher Verbindungen durch enzymatische Spaltung von **Azofarbstoffen**<sup>232</sup>.

Azofarbstoffe sind auf der Basis von aromatischen Aminen synthetisierte Farbstoffe, die als charakteristische Struktur eine oder mehrere  $R_1-N=N-R_2$  Gruppen enthalten. Aufgrund ihrer Löslichkeit werden lösliche Azofarben von unlöslichen Azopigmenten unterschieden.

Azofarbstoffe finden unter anderem in der pharmazeutischen Produkten, in Textilien, in der Lederindustrie, in Druck- und Tattoofarben, in Kosmetika und als Lebensmittelfarben Verwendung.

Von über 2000 bisher synthetisierten Azofarben basieren ca. 500 auf kanzerogenen aromatischen Aminen. Insbesondere lösliche Azoverbindungen können durch die bakterielle Darm- oder Hautflora, sowie durch hepatische Azoreduktasen gespalten werden und dadurch die ihnen zu Grunde liegenden, aromatischen Amine, mit zum Teil kanzerogener Wirkung auf die ableitenden Harnwege, freisetzen<sup>278, 302</sup>. Bei der Vielzahl der in Frage kommenden Verbindungen sind einzelne Kanzerogenitätsnachweise nur unter großem Aufwand zu erbringen. Daher sind alle Azofarbstoffe, die ein im Körper freisetzbare, kanzerogenes aromatisches Amin enthalten, bei fehlendem Nachweis einer nicht vorhandenen

Bioverfügbarkeit, unter präventivmedizinischen Gesichtspunkten so zu behandeln, wie es der Einstufung der Aminkomponente entspräche <sup>146</sup>.

Obwohl ihre Verwendung eigentlich verboten ist, werden Azofarbstoffe auf der Basis kanzerogener aromatischer Amine gelegentlich in, zumeist importierten, Lebensmitteln gefunden. Beispielsweise konnte 2003 in Chiliprodukten sowie daraus zubereiteten Lebensmitteln, vorwiegend aus dem Nahen und Fernen Osten (Indien, Thailand, Libanon, Türkei) Sudanfarbstoffe nachgewiesen werden (BfR). Sudan-Azofarben sind rote Farben, die in Ölen, Wachsen, Fetten, Plastik, Druckfarben sowie in Deutschland zur Anfärbung von Heizöl verwendet werden. Sudan III ist zudem Bestandteil von Kosmetikprodukten und Arzneimitteln <sup>79</sup>. Sudan I und II erwies sich im Tierversuch als kanzerogen bei Säugetieren <sup>79</sup>. Aus Sudan IV können durch Azo-Reduktion theoretisch das K1 gelistete o-Toluidin, sowie das K2 gelistete o-Aminoazotoluol entstehen <sup>37</sup>.

Berufliche Expositionen bestanden für Maler in der Zeit bis Ende der 50er Jahre. Damals war es üblich, dass Farben selbst, meist von Lehrlingen, gemischt und angerührt wurden. Häufig bestand insbesondere beim Anmischen der Farbpigmente eine hohe inhalative Exposition gegenüber diesen Stäuben. Insbesondere in Deutschland wurden damals häufig Azofarben auf der Basis von Benzidin verwendet <sup>259</sup>. Lösliche und somit bioverfügbare Azofarben auf der Basis kanzerogener aromatischer Amine wurden unter anderem bei der Oberflächenbehandlung von Hölzern mit Holzbeize, Öl-Holzbeizen, Spiritus- und Klarlacken, Lasuren und Transparentlacken verwendet. Somit musste vor allem bei deren mechanischer Entfernung mit einer inhalativen Exposition gegenüber Farbstäuben gerechnet werden. Endogen können diese Azoverbindungen zu den ihnen zu Grunde liegenden kanzerogenen aromatischen Aminen reduziert werden.

Die nicht löslichen Azopigmente, die beispielsweise für den Wand- und Fassadenbereich eingesetzt wurden <sup>138</sup>, scheinen hingegen nicht bioverfügbar zu sein. Aufgrund der momentanen Studienlage ist davon auszugehen, dass der Umgang mit diesen per se eher nicht mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko behaftet war <sup>139, 142, 306</sup>. Allerdings waren einige Azopigmente noch bis Ende der 80er Jahre mit bis dem K2 gelisteten aromatischen Amins 3,3'-Dichlorbenzidin (K2), das in tierexperimentellen Untersuchungen Tumoren der Harnblase verursachte (s.o.), verunreinigt <sup>36</sup>.

Von den Lost Verbindungen wurde, neben Tumoren anderer Lokalisationen, eine kanzerogene Wirkung auf die Blase berichtet. Dies gilt insbesondere für **N-Methyl-bis(2-**

**clorethyl)amin** (N-Lost), nach dessen Applikation als Chemotherapeutikum Sekundärtumoren der Blase beobachtet wurden. Zwar konnte dies in tierexperimentellen Studien nicht reproduziert werden, dennoch gilt eine kanzerogene Wirkung dieses Stoffes aufgrund der Beobachtungen am Menschen als wahrscheinlich. Berichte zu gehäuften Blasenkrebsfällen bei gegenüber **2,2'-Dichlordiethylsulfid** (S-Lost)- exponierten Munitionsarbeitern können nicht eindeutig diesem Stoff zugeordnet werden, da Mischexpositionen bestanden. Aufgrund der nachgewiesenen, kanzerogenen Wirkung scheint eine Mitverursachung solcher Tumoren durch S-Lost prinzipiell möglich. Da insbesondere N-Methyl-bis(2-clorethyl)amin in der Therapie maligner Erkrankungen eingesetzt wurde, wäre, bei einem als Berufskrankheit anerkannten Primärtumors, auch ein durch die Chemotherapie bedingtes Urothelkarzinom unter Umständen als Folge dieser Berufskrankheit zu betrachten und somit entschädigungsfähig.

**Nitrosamine** sind N-Nitroso-Verbindungen von Aminen, die eine N-NO Gruppe enthalten. Sie entstehen in erster Linie durch eine Nitrosierung sekundärer Aminen, können allerdings auch durch Nitrosierung primärer Amine bzw. desalkylierender Nitrosierung tertiärer Amine gebildet werden <sup>113</sup>. Berufliche Einwirkungen von Nitrosaminen auf den menschlichen Organismus sind prinzipiell auf zwei verschiedenen Wegen möglich.

Zum einen können exogen gebildete Verbindungen inhalativ aufgenommen werden. N-Nitrosamine entstehen beispielsweise, indem Stickoxide, die in der Luft ubiquitär vorhanden sind, mit nitrosierbaren Aminen, wie sie beispielsweise in Gummimischungen oder Kühlschmierstoffen vorhanden sind, reagieren. Durch Emissionen von Dieselmotoren oder offener Gasheizsysteme kann sich die Konzentration der Stickoxide in der Luft am Arbeitsplatz noch erhöhen, was in Anwesenheit nitrosierbarer Amine zu einer vermehrten Bildung von Nitrosaminen führen kann.

Zum anderen können N-Nitrosamine auch endogen, beispielsweise im Verdauungstrakt, aus inhalativ oder peroral aufgenommenen Aminen und Nitrit, das im menschlichen Speichel aus Nitrat gebildet wird, entstehen.

Im Körper können selbst strukturell ähnliche Amine mitunter verschiedene Eliminations- und Metabolisierungsmechanismen aufweisen. Während einige dieser Verbindungen im Organismus abgebaut werden, ist bei anderen mit einer renalen Ausscheidung entweder in unveränderter oder beispielsweise in oxidiert Form zu rechnen. Diese stehen dann wiederum anderen Verbindungen in der Blase als Nitrosierungspartner zur Verfügung. Vor allem bakterielle Infekte der Harnwege können in der Karzinogenese eine tragende Rolle

spielen, da einige Bakterien Nitrat zu Nitrit reduzieren, das dann als Reaktionspartner für im Urin befindliche Amine dienen kann, wobei Nitrosamine gebildet werden.

Vor allem Beschäftigte in Gießereien, in der Metallbearbeitung (Drehen, Schleifen, Walzen), in der Leder- und Gummiindustrie können teilweise eine deutliche Belastung durch Nitrosamine aufweisen. Die in der Luft dieser Arbeitsplätze festgestellten N-Nitrosamine entstehen in der Regel während des Verarbeitungsprozesses aus nitrosierbaren Aminoverbindungen sowie nitrosierenden Stoffen und sind daher in den Ausgangssubstanzen in der Regel nicht enthalten. Meist entsteht hierbei nicht nur eine singuläre Verbindung, sondern unterschiedliche, zum Teil kanzerogene Nitrosamine.

In der Gummiindustrie spaltet das als Verzögerer A bezeichnete Diphenylnitrosamin bei höheren Temperaturen  $\text{NO}_x$  ab, das dann zusammen mit den Aminen der Gummimischung zu Nitrosaminen reagiert. Bei der Vulkanisation können Nitrosamine durch direkten Kontakt der Gummimischungen mit nitrithaltigen Lösungen in Vulkanisationsbädern entstehen. Weitere Arbeitsplätze, bei denen es teilweise zu einer erheblichen Exposition gegenüber N-Nitrosaminen kommen kann, sind solche in der Farbenherstellung, in der Herstellung von Seifen, Detergentien und Surfactant, bei der Produktion von Aminen und Pestiziden, sowie beim Umgang mit hydraulischen Flüssigkeiten, besonders in Bergwerken. Auch Mitarbeiter in Lagerhallen, besonders in solchen für Gummiherstellung, gehören zu den exponierten Berufsgruppen.

Ferner können bei der Trocknung von Fisch oder Fischmehl N-Nitrosamine in für Nutztiere toxischen Konzentrationen gebildet werden. Die in den Fischen enthaltenen Amine reagieren hierbei mit den Gasen des Ölbrenners der Trockentrommel. Zudem können in Kühlschmierstoffen, die Triethanolamin enthalten, neben Metallsalzen Verunreinigungen mit N-Nitrosodiethanolamin enthalten sein. Da in einigen Kühlschmierstoffen zum Teil Nitrit als Korrosionsinhibitor enthalten ist, können Metall-Nitrit-Verbindungen eine katalysierende Wirkung besitzen. Auch bei primär nitrit- und aminfreien Kühlschmiermitteln ist zu beachten, dass die sekundäre Bildung von Nitrosaminen in diesen Substanzen durch Kontaminationen durchaus möglich ist.

Nitrit konnte als Antioxidationszusatz zudem auf Blechdosen enthalten sein. Durch Reaktionen mit einem aminhaltigen Doseninhalt war auch hier die Bildung von Nitrosaminen möglich. So wurden beispielsweise bei einer Analyse von in Dosen aufbewahrten, aminhaltigen Herbiziden, Nitrosamine gefunden<sup>323, 341</sup>.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft hat 12 N-Nitrosamine, die an Arbeitsplätzen nachgewiesen wurden, in die Kategorie 2 eingestuft. Hierzu zählen: N-Nitrosodi-n-butylamin, N-Nitrosodiethanolamin, N-Nitrosodiethylamin, N-Nitrosodi-isopropylamin, N-Nitrosodimethylamin, N-Nitrosodi-n-propylamin, N-Nitrosoethylphenylamin, N-Nitrosomethylethylamin, N-Nitrosomethylphenylamin, N-Nitrosomorpholin, N-Nitrosopiperidin und N-Nitrosopyrrolidin <sup>146</sup>. Gemäß den von der MAK-Kommission analysierten Studien stellt die Harnblase für **N-Nitrosomethylphenylamin** und **N-Nitrosodi-n-butylamin** ein wesentliches Zielorgan dar <sup>341</sup>. **N-Nitrosomethylphenylamin** verursachte im Tierversuch zudem Tumoren der Speiseröhre, Lunge und des oberen Verdauungstraktes. Für **N-Nitrosodi-n-butylamin**, bei dem die Studienlage hinsichtlich der Entstehung von Tumoren der ableitenden Harnwege konsistenter ist als für N-Nitrosomethylphenylamin, werden von der MAK-Kommission als Zielorgane auch Leber, Speiseröhre sowie der Respirations- und Verdauungstrakt angegeben <sup>341</sup>.

**Trichlorethen** wurde von der MAK-Kommission aufgrund seiner nachgewiesenen Kanzerogenität beim Menschen in die Kategorie 1 eingestuft, wobei die Niere das Hauptzielorgan darstellt <sup>146, 319, 320</sup>. Einige der von der MAK-Kommission angeführten tierexperimentellen Studien berichten unter anderem über vereinzelte Nierenbeckenkarzinome in den exponierten Gruppen. HENSCHLER et al. beobachteten 5 an Nierenkarzinomen verstorbenen Personen in einem Kollektiv von 169, gegenüber Trichlorethen exponierten Arbeitern einer Pappfabrik <sup>161</sup>. Bei 4, überwiegend niedrig exponierten Betroffenen handelte es sich histologisch um ein Nierenzellkarzinom. Bei einer weiteren hochexponierten Person lag hingegen ein Nierenbecken-, und somit ein Urothelkarzinom vor. Nach Ende der Beobachtungszeit verstarb noch jeweils ein weiterer Patient an einem Nieren- und einem Nierenbeckenkarzinom <sup>161</sup>. HENSCHLER schlägt einen spezifischen Pathomechanismus vor, der jedoch ausschließlich die Entstehung von Nierenzellkarzinomen, nicht aber von Nierenbeckenkarzinomen erklären würde. McLAUGHLIN und BLOT kritisieren einen solchen spezifischen Mechanismus, da Nierenbeckenkarzinome, die allgemein sehr selten sind, in der beobachteten Population gehäuft auftraten. Allerdings lehnen die Autoren aufgrund einer Analyse von Studien, welche die Kanzerogenität von Trichlorethylen untersuchten, eine humankanzerogene Wirkung dieses Stoffes insgesamt ab <sup>243</sup>. Eine mögliche Assoziation zwischen Expositionen gegenüber Trichlorethen und dem Auftreten von Blasenkrebs beschreiben ZHAO et al. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Inzidenzen und Mortalität von malignen Erkrankungen bei 6107 Arbeitern eines großen

amerikanischen Flugzeugbauers untersucht. Personen, die gegenüber Trichlorethen exponiert waren, hatten in dieser Untersuchung ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko (RR=1,98; 95%-KI=0,93-4,22) <sup>446</sup>. In einer deutschen Fall-Kontroll Studie (1035 Fälle, 4298 Kontrollen) wurde zudem bei männlichen Arbeiter, die mit der Entfettung von Metallen beschäftigt waren, also einer Tätigkeit, bei der unter anderem auch Trichlorethen eingesetzt wurde, ein signifikant erhöhtes Urothelkarzinomrisiko beobachtet. Auch bei einer Risikoanalyse der verwendeten Arbeitstoffe, erwies sich dieses Risiko bei Personen, die beträchtlich gegenüber Trichlorethen exponiert waren, als signifikant erhöht <sup>274</sup>. Insgesamt kann daher eine mögliche Mitverursachung von Tumoren der ableitenden Harnwege, insbesondere des Nierenbeckens, durch Trichlorethen nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Veränderungen im Nierenbecken wurden im Tierversuch auch nach Applikation von **1,4-Dichlorbenzol** beobachtet. Zudem wurde eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung beschrieben, sodass eine Mitverursachung urothelialer Tumoren der ableitenden Harnwege durch diesen Stoff nicht auszuschließen ist.

Bei **1,3-Dichlorpropen** handelt es sich um eine direkt alkylierende Substanz. Bei exponierten Mäusen wurden maligne Veränderungen des Vormagens und des Blasenurothels festgestellt, sodass auch eine kanzerogene Wirkung auf die menschliche Harnblase möglich scheint.

**o-Nitroanisol** verursachte in tierexperimentellen Untersuchungen bei Ratten Tumoren der ableitenden Harnwege, insbesondere der Harnblase. Dieser Effekt könnte, neben einer direkten kanzerogenen Wirkung dieses Stoffes, auf die Metabolisierung zu dem ebenfalls K2-gelisteten aromatischen Amin 2-Methoxyanilin zurückzuführen sein. **4-Nitrobiphenyl** verursachte im Tierversuch eindeutig Blasenkarzinome bei Hunden. Zudem wurde bei Ratten 4-Aminobiphenyl (K1) als Metabolit identifiziert, welches eine nachgewiesene kanzerogene Wirkung auf das menschliche Blasenepithel besitzt. Auch für **2-Nitronaphthalin** wurde eine Reduktion zu einem Stoff der Kategorie 1, in diesem Fall 2-Naphthylamin, bei unterschiedlichen Spezies beschrieben. Zudem scheint ein gemeinsamer Metabolisierungsweg von 2-Naphthylamin und 2-Naphthylamin auch bei beiden Substanzen zur Bildung von Arylnitreniumionen zu führen, die mit zellulären Makromolekülen reagieren. Eine kanzerogene Wirkung auf die Harnblase ist daher sowohl für 4-Nitrobiphenyl, als auch für 2-Nitronaphthalin wahrscheinlich.

Bei gegenüber **2-Methoxyanilin** exponierten Ratten und Mäusen konnte eine kanzerogene Wirkung dieses Stoffes auf die Harnblase, sowie eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgezeigt werden, sodass die Möglichkeit eines solchen Effektes auf die ableitenden Harnwege auch beim Menschen erwogen werden muss.

Eine Mitverursachung von Blasenkarzinomen durch **Passivrauch** ist aufgrund der hohen Anzahl kanzerogener Substanzen in diesem Stoffgemisch zwar denkbar, doch fehlen hinreichend valide Studien, die einen Zusammenhang zwischen Exposition und Tumorentstehung belegen. Allerdings kann eine solche Assoziation auch nicht sicher ausgeschlossen werden.

Bei **Bitumina** und **Pyrolyseprodukten** handelt es sich um sehr heterogene Stoffgemische, sodass alleine aufgrund der unscharfen Begrifflichkeit keine Rückschlüsse auf die in ihnen enthaltenen Einzelstoffe gezogen werden können. Die Tatsache, dass solche, hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und ihrer chemischen Eigenschaften höchst unterschiedliche Gemische unter dem gleichen Begriff subsummiert, jedoch in Studien bezüglich ihrer Wirkung wie eine homogene Substanz betrachtet werden, resultiert in einer insgesamt sehr inkonsistenten Studienlage, deren Interpretation durch die in epidemiologischen Untersuchungen häufig vorliegenden Mischexpositionen zusätzlich erschwert wird. Zudem stehen der Interpretation auch andere sprachliche Hindernisse entgegen. So werden in der englischen Sprache die Begriffe "bitumen" und "asphalt" nicht klar getrennt <sup>364</sup>. Andererseits wird im Englischen, wie auch im Deutschen der Begriff "PAH" oft synonym für Pyrolyseprodukte verwendet.

Insgesamt ist die bisherige Studienlage hinsichtlich einer möglichen Mitverursachung von Blasenkrebs durch PAHs uneinheitlich. Beispielsweise beschreibt ROMUNSTAD bei in der Aluminiumreduktion beschäftigten Personen ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko, sowie eine Assoziation zwischen PAH-Exposition und Malignomen des Pankreas, jedoch kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko <sup>297</sup>. Hingegen beobachtet GRIMSRUD bei in der Eisen- und Stahlindustrie gegenüber PAHs exponierten Personen zwar ein erhöhtes Lungen-, nicht jedoch ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko <sup>149</sup>. MASTRANGELO wiederum berichtet aufgrund zwischen 1966 und 1996 erschienener Studien von einem erhöhten Risiko für Blasen-, wie auch Lungenkrebs bei gegenüber PAHs exponierten Beschäftigten verschiedener Industriezweige <sup>238</sup>. Zur Interpretation solcher unterschiedlicher Ergebnisse ist es wichtig zu bedenken, dass es sich bei den untersuchten Stoffen nicht ausschließlich um PAHs, sondern eben um Pyrolyseprodukte handelt, die neben hohen Konzentrationen polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe auch andere kanzerogene Stoffgruppen enthalten können. Die hinsichtlich ihrer Konzentration variable Präsenz aromatischer Amine könnte als mögliche Erklärung für die in einigen Untersuchungen beobachtete kanzerogene Wirkung dieser Stoffgemische auf die Blase herangezogen werden. Zudem wird die Möglichkeit einer synergistischen Wirkung zwischen aromatischen Aminen und PAHs diskutiert, wobei aromatische Amine für die Tumorentstehung und PAHs für die Tumorpromotion verantwortlich sind <sup>136</sup>. Eine solche synkanzerogene

Wirkung wäre insbesondere bei Beschäftigten in Branchen von Bedeutung, bei denen berufliche Expositionen gegenüber beiden Substanzgruppen bestehen, so zum Beispiel Kokereiarbeiter, Kfz-Handwerker oder Metallarbeiter. Bei Vorliegen eines Tumors der ableitenden Harnwege nach beruflicher Exposition gegenüber diesen Substanzen sollte daher gegebenenfalls eine Verdachtsanzeige einer Berufskrankheit "Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine"(BK 1301) erfolgen.

Bei gegenüber **Acrylnitril** exponierten Personen wurde ein leicht erhöhtes Blasenkrebsrisiko beschrieben, wobei jedoch Mischexpositionen mit aromatischen Aminen bestanden. Da sich Acrylnitril im Tierversuch als kanzerogen erwiesen hat, ist eine Mitverursachung von Tumoren der ableitenden Harnwege nicht auszuschließen.

Konsistenter ist die Datenlage hinsichtlich einer möglichen kanzerogenen Wirkung von **Arsen**. Arsen ist ein Element der 5. Hauptgruppe des Periodensystems. Da es sowohl metallische, als auch nichtmetallische Eigenschaften besitzt, wird es zu den Halbmetallen gezählt. In der Erdkruste gehört es eher zu seltenen bis mäßig häufigen Elementen. Es kommt in Spuren beispielsweise in Steinkohle, Sediment- und Eruptivgesteinen vor<sup>131</sup>. In Erzen kommt Arsen in Verbindung mit organischen Metallen wie Kupfer, Eisen, Nickel, Zink und Blei vor. Neben einer natürlichen, jährlichen Emission von ca. 22 000t pro Jahr durch Vulkane werden anthropogen jährlich ca. 28 000t Arsen in die Umwelt freigesetzt. Zuzüglich einer Emission durch marine und terrestrische Organismen wird eine Gesamtmenge von ca. 53 000t bis ca. 79 000t angenommen<sup>131</sup>.

Die in der Umwelt vorkommenden Arsenverbindungen lassen sich in 4 relevante Gruppen unterteilen. So werden

anorganische, wasserlösliche Verbindungen (Arsentrioxid, Arsenpentoxid, etc);

gering lösliche oder nicht wasserlösliche Verbindungen (z.B.Arsensulfid);

organische Verbindungen;

sowie gasförmige Arsenverbindungen (z.B. Arsenwasserstoff)

unterschieden<sup>131</sup>.

Anorganisches Arsen liegt meist in der Gestalt dreiwertiger Arsenite oder fünfwertiger Arsenate vor, wobei der beständigeren 3-wertigen Form der Hauptanteil der toxischen Wirkung zugeschrieben wird.

Organische Arsenverbindungen sind in Form von Arsencholin, Arsenzucker, Tetramethylarsensalzen und Arsen-enthaltenden Lipiden, vor allem in Seefischen, Krustentieren und Muscheln in hohen Konzentrationen enthalten. Da sie unverändert wieder ausgeschieden werden, sind sie unter humantoxikologischen Gesichtspunkten jedoch weniger relevant <sup>131</sup>.

Seit der Antike wurden Arsenverbindungen als Farbstoffe und Arzneimittel geschätzt sowie als potentes Gift gefürchtet. Da es geschmack- und geruchlos ist und bis ins 19. Jahrhundert nicht nachzuweisen war, diente Arsenik (Arsen(III)-oxid) im Mittelalter und der Renaissance als beliebtes Mittel, um unliebsame Personen unauffällig zu beseitigen.

So beauftragte beispielsweise Karl der Böse von Navarra 1384 den Spielmann Wourdeton Karl VI von Frankreich und einige seiner Verwandten mit Arsenik zu vergiften <sup>224</sup>. Ab 1836 führte die Einführung einer sensiblen Arsennachweismethode, mit der Arsen Spuren noch in Leichenteilen nachweisbar waren, schließlich zu einem Rückgang der Arsenmorde <sup>237</sup>.

In der Kosmetik waren anorganische Arsenverbindungen wie Realgar ( $As_4S_4$ ) und Auripigment ( $As_2S_3$ ) als Haarentfernungs- und Schminkmittel schon in der Antike bekannt.

Fowlersche Lösung (Kaliumarsenat in Lavendelwasser), die ursprünglich zur Therapie der Malaria entwickelt wurde, fand teilweise noch bis ins 20. Jahrhundert Anwendung als Fiebersenker, sowie als Mittel gegen Schuppenflechten, Syphilis und Asthma. Es war Paul Ehrlich, der die Protozoen-hemmende Wirkung einiger Arsenverbindungen entdeckte, was zur Entwicklung des Salvarsan (Arsphenamin) als Chemotherapeutikum gegen Syphilis, Schlafkrankheit, Trichomonaden- und Amöbenruhr führte.

Als Farbstoff wurde Arsentrisulfid ( $As_2S_3$ ) (auch Auripigment oder Rauschgelb) „Königsgelb“ beispielsweise in der niederländischen Malerei verwendet, um teure Goldfarben zu imitieren. LEWIN berichtet noch 1928, dass arsenhaltige Farben auch „wider vorhandene Verordnungen“ in Farbstiften, Papier, Tapeten, als Zusatz zu Tapetenkleister zur „Beseitigung von Ungeziefer“, in Tuschekästen, in Kinderspielzeug, Gummibällen, Kleidung und künstlichen Blumen verwendet wurden <sup>224</sup>. Grüne Ballkleider enthielten mitunter 15-30% Arsen, das während des Tanzens in großem Umfang freigesetzt wurde.

Kupferarsenitacetat wurde im 19. Jahrhundert unter vielen Namen wie z.B. Schweinfurter Grün, Wiener Grün, Pariser Grün etc. zur Einfärbung von Tapeten geschätzt. Ein Schimmelpilz, *Scopulariopsis brevicaulis*, kann diese Arsenverbindungen metabolisieren und in den Wohnraum abgeben. Aufgrund seiner Toxizität wurde Kupferarsenitacetat als Farbstoff verboten, fand jedoch eine neue Verwendung als Insektizid.

Hinsichtlich der Arsenkonzentration im Boden bestehen deutliche regionale Unterschiede. Durch Ausbringung in die Umwelt, beispielsweise in Pflanzenschutzmitteln, kann Arsen in einer nicht pflanzenverfügbaren Form über Jahre hinweg überdauern. Durch phosphathaltige Düngemittel erhöht sich hingegen der Anteil an löslichem Arsen<sup>131</sup>. In einigen Ländern wie beispielsweise den USA werden arsenhaltige Verbindungen, vor allem Monomethylarsonsäure und Dimethylarsonsäure, sowie deren Natriumsalze, als Insektizide und Herbizide in der Landwirtschaft, insbesondere im Baumwollanbau, eingesetzt. Erhöhte Arsenkonzentrationen wurden auch in amerikanischen Lebensmitteln wie Sojakeimen<sup>430</sup>, Reis<sup>437</sup> und Erdnüssen<sup>17</sup> beschrieben. Mögliche Ursachen hierfür könnten neben einer direkten Applikation auch Verwehungen und die Neubebauung arsenbelasteter ehemaliger Baumwollanbauflächen mit zum Verzehr gedachten Agrarprodukten sein<sup>17</sup>. Im Tierversuch zeigte sich eine dosisabhängige kanzerogene Wirkung von Dimethylarsonsäure auf die Harnblase von Ratten<sup>431</sup>. In einem anderen Versuch konnte nach oraler Applikation von Dimethylarsonsäure anorganisches Arsen im Urin von Ratten nachgewiesen werden<sup>443</sup>.

Insbesondere Reisproben aus Anbaugebieten der US-amerikanischen Südstaaten wie Texas und Louisiana enthalten zum Teil erhöhte Konzentrationen an anorganischen Arsenverbindungen<sup>437</sup>. Reis, bei dessen Anbau die Anwendung arsenhaltiger Spritzmittel nicht zulässig ist, wird in den betroffenen Staaten häufig im Wechsel mit Baumwolle angebaut. Beim Anbau von Baumwolle werden solche Pestizide in großen Mengen, zum Teil mit dem Flugzeug ausgebracht. Die Belastung der Reisfelder mit Rückständen aus dem zuvor auf den gleichen Feldern erfolgten Baumwollanbau könnte hingegen ein Grund für die gemessenen Rückstände sein. In der landwirtschaftlichen Tierhaltung werden in den USA organische Arsenverbindungen als Futterzusätze zur Prävention von Parasitenerkrankungen und zur Steigerung der Gewichtszunahme eingesetzt. Von diesen organischen Verbindungen wird angenommen, dass sie in unveränderter Form wieder ausgeschieden werden. Durch Ausbringung von tierischen Exkrementen als landwirtschaftlicher Dünger gelangen die darin enthaltenen organischen Arsenverbindungen in die Umwelt. Mittlerweile gibt es Hinweise, dass solche organischen Verbindungen im Boden zu toxischen und kanzerogenen anorganischen Verbindungen transformiert werden können<sup>30,184</sup>. Auch die Konzentration von Arsen im Trinkwasser wird stark durch die örtlichen Gegebenheiten, wie der Zusammensetzung des Rohwassers und den geologischen Formationen, denen es entstammt, beeinflusst. Einige Erze, wie beispielsweise Arsenpyrit, sind sehr gut wasserlöslich, wodurch in den betroffenen Regionen sehr hohe Arsenkonzentrationen im Grundwasser erreicht

werden. Der von der WHO empfohlene und seit 1996 in Deutschland gültige Grenzwert für Arsen im Trinkwasser liegt bei 10 µg/Liter. Regionen mit erhöhten Arsenkonzentrationen im Trinkwasser finden sich in Bangladesh, China, dem indischen Bundesstaat West-Bengal, sowie in kleineren Gebieten Argentiniens, Australiens, Chiles, Mexikos, Taiwans, der USA und Vietnams<sup>182</sup>. In einigen dieser Regionen haben mehrere Millionen Menschen jahrelang Wasser mit Arsenkontaminationen von zum Teil über 500µg, also dem 50-fachen des in Deutschland zulässigen Höchstwertes, erhalten. Annahmen, dass längerfristiger Konsum von Trinkwasser mit einer Arsenlast von >500µg eine 10%ige Krebsmortalität bedingen<sup>383</sup> lassen die langfristige Dimension dieser Umweltkatastrophe erahnen. In Bangladesh wurden im Rahmen von UNICEF Projekten in den 70er und 80er Jahren Brunnen gebaut. Aufgrund starker bakterieller Belastungen des Oberflächenwassers sollte der Bevölkerung somit der Zugang zu „sauberem“ Trinkwasser ermöglicht werden. Messungen ergaben Jahre später, dass das Wasser vieler dieser Brunnen zum Teil erheblich mit Arsen belastet war. Dadurch waren Schätzungen zufolge ca. 21 Millionen Menschen mit Trinkwasser versorgt, das mit Arsen in Konzentrationen von mehr als 50µg/l, also dem fünffachen des momentan von der WHO empfohlenen Grenzwertes, kontaminiert war, wobei einige Proben deutlich darüber lagen<sup>384</sup>. Nach WHO-Schätzungen sind in dieser Region bisher 100 000 Menschen an arsenbedingten Hauterkrankungen erkrankt<sup>288, 436</sup>. Darüber hinaus sind dort gehäuft Leberschädigungen<sup>239</sup> und Lungenfunktionsstörungen<sup>426</sup> beschrieben worden.

Noch im Jahr 1992 waren ungefähr 2,5 Millionen US-Amerikaner mit Trinkwasser versorgt, dessen Arsenbelastung über 25µg/Liter betrug. Bei weiteren 350 000 US-Bürgern war das Trinkwasser sogar mit mehr als 50µg/Liter Arsen belastet. Nach Schätzungen von SMITH versterben bei einer täglichen Ingestion von 1,6 Liter Wasser mit einem Arsengehalt von 50 µg/l letztendlich 21 von 1000 exponierten Personen an einem arsenbedingten Malignom<sup>38</sup>.

Arsenkonzentrationen von mehr als 10µg/ Liter im Grundwasser kommen in Deutschland beispielsweise in Buntsandsteinregionen vor, führen jedoch zur Stilllegung von Trinkwasserbrunnen oder zur Installation von Entarsenungsanlagen. Allerdings entziehen sich private Brunnenanlagen weitgehend einer öffentlichen Kontrolle und können somit auch in Deutschland theoretisch zu Arsenbelastungen von Agrarprodukten und einzelnen Hausgemeinschaften führen<sup>298</sup>.

Arsenverbindungen werden aus dem Gastrointestinaltrakt zu 45-75% resorbiert<sup>367</sup>, wobei 3-wertiges Arsen besser resorbiert wird als 5-wertiges<sup>131</sup>. Die inhalative Aufnahme beträgt, abhängig von Verbindung, Löslichkeit und Partikelgröße, zwischen 30 und 90%<sup>367</sup>. Eine

dermale Resorption einzelner Verbindungen ist möglich, wobei auch hier deutliche Unterschiede bestehen<sup>367</sup>.

Die Metabolisierung der resorbierten Arsenverbindungen ist unabhängig von der Art der Aufnahme. Durch Reduktions- und Oxidationsreaktionen werden Arsenate und Arsenite ineinander umgewandelt. Allerdings überwiegt hierbei die Reduktion von fünfwertigem Arsen zu toxischeren trivalenten Formen, welche dann weiter zu organischer Monomethylarsonsäure (MMA) und Dimethylarsinsäure (DMA) methyliert werden. Dieser Stoffwechselweg wurde lange Zeit als Entgiftung interpretiert. Aufgrund neuerer Erkenntnisse gelten jedoch auch dreiwertige methylierte Metabolite als stark toxisch. Die Methylierung von Arsen ist daher eher eine Giftungsreaktion als eine Entgiftung<sup>3, 367, 408</sup>. Insgesamt ist methyliertes trivalentes Arsen toxischer, aber weniger genotoxisch als trivalentes anorganisches Arsen. Hingegen ist methyliertes fünfwertiges Arsen sowohl weniger toxisch, als auch weniger genotoxisch als fünfwertiges anorganisches Arsen<sup>182</sup>.

Aufgenommenes Arsen blockiert die sulfhydrylgruppenhaltigen intrazellulären Enzyme und den Wiedereinbau von Phosphatmolekülen und energiereichen Verbindungen, wodurch die intrazelluläre Oxidation gestört wird. Genotoxische Wirkungen von Arsen beruhen auf der Inhibition von für die Reparatur DNA- benötigten Enzymen, Änderungen in der DNA Struktur, welche die Expression von Genen beeinflussen könnte, und oxidativem Stress. Zudem hat Arsen Auswirkungen auf zellproliferative Mechanismen<sup>3, 154, 289</sup>. Aufgrund von in-vitro Studien besteht zudem der Verdacht einer Interaktion im Sinne einer Effektverstärkung zwischen PAHs und Arsen<sup>409</sup>. Für eine solche Interaktion sprechen die Ergebnisse einer Studie von MAIER et al., die bei mit niedrig dosiertem Arsen vorbehandelten Hepatoma-Hepa-1-Zellen und anschließender Exposition gegenüber Benzo[a]pyren, in den vorpräparierten Zellen, gegenüber nicht vorbehandelten Zellen 9-fach erhöhte DNA-Addukte feststellten<sup>233</sup>.

Bei der akuten Arsenintoxikation wird ein paralytisches von einem gastrointestinalen Syndrom unterschieden. Ersteres ist durch kardiovaskuläre Manifestationen, zentralnervöse Störungen und innerhalb einiger Stunden eintretendem Exitus letalis geprägt. Beim gastrointestinalen Syndrom stehen hingegen ein metallischer Mundgeschmack, trockener Mund, brennende Lippen, Schwindel, Erbrechen bis hin zum Multiorganversagen im Vordergrund<sup>367</sup>. Hinzu kommen „blutige Reiswasserstühle“ infolge erhöhter Permeabilität der gastrointestinellen Blutgefäße<sup>289</sup>.

Chronische Arsenintoxikationen können zu einer Vielzahl von Organmanifestationen führen: Die Haut ist hierbei eines der Hauptzielorgane. So findet sich bei über der Hälfte der betroffenen Patienten eine dermale Beteiligung. Zu den typischen Hautveränderungen zählen palmare und plantare Hyperkeratosen, Hyperhidrosis, Alopezie, Hornperlen an Händen und Füßen, Melanosen, sowie dermale Präkanzerosen wie der M. Bowen. Hauttumoren, die auf eine Arsenexposition zurückzuführen sein können, sind Basaliome und (meist verhornende) Plattenepithelkarzinome, welche, anders als durch UV-Licht induzierte Tumoren, häufig auch an nicht lichtexponierten Arealen auftreten. An den Fingernägeln finden sich zudem charakteristische weiße Linien, sogenannte MEESSche Bänder<sup>46, 154, 255</sup>.

Akute Intoxikation führen an den Atmungsorganen zu Bronchopneumonien oder toxischen Lungenödemen. Sowohl nach akuter, als auch nach chronischer Exposition gegenüber Arsenverbindungen werden zudem Schleimhautschäden bis hin zu Nasenseptumsp perforationen beobachtet. Arsenbedingte Lungentumoren treten meist aufgrund einer inhalativen Exposition in Form von Plattenepithelkarzinomen, aber auch kleinzelligen Karzinomen oder Adenokarzinomen auf. Allerdings kann auch über andere Aufnahmewege resorbiertes Arsen maligne Erkrankungen der Atemwege verursachen<sup>46</sup>.

In der Leber führt die chronische, insbesondere orale und dermale Aufnahme von Arsen zu fettigen Infiltrationen, zentralen Nekrosen, Fibrosen, Leberzirrhosen, hepatozellulären Karzinomen und Hämangioendothelsarkomen<sup>46, 255</sup>.

Als arsenbedingte Erkrankungen im blutbildenden System gelten Anämien, Leukämien und myelodysplastische Syndrome<sup>46</sup>.

Toxische Nierenschäden sind insgesamt selten und meist auf eine Gefäßbeteiligung zurückzuführen. Hingegen gibt es ausreichende Daten, die eine Assoziation zwischen der Ingestion von Arsen und der Entstehung von Nierenkarzinomen nahelegen<sup>46</sup>.

Insgesamt sind Angiopathien eine häufige Folgeerkrankung bei chronischen oralen Intoxikationen. Es kommt hierbei zu Ischämien und Nekrosen infolge von kapillären Schäden mit gesteigerter Permeabilität und Dilatation. Die Maximalform einer solchen peripheren Durchblutungsstörung ist die in ländlichen Regionen Taiwans endemisch auftretende „black-foot-disease“, eine Gangrän der unteren Extremität aufgrund arsenverunreinigten Trinkwassers. Bei inhalativer Arsenaufnahme sind zudem vasospastische Erkrankungen wie das Raynaud–Syndrom beschrieben<sup>46</sup>.

Während Störungen im zentralen Nervensystem eigentlich nur bei akuten und subakuten Intoxikationen vorkommen, kann es auch bei chronischen Arsenexpositionen zu Schädigungen der peripheren Nerven mit schweren axonalen Degenerationen kommen.

Manifestationen am Herzen bestehen in Rhythmusstörungen in Form von QT- Zeit-Veränderungen bis hin zu Torsade-de-pointes-Tachykardien<sup>46</sup>. Zudem scheint nach längerer Exposition gegenüber anorganischen Arsenverbindungen ein erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankung zu bestehen<sup>408</sup>. Bei arsenexponierten chilenischen Kindern wurden zudem Ischämien der Zunge, Hemiplegien infolge von Verschlüssen der Aa. carotes, sowie Todesfälle durch Myokard- und Mesenterialischämien beobachtet<sup>235</sup>

Als weitere Organmanifestation infolge einer Arsenbelastung kann es zudem zu der Ausbildung eines Diabetes mellitus kommen<sup>46, 182, 216, 235, 287, 411, 412</sup>.

Mittlerweile gibt es ausreichende Hinweise darauf, dass Arsenverbindungen, insbesondere nach oraler Aufnahme, eine kanzerogene Wirkung auf die Harnblase haben<sup>46, 182, 255, 367</sup>. So verstarben von 478 Patienten, die zwischen 1945 und 1969 mit Fowlerscher Lösung behandelt wurden, bei 1,6 erwarteten Fällen 5 Personen bis 1980 an Blasenkrebs ( $p=0,05$ )<sup>91</sup>.

In einer taiwanesischen Region mit endemischer „blackfoot-disease“ wurden bei oral über das Trinkwasser exponierten Personen neben Tumoren anderer Organe, wie der Lunge, der Haut, der Leber und der Niere, erhöhte Blasenkrebsprävalenzen beschrieben. Untersuchungen erbrachten zudem eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Expositionen gegenüber arsenkontaminiertem Brunnenwasser und Krebserkrankungen der Lunge, Leber und Harnblase<sup>78</sup>. Zudem wird eine Verdopplung der Mortalität an Leber-, Lungen- und Blasenkrebs bei gegenüber arsenhaltigem Trinkwasser exponierten Personen in Bangladesh beschrieben<sup>80</sup>. Eine weitere Studie, die in einer taiwanesischen Region mit endemischer „blackfoot disease“ gesunde mit erkrankten Personen vergleicht, berichtet von signifikanten Assoziationen zwischen der Dauer des Aufenthalts in einem Endemiegebiet und dem Auftreten von Blasenmalignomen, sowie dem Konsum von Wasser aus artesischen Quellen und dem Auftreten von Lungen- und Blasentumoren. Personen, die Wasser konsumierten, das mit mehr als 710µg Arsen/ Liter belastet war, hatten ein 3,3-fach erhöhtes Blasenkrebsrisiko (95%-KI= 1,0-11,1), verglichen mit Bewohnern, deren Wasser weniger als 50µg pro Liter enthielt<sup>82</sup>.

Insgesamt handelt es sich bei diesen Studienpopulationen allerdings um Personen mit Hochdosisexpositionen. Eine finnische Studie beschreibt hingegen ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko auch bei Arsenkonzentrationen im Bereich von 0,5µg/Liter und einen synergistischen Effekt zwischen Arsenexposition und Rauchen<sup>212</sup>. STEINMAUS et al. konnten in einer Studie in sieben westlichen Counties der USA bei Rauchern, die gegenüber mehr als 200µg Arsen/ Liter Trinkwasser exponiert waren, verglichen mit in geringem Umfang arsenexponierten Rauchern, ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko beobachten<sup>392</sup>. Keinen

Zusammenhang sieht hingegen eine auf Aufzeichnungen der Mormonen beruhende retrospektive Kohortenstudie <sup>225</sup>. Mögliche Ursachen hierfür können zum einen die in den einzelnen Kohorten sehr unterschiedlichen Arsenbelastungen, sowie die insgesamt geringe Fallzahl der Blasenkrebsfälle generell sein. Zum anderen ist zu beachten, dass es sich bei der Studienpopulation um Mitglieder einer religiösen Gemeinschaft handelt, die hinsichtlich einiger Lebensgewohnheiten, wie zum Beispiel den Rauchgewohnheiten, nicht notwendigerweise als repräsentativ für eine westliche Gesellschaft zu betrachten sind. Beispielsweise würde ein aus religiösen Gründen erniedrigter Zigarettenkonsum in der beobachteten Population unter Umständen zur Unterschätzung einer möglichen synkanzerogenen Wirkung führen <sup>194</sup>.

Die Angaben in der älteren deutschen Literatur sind eher inkonsistent. So beschrieb DENK 1969 bei der Sektion von 100 Moselwinzern 85 Krebsleiden, darunter jedoch nur ein Harnblasenkarzinom <sup>101</sup>. Auch LÜCHRATH fand bei 163 obduzierten Winzern lediglich ein solches Malignom <sup>230</sup>. Hingegen beschreibt GROBE 1977 in einem Kollektiv von 122 Winzern mit „Arsenintoxikationsspätfolgen“ insgesamt 12 Harnblasenkarzinome <sup>150</sup>.

Ein möglicher Grund hierfür könnte das Sterbealter der obduzierten Personen sein, welches bei DENK im Durchschnitt bei 60- und bei LÜCHRATH im Durchschnitt 61 Jahre betrug <sup>101, 230</sup>. Hingegen waren die von GROBE beschriebenen Winzer bereits zwischen 71 und 86 Jahren alt <sup>150</sup>, also deutlich älter als die von DENK und LÜCHRATH untersuchten Populationen. Daher besteht die Möglichkeit, dass die von DENK und LÜCHRATH untersuchten Personen vor der Entwicklung eines Blasenkarzinoms an anderer Ursache verstarben, da zwischen Einwirkung der Noxe und Tumormanifestation eine Latenzzeit von mehreren Jahrzehnten liegen können <sup>255</sup>. Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft kommt insgesamt zu dem Schluss, dass Arsen und anorganische Arsenverbindungen, mit Ausnahme von Arsenwasserstoff, Humankanzerogene sind und nach oraler Aufnahme Harnblasenkarzinome verursachen <sup>367</sup>.

Seit einigen Jahren wird Arsentrioxid wieder in der Medizin eingesetzt. Unter dem Präparatnamen Trisenox® (TM) kann es bei der Behandlung einer refraktären akuten promyelozytischen Leukämie indiziert sein <sup>84</sup>. Eine teilweise erhebliche und kaum regulierte Hintergrundbelastung mit Arsen besteht zudem durch „Heilmittel“ aus dem Bereich der alternativen Medizin. Insbesondere in traditionellen indischen Rezepturen wurden Arsenkonzentrationen im zweistelligen Milligrammbereich pro Gramm Arznei beschrieben.

Aufgrund des hohen Anteils an Arsen in solchen Produkten ist eine akzidentelle Kontamination eher unwahrscheinlich. Vielmehr muss von einer absichtlichen Beimischung ausgegangen werden. Auch bei Anwendern vermeintlich „sanfter“ homöopathischer Heilverfahren wurden therapiebedingte Arsenintoxikationen beobachtet<sup>77, 110, 310</sup>.

Da arsenhaltige Spritzmittel in vielen Ländern im Tabakanbau erlaubt sind, ist Arsen neben anderen kanzerogenen Noxen auch im Zigarettenrauch enthalten. In Untersuchungen von LANDSBERGER et al. wurden im Nebenstromrauch pro Zigarette zwischen 0,015µg und 0,023µg Arsen gemessen. In öffentlichen Einrichtungen, in denen geraucht wurde, wurden zudem Arsenkonzentrationen von bis zu 1 ng/m<sup>3</sup> gemessen. Zigarettenrauch stellt also auch für Nichtraucher durch das im Nebenstromrauch enthaltene Arsen eine Expositionsquelle dar<sup>218</sup>.

Arsen und arsenhaltige Verbindungen finden heute noch, allerdings in relativ geringen Mengen, in der Halbleiter- und Mikrochipindustrie Verwendung<sup>255</sup>, sodass auch in der Abfall- und Recyclingwirtschaft mit dem Vorkommen solcher Verbindungen gerechnet werden muss. Da arsenhaltige Verbindungen auch in Kohle enthalten sein können, besteht die Möglichkeit einer Exposition gegenüber solchen Verbindungen unter Umständen auch für Beschäftigte im Kohlebergbau<sup>255</sup>. Ebenso kann es bei Mitarbeitern von Kohlekraftwerken, insbesondere Braunkohlekraftwerken, während Reinigungsarbeiten zu Exposition gegenüber arsenhaltiger Flugasche kommen<sup>442</sup>. Expositionsrisiken bestehen zudem im Baugewerbe bei Sanierungs- Restaurierungs- und Abbrucharbeiten arsenkontaminierter Bereiche<sup>255</sup>. Hingegen sind Anwendung und Verkauf arsenhaltiger Holzprodukte in Deutschland heute zu weiten Teilen verboten, sodass bei Neubauten in der Regel nicht mit entsprechenden Gefahrstoffkontakten zu rechnen ist. Ausnahmen gelten jedoch für Bauholz in öffentlichen und landwirtschaftlichen Gebäuden, sowie in Industriegebäuden, sofern dies aus sicherheitstechnischen Gründen erforderlich ist, bei Brückenbauarbeiten, als Bauholz in Süßwasser und Brackwasser, im Lärm- und Lawinenschutz, in Leitplanken, für Weidezäune, für Erdstützwände, für Strom- und Telekommunikationsmasten sowie von Bahnschwellen für Untergrundbahnen (BGBl. I Nr. 44)<sup>14</sup>.

Die Expositionswahrscheinlichkeit und -höhe dürfte heute insgesamt weitaus geringer als zu früheren Zeiten sein. Beruflich gegenüber Arsen exponiert waren vor allem Beschäftigte in der Kupfer-, Zinn-, Zink- und Bleiverhüttung, in der Produktion von Bleischrot, in der Keramik und Glas-, insbesondere der Kristallglasindustrie und in Gerbereien, in der Produktion von Farben und bei der Herstellung von und dem Umgang mit arsenhaltigen

Schiffbodenanstrichen, wobei bei letzteren auch deren Entfernung zu Kontakten mit Arsen führen kann<sup>11, 40, 43, 255</sup>.

Mögliche Expositionen im Weinbau bestanden schon beim Ansetzen der Spritzbrühe zur Schädlingsbekämpfung. Beim Spritzvorgang selbst wurde zum einen der in Laufrichtung befindliche Spritznebel eingeatmet. Andererseits bestand auch eine gewisse dermale Exposition durch Kontakt mit dem Spritznebel und durch Kontakt mit kontaminiertem Blattwerk. Nach dem Trocknen konnten Arsenverbindungen durch Inhalation von arsenhaltigem Staub aufgenommen werden. Darüber hinaus konnte beispielsweise das Aufsammeln von Laub zu einer weiteren dermalen Exposition führen.

Neben der inhalativen und dermalen Aufnahme von Arsen bestand bei vielen Winzern auch eine orale Belastung durch Konsum des arsenbelasteten Tresterweines, des sogenannten Haustrunks, einer Art Wein mit geringem Alkoholgehalt. Dieser wurde gewonnen, indem man nach dem Pressen der Trauben den Rückstand oder Trester nochmals presste. Dieser Haustrunk kam nicht in den Verkauf, sondern wurde vom Winzer selbst, seiner Familie und Kindern, sowie landwirtschaftlichen Hilfskräften konsumiert. Schätzungen zufolge führte alleine der Genuss des Haustrunkes bei einem Konsum von 750l/ Jahr zu einer jährlichen Aufnahme von fast 4 000mg Arsen<sup>151</sup>. Schwerer abzuschätzen sind zusätzliche Umweltfaktoren, wie beispielsweise der Konsum belasteten Quellwassers im Weinberg.

Aufgrund der weitgehenden Verbote des Gebrauchs arsenhaltiger Produkte im landwirtschaftlichen Bereich, ist in den nächsten Jahren mit einem weiteren Rückgang arsenbedingter Berufserkrankungen in diesem Gewerbebereich zu rechnen. Dennoch scheint es im Zeitalter der Migration wichtig, vor dem Hintergrund ökologischer Katastrophen wie in Bangladesh, die Folgeerkrankungen nach chronischer Arsenintoxikation nicht vollständig aus den Augen zu verlieren. In einigen, auch westlichen, industrialisierten Ländern werden Arsenverbindungen in großem Umfang in der Landwirtschaft eingesetzt. Da die umwelttoxikologische Relevanz einiger dieser Verbindungen noch nicht vollständig geklärt und dadurch heftig umstritten ist, besteht diesbezüglich sicher Anlass für erhöhte Wachsamkeit.

Inkonsistenter ist die Studienlage zu einer eventuellen Mitverursachung von Tumorerkrankungen der ableitenden Harnwege durch **Blei**. In einigen älteren epidemiologischen Studien wird von einem erhöhten Blasenkrebsrisiko bei gegenüber Blei exponierten Personen berichtet, die jedoch meist statistisch nicht signifikant waren und zudem die Rauchgewohn-

heiten nicht ausreichend berücksichtigten. Aufgrund der Ergebnisse neuerer Studien scheint ein solcher Zusammenhang eher unwahrscheinlich. Unter Berücksichtigung älterer Studien, die zum Teil ein signifikant erhöhtes Risiko beschrieben, kann ein solcher Zusammenhang jedoch auch nicht ausgeschlossen werden. Erwähnenswert scheint in diesem Zusammenhang, dass Blei zur Härtesteigerung teilweise auch Arsen in Konzentrationen von 0,5% zugesetzt wurde<sup>409</sup>.

**1,4-Dihydroxybenzol** verursachte in einer Studie nach Implantation in Form von Pellets signifikant vermehrt Blasenkarzinome, so dass eine kanzerogene Wirkung dieses Stoffes auf das Urothel nicht auszuschließen ist. Deutlich wahrscheinlicher ist eine solche Wirkung von **Hydrazobenzol**, da bei in-vitro Untersuchungen und in tierexperimentellen Studien, eine Metabolisierung dieses Stoffes, im sauren Milieu (wie es im Magen vorliegt), zu dem kanzerogeneren Benzidin (K1) nachgewiesen wurde. **4-Vinylcyclohexen** erwies sich in tierexperimentellen Studien als kanzerogen. Vereinzelt wurde in einer Untersuchung des NTP (National Toxicology Program) auch eine Beteiligung der Harnblase beobachtet. Da solche Veränderungen in der Kontrollgruppe nicht auftraten und auch in historischen Kontrollen sehr selten waren, kann eine kanzerogene Wirkung dieses Stoffes auf das Blasenepithel nicht ausgeschlossen werden.

Das Mykotoxin **Ochratoxin A** wurde in epidemiologischen Studien mit malignen Erkrankungen, unter anderem auch der ableitenden Harnwege, assoziiert. Da zudem positive Mutagenitätsstudien vorliegen, scheint eine Mitverursachung solcher Tumoren durch Ochratoxin A wahrscheinlich.

Hinsichtlich einer möglichen kanzerogenen Wirkung von **Asbest** auf die Harnblase finden sich in den Begründungen der MAK-Werte keine entsprechenden Untersuchungen. Aus den Beobachtungen einzelner Studien lässt sich allerdings ein gewisser Verdacht und damit verbundener Forschungsbedarf ableiten.

Asbest ist ein Sammelbegriff für Chrysotil (Weißasbest), Anthophyllit, Amosit (Braunasbest), Krokydolith (Blauasbest), Aktinolith-Asbest und Tremolith-Asbest. Es handelt sich hierbei um faserige Silikat-Mineralien. Umweltbelastungen mit Asbestfasern bestehen unter anderem in Teilen von Finnland, Bulgarien, der ehemaligen CSSR, der Türkei, Griechenlands und des Nordens von Korsika<sup>315</sup>. Allerdings bestanden auch in anderen Regionen Nachbarschaftsexpositionen durch Asbestverarbeitende Betriebe. Daneben ergaben sich allerdings auch weniger offensichtliche Expositionen wie z.B. in Zigarettenfiltern<sup>405</sup>. Darüber hinaus führte die Verwendung asbesthaltiger Filter zu einer Belastung von Getränken, aber auch Medikamenten bis in die 70er Jahre<sup>148, 448</sup>.

Asbest wurde als kausale Noxe für maligne Erkrankungen der Pleura, des Perikards, des Peritoneums sowie Bronchial- und Larynxkarzinome identifiziert. Zudem gibt es Hinweise auf eine Assoziation mit malignen hämatologischen Erkrankungen. In einzelnen Untersuchungen finden sich darüber hinaus auch Hinweise auf ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko bei gegenüber Asbest exponierten Personen. So berichtet eine kanadische Fall-Kontroll-Studie von einem erhöhten Blasenkrebsrisiko für Arbeiter, die gegenüber Asbest exponiert waren (OR 1,69; 95%-KI=1,07-2,65) <sup>413</sup>. Allerdings bestand bei über der Hälfte der analysierten Fälle zusätzlich eine Exposition gegenüber Kühlschmierstoffen oder anderen Chemikalien, wobei insbesondere Benzidin genannt wird, das eine nachgewiesene kanzerogene Wirkung auf das Urothel besitzt. Auch SILVERMAN beschreibt ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko bei gegenüber asbesthaltigen Dämmstoffen exponierten Arbeitern <sup>381</sup>. In anderen Untersuchungen konnte hingegen kein Zusammenhang festgestellt werden <sup>24, 391</sup>. In einer italienischen Autopsiestudie wurde bei 32 von 169 an Pleuramesotheliomen aufgrund von Expositionen gegenüber asbesthaltigen Stäuben verstorbenen Personen zusätzliche Malignome festgestellt. In 4 Fällen lagen hierbei Harnblasenkarzinome vor, wobei es sich bei allen Betroffenen um frühere Werftarbeiter handelte <sup>39</sup>. Allerdings fehlen Angaben zu eventuellen sonstigen Expositionen, beispielsweise gegenüber Azofarben oder arsenhaltigen Antifoulingmittel.

Für eine mögliche Assoziation zwischen Asbestexposition und dem Auftreten von Urothelkarzinomen spricht die Tatsache, dass in mehreren Untersuchungen Asbestkörperchen oder Asbestfasern im menschlichen Urothel identifiziert wurden <sup>32, 249, 251, 279, 280</sup>. Auch Beobachtungen aus dem Gebiet der Nanotechnologie unterstützen die These einer renalen Filtration von Asbestfasern. So beobachteten SINGH et al., dass Multi-Wall-Nanotubes, die hinsichtlich ihrer Struktur Ähnlichkeiten zu Asbest aufweisen und wie Asbest Mesotheliome verursachen können <sup>401</sup>, über die Niere filtriert und ausgeschieden werden <sup>382</sup>. Eine Übersicht über nanoskalige Materialien und deren Wirkung auf den Organismus findet sich in der Dissertationsarbeit von FRITZ <sup>118</sup>. Zudem konnten auch Asbestfasern selbst im Urin exponierter Arbeiter nachgewiesen werden <sup>115</sup>.

In einer Studie an ostdeutschen Blasenkrebs-Patienten wiesen 6 von 6 Betroffenen, die gegenüber Asbest exponiert waren, einen GSTM1 negativen Genotyp und 5 von 6 einen langsamen Acetyliererstatus auf <sup>141</sup>. Sowohl der langsame Acetyliererstatus, als auch der GSTM1 negative Status stellen, insbesondere nach Expositionen gegenüber Pyrolyseprodukten und aromatischen Aminen, einen Risikofaktor für Blasenkrebskrankungen dar.

Unklar ist hingegen, ob von der Überrepräsentation dieser genetischen Konstellation bei asbestexponierten Blasenkrebspatienten auf eine Begünstigung der Erkrankung durch diese Fasern geschlossen werden kann. Obgleich ein solcher Zusammenhang momentan pathophysiologisch nicht ausreichend erklärt werden kann, diskutieren die Autoren eine mögliche Beteiligung hochreaktiver Verbindungen, die infolge chronischer mechanischer Reizung durch die Fasern entstehen könnten<sup>141</sup>. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass ähnliche genetische Polymorphismen, welche die Entstehung von Tumorerkrankungen der Blase durch andere Substanzen, wie PAH und aromatische Amine, begünstigen, auch einen Einfluss auf die Kanzerogenität von Asbest haben. So scheinen Personen die einen NAT2 langsamen Acetylierer- und GSTM1-Null Genotyp aufweisen, neben einem erhöhten Blasenkrebsrisiko auch ein erhöhtes Risiko für asbestbedingte pulmonale und pleurale Erkrankungen zu besitzen<sup>120, 163, 217</sup>. Es ist allerdings unklar, ob sich hieraus eine generelle Suszeptibilität dieser Personen für Tumoren der Atemwege und der Harnblase durch Asbest ableiten lässt. Andererseits könnte aus den Beobachtungen gefolgert werden, dass derselbe genetische Polymorphismus sowohl für asbestbedingte maligne Lungenkrankheiten, als auch für Blasentumoren, die durch PAHs oder aromatische Amine verursacht werden, prädestiniert. Dieser Aspekt sollte daher in epidemiologischen Untersuchungen zum Harnblasenkrebsrisiko durch Asbestfasern als möglicher Confounder mitberücksichtigt werden.

Mindestens 12 Fälle von Tumoren der ableitenden Harnwege wurden von den gewerblichen Berufsgenossenschaften bisher als Folge von Expositionen gegenüber halogenierten Alkyl-, Aryl- und Alkylaryloxiden (BK1310) anerkannt<sup>69</sup>. Verbindungen dieser Klasse können sowohl als Zwischenprodukte, als auch als unerwünschte Nebenprodukte in der chemischen Industrie, in Pflanzenschutzmitteln, in Chloralkylierungsmitteln, in Holzkonservierungsmitteln und bei der Herstellung von Desinfizienten vorkommen<sup>44</sup>.

## **V.I.5) Diskussion außerberuflicher Risikofaktoren für urotheliale Tumoren**

### **V.I.5.1) Rauchen**

Neben Übergewicht gehört das Rauchen von Tabakprodukten zu den häufigsten vermeidbaren Krebsursachen in westlichen Industrienationen, wobei das Krebsrisiko von unterschiedlichen Faktoren wie der Dauer des Konsums, der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten, aber auch produktionsabhängigen Faktoren beeinflusst wird. So ist beispielsweise ein erhöhtes Risiko durch den Konsum von luftgetrocknetem, schwarzem, gegenüber rauchgetrocknetem, hellem Tabak anzunehmen<sup>308, 423</sup>.

Die Vielzahl der im Tabakrauch enthaltenen, kanzerogenen, chemischen Noxen bedingt die Heterogenität der hierdurch verursachten Karzinome. Unter anderem enthält Tabakrauch eine Vielzahl chemischer Verbindungen, die mit dem Auftreten von Blasenkrebs assoziiert sind, wie beispielsweise aromatische Amine, Arsen, N-Nitrosamine, PAHs, sowie Acrolein<sup>175, 218</sup>. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Tabakrauch weltweit die Hauptursache für Transitionalzellkarzinome der Blase, der Harnleiter und des Nierenbeckens darstellt<sup>181</sup>, wobei hinsichtlich des Risikos, an Blasenkrebs zu erkranken, eine klare Dosis-Wirkung-Beziehung mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten nachgewiesen wurde<sup>59, 181, 308</sup>. Zudem belegen epidemiologische Studien eine synkanzerogene Wirkung zwischen Rauchen und Expositionen gegenüber aromatischen Aminen<sup>282</sup>. Dies bedeutet, dass Tabakrauchen bei einem beruflich gegenüber aromatischen Aminen exponierten Blasenkrebspatienten in der arbeitsmedizinischen Begutachtung nicht als konkurrierende Ursache angesehen werden darf, sondern vielmehr die Annahme einer wesentlichen Ursächlichkeit oder Teilursächlichkeit unterstützt<sup>282</sup>. In einer 35 Fall-Kontroll-Studien und 8 Kohortenstudien umfassenden Metaanalyse berichten ZEEGERS et al. von einer Abhängigkeit des Blasenkrebsrisikos sowohl von der Anzahl der gerauchten Zigaretten, als auch von der Dauer des Konsums<sup>444</sup>. Personen, die vor ihrem 20. Lebensjahr anfangen zu rauchen, haben hiernach ein höheres Risiko an Blasenkrebs zu erkranken als Personen, die erst nach dem 20. Lebensjahr erstmals rauchten<sup>444</sup>, was auf eine erhöhte Suszeptibilität junger Menschen für solche kanzerogene Substanzen hinweist.

Basierend auf einer Analyse von 11 Fall-Kontroll-Studien berichten BRENNAN et al., dass nach einem täglichen Konsum von 15 bis 20 Zigaretten pro Tag ein Risikomaximum erreicht sei. Daher sei die Dauer des Konsums zur Risikoabschätzung insgesamt besser geeignet als die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten<sup>59</sup>. Ein Rauchstopp führt nach dieser Analyse schon nach 1-4 Jahren zu einem deutlichen Rückgang des Blasenkrebsrisikos und nähert sich jenem von Nichtrauchern an, ohne dieses jedoch wieder zu erreichen<sup>59</sup>. Auch in einer 1219 Fälle und 1271 Kontrollen umfassenden Studie von SAMANIC et al., wird bei einem täglichen Konsum von einem bis weniger als zwei Päckchen pro Tag ein Risikomaximum beobachtet, wobei das Risiko bei höherem Konsum paradoxer Weise sank. Wurde jedoch der tägliche Konsum und die Dauer in „pack-years“ quantifiziert, war eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Höhe der „pack-years“ und dem Blasenkrebsrisiko ersichtlich. Ein deutlicher Trend zur Reduktion des Blasenkrebsrisikos nach Zigarettenkarenz ist in dieser Studie allerdings nur für Raucher heller Tabaksorten ersichtlich. (p=0,001). Nach 20-jähriger Zigarettenkarenz verringerte sich deren Risiko, verglichen mit aktuellen

Rauchern, signifikant (OR= 0,2; 95% CI 0,1-0,9) <sup>308</sup>. Bezüglich des generellen Risikos eines Rauchers, gegenüber einem Nieraucher an Blasenkrebs zu erkranken, gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben, wobei die meisten jedoch im Bereich zwischen einer ca. 2 bis 5-fachen Risikoerhöhung liegen <sup>41, 59, 67, 228, 284, 444</sup>. Neben dem Rauchen von Zigaretten scheinen auch der Konsum von Zigarren und Pfeifen mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko einherzugehen, allerdings sind die Beobachtungen hierzu inkonsistent <sup>181</sup>. Eine signifikante positive Assoziation zwischen Pfeiferauchen und dem Auftreten von Blasenkrebs wurde bei starken Rauchern beispielsweise in der Fall-Kontroll Studie von KUNZE et al. beobachtet (OR=1,9) <sup>211</sup>.

Es wird geschätzt, dass insgesamt ca. 50% der Blasenkarzinome bei Männern und 23 % bei Frauen auf das Rauchverhalten zurückzuführen sind <sup>445</sup>. Somit ist Rauchen weltweit eine der wichtigsten vermeidbaren Ursachen für Krebs im Allgemeinen, insbesondere jedoch für Karzinome der Harnblase.

#### **V.I.5.2) Bilharziose**

Die Schistosomiasis (Bilharziose) ist eine Infektionserkrankung, die von verschiedenen Spezies der Gattung Schistosoma verursacht wird, wobei Wasserschnecken als Zwischenwirt dienen <sup>295</sup>. In ihnen entwickeln sich die sogenannte Zerkarien, die dann über die Atemhöhle der Schnecken in das Wasser abgegeben werden.

Bei Kontakt mit kontaminiertem Süßwasser bohren sich diese durch die menschliche Haut und gelangen über die Leber in das Venengeflecht der Blase und des Darms. Dort reifen sie heran und geben wiederum ihre Eier in Faeces und Urin ihres Wirtes ab. Gelangen diese wiederum in von Wasserschnecken bevölkertes Wasser schließt sich der Kreis.

Die Bilharziose tritt in mehr als 70 überwiegend tropischen Ländern endemisch auf. Insgesamt sind in diesen Ländern über 200 Millionen Menschen infiziert, davon leiden 120 Millionen Menschen unter Krankheitssymptomen. In Afrika sterben jährlich 15 000 Menschen an Bilharziose. Über 90% der insgesamt 24 im Jahr 2005 beim Robert-Koch-Institut erfassten Bilharziose-Fälle waren in Afrika, insbesondere in Ghana, erworben. Die Hälfte der betroffenen Personen waren Ausländer aus Endemiegebieten. Bei den anderen handelte es sich um Auslandsdeutsche oder Reisende <sup>296</sup>. Neben Ghana zählen vor allem Äthiopien, Kenia, Tansania, Sierra Leone, Burkina Faso, Gabun, Sambia, Togo und Uganda als Ursprungsländer der in Deutschland registrierten Fälle <sup>295</sup>. Da verkalkte Wurmeier in den Mumien ägyptischer Pharaonen gefunden wurden, scheinen Schistosomen schon vor mehreren tausend Jahren in dieser Region endemisch vorgekommen zu sein <sup>293</sup>. Bisher sind

insgesamt in erster Linie für Menschen infektiöse Spezies bekannt: *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum*, sowie *S. mekongi*. Eine Assoziation mit Blasenkrebs besteht lediglich bei einer Infektion mit *S. haematobium*<sup>198</sup>. In Ägypten werden zwischen 16%<sup>31</sup> und 30,3%<sup>108</sup> der malignen Neuerkrankungen der Blase auf Infektionen mit Schistosomen zurückgeführt. Während Blasenkrebs in westlichen Ländern eine Erkrankung des älteren Menschen ist, liegt der Altersgipfel der durch Bilharziose bedingten Blasenkrebserkrankungen in Endemiegebieten zwischen dem 40. und dem 49. Lebensjahr<sup>254</sup>. Meist handelt es sich hierbei um Plattenepithelkarzinome, während in westlichen, industrialisierten Ländern normalerweise Transitionalzellkarzinome vorherrschen. Allerdings wird auch in einigen Endemiegebieten eine Zunahme von Transitionalzellkarzinomen beobachtet. Hierbei scheint die individuelle Wurmlast eine Rolle zu spielen. Bei hoher Wurmlast bilden sich vor allem Plattenepithelkarzinome. Ist sie hingegen niedrig, herrschen Transitionalzellkarzinome vor<sup>207</sup>. An schädigenden Pathomechanismen werden Fibrosierungen mit Zellproliferationen, Hyperplasien und Metaplasien durch Schistosomeneier<sup>300</sup>, direkte Schädigung durch Makrophagen bei lokalen chronischen Entzündungsherden<sup>254</sup>, bakterielle Koinfektionen<sup>254</sup> sowie die Bildung kanzerogener N-Nitrosamine<sup>1</sup> diskutiert. Experimentell wurden erhöhte Aktivitäten von Enzymen beobachtet, die für die metabolische Aktivierung von N-Nitroso-Verbindungen, aromatischen Aminen und PAHs verantwortlich sind<sup>254</sup>. Der Fall eines portugiesischen Veteranen, der 40 Jahre nach der Rückkehr aus Mosambique an Blasenkrebs auf dem Boden einer chronisch latenten Bilharziose erkrankte<sup>418</sup>, zeigt die arbeitsmedizinische Aktualität dieser Erkrankung insbesondere vor dem Hintergrund zunehmender Auslandseinsätze der Bundeswehr und deutscher Hilfsorganisationen.

### **V.I.5.3) Individueller Flüssigkeitskonsum und Blasenkrebs**

Aufgrund der sehr uneinheitlichen Studienlage werden die Auswirkungen der Menge und Art der täglichen Flüssigkeitsaufnahme auf das Blasenkrebsrisiko des Menschen seit Jahren kontrovers diskutiert.

Eine italienische Übersichtsarbeit beschreibt bei 2 untersuchten Fall-Kontroll-Studien mit Steigerung der totalen Flüssigkeitsaufnahme eine moderate Risikoreduktion für Blasenkrebs. Dem gegenüber wird in der gleichen Arbeit bei weiteren 7 Fall-Kontroll-Studien und einer Kohortenstudie ein, von der Höhe der Trinkmenge abhängiges, erhöhtes Risiko für Blasenkrebs beobachtet. Hingegen konnte bei weiteren 3 Fall-Kontroll-Studien und 2

Kohortenstudien keine Assoziation zwischen dem Flüssigkeitskonsum und dem Blasenkrebsrisiko festgestellt werden <sup>10</sup>.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine niederländische Übersichtsarbeit. Hier wurde bei 7 Fall-Kontroll-Studien eine positive Korrelation zwischen der Höhe des totalen Flüssigkeitskonsums und des Blasenkrebsrisikos festgestellt. Kein Zusammenhang wurde bei 3 weiteren Fall-Kontroll-Studien sowie in zwei Kohortenstudien beschrieben. In einer der eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien und einer Kohortenstudie wurde eine inverse Assoziation zwischen Exposition und dem Blasenkrebsrisiko beobachtet <sup>445</sup>.

Eine solche inverse Beziehung zwischen Flüssigkeitskonsum und Blasenkrebsrisiko wird vor allem durch die sogenannte „Urin-Kontakt-Hypothese“ (Urogenous Contact Hypothesis) erklärt, wonach konzentrierter Urin und verminderte Miktionsfrequenz eine erhöhte Einwirkung harnpflichtiger kanzerogener Substanzen auf das Urothel bedingen <sup>246</sup>. Tatsächlich stieg die Zahl urothelialer DNA-Addukte bei gegenüber 4-Aminobiphenyl exponierten Hunden mit reduzierter Miktionsfrequenz signifikant <sup>191</sup>. Umgekehrt würde hiernach ein vermehrter Flüssigkeitskonsum zu einer besseren Spülwirkung und somit zu einem reduzierten Blasenkrebsrisiko führen. Von einem solchen Effekt würden aufgrund der erhöhten Aufnahme potentiell kanzerogener Substanzen insbesondere Raucher profitieren <sup>246</sup>.

Andererseits kann auch eine Erhöhung des Blasenkrebsrisikos durch einen erhöhten Flüssigkeitskonsum aufgrund darin enthaltener, zum Teil möglicherweise kanzerogener Stoffe erklärt werden, die sich unter anderem aus der Art der Flüssigkeit ergeben.

So gab es schon in den 70er Jahren Hinweise auf eine schwache Assoziation zwischen vermehrtem Kaffeekonsum und dem Auftreten von Blasenkrebs <sup>441</sup>. Von 22 von der IARC bewerteten Studien erbrachten 16 Studien einen solchen Zusammenhang, der in 7 Studien signifikant war. Aus 3 Studien war eine Dosis-Wirkung-Beziehung ersichtlich. Die anderen 6 Studien sahen keine kausale Assoziation. Weitere 3 von 4 Studien beschrieben ein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Induktion von Transitionalzellkarzinomen des Nierenbeckens. Insgesamt kam die IARC zu dem Schluss, dass es eingeschränkte Anzeichen für eine kanzerogene Wirkung von Kaffeekonsum auf die Harnblase gibt <sup>177</sup>.

In einer später erschienenen Metaanalyse, die zwischen 1990 und 1999 veröffentlichte Studien einschließt, kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass ein starker Zusammenhang zwischen dem Konsum von Kaffee und dem Auftreten von Blasenkrebs ausgeschlossen werden kann, während eine schwache Assoziation weiterhin diskutiert wird. Insbesondere die

in vielen Studien beschriebene Geschlechtsspezifität der beobachteten Risikoerhöhung, das Fehlen einer klaren Dosis-Wirkungs- Beziehung und das Vorkommen gleicher Ergebnisse bei unterschiedlichen Kaffeearten sprechen, so die Autoren, eher gegen eine solche kausale Verknüpfung<sup>407</sup>. Eine andere, im gleichen Jahr erschienene, 564 Fälle und 2929 Kontrollen umfassende, gepoolte Metaanalyse beschreibt ein signifikant erhöhtes Risiko bei männlichen und weiblichen Nichtraucher mit einem täglichen hohen Konsum von 10 und mehr Tassen (OR= 1,8; 95%KI= 1,0-3,3). Allerdings war bei Männern in dieser Studie schon ab einem täglich Konsum von mehr als 2 Tassen pro Tag ein erhöhtes Risiko beobachtet worden<sup>307</sup>. Auch eine Studie aus Uruguay beschreibt eine positive Assoziation zwischen Kaffeekonsum und dem Auftreten von Blasenkrebs (OR=1,6; 95%-KI=1,2-2,3)<sup>97</sup>. Da ein solcher Zusammenhang jedoch auch für den Konsum von Tee (OR=2,3; 95%-KI=1,5-3,4) und Maté, einem Aufgussgetränk aus den getrockneten Blättern von *Ilex Paraguariensis*, (OR= 2,2; 95%-KI= 1,2-3,9) besteht, ist hierbei auch die Frage nach einer Mitverursachung der Karzinomfälle durch Trinkwasserkontaminationen zu stellen.

Neben bereits im Wasser enthaltenen Substanzen wie Arsen können auch bei der Trinkwasseraufbereitung entstehende Stoffe, sogenannte Desinfektionsnebenprodukte, mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko assoziiert sein. Einige Trinkwasserdesinfektionsmittel könnten mit organischen Stoffen wie z.B. Schweiß und Urin, aber auch mit im Wasser bereits enthaltenen, organischen und anorganischen Verbindungen, zu unerwünschten Substanzen reagieren. Beispielsweise können bei der Verwendung von Chlorprodukten, den häufigsten Trinkwasserdesinfektionsmitteln, Nebenprodukte wie Chloramine und Trihalomethane (THM), deren bekanntester Vertreter das Chloroform ist, entstehen. Insgesamt sind hunderte von Chlornebenprodukten bekannt, darunter Haloalkane, Haloalkene, Haloacetonitrile, Haloketone, Haloaldehyde, das Mutagen X (3-Chlor-4dichlormethyl-5-hydroxy-2(5H)furanon)<sup>71</sup> sowie Bromate<sup>71, 142</sup>. Die Entstehung von Desinfektionsnebenprodukten bei der Behandlung von Wasser ist seit den 70er Jahren bekannt. Obgleich noch nicht abschließend geklärt ist, welche der entstandenen Desinfektionsnebenprodukte für das kanzerogene Potential verantwortlich sind, wurde in mehreren Studien eine Assoziation zwischen verschiedenen Expositionen gegenüber chloriertem Wasser und dem vermehrten Auftreten von Blasenkrebs beschrieben.

VILLANUEVA et al. beschreiben diesbezüglich eine vom täglichen Leitungswasserkonsum abhängige Risikoerhöhung für das Auftreten von Blasenkrebs bei Männern mit einem täglichen Flüssigkeitskonsum von mehr als 2 Litern (OR von 1,50; 95%-KI= 1,21-1,88;

$p < 0,001$ ), was unter anderem auf die Präsenz von Desinfektionsnebenprodukten zurückzuführen sei <sup>421</sup>. Bei Personen, die kein Leitungswasser tranken, waren in dieser Studie keine negativen Auswirkungen auf die Blase erkennbar <sup>421</sup>.

In einer Fall-Kontroll-Studie wurden Blasenkrebsfälle in Colorado analysiert, wo zur Trinkwasseraufbereitung filtriertem Oberflächenwasser Chlor oder eine Verbindung aus Chlor und Ammoniak zugesetzt wird. Hierbei konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber chloriertem Oberflächenwasser und der Entstehung von Blasenkrebs ( $p = 0,0007$ ) aufgezeigt werden. Insbesondere nach 30-jähriger Exposition war das Risiko, unabhängig von Geschlecht und Rauchgewohnheiten, statistisch signifikant erhöht (OR = 1,8; 95%-KI = 1,1-2,9) <sup>241</sup>.

In einer Übersichtsarbeit mehrerer epidemiologischer Studien, in der das Krebsrisiko in Abhängigkeit von Expositionen gegenüber chloriertem Trinkwasser analysiert wurde, konnte in einer Kohortenstudie und 5 Fall-Kontroll-Studien in unterschiedlichen amerikanischen Bundesstaaten und in Ontario/ Kanada eine Assoziation mit dem vermehrten Auftreten von Blasenmalignomen aufzeigen, während hinsichtlich der Entstehung anderer Tumoren das Risiko nicht oder nur leicht erhöht war <sup>71</sup>.

Ein signifikant erhöhtes Risikos hinsichtlich der Entwicklung von Blasenkarzinomen bei gegenüber chloriertem Trinkwasser exponierten Männern berichten zudem VILLANUEVA et al. aufgrund einer 6 Fall-Kontroll- und 2 Kohortenstudien umfassenden Metaanalyse (OR für Frauen = 1,2 (95%-KI = 0,7-1,8); OR für Männer = 1,4 (95%-KI = 1,1-1,9)) <sup>420</sup>.

In einer älteren Arbeit beschreibt CANTOR, dass ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko insbesondere bei Personen zu beobachten war, die mehr als 40 Jahre Leitungswasser konsumierten und in Gegenden wohnten, die mit chloriertem Oberflächenwasser versorgt wurden. Bei Personen, die ihr Wasser aus Grundwasserspeichern bezogen, war eine solche Risikoerhöhung nicht zu beobachten <sup>72</sup>. Dies könnte unter anderem auf bereits im Wasser vorhandenen Verunreinigungen beruhen, die in Verbindung mit Chlor mutagene Verbindungen bilden. So können beispielsweise Farbstoffrückstände chlorierte, bzw. reduzierte und chlorierte Verbindungen bilden, die sich in-vitro zum Teil als mutagen erwiesen <sup>270</sup>.

In einer neueren, multizentrischen Fall-Kontroll-Studie von VILLANUEVA et al. war eine langjährige Exposition gegenüber Trihalomethanen (THM) aus Leitungswasser mit einem bis zu 2-fach erhöhten linear dosisabhängigem Blasenkrebsrisiko verbunden (OR für Männer = 2,01; 95%-KI = 1,23-3,28). Eine Verdopplung des Blasenkrebsrisikos wird nach dieser Studie schon für Desinfektionsnebenproduktkonzentrationen von  $50 \mu\text{g/l}$ , also einer in industrialisierten Gesellschaften durchaus nicht seltenen Konzentration, durch

Leitungswasserkonsum aber auch durch Inhalation und dermale Absorption während des Duschens, Badens und des Schwimmens in Poolwasser angenommen. So ergab sich hinsichtlich einer dermalen oder inhalativen Aufnahme von Desinfektionsnebenprodukten eine signifikante Assoziation bezüglich der Entwicklung von Blasenkrebs für über chloriertes Schwimmbadwasser exponierte Personen (OR: 1,57 (95%-KI= 1,18- 2,09))<sup>422</sup>.

CHEVRIER et al. hingegen berichteten von einem protektiven Effekt hinsichtlich des Blasenkrebsrisikos durch die Aufbereitung des Trinkwassers mit Ozon, und zwar sowohl durch alleinige Ozonierung, als auch in Verbindung mit nachfolgender Behandlung mit Chlor, wohingegen Expositionen gegenüber ausschließlich chloriertem Oberflächenwasser mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko einhergingen<sup>81</sup>. Als mögliche Erklärung dient den Autoren, dass in mit Ozon behandeltem Wasser mutagene Chemikalien durch Oxidation und Filtration reduziert werden, sodass hierdurch bei der anschließenden Chlorierung weniger Trihalomethane gebildet werden. Allerdings entstehen auch bei der Wasseraufbereitung mit Ozon Desinfektionsnebenprodukte, wie beispielsweise Bromate, die mit einem gewissen Karzinomrisiko assoziiert sein könnten<sup>81</sup>. Jedoch scheinen die positiven Effekte der Trinkwasseraufbereitung durch Behandlung mit Ozon, insbesondere unter dem Aspekt der Vermeidung von Gastroenteritiden und anderen Erkrankungen, eventuelle Risiken zu überwiegen<sup>159</sup>.

Insgesamt sind nach Schätzungen von MORRIS et al. ca. 9% aller Blasenkrebsfälle in den USA auf dem Konsum chlorierten Oberflächenwassers zurückzuführen<sup>253</sup>. Zusammen mit dem von DOLL und PETO postulierten Anteil beruflich bedingter Fälle von Urothelkarzinomen von 5% bei Frauen und 10% bei Männern könnten diese daher einen wichtigen Anteil vermeidbarer Tumorerkrankungen darstellen.

#### **V.I.5.4) Süßstoffe**

Saccharin wurde als erster künstlicher Süßstoff 1879 von Fahlberg und Remsen synthetisiert. Zusammen mit dem in den 50er Jahren entwickelten Cyclamat und dem 1981 eingeführten Aspartam bildet es die Gruppe der Süßstoffe der ersten Generation. Inzwischen kam mit Süßstoffen wie Acesulfam-K, Sucralose, Alimat und Neotam eine zweite Generation hinzu.

Aufgrund positiver Ergebnisse im Tierversuch wurde die kanzerogene Wirkung von Saccharin und Cyclamat auf das menschliche Urothel insbesondere in den 70er und 80er Jahren in mehreren epidemiologischen Studien untersucht und kontrovers diskutiert.

Nachdem Cyclamat 1970 in den USA verboten wurde, da es in den Verdacht geriet, die Entstehung von Blasenkrebs zu begünstigen, schien es, als ob auch Saccharin, das bereits

1977 in Kanada verboten wurde, als kanzerogen eingestuft und aus Lebensmitteln entfernt werden müsste.

In der Tat war eine solche Einschätzung aufgrund der Ergebnisse einiger tierexperimenteller Untersuchungen an Mäusen zunächst durchaus plausibel<sup>9, 65, 66</sup>. HICKS et al. quantifizierten aufgrund von Beobachtungen an Ratten die kanzerogene Dosis mit Werten zwischen 2,5g und 4g pro kg Körpergewicht oder 5% der täglichen Nahrungsmenge<sup>162</sup>.

Allerdings gelang es nicht, diese Ergebnisse tierexperimenteller Studien in epidemiologischen Analysen zu reproduzieren<sup>85, 107, 252</sup>. Saccharinhaltige Produkte wurden daraufhin in den USA noch bis in das Jahr 2000 mit einem Warnhinweis versehen, jedoch nie aus dem Handel entfernt. 1985 sprach sich auch die American Medical Association für einen weiteren Vertrieb saccharinhaltiger Lebensmittel aus<sup>13</sup>.

Inzwischen brachten auch Versuche an Primaten keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Induktion von Blasentumoren<sup>402</sup>. Eine Fall-Kontroll Studie von 1994 zeigte allerdings Hinweise auf ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko bei sehr hohem Konsum (>1680mg/d) künstlicher Süßmittel, jedoch ohne genaue Angaben über die verwendeten Substanzen (RR=1,3; 95%-KI= 0,9-2,1)<sup>399</sup>.

Obgleich es noch zu früh ist, um eine endgültige Bewertung hinsichtlich der Langzeitwirkung einiger Süßstoffe der zweiten Generation abzugeben<sup>432</sup>, scheint ein relevant erhöhtes Blasenkrebsrisiko durch Verwendung künstlicher Süßstoffe insgesamt eher unwahrscheinlich zu sein.

### **V.I.5.5) therapiebedingte Faktoren**

#### **V.I.5.5.1) Cyclophosphamid**

Cyclophosphamid gehört zu den alkylierenden Stickstoff-Lost Verbindungen (siehe dort). Es wird sowohl in der Therapie maligner Erkrankungen wie Lymphomen, Leukämien sowie verschiedener solider Tumoren, als auch bei nicht malignen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Wegener Granulomatose, Polyarthritits nodosa, Thrombozytopenen Purpura, sowie in der Transplantationsmedizin angewandt.

In der Leber wird Cyclophosphamid Cytochrom P450 abhängig zu Phosphoramid Mustard und dem urotoxischen, auch in Zigaretten enthaltenen, Acrolein metabolisiert, welches sowohl für hämorrhagische Zystitiden als auch für den Großteil der durch Cyclophosphamid bedingten Neoplasien verantwortlich ist. 2-Mercaptoethansulfonat (Mesna) bindet Acrolein spezifisch und reduziert somit das Blasenkrebsrisiko und die Inzidenz hämorrhagischer Zystitiden ohne Beeinflussung der Wirksamkeit des Cyclophosphamid<sup>70, 116</sup>. Allerdings kann

es schon alleine aufgrund der alkylierenden Wirkung von Cyclophosphamid-Metaboliten zu DNA Schäden und somit konsekutiv zur Tumorinduktion kommen<sup>379</sup>, sodass die Applikation von Mesna keinen vollständigen Schutz vor sekundären Blasen Tumoren bietet.

Bei den beobachteten Tumoren handelt es sich meist um schnell wachsende, invasive, high grade Urotheltumoren mit überwiegend schlechter Prognose<sup>114</sup>. FAIRCHILD et al errechneten 1979 ein 9-fach erhöhtes Blasenkrebsrisiko bei mit Cyclophosphamid behandelten Patienten<sup>112</sup>. Auch in neueren Arbeiten wurde ein ähnlich erhöhtes Risiko beobachtet. KNIGHT et al beschreiben ein 8-fach erhöhtes Blasenkrebsrisiko für Patienten mit Wegener Granulomatose, die länger als ein Jahr Cyclophosphamid erhielten. Die mediane kumulative Dosis betrug 113g. Für je 10g Dosiserhöhung wurde hierbei eine Verdopplung des Risikos beobachtet. Für länger als ein Jahr exponierte Patienten wurde ein absolutes Risiko von 10% 16 Jahre nach Diagnosestellung der Wegener Granulomatose angegeben<sup>200</sup>, was allerdings auch die Frage aufwirft, ob nicht die Wegener Granulomatose an sich einen Risikofaktor für die Entstehung urothelialer Tumore darstellt<sup>160</sup>.

Für Beschäftigte im Gesundheitsdienst wird das Risiko, durch die Zubereitung und Applikation von Cyclophosphamid eine Krebserkrankung zu erleiden, mit Werten zwischen 2: 100 000 und 7: 10 000 beziffert, wobei sich diese Zahlen jedoch auf eine Exposition über 35-40 Jahre beziehen. Hierbei wird eine geschätzte Aufnahme von 2-6µg während der Zubereitung von 2g Cyclophosphamid und eine 10%ige Ausscheidung über den Harn zu Grunde gelegt<sup>261</sup>. Insgesamt liegen die so resorbierten Konzentrationen deutlich unter den therapeutischen Dosierungen. Zudem dürften Personen, die über 40 Jahre ausschließlich mit der Zubereitung von Zytostatika beschäftigt waren, eine Rarität darstellen. Auf der anderen Seite muss allerdings beachtet werden, dass es für Cyclophosphamid, wie auch für andere genotoxische Agenzien, keine unbedenkliche Schwellendosis gibt. Auch gilt zu beachten, dass bei exponierten Krankenschwestern in der Regel keine Prophylaxe durch die Einnahme von 2-Mercaptoethansulfonat erfolgte, sodass Beobachtungen an Patienten nur bedingt auf das Krankenpflegepersonal übertragen werden können.

#### **V.I.5.5.2) Chlornaphazin**

Chlornaphazin wurde bis 1963 in der Therapie der Polyzythämia vera eingesetzt. Allerdings entwickelten 20% aller Patienten innerhalb weniger Jahre Harnblasenkarzinome, weshalb dieses Präparat letztendlich zurückgezogen wurde. Die beobachtete Kanzerogenität wurde auf strukturelle Ähnlichkeit, beziehungsweise die metabolische Freisetzung von 2-Naphthylamin

(K1) zurückgeführt <sup>312</sup>. Aufgrund der langen Zeitspanne ist heute nicht mehr mit dem Auftreten durch Chlornaphazin verursachter Blasen Tumoren zu rechnen.

### **V.I.5.5.3) Strahlenbehandlung**

Das Auftreten von Harnblasenkarzinomen als Zweittumoren nach Strahlentherapie im Bereich des kleinen Beckens ist insbesondere nach Prostata-, Zervix-, und Ovarialmalignomen beschrieben <sup>166, 192, 260</sup>. Nach einer Studie von BOORJIAN et al. haben Patienten, die aufgrund eines Prostatakarzinoms eine Radiotherapie erhielten, gegenüber solchen mit rein chirurgischem Ansatz ein verdoppeltes Risiko, an Blasenkrebs zu erkranken, während es bei Rauchern, die eine Radiotherapie erhielten, sogar beinahe 4-fach erhöht ist <sup>54</sup>. Zudem scheinen Blasenmalignome, die sich als Zweittumoren nach Radiotherapie bei Prostatakarzinomen entwickeln, in der Regel einerseits aggressiver zu sein als andere Blasen Tumoren und andererseits auch signifikant später diagnostiziert zu werden, was die Prognose zusätzlich verschlechtert <sup>309</sup>. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die Fehlinterpretation von Tumorsymptomen als Folgeerscheinung der vorausgehenden Behandlung sein <sup>309</sup>.

Bei japanischen Patientinnen, die aufgrund eines Zervixkarzinoms ausschließlich eine Strahlentherapie erhielten, beobachteten ARAI et al. ein 4-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Blasenkarzinoms, insbesondere zwischen dem 5. und 10. Jahr nach Therapie <sup>16</sup>. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch eine 10709 Patientinnen umfassende österreichische Studie von MAIER et al. <sup>234</sup>. Hierin wird bei Frauen, die aufgrund gynäkologischer Tumoren eine Telebrachytherapie, also eine Kombination aus Teletherapie und Brachytherapie, erhalten hatten, ein Relatives Risiko von 4,66 für das Auftreten eines Blasenkarzinoms gegenüber der österreichischen Normalbevölkerung beschrieben. In einem direkten Vergleich von alleiniger Brachytherapie und Brachytherapie mit zusätzlicher External Beam Radiation Therapie (EBRT) bei Patienten mit Prostatakarzinom wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich dem Auftreten von Zweittumoren zwischen beiden Gruppen beobachtet (nur Brachytherapie 1,6%; Brachytherapie+ EBRT 5,8%; p=0,0623), wobei jedoch im Gesamtkollektiv insgesamt vermehrt Blasenkrebsfälle festgestellt wurden (erwartet 4,7, beobachtet 11, Absolutes Exzess Risiko 35 pro 10000 Patienten) <sup>226</sup>.

BRENNER et al., die bei Prostatakarzinompatienten ebenfalls ein bestrahlungsbedingt signifikant erhöhtes Blasenkrebsrisiko beobachteten, quantifizieren das Risiko, nach Strahlenbehandlung im kleinen Becken an einem Zweittumor zu erkranken, mit 1:290 insgesamt, wobei es 5 Jahre nach Bestrahlung auf 1:125 und 10 Jahre nach Behandlung auf

1:70 anstieg<sup>60</sup>. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich zwingend die Notwendigkeit, insbesondere Langzeitüberlebende nach Bestrahlung im kleinen Becken regelmäßig hinsichtlich des Auftretens von Zweitneoplasien zu untersuchen<sup>226</sup>.

#### **V.I.5.5.4) Dauerkatheter**

Patienten mit Rückenmarksschäden haben ein erhöhtes Risiko, vesikuläre Metaplasien und Malignome aufgrund von Reizungen durch Blasensteine, chronischen Infektionen und insbesondere durch Dauerkatheter zu entwickeln<sup>100</sup>. Nach einer Studie von BENJANY et al. entwickeln 2,3% dieser Personen maligne Tumoren der Blase, was einem 460-fach erhöhtem Risiko gegenüber der Normalbevölkerung entspricht<sup>35</sup>. Wie bei der Bilharziose handelt es sich hierbei häufig um ansonsten eher seltene Plattenepithelkarzinome<sup>35, 100, 196</sup>, die sich bei Diagnose oft schon in einem fortgeschrittenen Stadium befinden<sup>100</sup>. Mögliche Erklärungen hierfür könnten das Fehlen spezifischer Symptome und Schwierigkeiten bei der Interpretation einiger bildgebender Verfahren sein. Hierdurch kann das Stellen der korrekten Diagnose bei Patienten mit Rückenmarksschäden verzögert werden<sup>414</sup>.

#### **V.I.5.5.5) Analgetika**

Das vermehrte Auftreten von Karzinomen der Niere, der Blase, des Nierenbeckens und der Harnleiter bei chronischem Missbrauch von Phenacetin führte 1987 zur Einstufung dieser Substanz als Kanzerogen.

Eine britische Fall-Kontrollstudie von 1983 beschreibt für Phenacetin-konsumierende Personen ein relatives Risiko von 2,7 für die Entwicklung eines Malignoms generell und von 5,1 hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, an einem Nierenbeckentumor zu erkranken<sup>240</sup>. Bei langjährigem Missbrauch von Phenacetin und Acetaminophen wurde in einer weiteren Studie ein 3 bis 8-fach erhöhtes Risiko für Nierenbeckenkarzinome beobachtet<sup>244</sup>. Bei einem japanischen Ehepaar, das in 15-20 Jahren 4 bzw 2,5 kg Phenacetin konsumiert hatte, verstarben beide Partner im Alter von 66 und 70 Jahren an rezidivierenden Karzinomen der Ureter<sup>248</sup>. Andere NSAIDS wie Ibuprofen, Aspirin sowie Acetaminophen, dem Hauptmetaboliten des Phenacetins, scheinen allerdings in üblichen Dosierungen keine kanzerogenen Wirkungen auf die menschliche Harnblase zu besitzen<sup>133</sup>.

#### **V.I.5.5.6) Lokalanästhetika**

In der Regel bestehen Lokalanästhetika vom Amid-Typ aus einem tertiären Amin, das über eine Zwischenkette mit einem aromatischen Rest verbunden ist. Durch Spaltung der Amidstruktur und Hydroxylierung können die entsprechenden aromatischen Aminoverbindungen

endogen freigesetzt werden <sup>28</sup>. Bei Lidocain, Etidocain, Mepivacain, Bupivacain und Ropivacain handelt es sich hierbei um das von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in der Kategorie 2 gelistete 2,6-Xylidin <sup>28</sup>. In der Bewertung zur Kanzerogenität von Xylidin konstatiert die Kommission, dass 2,4-Xylidin und 2,6-Xylidin als kanzerogen einzustufen seien, da es sich um „Krebsrisikofaktoren mit genotoxischen Eigenschaften handelt“, wobei die kanzerogene Wirkung „maßgeblich durch toxische Effekte“ bestimmt wird <sup>359</sup>. Als wesentliches Zielorgan nennt die Kommission in ihrer Bewertung die Nasenhöhle <sup>359</sup>. Im Kommentar zur Berufskrankheitenverordnung von MEHRTENS et al. sind sowohl 2,4-, als auch 2,6-Xylidin als kanzerogene aromatische Amine der Kategorie 2 mit dem Zielorgan Harnblase aufgeführt <sup>245</sup>. In Tierstudien verursachte 2,6-Xylidin Tumoren der Nasenhöhle, subkutane Fibrome, Fibrosarkome, Hepatome und Rhabdomyosarkome der Nasenhöhle <sup>359</sup>.

Hingegen unterscheidet sich Prilocain sowohl hinsichtlich der Art seiner Verstoffwechslung, als auch in der klinischen Relevanz der dabei entstehenden Stoffe von anderen Lokalanästhetica vom Amid Typ. Während diese entweder im Körper über unterschiedliche Esterasen metabolisiert oder in der Leber glucuronidiert werden, besteht der Abbau von Prilocain in einer Hydrolyse zu o-Toluidin und N-Propylalanin <sup>28, 121</sup>. Anders als 2,4- und 2,6-Xylidin wurde o-Toluidin im Jahr 2006 von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in die Kategorie 1 der gesundheitsschädlichen Arbeitstoffe eingestuft. Prilocain wird als Lokalanästhetikum unter dem Präparatnamen Xylonest® oder Xylocitin® vertrieben. Anwendungsgebiet sind Infiltrationsanästhesien, intravenöse Regionalanästhesien, Plexus- und Ischiadikusblockaden, Epidural- und Spinalanästhesien, sowie Anästhesien in der Zahnheilkunde <sup>301</sup>. In Deutschland wird Prilocain zudem zur Tumescenz-Lokalanästhesie eingesetzt. Bei diesem Verfahren werden große Mengen Trägerflüssigkeit mit verdünntem Lokalanästhetikum und Adrenalin in das subkutane Gewebe appliziert. Neben dem ursprünglichen Anwendungsgebiet, der Liposuction, wird das Verfahren zunehmend auch bei anderen plastisch-kosmetischen, dermatologischen und venenchirurgischen Eingriffen angewendet <sup>29</sup>. Hierbei werden Flüssigkeitsmengen von bis zu 20 Liter mit 0,05% Lidocain oder Prilocain appliziert. Bei 20 Litern entspräche dies einer Gesamtdosis von 10g Prilocain, wobei Studien zur Pharmakokinetik bei diesem Eingriff weitgehend fehlen <sup>29</sup>.

Als eutektische Mischung mit Lidocain ist Prilocain unter dem Präparatnamen EMLA® (eutectic mixture of local anesthetics) erhältlich. Hierbei wird der Schmelzpunkt, der bei den Einzelsubstanzen bei 37°C (Prilocain) und 67°C (Lidocain) liegt, auf 18°C abgesenkt, sodass

die Mischung bei Raumtemperatur als Öl vorliegt, was die Herstellung von Öl-in-Wasser Emulsionen ermöglicht. EMLA® ist sowohl als Creme, als auch als wirkstoffhaltiges Pflaster mit jeweils 25mg Prilocain pro Gramm (Creme) bzw. pro Pflaster verfügbar. Als Creme wurde EMLA® zur Lokalanästhesie bei der Einführung von i.v. Kathetern, Blutentnahmen, chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche, vor mechanischer Wundreinigung bei Ulcus cruris sowie zur Schleimhutanästhesie bei chirurgischen Eingriffen im Genitalbereich zugelassen <sup>301</sup>. EMLA®-Pflaster dürfen zur Lokalanästhesie der Haut bei kleineren Eingriffen, wie beispielsweise Venenpunktionen und chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche angewendet werden <sup>301</sup>. Laut Angaben des Herstellers eigne sich dieses Produkt insbesondere bei Kindern und Kleinkindern, wobei auch die breite Anwendung beispielsweise bei Kinderärzten und bei Schutzimpfungen empfohlen wird <sup>20</sup>.

Die systemische Absorption des in EMLA® enthaltenen Wirkstoffs Prilocain ist abhängig von der Applikationsmenge, der Applikationszeit und des Applikationsortes und variiert beispielsweise zwischen 5% (nach 3-stündiger Applikation auf der intakten Oberschenkelhaut) und 10% (nach 2-stündiger Applikation im Gesicht). Deutlich besser erfolgt die Absorption hingegen über die Genitalschleimhaut <sup>18</sup>.

Im Rahmen der Disserationsarbeit von GABER wurden Blutproben von 20 Patienten der HNO-Abteilung der Poliklinik München auf Hämoglobin Addukte von o-Toluidin vor und 24 Stunden nach Applikation von 100 mg Prilocain untersucht. Ein Proband wurde wegen eines hohen 0-Wertes bei den Berechnungen nicht weiter berücksichtigt. Bei den verbleibenden 19 wurde ein Anstieg dieser Addukte um das 64-fache nachgewiesen. In einem Fall betrug das gemessene Ergebnis das 152-fache des Ausgangswertes <sup>122</sup>. In einer zweiten Untersuchung im Rahmen derselben Arbeit wurde 6 Probanden vor und nach subkutaner Applikation von 100 mg Prilocain in die Bauchfalte Blut entnommen und der Urin über 24-Stunden gesammelt. Bei allen 6 Probanden waren die Hämoglobin-Addukte von o-Toluidin nach 24 Stunden signifikant erhöht (im Mittel: 185-fach, minimal 107-fach, maximal 359-fach). In den Urinproben wurden in der Hälfte der Fälle vermehrt DNA-Addukte von o-Toluidin nach Prilocaingabe festgestellt <sup>122</sup>. Angaben zum Anteil der langsamen Acetylierer unter den Probanden waren in der Arbeit nicht untersucht worden. Somit bleibt unklar, ob es sich bei den Personen, bei denen ein Anstieg beobachtet wurde, um langsame Acetylierer handelte. In einer später erschienenen, weiterführenden Diskussion der Beobachtungen dieser Arbeit wurden die gemessenen Werte der Hämoglobin-Addukte von o-Toluidin mit den von WARD et al. <sup>429</sup> berichteten, ähnlich hohen, Messergebnissen amerikanischer Chemiarbeiter

verglichen, bei denen ein 27-fach erhöhtes Blasenkrebsrisiko errechnet wurde. GABER et al. weisen zudem darauf hin, dass die amerikanischen Werte aufgrund der langen Beständigkeit von Hämoglobin und der Stabilität von Addukten aromatischer Amine, eine Exposition über einen Zeitraum von bis zu 4 Monaten widerspiegelt. Hingegen beruhen die Messungen der deutschen Untersuchung auf einer einmaligen Applikation von 100 mg Prilocain, sodass gefolgert werden kann, dass die hiernach beobachteten Hämoglobin-Addukte einer mehrmonatigen beruflichen Exposition entsprechen <sup>121</sup>.

Vor diesem Hintergrund sollten die Vorteile von Prilocain, wie beispielsweise die, verglichen mit Lidocain, geringe Toxizität, gegenüber einem etwaigen erhöhten Krebsrisiko, insbesondere in den im Rahmen einer Liposuction verwendeten Konzentrationen, abgewogen werden. Bei der Anwendung von EMLA® bei Kindern müsste in Analogie zu anderen Stoffen die Möglichkeit einer besonderen Suszeptibilität gegenüber kanzerogenen Substanzen aufgrund des jungen Alters mitberücksichtigt werden. Hieraus ergeben sich insbesondere Bedenken hinsichtlich eines breit gefächerten Einsatzes des Pflasters bei Venenpunktionen und Impfungen, da mit steigender Anzahl von Anwendungen auch mit dem Auftreten seltenerer Nebenwirkungen gerechnet werden muss.

#### **V.I.5.5.7) Privater Gebrauch von Haarfärbemitteln**

Schätzungen aus dem Jahr 1995 besagten, dass damals in West-Europa, Amerika und Japan mehr als 33% aller Frauen, die älter als 18 Jahre waren und 10% aller Männer, die älter als 40 Jahre waren, Haarfärbeprodukte benutzten <sup>215</sup>. Da einige in Haarfärbemitteln enthaltene aromatische Amine im Verdacht stehen, Blasenkrebs zu verursachen, beschäftigten sich seit den 70er Jahren eine Vielzahl von Untersuchungen mit dieser Thematik. Aufsehen erregte vor einigen Jahren eine Fall-Kontroll-Studie von GAGO-DOMINGUESZ, die bei Frauen, welche mindestens einmal pro Monat permanente Haarfärbemittel verwendeten, eine Verdopplung des Blasenkrebsrisikos beobachteten. Nach 15-jährigem Gebrauch wurde eine Verdreifachung des Blasenkrebsrisikos beschrieben <sup>127</sup>. Allerdings muss hierbei betont werden, dass die analysierten Fälle in der Zeit zwischen 1987 und 1996 aufgetreten waren. Da in den 80er Jahren viele kanzerogene aromatische Amine durch andere, weniger bedenkliche Substanzen ersetzt wurden, kann von diesen Beobachtungen nicht automatisch auf ein Gefahrenpotential der heute im Handel befindlichen Produkte geschlossen werden, zumal andere Untersuchungen, die ihre Karzinomfälle in späteren Jahren rekrutierten, kein erhöhtes Blasenkrebsrisiko bei persönlichem Gebrauch von Haarfärbeprodukten erkennen konnten <sup>12, 227</sup>. In einer späteren Untersuchung von GAGO-DOMINGUEZ konnten Personen mit

langsamem Acetyliererstatus als Risikopopulation, mit einer fast 3-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Blasenkrebskrankung durch Haarfärbemittel, identifiziert werden<sup>125</sup>. Signifikante Assoziationen ergaben sich zudem bei Betroffenen mit Cytochrom P4501A2-langsamem Phänotyp. Hinsichtlich anderer Merkmale wurde hingegen keine relevante Assoziation mit Tumoren der ableitenden Harnwege festgestellt<sup>125</sup>. Eine spanische Fall-Kontroll Studie, in der in den Jahren von 1998 bis 2001 152 Blasenkrebspatientinnen hinsichtlich des persönlichen Gebrauchs von Haarfärbeprodukten befragt wurden, konnte keine relevante Assoziation feststellen. Unter den exponierten Patientinnen ließ sich zudem keine Überrepräsentation bestimmter Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme nachweisen<sup>201</sup>, sodass eine Assoziation der Erkrankung mit Expositionen zumindest gegenüber Monoarylaminen eher unwahrscheinlich ist (s.u.).

Diese Beobachtungen einzelner Fall-Kontroll-Studien stehen im Einklang mit der Metaanalyse von TAKKOUCHE et al. Basierend auf 9 Fall-Kontroll- und einer Kohortenstudie konnten die Autoren kein erhöhtes Blasenkrebsrisiko durch persönlichen Gebrauch von Haarfärbemitteln feststellen<sup>403</sup>. Auch in einer weiteren Metaanalyse von HUNCHAREK et al. konnten die Autoren zunächst keine signifikanten Assoziationen feststellen. Solche ergaben sich jedoch bei einer „sensitiveren Analyse“ der eingeschlossenen Studien unter Herausarbeitung eventueller Risikopopulationen. Die Autoren mahnen zudem methodische Mängel in einigen Studien zu Blasenkarzinomen, wie beispielweise mangelnde Berücksichtigung der Art des Färbemittels an. Zudem wird auf eine massive Unterschätzung des Blasenkarzinomrisikos durch Mortalitätsstudien hingewiesen<sup>169</sup>.

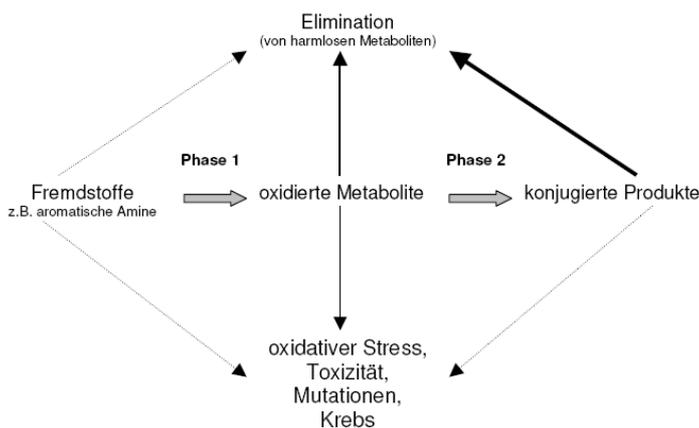
Letztendlich bleibt unklar, ob der private Gebrauch von Haarfärbemitteln, insbesondere bis in die 80er Jahre, mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko assoziiert ist. Bezüglich neuerer Produkte scheint eine Assoziation allerdings eher unwahrscheinlich<sup>53</sup>.

#### **V.I.5.5.8) Assoziationen zwischen Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme und Tumoren der ableitenden Harnwege**

Viele exogen zugeführte Fremdstoffe können vom Körper erst nach vorheriger Metabolisierung eliminiert werden. Hierzu besitzt der Organismus eine Vielzahl fremdstoffmetabolisierender Enzymsysteme, mit einem breiten, teilweise überschneidenden Substratspektrum. Prinzipiell werden hierbei zwei Reaktionsphasen unterschieden. Durch Phase-I-Reaktionen wird die Struktur des Fremdstoffs durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse verändert. Unter den Enzymgruppen der Phase I sind die Cytochrom 450-

Monoxygenasen, die aus dem Cytochrom P450 und einer Cytochrom-P450-Reduktase bestehen von besonderer Bedeutung. Während es nur eine Cytochrom-P450-Reduktase gibt, sind eine Reihe unterschiedlicher Cytochrome P450 an der Fremdstoffmetabolisierung beteiligt, von denen einige auch beim Menschen induzierbar sind. Zudem bestehen Sequenzvariationen, welche die Induzierbarkeit und Regulation beeinflussen <sup>316</sup>. Phase-II-Reaktionen sind hingegen Kopplungsreaktionen mit Schwefelsäure, Glycin, insbesondere aber Glucuronsäure, wodurch die Substanz in der Regel hydrophiler und somit leichter renal eliminierbar wird <sup>316</sup> (vgl. Abb. 9). Neben einer Entgiftung durch die Bildung biologisch inaktiver Metabolite kann es allerdings auch zu einer Giftung durch Bildung aktiver Substanzen kommen. Dies können mit Proteinen oder der DNA reagieren und somit sowohl mutagen wirken, als auch eine Immunreaktion induzieren.

Abb. 7) Metabolische Entstehung reaktiver Zwischenprodukte bei der Elimination von Fremdstoffen mittels Phase-I- und Phase-II-Metabolismus (modifiziert nach <sup>319</sup>)

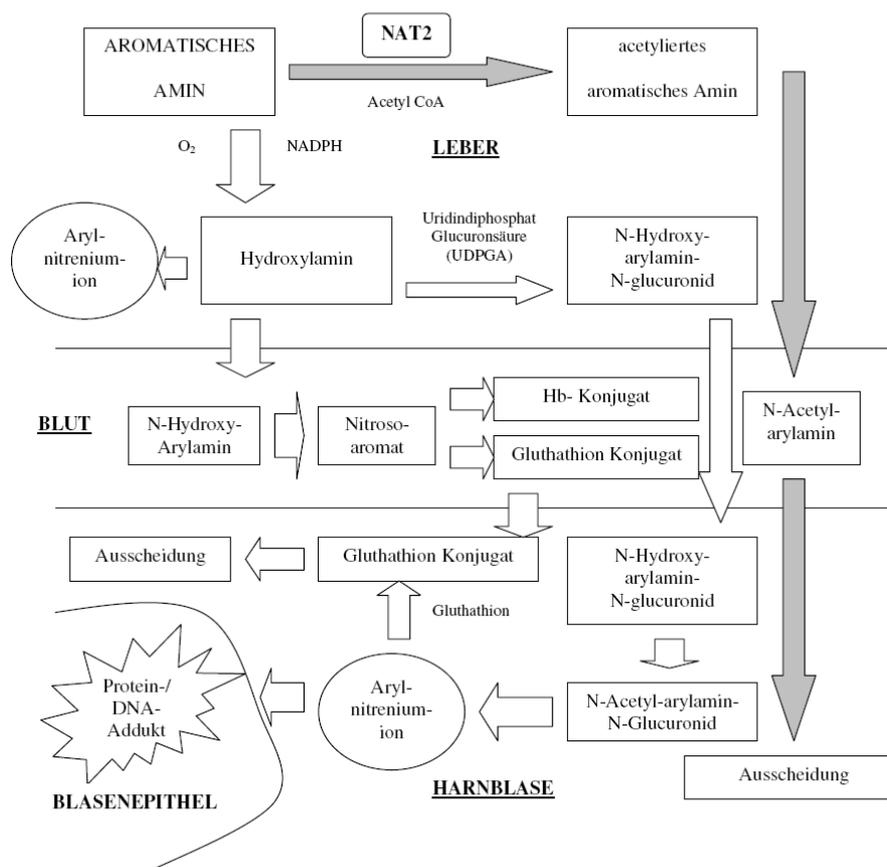


#### V.I.5.5.8.1) N-Acetyltransferasen

N-Acetyltransferasen (NAT) sind fremdstoffmetabolisierende Enzyme der Phase 2. NATs katalysieren im menschlichen Organismus die N- und O- Acetylierung exogen zugeführter Substanzen, was in der Mehrzahl der Fälle zu einer Reduktion der biologischen Aktivität dieser Stoffe führt, allerdings unter Umständen auch zu deren metabolischer Aktivierung. Mutationen der Allele, die für die vor allem in der Leber exprimierte N-Acetyltransferase 2 kodieren, sind bei Exposition gegenüber aromatischen Aminen als Prädispositionsfaktor für Blasen Tumoren anerkannt <sup>137</sup>. Intakte Allele kodieren hierbei für den sogenannten schnellen Acetyliererstatus, bei dem große Mengen Substrat, in diesem Fall aromatische Amine, pro Zeiteinheit umgesetzt werden. Defekte können hingegen zu einem geringeren Substratumsatz

über diesen Stoffwechselweg führen. Man spricht daher von einem langsamen Acetyliererstatus. Dies führt zu einer vermehrten Metabolisierung über einen alternativen Stoffwechselweg und konsekutiv zu einem quantitativen Anstieg reaktiver Arylnitreniumionen (vgl. Abb. 10).

Abb. 8) Metabolisierung von primären Aminoaromaten (modifiziert nach <sup>208</sup>)



Der Anteil der langsamen Acetylierer variiert zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen. Während Eskimos und Asiaten mehrheitlich schnelle Acetylierer sind, herrscht bei Afrikanern der langsame Acetyliererstatus vor. Bei Mitteleuropäern ist das Verhältnis annähernd ausgeglichen (50 bis 65% langsame Acetylierer) <sup>317</sup>. Unter europäischen und nordamerikanischen Blasenkrebspatienten scheinen, insbesondere in älteren Studien, langsame Acetylierer gegenüber der Normalbevölkerung überrepräsentiert zu sein. Eine Übersicht hinsichtlich der Prävalenz langsamer Acetylierer unter Blasenkarzinompatienten unter Berücksichtigung ethnischer Aspekte findet sich beispielsweise in der

Dissertationsarbeit von SEIDEL<sup>317</sup>. Ergebnisse von Metaanalysen bestätigen größtenteils ein moderat erhöhtes Blasenkrebsrisiko für Personen mit langsamem Acetyliererstatus<sup>128,188,236</sup>. In neuerer Zeit ist ein Rückgang der oben beschriebenen Überrepräsentation langsamer Acetylierer unter den Blasenkarzinompatienten zu beobachten. Als mögliche Ursache hierfür wird die Einstellung der Produktion kanzerogener Amine und eine hiermit verbundene Reduktion der Hintergrundbelastung in der Allgemeinbevölkerung durch entsprechende Farbstoffe diskutiert<sup>137</sup>. Während eine Überrepräsentation langsamer Acetylierer unter Harnblasenkarzinompatienten, verglichen mit der Normalbevölkerung, als Indiz für Kontakte mit aromatischen Aminen gewertet werden kann, sind Zweifel hinsichtlich der Zulässigkeit des Umkehrschlusses, nämlich dass ein nicht vermehrter, oder verminderter Anteil langsamer Acetylierer in einem solchen Kollektiv gegen entsprechende Expositionen spräche, durchaus berechtigt. CARREON et al. beobachteten bei langsamen Acetylierern mit Monoexpositionen gegenüber Benzidin ein reduziertes Blasenkrebsrisiko. Als mögliche Erklärung diskutieren die Autoren Unterschiede in der Metabolisierung von Monoarylaminen, wie z.B. 2-Naphthylamin oder 4-Amino-biphenyl, bei denen ein langsamer Acetyliererstatus mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko verbunden ist und Diarylaminen, insbesondere Benzidin, bei denen aufgrund eines anderen Metabolisierungsweges eine solche Risikoerhöhung nicht besteht<sup>73</sup>. Folgt man dieser Hypothese ist der Rückschluss von einer fehlenden Überrepräsentation langsamer Acetylierer in einem Patientenkollektiv mit Blasentumoren auf eine fehlende Exposition gegenüber aromatischen Aminen daher nicht möglich, während andererseits ein gegenüber der Normalbevölkerung vermehrter Anteil einen solchen Zusammenhang nahe legt.

#### **V.I.5.5.8.2) GSTM1**

Wie bei N-Acetyltransferasen handelt es sich auch bei den Gluthation-S-Transferasen um polymorphe fremdstoffmetabolisierende Enzyme der Phase II, welche Reaktionen zwischen Gluthation und elektrophilen Molekülen katalysieren. Das GSTM1 Gen kodiert für das cytosolische Enzym GST- $\mu$ , das in der Verstoffwechslung, unter anderem reaktiver Metabolite polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe, von Bedeutung ist. Das GSTM1 Gen weist mehrere bekannte Polymorphismen auf, wobei dessen Deletion, die mit einem Verlust der Aktivität von GST- $\mu$  einhergeht, unter arbeitstoxikologischen Gesichtspunkten von besonderem Interesse ist. Eine solche Konstellation wurde als Risikofaktor für maligne Erkrankungen unterschiedlicher Lokalisation, unter anderem auch der Harnblase, diskutiert.

In 2 Metaanalysen von JOHNS et al. und ENGEL et al. wurden Hinweise auf moderat erhöhte Blasenkrebsrisiken bei GSTM1-negativen Genotyp (OR=1,53) bzw. (OR=1,44)<sup>109,189</sup>.

### **V.I.5.5.8.3) Phase I Enzyme**

Hinsichtlich der Auswirkungen von Cytochrom P450 Polymorphismen ist die Studienlage inkonsistent. Dies gilt insbesondere hinsichtlich des in der Leber vorkommenden Isoenzym CYP1A2, da zu dessen Substraten unter anderem aromatische Amine zählen. Die CYP1A2-vermittelte N-Hydroxylierung aromatischer Amine gilt als wesentlicher Schritt für deren Bioaktivierung. Da die Aktivität von CYP1A2 durch PAHs induziert wird, stellt sich die Frage einer toxikologischen Relevanz bei Personen, die gegenüber Gemischen aromatischer Amine und polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe exponiert sind, zum Beispiel Rauchern. VAZIRI et al. fanden bei Rauchern eine gegenüber Nichtrauchern und ehemaligen Rauchern signifikant vermehrte Aktivität von CYP1A2, welche mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko assoziiert wird<sup>415</sup>. Neben CYP1A2 werden zudem Polymorphismen der Cytochrom P450 Isoenzyme 1A1 und 2E1 mit der Entstehung von Tumorerkrankungen der Blase assoziiert, wobei zur Absicherung dieser Beobachtungen weiterer Forschungsbedarf besteht<sup>7</sup>.

## **V.II) Diskussion der weiteren Tumor-Entitäten im Hinblick auf Exposition, Tätigkeit und eventueller Clusterbildung**

### **V.II.1) Sonstige urologische Tumoren im arbeitstoxikologischen Kontext**

#### **Nierenbeckenkarzinom**

Da das Nierenbecken, wie auch Ureter und Blase mit Urothel ausgekleidet ist, besteht die gleiche Wirkung blasenkanzerogener Stoffe an dieser Lokalisation (s.u.). Eine Assoziation mit Expositionen gegenüber Trichlorethylen ist umstritten (s.dort).

#### **Sarkome der Harnblase:**

Bei einem im Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes vorgestellten Patienten war ein Sarkom der Harnblase diagnostiziert worden. Der Patient war als Straßenbauarbeiter anamnestisch gegenüber Pyrolyseprodukten, darunter wahrscheinlich auch PAHs und aromatischen Aminen, sowie Dieselmotoremissionen exponiert. Aufgrund der

aktuellen Literatur scheint eine Mitverursachung der Sarkomerkrankung durch diese Arbeitstoffe eher unwahrscheinlich.

### **Prostatakarzinome:**

Eine arbeitstoxikologische Mitverursachung von Prostatakarzinomen wurde insbesondere nach Expositionen gegenüber Cadmium diskutiert<sup>57, 204</sup>. Zudem gibt es Hinweise auf erhöhte Risiken bei Beschäftigten in der Gummiindustrie und in der Landwirtschaft<sup>57</sup>. Bei letztgenannter Gruppe könnte die Risikoerhöhung auf den beruflichen Umgang mit Pestiziden zurückzuführen zu sein. In einer italienischen Studie von SETTIMI et al. wird von signifikant erhöhten Risiken insbesondere nach Expositionen gegenüber DDT (Dichlordiphenyltrichlorethan) (OR=2,1; 95%-KI=1,2-3,8), sowie Dicofol und Tetradifon (OR=2,8; 95%-KI=1,5-5,0) berichtet<sup>377</sup>. Erhöhte Inzidenzen von Prostatakarzinomen werden zudem mit Expositionen gegenüber PAH-haltigen Pyrolyseprodukten in Verbindung gebracht<sup>210</sup>. Beide im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Patienten waren im Rahmen ihrer Tätigkeit (Kunststoff- und Ölindustrie) gegenüber Pyrolyseprodukten exponiert. Aus den anamnestischen Angaben ergaben sich insgesamt keine Hinweise auf mögliche Kontakte zu Cadmium.

### **Nierenzellkarzinome:**

Nierenzellkarzinome stellen nur einen sehr geringen Anteil im Spektrum der Berufskrankheiten dar. So wurden bei den gewerblichen Berufsgenossenschaften zwischen 1978 und 2003 insgesamt 23 Tumoren dieser Lokalisation als Berufskrankheit anerkannt. Dies entspricht einem Anteil von 0,1% der als Berufskrankheit anerkannten Tumorerkrankungen<sup>69</sup>. Die wichtigste berufstoxikologische Ursache primärer Nierenkarzinome stellen Expositionen gegenüber Halogenkohlenwasserstoffen, insbesondere Trichlorethen dar. Eine Assoziation zwischen diesem Stoff und der Entstehung von Nierentumoren wurde erstmals 1995 von HENSCHLER et al. beschrieben, der bei 169 Arbeitern einer Pappfabrik 5 Nierenkarzinome, darunter 4 Nierenzell- und 1 Nierenbeckenkarzinom beobachtete (SIR=7,97; 95%-KI=2,59-8,59). Von den aufgrund eines primären Nierenzellkarzinoms in der Homburger Poliklinik für Arbeitsmedizin vorgestellten Patienten waren 5 von 9 (56%) gegenüber Trichlorethen exponiert. Neben Trichlorethen ist eine Mitverursachung primärer Nierenkarzinome auch durch die ebenfalls in der Kategorie 1 gelisteten Stoffe Arsen und Cadmium bekannt<sup>367, 373</sup>. Während die Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von Blei beim Menschen

inkonsistent sind, verursacht Bleiacetat bei Ratten Tumoren verschiedener Lokalisationen, darunter auch der Nieren. Aufgrund einer nachgewiesenen, genotoxischen Wirkung werden Blei und dessen anorganische Verbindungen von der MAK-Kommission in die Kategorie 2 eingestuft <sup>146, 361, 375</sup>. Noch nicht abschließend geklärt ist eine mögliche Assoziation zwischen Expositionen gegenüber Perchlorethylen oder Asbest und der Entstehung von Tumoren dieser Lokalisation <sup>140</sup>. In einer deutschen Fall Kontroll Studie von PESCH et al. wurden zudem Assoziationen mit beruflichen Kontakten zu Blei, Cadmium und Lötrauche beobachtet. Assoziationen mit erhöhten Nierenzellkarzinomrisiken bestanden zudem bei Expositionen gegenüber Farben, Mineralölen, Schneidölen, PAH und Asbest <sup>275</sup>. Von den im Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes vorgestellten Patienten mit Nierenzellkarzinomen hatten 5 Umgang mit Asbest. Bei 2 Betroffenen ließen sich außer der Exposition gegenüber Asbest keine sonstigen wesentlichen Gefahrstoffkontakte eruieren. ADRIAN et al. identifizierten einen täglichen Flüssigkeitskonsum von weniger als 1l/ Tag sowie Rauchen als signifikante Risikofaktoren bei Nierenkarzinompatienten im Saarland und der Westpfalz <sup>5</sup>. Zudem war ein erhöhtes Risiko mit länger als 15 Jahren bestehender arterieller Hypertonie, Trichlorethylenexposition, Exposition gegenüber PAH und Tätigkeit in Metallberufen assoziiert <sup>5</sup>. Unklar ist hingegen, inwiefern bei der Ozonierung von Trinkwasser entstehende, bromhaltige Nebenprodukte das Nierenkarzinomrisiko beeinflussen <sup>81</sup>. Einen Überblick über Noxen, Risikobereiche und außerberufliche Faktoren, die zu der Entstehung von Nierenzellkarzinomen beitragen können, liefert Tabelle 46.

Tab.49) Mit der Entstehung von Nierenzellkarzinomen assoziierte Faktoren (mod. nach <sup>6</sup>)

<b>berufliche Noxen</b>	Trichloethylen, Perchlorethylen, Tetrachlorkohlenstoff, Blei, Cadmium, Chrom VI, Pyrolyseprodukte, PAH, (F)CKW, Asbest, Arsen
<b>Risikobereiche</b>	Koksproduktion, Metallverarbeitung, Eisen- und Stahlerzeugung, Drucker, Maler, Gummihersteller, Feuerwehrmänner, Papierherstellung, chemische Reinigung (?), Erdölraffinerie (?),
<b>außerberufliche Risiken</b>	Rauchen, niedriger sozialer Status, niedrige tägliche Flüssigkeitsaufnahme, langjährige arterielle Hypertonie, genetische Prädisposition, chronische Penacetin- Einnahme, Mykotoxine (Ochratoxin A), Diabetes (?), Adipositas (?) Desinfektionsnebenprodukte (?)

### **Peniskarzinome:**

Bei dem an einem verhornenden Plattenepithelkarzinom der Glans Penis erkrankten Patienten wurde dessen Malignom mit der 9-jährigen Tätigkeit als Pilot im militärischen Bereich und der damit assoziierten Exposition gegenüber Röntgenstrahlung in Verbindung gebracht. Röntgenstrahlen sind unerwünschte Nebenprodukte beim Betrieb von Radaranlagen. Sie entstehen, wenn in den der Sende- und Schalthöhren gebildete und durch angelegte Hochspannung beschleunigte Elektronen auf ein Gitter, eine metallische Anode oder anderer Röhrenbauteile treffen. Neben charakteristischer Röntgenstrahlung mit diskreten Energien enthält die hierbei emittierte Strahlung ein kontinuierliches Röntgenbremsstrahlungsspektrum, das den gesamten Energiebereich zwischen 0 und der Maximalenergie der auftreffenden Elektronen umfasst <sup>206</sup>. Da die Reichweite dieser Strahlung verhältnismäßig gering ist, bestanden relevante Expositionen nur für Personal in unmittelbarer Nähe zum Sender <sup>206</sup>. Hierbei ist zu beachten, dass sich in dem vorliegenden Fall die Radaranlage unter dem Sitz des Piloten befand, sodass eine solche räumliche Nähe zur Strahlenquelle wahrscheinlich gegeben war. Einige Jahre zuvor wurden bei dem gleichen Patienten Malignome der Schilddrüse sowie des Bronchialsystems diagnostiziert. Alle drei Tumoren könnten sich prinzipiell als Folge der Einwirkung ionisierender Strahlen entwickelt haben <sup>427</sup>, zumal bei dem Patienten keine außerberuflichen Risikofaktoren für ein Peniskarzinom, wie chronische Balanitis, Smegmaretention oder Promiskuität mit Papillomavirusinfektionen vorlagen.

### **Hodenmesotheliome:**

Maligne Mesotheliome des Hodens, beziehungsweise dessen mesothelialen Anteils, der Tunica vaginalis testis, sind insgesamt ein sehr seltenes Krankheitsbild. Lediglich bei 0,1% bis 0,2% aller malignen Erkrankungen handelt es sich um Mesotheliomerkrankungen, wobei ihr Anteil in den letzten Jahren signifikant ansteigt und erst 2015-2020 ein Maximum erreichen wird. Dieser Umstand ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass 80-99% aller malignen Mesotheliome durch Asbestfasern verursacht werden, einer Noxe, die meist erst nach einer Latenzzeit von 20-40 Jahren zur Erkrankung führt <sup>276</sup>. Mesotheliome der Tunica vaginalis stellen mit einem Anteil zwischen 0,09%-1% der Mesotheliomerkrankungen insgesamt eine nur sehr kleine Gruppe dar <sup>2, 19, 21, 158, 438</sup>. Asbestfasern können über den Blut- oder Lymphweg, sowie durch diaphragmale- und gastrointestinale Penetration in den Bauchraum gelangen. Da es sich bei der Tunica vaginalis um einen Teil des Peritoneums handelt, der sich im Laufe der Entwicklung um den deszendierenden Samenleiter legt, könnten die Fasern, möglicherweise begünstigt durch einen unvollständigen Verschluss der

Bauchfellausstülpungen, vom Abdomen in den Hodensack gelangen <sup>258</sup>. Eine solche Konstellation lag auch bei dem im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorstellig gewordenen Patienten in Form einer indirekten Leistenhernie vor.

Als Autoschlosser hatte der Patient mehrfach wöchentlich asbesthaltige Bremsbeläge gewechselt, geschliffen und gefräst, sowie die Bremstrommeln zur Reinigung mit Pressluft ausgeblasen. Da die Tätigkeiten in geschlossenen Räumen stattfanden und zudem keine Partikelfiltermasken getragen wurden, muß eine deutliche inhalative Exposition gegenüber asbesthaltigen Faserstäuben angenommen werden. Auf einen stattgehabten inhalativen Kontakt mit asbesthaltigen Stäuben wies bei diesem Patienten zudem ein im Rahmen der OP-Vorbereitung diagnostiziertes Pleuramesotheliom hin, das als Signaltumor für eine solche Exposition anzusehen ist. Da die überwiegende Mehrheit der Mesotheliome der Tunica vaginalis durch (berufliche) Expositionen gegenüber asbesthaltigen Stäuben bedingt sind, besteht auch hier bei jedem Erkrankungsfall eine ärztliche Meldepflicht beim zuständigen Unfallversicherungsträger <sup>257, 258</sup>. Präsumtive Ursachen maligner Mesotheliome im Allgemeinen sind in den Tabellen 46 und 47 zusammengefasst.

Tab. 50) Sichere Ätiologien des malignen Mesothelioms ( nach <sup>258</sup>)

<b>Noxe/ Faktor</b>	<b>Kommentar</b>
Asbest Erionit	Ätiologische Zusammenhänge in Tierversuchen und insbesondere epidemiologischen Studien belegt

Tab. 51) Weitere mögliche Ätiologien des Malignen Mesothelioms (modifiziert nach <sup>258</sup>)

<b>Noxe/ Faktor</b>	<b>Kommentar</b>
Acrylamid	Tierversuch (orale Applikation) skrotale Mesotheliome
Aflatoxin B1- Komponente (Sterigmatocystin)	Tierversuch (intraperitoneale Applikation)
Aldehyde in Hölzern	Tierversuch (intrapleurale Applikation) auch skrotale Mesotheliome
Aviäres Leukosevirus (MC 29)	Tierversuch
Beryllium	2 Fallbeschreibungen

<b>Noxe/ Faktor</b>	<b>Kommentar</b>
Chronische Irritation	Epidemiologische Korrelation mit Hydrozelen, Traumata Narben; diskutiert unter anderem auch: Pleuritiden, Pneumonien, Tuberkulose, Pneumothoraces, Pleuraplomben
1,4-Dichlorbenzol <sup>366</sup>	Tierversuch (nach oraler Applikation über Schlundsonde)
Ethylenoxid	Tierversuch (inhalative Applikation)
Hereditär	Einzelfallbeschreibung, HLA-B27 assoziiert?
Ionisierende Strahlen	Tierversuch, Fallbeschreibungen, 2 anerkannte Berufskrankheiten
Karbonierte Nanoröhrchen <sup>118, 401</sup>	Tierversuch (intraperitoneale Applikation)
Künstliche Mineralfasern	Tierversuch (intraperitoneale und intrapleurale Applikation)
Methylcholanthrene	Tierversuch (intrapleurale Applikation)
Mineralöl	Fallbeschreibungen beim Menschen
Nickel	Tierversuch (intrapleurale Applikation)
Nitrosamine	Tierversuch (intraperitoneale und subkutane Applikation) Auch skrotale Mesotheliome
Nitrosourea Nirosourethan Nitrosouracil	Tierversuch (intraperitoneale Applikation)
2-Nitrotoluol <sup>351</sup>	Tierversuch (nach oraler Applikation mit dem Futter)
Östrogenderivate	Tierversuch (subkutane Applikation)
Polyurethane Polysilikone	Tierversuche (intraperitoneale und subkutane Applikation)
Quarz-Staub	Tierversuche (intrapleurale Applikation)
Simian Virus 40 (SV 40)	SV 40 führt zu Funktionsverlust des Tumorsuppressorgens p53; Virus-Genom in Mesotheliom-Genom integriert gefunden
Thorotrast®	einzelne Fallberichte
o-Toluidin <sup>336</sup>	Tierversuche (nach oraler Applikation mit dem Futter)

## **Keimzelltumor des Hodens**

Hinsichtlich einer berufstoxikologischen Mitverursachung von Hodentumoren durch chemische Noxen liegen momentan keine relevanten Studien vor<sup>140</sup>. Im Fall des im Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Patienten bestand in erster Linie eine präsumtive inhalative Exposition gegenüber asbesthaltigen Faserstäuben. Eine Assoziation solcher Fasern mit dem Auftreten von Keimzelltumoren ist aus der Literatur nicht ersichtlich.

## **V.II.2) Maligne hämatologische Erkrankungen im arbeitsmedizinischen Kontext**

Maligne hämatologische Erkrankungen liegen unter den von den gewerblichen Berufsgenossenschaften anerkannten Fällen an 5. Stelle. So wurden zwischen 1978 und 2003 450 Fälle einer solchen Erkrankung als Berufskrankheit anerkannt. In 432 Fällen (96%) handelte es sich hierbei um die Folgen einer stattgehabten Benzolexposition. In 18 Fällen (4%) lagen der Erkrankung Einwirkungen ionisierender Strahlen zugrunde<sup>132</sup>.

In der Anlage zum BK-Rundschreiben 010/2006 des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften<sup>170</sup> wird eine Entschädigung als Berufskrankheit durch Benzol (BK-Nr. 1303) für

- akute myeloische Leukämien,
- chronische myeloische Leukämien,
- Polyzythämia vera,
- essentielle Thrombozythämie,
- idiopathische Myelofibrose,
- myelodysplastisches Syndrom,
- aplastische Anämie,
- akute lymphatische Leukämie sowie das
- lymphoblastische Lymphom<sup>170</sup>

als grundsätzlich möglich erachtet. Bei den im Homburger Institut für Arbeitsmedizin aufgrund einer dieser Erkrankungen vorgestellten Patienten bestand eine präsumtive Benzolexposition bei: 1 von 8 Personen (12,5%) mit AML, 3 von 7 Personen (43%) mit CML, sowie 3 von 5 Personen (60%) mit myelodysplastischem Syndrom.

Eine Mitverursachung von Lymphomerkrankungen (mit Ausnahme lymphoblastischer Lymphome) durch Benzol sei, so der Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, noch nicht ausreichend belegt, sodass bei Non-Hodgkin

Lymphomen und beim Vorliegen eines Morbus Hodgkin die Ablehnung einer Berufskrankheit durch Benzol empfohlen wird <sup>170</sup>. Wie HOFFMANN et al. in einer Bewertung der wissenschaftlichen Literatur ausführen, wirkt Benzol, beziehungsweise dessen Metabolite wie Phenol, Katechol und Hydrochinon im Knochenmark genotoxisch auf Stammzellen, determinierte Vorläuferzellen und dortige Stromazellen. Hieraus ergibt sich, so die Autoren, eine biologische Plausibilität der Assoziation von Benzolexpositionen und solchen hämatolymphatischen Neoplasien, die sich aus knochenmarksständigen Stamm- und Vorläuferzellen ableiten, was nach der Kiel-Klassifikation für lymphoblastische Lymphome zutrifft. Hingegen wird eine Mitverursachung peripherer Lymphome, die sich von Zellen ableiten, welche das Knochenmark bereits verlassen haben, wie es bei den meisten B- und T-Zell Lymphomen der Fall ist, durch Benzol eher kritisch bewertet <sup>165</sup>. Zu einer anderen Einschätzung kommen beispielsweise SMITH et al. die in einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit bis dato publizierter Fall-Kontroll- und Kohortenstudien hinsichtlich möglicher Assoziationen zwischen beruflichen Benzolexpositionen und dem Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen analysierten. In 43 Fall-Kontroll-Studien wurde eine solche Exposition für möglich gehalten. In 40 dieser 43 Untersuchungen (93%) war das Lymphomrisiko erhöht. Eine statistisch signifikante Risikoerhöhung wurde in 23 dieser Studien (53%) festgestellt. In 22 analysierten Fall-Kontroll-Studien wurde speziell auf eine Exposition gegenüber Benzol eingegangen. Hiervon wurde in 17 Fällen (77%) ein erhöhtes Risiko festgestellt, das in 8 Untersuchungen (36%) signifikant war. In 26 Kohortenstudien, welche die Lymphomrisiken bei Raffineriearbeitern analysierten, waren diese meist nicht oder nur leicht erhöht. Allerdings konnte in einigen Studien ein healthy-worker Effekt nachgewiesen werden, wodurch deren Aussagekraft eingeschränkt wird. Insgesamt konstatieren die Autoren, dass Hinweise auf eine Assoziation zwischen Mortalität und Morbidität von Non-Hodgkin-Lymphomen und beruflich bedingten Benzol Expositionen vorhanden sind <sup>385</sup>. Dies steht im Einklang mit der 10 Jahre zuvor erschienenen Übersichtsarbeit von SAVITZ et al., in der die Autoren aufgrund der ihnen vorliegenden epidemiologischen Studien schlussfolgern, dass sich der Effekt des Benzols nicht auf die Verursachung von akuten myeloischen Leukämien beschränken lässt. Vielmehr stützten die Daten die These eines breiten Effektes hinsichtlich maligner lymphatischer und leukämischer Erkrankungen <sup>311</sup>. Auch WOITOWITZ et al. kommen in einer Übersichtsarbeit bezüglich der toxikologisch-onkologischen Effekte des Benzols zu dem Ergebnis, dass in der Mehrzahl der analysierten epidemiologischen Studien die akute myeloische Leukämie (AML) der häufigste, benzolbedingte Leukämietyp ist. Allerdings, so die Autoren, „sind die lymphatische

Leukämie“ bzw. das „Non-Hodgkin-Lymphom“ fester Bestandteil des Diagnosespektrums Benzol exponierter Personen“<sup>439</sup>. Zusammenfassend weisen die Autoren darauf hin, dass sowohl aufgrund tierexperimenteller, als auch zytogenetischer Beobachtungen am Menschen „die peripheren lymphatischen Zell-Linien neben denjenigen des Knochenmarks ebenfalls Ziel- und Effektzellen der vielfältigen mechanistischen komplexen Benzol-Kanzerogenese sind“<sup>439</sup>. Diese Einschätzung steht im Einklang mit der Bewertung der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft von 1992, die in den von ihr bewerteten, epidemiologischen Studien einen „Zusammenhang zwischen Benzolexposition und dem Auftreten von Tumoren des blutbildenden und lymphatischen Systems“ feststellt. Ferner kann, so die Kommission, da „ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Benzolexposition und Leukämie in verschiedenen Studien erst nach Berücksichtigung aller Leukämieformen bzw. Tumoren des lymphatischen Systems resultierte, und da in einigen Fällen auch andere Formen, wie das multiple Myelom, signifikant vermehrt auftraten, derzeit nicht geklärt werden, welche Leukämieformen von dem kanzerogenen Potential des Benzols nicht erfasst werden“<sup>348</sup>.

Aus unfallversicherungsrechtlicher Sicht stellen MEHRTENS et al. hinsichtlich der Wirkung von Benzol auf das blutbildende System fest: „Als wichtigste berufliche Noxe wurde Benzol für das Auftreten von myelo- und lymphoproliferativen Systemerkrankungen erkannt. Infolge seines patho-physiologischen Schädigungsmusters mit einer Alteration des hämatopoetischen Stammzellpools kann Benzol alle malignen hämolymphatischen Systemerkrankungen, deren Zellreihen sich von omnipotenten Stammzellen ableiten, verursachen“<sup>245</sup>. Dieser Einschätzung wurde auch von Seiten der Rechtsprechung bereits gefolgt. So wurde beispielsweise bereits 1989 eine chronisch lymphatische Leukämie bei einem ehemaligen Kokereiarbeiter nach 13-jähriger Tätigkeit und 35-jähriger Latenz durch das Sozialgericht Hamburg als Berufskrankheit anerkannt<sup>378</sup>.

Von den 17 im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten, an einem Non-Hodgkin Lymphom erkrankten Patienten, waren 7 (41%) präsumtiv gegenüber Benzol exponiert. 3 andere Patienten waren gegenüber Schweißrauchen exponiert. Über mögliche Assoziationen zwischen Expositionen gegenüber Schweißrauchen und Non-Hodgkin Lymphomen wird in 2 Fall-Kontroll Studien berichtet. Allerdings beziehen sich diese Beobachtungen in einer der beiden Untersuchungen nur auf eine hoch exponierte Subgruppe, die täglich gegenüber Schweißrauchen exponiert waren, während in anderen Gruppen keine relevante Assoziation zu erkennen war<sup>111</sup>. In der anderen Studie wird eine statistische Signifikanz lediglich auf der Basis eines 90%-Konfidenzintervalls erreicht<sup>273</sup>.

Neben Benzol, ionisierenden Strahlen sowie alkylierenden Chemotherapeutika, bei denen jeweils ein kanzerogener Effekt auf das lymphohämatopoetische System nachgewiesen wurde, können einige hämatologische Erkrankungen auf Infektionserkrankungen zurückgeführt werden (vgl. Tab. 49)

Tab. 52) infektiöse Ursachen hämatologischer Erkrankungen (mod. nach <sup>256, 282</sup>)

<b>Tumor</b>	<b>Infektiöses Agens</b>
(B-Zell-) Lymphome z. B. bei Immunsuppression Burkitt Lymphom (v.a. Afrika) Hodgkin Lymphom	EBV
Adulte T-Zell Leukämie	HTLV-1
T- Haarzell-Leukämie	HTLV-2
Non-Hodgkin-Lymphome	HIV-1
Magen-Lymphom, MALT Lymphome	Helicobacter pylori

Darüber hinaus gibt es bei einer Reihe chemischer Substanzen aufgrund tierexperimenteller oder epidemiologischer Untersuchungen Hinweise auf eine Mitverursachung maligner Erkrankungen des lymphohämatologischen Systems (vgl. Tabelle 50).

Tab. 53) Stoffe der Kategorie 1 mit möglicher oder nachgewiesener kanzerogener Wirkung auf das lymphohämatopoetische System (nach <sup>147</sup>)

<b>Stoff</b>	<b>Beobachtungen hinsichtlich einer möglichen Mitverursachung von Leukämien und Lymphomen</b>
Benzol	Epidemiologische und tierexperimentelle Untersuchungen belegen die kanzerogene Wirkung.
1,3-Butadien	in epidemiologischen Studien z.T. signifikant vermehrt Malignome des lymphohämatopoetischen Systems.
2,2'-Dichlordiethylsulfid	Leukämien bei Autopsiefällen, Lymphome bei Nagern
Erionit	Lymphomerkrankungen im Tierversuch
N-Methyl-bis (2-chlorethyl)amin	Leukämien in epidemiologischen Untersuchungen, Leukämien und Lymphome bei Nagern
Passivrauch	Erhöhte Benzolkonzentration in Wohnungen, keine relevanten Untersuchungen zum Leukämierisiko
Vinylchlorid	erhöhte Tumorinzidenzen des hämatopoetischen Systems in epidemiologischen Studien, Lymphome bei Nagern

Bei POPP et al. findet sich zudem der Hinweis auf eine mögliche synkanzerogene Wirkung zwischen Benzol und ionisierenden Strahlen<sup>282</sup>.

Darüber hinaus werden in der Literatur mögliche Assoziationen zwischen Expositionen gegenüber asbesthaltigen Faserstäuben (Kategorie 1) und dem Auftreten hämatologischer Erkrankungen, insbesondere von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) beschrieben. HITTSMANN berichtete 2004, dass bei zahlreichen, beim Landesgewerbeamt Bremen registrierten Berufskrankheitenverfahren, aufgrund von lösungsmittelbedingtem Malignomen des lymphohämatopoetischen Systems, bei den Versicherten zudem eine mögliche, wahrscheinliche, oder durch Ermittlungen des Unfallversicherungsträgers bereits gesicherte Exposition gegenüber asbesthaltigen Stäuben gegeben war. Insgesamt waren 20 von 32 Personen (62,5%) mit Non-Hodgkin-Lymphom und 7 von 14 Personen mit anderen malignen hämatologischen Erkrankungen gegenüber solchen Faserstäuben exponiert. Weitere Analysen dieser Beobachtungen führen zu der Feststellung, dass "asbestexponierte Personengruppen mit bereits diagnostizierter Lungen/oder Pleuraasbestose ein gegenüber der Normalbevölkerung erheblich höheres Risiko aufweisen, an einem NHL zu erkranken"<sup>164</sup>. Diese Beobachtung steht im Einklang mit einer italienischen Autopsiestudie bei 169 aufgrund eines malignen Mesothelioms verstorbenen Patienten. Hierbei wurde in 3% der Fälle ein gleichzeitig bestehendes Non-Hodgkin-Lymphom (inklusive chronische lymphatische Leukämien) festgestellt<sup>39</sup>. GUDUR et al. berichten von einem Patienten, der ebenfalls an einem Non-Hodgkin-Lymphom und gleichzeitigem Mesotheliom der Pleura und des Pericards verstarb. In der Autopsie zeigte sich an einigen Stellen der Pleura ein Mischbild, bestehend aus Mesotheliomanteilen und „lymphomatösen Infiltraten“, sodass die Autoren eine stattgehabte Asbestexposition des Patienten als Ursache sowohl des Mesothelioms, als auch des Lymphoms in Erwägung zogen<sup>152</sup>.

Bei den im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Patienten wurde aufgrund der Anamnese oder der klinischer Befunde bei einem von 17 an Non-Hodgkin-Lymphomen und bei 3 von 8 an akuten myeloischen Leukämien erkrankten Patienten eine Asbeststaubexposition festgestellt. Eine kritische Reevaluierung der Fälle, speziell vor dem Hintergrund der Frage einer möglichen Exposition gegenüber solchen Fasern und unter Berücksichtigung tätigkeitsüblicher Expositionen, auch aus früheren Beschäftigungsverhältnissen, ließ hingegen einen Kontakt mit asbesthaltigen Stäuben bei 5 von 8 Patienten mit akuter Leukämie (63%), 7 von 17 Personen mit Non-Hodgkin-Lymphomen (41%), darunter alle drei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, 1 von 5 Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (20%), 2 von 7 Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (29%), sowie in den Fällen

des unklassifizierbaren myeloproliferativen Syndroms und der Osteomyelofibrose möglich oder wahrscheinlich erscheinen.

Maligne hämatologische Erkrankungen werden zudem mit einer Reihe von Stoffen der Kategorie 2 assoziiert. Substanzen dieser Kategorie sind generell aufgrund von Tierversuchen oder epidemiologischer Untersuchungen als kanzerogen für den Menschen anzusehen.

Tab. 54) Stoffe der Kategorie 2 mit möglicher kanzerogener Wirkung auf das lymphohämatopoetische System <sup>147</sup>

<b>Stoff</b>	<b>Beobachtungen hinsichtlich einer möglichen Mitverursachung von Leukämien und Lymphomen</b>
Acrylnitril	epidemiologische Hinweise auf ein erhöhtes M. Hodgkin-Risiko beim Menschen, Leukämien bei Nagern
o-Aminoazotoluol	Lymphome und Leukämien bei Nagern
Bitumen	epidemiologische Hinweise auf erhöhtes Leukämierisiko
Blei	epidemiologische Untersuchungen inkonsistent; bei Ratten Leukämien und Sarkome des hämatopoetischen Systems
1-Chlor-2,3-Epoxypropan	maligne Lymphome bei Nagern
$\alpha$ -Chlortoluol	Leukämien bei Ratten, jedoch auch in der Kontrollgruppe
4,4'-Diaminodiphenylmethan	maligne Lymphome bei Mäusen
1,5-Diaminonaphthalin	Leukämien und Lymphome bei Ratten (nicht signifikant)
1,2-Dibrom-3-chlorpropan	Epidemiologische Hinweise (nicht signifikant)
3,3'-Dichlorbenzidin	Leukämien bei Ratten, epidemiologische Hinweise auf erhöhte Mortalität durch lymphohämatopoetische Malignome
1,4-Dichlorbenzol	Lymphome und Leukämien bei Nagern, Einzelfallbeschreibungen beim Menschen
1,4-Dihydroxybenzol	Metabolit des Benzols, Leukämien bei Mäusen
3,3'-Dimethylbenzidin	Tumoren des hämatopoetischen Systems bei Ratten (nicht signifikant)
Ethylcarbammat	Verursacht unter anderem Lymphome bei Nagern, verstärkt die Induktion von Leukämien durch Röntgenstrahlung
Ethylenimin	vereinzelt Lymphome bei Mäusen (nicht signifikant)

<b>Stoff</b>	<b>Beobachtungen hinsichtlich einer möglichen Mitverursachung von Leukämien und Lymphomen</b>
Ethylenoxid	Hinweise auf ein erhöhtes Leukämierisiko aufgrund epidemiologischer Beobachtungen, signifikant vermehrt Leukämien bei Ratten
Furan	Leukämien bei Ratten
Glasfasern	Leukämien bei Ratten
Hydrazin	unter anderem Lymphome bei Mäusen
Naphthalin	Hinweise auf erhöhtes Lymphomrisiko (jedoch nur 1 Fall unter 15 exponierten Personen)
2-Nitroanisol	Leukämien bei Ratten
N-Nitrosodi-n-propylamin	Leukämien und Lymphome bei Nagern
N-Nitrosomethylethylamin	Leukämien bei Ratten
N-Nitrosomorpholin	Leukämien bei Ratten
Pentachlorphenol	Hinweise auf erhöhtes Lymphomrisiko aufgrund epidemiologischer Untersuchungen
Propansulton	Leukämien und Lymphosarkome bei Ratten
β-Propiolacton	Lymphome bei Mäusen
Tetrafluorethen	Leukämien bei Ratten
2,4-Toluyldiamin	Lymphome bei Mäusen
α,α,α-Trichlortoluol	Lymphome bei Ratten
2,4,5-Trimethylanilin	unter anderem Lymphome und Lymphosarkome bei Mäusen
Vinylcyclohexen	Lymphome bei Ratten
Vinyl-1,2-cyclohexendi-epoxid	Lymphome bei Mäusen

In einer spanischen Fall-Kontroll Studie berichten BENAVENTE et al. von einem 2-fach erhöhten CLL-Risiko bei Personen, die Haarfärbemittel verwendeten <sup>33</sup>. In einer späteren multizentrischen Studie (2302 Fälle, 2417 Kontrollen) wurde nach Gebrauch von Haarfärbemitteln allgemein, insbesondere jedoch bei Personen, die vor 1980 solche Produkte verwendeten, erhöhte Lymphomrisiken (OR=1,19; 95%-KI=1,00-1,41) bzw. (OR=1,62; 95%-KI=1,1-2,4) beobachtet <sup>95</sup>. Diese Beobachtung ist von besonderem Interesse, da das aromatische Amin 2,4-Toluyldiamin, das auch bei oral exponierten Mäusen zu einem vermehrten Auftreten von Lymphomerkrankungen führt, in vielen Haarfärbeprodukten enthalten war.

Insgesamt verdeutlicht die Vielzahl der suspekten Stoffe unterschiedlicher Stoffgruppen die potentielle Bedeutung hämatologischer Malignome im Spektrum der arbeitstoxikologisch bedingten Erkrankungen. Insbesondere in der Frage der versicherungsrechtlichen Relevanz der durch Benzolexpositionen verursachten Non-Hodgkin-Lymphome sollte die momentane Position hinsichtlich möglicher Entschädigungen von Seiten der gesetzlichen Unfallversicherungen vor dem Hintergrund der vorgestellten Untersuchungen überdacht werden. Zudem ist bezüglich einer möglichen Assoziation zwischen beruflich bedingten Asbestexpositionen und der Erkrankung an Non-Hodgkin-Lymphomen, auch vor dem Hintergrund der im Tierversuch beobachteten Lymphomerkrankungen des ansonsten ähnlich wirkenden Erionits, weiterer Forschungsbedarf angezeigt.

### **V.II.3) Tumoren des Kopf-Hals Bereichs im arbeitsmedizinischen Kontext**

#### **Tumoren des Larynx und des Hypopharynx:**

Jährlich erkranken in Deutschland ca. 3250 Menschen an Kehlkopfkrebs, wobei Männer 6 bis 7 Mal häufiger betroffen sind als Frauen <sup>132</sup>. Zwischen 1978 und 2003 wurden von den gewerblichen Berufsgenossenschaften 400 Karzinome des Kehlkopfes als Berufskrankheit anerkannt, was einem Anteil von 1,6% der arbeitstoxikologisch bedingten Malignome entspricht <sup>69</sup>. Tumoren dieser Lokalisation nehmen somit hinsichtlich ihrer Häufigkeit unter den beruflich bedingten Krebserkrankungen den 6. Rang ein <sup>69</sup>. In 365 von 400 anerkannten Fällen (91,25%) handelte es sich bei der Erkrankung um die Folgen von Expositionen gegenüber Asbest. Jeweils 11 Erkrankungsfälle (je 2,75%) waren auf berufliche Expositionen gegenüber Nickel oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen zurückzuführen <sup>69</sup>. Zudem werden auch Zementstaub, Kühlschmierstoffe und Verbrennungsgase mit der Entstehung von Tumoren des Kehlkopfes assoziiert. Bezüglich des Auftretens von Kehlkopftumoren besteht eine multiplikative Synkanzerogenese zwischen Alkoholkonsum und Zigarettenrauch <sup>51, 282</sup>. Zwischen Zigarettenrauch und Asbestexposition scheint hingegen, eine additive Wirkung hinsichtlich der Entwicklung von Kehlkopfmalignomen vorzuliegen <sup>51</sup>. Nach BOLM-AUDORFF überwiegt bei starken Rauchern das durch den Zigarettenkonsum begründete Risiko, sodass bei Patienten mit 27,5 py bis 45 py 24% und bei solchen mit mehr als 45 py 10% des Exzessrisikos auf eine Asbestexposition zurückgeführt werden kann <sup>51</sup>. Bei allen 18 im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Patienten mit Kehlkopftumoren handelte es sich um Raucher. 7 Personen (39%) waren starke Raucher mit

einem kumulativen Zigarettenabusus von zwischen 27,5 und 45 py. Weitere 7 Patienten waren sehr starke Raucher mit einem kumulativen Abusus von mehr als 45 py. In 2 Fällen wurde der Tabakkonsum sogar mit mehr als 100 py quantifiziert, sodass bei diesem Patientenkollektiv der Aspekt einer Mitverursachung der Erkrankung durch außerberufliche Ursachen nicht vernachlässigt werden kann. In einem Fall fehlte eine zeitliche Aussage bezüglich der Dauer des Zigarettenabusus. Allerdings legt die Angabe von 80 gerauchten Zigaretten pro Tag auch bei diesem Patienten die Annahme eines starken Tabakmißbrauchs nahe. 12 von 18 Betroffenen (67%) gaben darüber hinaus an, täglich Alkohol zu konsumieren. In einem Fall beschrieb ein 51-jähriger Patient neben einem Zigarettenabusus von 104 py einen Alkoholabusus von 20 Flaschen Bier pro Tag. Andererseits können relevante Expositionen gegenüber asbesthaltigen Stäuben- auch bei Rauchern- als wesentlicher Faktor in der Tumorentstehung nicht gänzlich ausgeklammert werden <sup>64</sup>. So betont POPP, dass im Falle einer synkanzerogenen Wirkung, wie sie zumindest hinsichtlich des Bronchialkarzinomrisikos zwischen Asbest und Tabakrauch zu beobachten ist, die Exposition gegenüber Zigarettenrauch nicht als konkurrierender Faktor angesehen werden darf. Vielmehr stützt die Aufnahme beider Stoffe die Annahme einer wesentlichen Ursächlichkeit bzw. Teilursächlichkeit <sup>282</sup>. Von den 3 im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Gelegenheits- und mittelstarken Rauchern hatten 2 Kontakt zu Asbest und Pyrolyseprodukten, sodass auch hier vor dem Hintergrund einer möglichen synkanzerogenen Wirkung eine berufstoxikologische Mitverursachung der Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann.

### **Lippenkarzinome:**

Assoziationen zwischen dem Auftreten von Lippenkarzinomen und der beruflichen Beschäftigung werden insbesondere für Personengruppen, die überwiegend im Freien tätig sind, wie beispielsweise Landwirte, diskutiert <sup>8</sup>. Als außerberufliche Risikofaktoren werden Rauchen und ein Wohnsitz in ländlicher Umgebung genannt <sup>8</sup>. Die im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Patienten waren hingegen in der Automobilindustrie, als Maler, Zimmermann und im Straßenbau tätig. Von letzterem Patienten abgesehen war der Tabakkonsum dieser Personen gering bis mäßig. Ein Betroffener gab an, nie geraucht zu haben. Bemerkenswerterweise waren die 3 in der Autoindustrie tätigen Patienten räumlich im selben Bereich, allerdings in unterschiedlichen Funktionen beschäftigt. Während 2 Personen in der Produktion arbeiteten, handelte sich beim dritten Patienten um eine Reinigungskraft. Aufgrund der Häufung in dieser Abteilung wurde ein Synergismus hinsichtlich der Kanzerogenese zwischen einer physikalischen Reizung durch beim Bohren entstehenden und

umherfliegende Metallsplintern sowie chemische Einwirkungen durch möglicherweise im Ölnebel vorhandene polyzyklische aromatischen Kohlenwasserstoffen diskutiert. Hierbei könnten analog der Wirkung der Zementstäube im Bereich des Kehlkopfes, die chronische Irritation der Haut durch Metallsplitter die Wirkung anderer, kanzerogener Substanzen, in diesem Fall eventuell PAHs oder Nitrosamine, verstärken. Allerdings konnte ein Kausalzusammenhang letztendlich nicht nachgewiesen werden. Auch die anderen 3 Patienten waren im Rahmen ihrer Tätigkeit durch den Umgang mit Teerprodukten gegenüber PAHs exponiert.

### **Nasennebenhöhlenkarzinom:**

Maligne Erkrankungen der Nase stehen unter den von den gewerblichen Berufsgenossenschaften anerkannten Krebserkrankungen an vierter Stelle <sup>69</sup>. Bei 524 zwischen 1978 und 2003 anerkannten Fällen entspricht dies einem Anteil von 2% aller beruflich bedingten Malignomen <sup>69</sup>. Von diesen 524 Fällen sind 513 (98%) auf die Einwirkung von Eichen- und Buchenholzstäuben zurückzuführen <sup>69</sup>. Mit nur einem betroffenen Patienten nimmt diese Erkrankung im Spektrum der im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Fälle eine untergeordnete Stellung ein. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass es sich beim Adenokarzinom der Nasennebenhöhlen um einen sogenannten Signaltumor handelt, der per se eine stattgehabte Exposition gegenüber Hartholzstäuben aufzeigt. Dies könnte zur Folge haben, dass im klinischen Bereich die Verdachtsanzeige auf Vorliegen einer Berufskrankheit direkt vom behandelnden Arzt gestellt wird, ohne dass eine konsiliarische arbeitsmedizinische Untersuchung erfolgt.

### **Sonstige:**

Keinen Hinweis auf eine berufstoxikologische Mitverursachung der Erkrankung ergab sich bei einem Parotiskarzinom, einem Zungengrundkarzinom, einem nicht näher bezeichneten Karzinom der Wangenschleimhaut sowie einem Plattenepithelkarzinom der Uvula. Leukoplakien der Stimmlippe können sowohl eine obligate, als auch eine fakultative Präkanzerose des Plattenepithelkarzinoms des Larynx darstellen, sodass das Spektrum der relevanten Noxen mit den oben aufgeführten identisch ist (siehe dort).

## V.II.4) Tumoren des Gastrointestinaltrakts im arbeitsmedizinischen Kontext

### **Kolorektale Karzinome:**

Tumoren des Darmtrakts sind bei Männern und Frauen in der Bundesrepublik Deutschland die zweithäufigste, zum Tode führende, maligne Erkrankung<sup>132</sup>. Insgesamt ist die Datenlage zur Mitverursachung dieser Tumoren durch berufliche Noxen allerdings noch inkonsistent. Eine mögliche Mitverursachung solcher Tumoren durch Asbest wird in der Literatur zwar diskutiert<sup>193, 199</sup>, allerdings beziehen sich die beobachteten erhöhten Risiken auf einzelne Subgruppen oder sind statistisch nicht signifikant. DE ROOS et al. beschreiben bei chinesischen Textilarbeiterinnen ein signifikant erhöhtes Risiko, an kolorektalen Tumoren zu erkranken<sup>94</sup>. Die Autoren weisen explizit auf mögliche Kontakte dieser Arbeiterinnen mit aromatischen Aminen hin. Aufgrund fehlender Daten zur Exposition konnte der Verdacht eines kausalen Zusammenhangs allerdings nicht erhärtet werden. Ein solcher stünde jedoch im Einklang mit der Beobachtung von KVAM et al., die bei norwegischen Druckereiarbeitern eine erhöhte Inzidenz für Blasen- (SIR 1,47; 95%-KI=1,19-1,79) und (unter anderem) auch Kolonkarzinomen (SIR 1,27; 95%-KI=1,05-1,55) feststellten<sup>214</sup>. Auf mögliche, durch aromatische Amine verursachte Tumoren anderer Organe als der Blase wies REINL 1967 hin, nachdem bei Sektionen gegenüber aromatischen Aminen exponierter Personen, gehäuft unabhängig von einander aufgetretene mehrfache Primärtumoren gefunden wurden. Als Lokalisationen solcher zweiten und dritten Primärmalignome wurden insbesondere die Leber, der Magen und der Darm beschrieben<sup>292</sup>.

Die im Homburger Institut für Arbeitsmedizin mit einem kolorektalen Karzinomen vorgestellten Patienten waren präsumtiv gegenüber Pyrolyseprodukten, Nitrosaminen, Benzol und Chemotherapeutika exponiert, wobei keine relevanten Zusammenhänge dieser Stoffe mit der Erkrankung festgestellt wurden. Ein möglicher Grund für die arbeitsmedizinische Vorstellung könnte im jungen Alter der Betroffenen bei Diagnosestellung zu finden sein, da Tumorerkrankungen des Darms meist erst im fortgeschrittenen Alter auftreten. Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt für Frauen bei 75 und für Männer bei 69 Jahren. Hingegen betrug das mediane Alter des vorgestellten Patientenkollektivs bei Frauen 60 und bei Männern 58 Jahre.

### **Hepatozelluläre Karzinome:**

Die an hepatozellulären Karzinomen erkrankten Patienten waren gegenüber PAHs, Benzol und Pestiziden exponiert. Auch hier wurde keine Assoziation zwischen der Erkrankung und

diesen Stoffen gesehen. Erhöhte Prävalenzen primärer Lebermalignome bestehen insbesondere bei chronischen Infektionen mit Hepatitis B und Hepatitis C Viren. Vor allem im Gesundheitsdienst tätige Personen stellen mit einem zirka 3-fach erhöhten Risiko für Hepatitis B (bei nichtgeimpften Beschäftigten) und Hepatitis C <sup>167</sup> eine Risikopopulation für solche beruflich bedingte Infektionserkrankungen dar. Weitere relevante Noxen sind Aflatoxin, Arsen (s.o.), ionisierende Strahlen und Nitrosamine <sup>67</sup>. Eine Übersicht über leberschädigende Arbeitsstoffe findet sich bei BUCHTER <sup>67</sup>.

Ein Patient, der als Landwirt und Winzer tätig war, erkrankte sowohl an einem Blasen- als auch an einem Leberkarzinom. Da eine Exposition gegenüber arsenhaltigen Pflanzenschutzmitteln anamnestisch ausgeschlossen werden konnte, wurde dieser Fall zur Ablehnung empfohlen. Allerdings wurde in dem Gutachten die Frage nach primären Zweitumoren durch eventuell in den Spritzmitteln enthaltenen Verunreinigungen durch aromatische Amine, wie sie auch von VIEL und CHALLIER als Grund für erhöhte Blasenkrebsinzidenzen bei französischen Winzern diskutiert werden <sup>419</sup>, nicht näher beleuchtet.

Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle noch auf das Hämangiosarkom der Leber hingewiesen, das als Signaltumor für Expositionen gegenüber Vinylchlorid gilt <sup>67</sup>. Zudem gelten Arsen und Thorotrast, ein nicht mehr verwendetes Thorium- haltiges Kontrastmittel, als auslösende Faktoren <sup>67</sup>.

### **Magenkarzinome:**

Von den drei an einem Karzinom des Magens erkrankten Patienten waren 2 im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit gegenüber Nitrosaminen exponiert. Unter den 12 in der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in der Kategorie 2 gelisteten Nitrosaminen ist aufgrund tierexperimenteller Beobachtungen insbesondere von N-Nitrosodi-n-propylamin, N-Nitrosomethylphenylamin und N-Nitropiperidin eine Mitverursachung von Tumoren des oberen Verdauungstraktes anzunehmen <sup>341</sup>. Zudem wird eine Assoziation der Erkrankung mit Expositionen gegenüber asbesthaltigem Trinkwasser diskutiert <sup>199</sup>. Allgemein anerkannt ist hingegen eine Assoziation zwischen chronischen Infektionen mit *Helicobacter pylori* und dem Auftreten von Magenkarzinomen. GASBARRINI et al. beobachteten in San Marino eine höhere Prävalenz der Infektion bei Arbeitern mit niedrigem sozialem Status. Interessanterweise wiesen auch soziale Berufe wie beispielsweise Krankenschwestern trotz höherem sozioökonomischem Status eine höhere Rate seropositiver Befunde hinsichtlich H.

pylori auf als Personen mit ähnlichem sozioökonomischem Status, aber anderer Beschäftigung. Diese Beobachtung wird von den Autoren auf Infektionen durch direkten Kontakt dieser Berufsgruppe mit infizierten Personen mit niedrigerem sozioökonomischem Hintergrund zurückgeführt <sup>129</sup>.

Insgesamt ergab sich jedoch bei keinem der drei im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Patienten der Verdacht einer arbeitstoxikologischen Mitverursachung der Erkrankung.

### **Ösophaguskarzinome:**

Die Nitrosamine N-Nitrosomethyletylamin, N-Nitrosodiethylamin, N-Nitrosodi-n-propylamin, N-nitrosodi-n-butylamin, N-Nitrosomethylphenylamin sowie N-Nitrosopiperidin verursachen im Tierversuch Tumoren des Ösophagus <sup>341</sup>. Als weitere berufliche Faktoren, die zu einem erhöhten Risiko für Tumoren dieser Lokalisation beitragen gelten die Inhalation von Schwefelsäure und Industrieruß (Carbon Black) <sup>271</sup>. JANSSEN et al. beschreiben außerdem eine mögliche Assoziation mit Expositionen gegenüber Pestiziden sowie Beschäftigungen in der Bau- und Automobilindustrie <sup>185</sup>. Der im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellte Patient war als Gießereiarbeiter gegenüber Pyrolyseprodukten und Asbest exponiert. Insgesamt ergab sich in diesem Fall kein hinreichender Verdacht einer berufstoxikologischen Mitverursachung der Erkrankung.

### **Pankreaskarzinome:**

Auch im Fall eines an einem Karzinom des Pankreas erkrankten, gegenüber Asbest exponierten Einzelhandelskaufmanns konnte keine Assoziation dieser Erkrankung mit den beruflichen Kontakten zu Faserstäuben festgestellt werden.

## **V.II.5) Sonstige Tumorerkrankungen im berufstoxikologischen Kontext**

### **Tumorerkrankungen der Haut:**

Ein Patient entwickelte aufgrund einer in der Jugend stattgehabten Exposition gegenüber arsenhaltigen Pflanzenschutzmitteln multiple Basaliome, sowie zwei Plattenepithelkarzinome in situ. Neben Arsen ist eine berufstoxikologische Mitverursachung von Tumorerkrankungen der Haut durch PAH-haltige Pyrolyseprodukte, ultraviolette- und ionisierende Strahlen sowie thermischen Einwirkungen möglich <sup>130</sup>. Zudem wurden zwischen 1978 und 2003 4

Hautkreberkrankungen aufgrund der Einwirkung von 2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin (TCDD) durch die gewerblichen Berufsgenossenschaften als Berufskrankheit anerkannt<sup>69</sup>.

### **Mammakarzinome:**

Maligne Erkrankungen der Brustdrüse sind die häufigsten Krebserkrankungen der Frau. Von ca. 55 000 Frauen, die jährlich in Deutschland an diesem Tumor erkranken, sind 23 000 jünger als 60 Jahre und somit im erwerbsfähigen Alter. Hinsichtlich potentiell mitverursachender beruflicher Noxen ist die Studienlage sehr inkonsistent. Möglicherweise haben Frauen, die in der Landwirtschaft beschäftigt und somit präsumtiv gegenüber Pestiziden exponiert waren, ein erhöhtes Risiko. In einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie von BROPHY et al. wird für diese Personen ein fast 3-fach erhöhtes Brustkrebsrisiko beschrieben<sup>61</sup>. Hierbei ist zu beachten, dass einige Pestizide Östrogenrezeptoren aktivieren können und somit das Mammakarzinomrisiko erhöhen<sup>256</sup>. Auch für Krankenschwestern wird ein teilweise erhöhtes Brustkrebsrisiko beobachtet, wobei als mögliche Ursachen chemische Noxen wie Cytostatika, aber auch Störungen im Östrogenhaushalt durch Schichtarbeit diskutiert werden<sup>61, 93</sup>. Obwohl sie selbst keinen mutagenen Effekt besitzen, können Östrogene aufgrund ihrer proliferativen Wirkung das Risiko erhöhen, dass ein genetischer Schaden nicht mehr reversibel ist<sup>256</sup>. Sowohl bei Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki, als auch bei Frauen, die sich häufig Röntgenuntersuchungen unterziehen, wurden erhöhte Mammakarzinomraten beobachtet, sodass Expositionen gegenüber ionisierenden Strahlen als Risikofaktor für solche Tumoren anzusehen sind<sup>256</sup>.

Von den im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Betroffenen hatte eine Chemikerin beruflich Kontakt zu Pestiziden. Allerdings blieb eine arbeitstoxikologische Assoziation zwischen dieser Exposition und der Erkrankung unklar. Bei der zweiten Patientin konnten im Rahmen der Anamnese keine relevanten beruflichen Risikoexpositionen festgestellt werden. In einem weiteren Fall war keine relevante berufliche Noxe eruierbar.

### **Zervixkarzinome**

In Deutschland erkranken jährlich ungefähr 6 500 Frauen an Gebärmutterhalskrebs. Die Infektion mit humanen Papillomaviren stellt inzwischen einen anerkannten Risikofaktor für die Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs dar<sup>132</sup>. Als Kofaktoren werden andere sexuell übertragbare Erreger, wie beispielsweise Herpes-simplex-Viren oder Chlamydien diskutiert<sup>132</sup>. Entsprechend beschreibt eine Studie von DE SANJOSE et al. für spanische Prostituierte ein 2-fach erhöhtes Risiko für prämaligne Erkrankungen der Zervix (CIN) (OR=2,3; 95%-

KI=1,1-4,5) <sup>96</sup>. In der Regel dürften Tumoren dieser Lokalisation allerdings auf außerberufliche Faktoren zurückzuführen sein.

### **Sonstige Tumoren:**

Für die beiden malignen Thymuserkrankungen und das kleinzellige retroperitoneale Karzinom ließen sich keine berufstoxikologischen Kausalzusammenhänge feststellen, sodass es sich bei diesen 3 Erkrankungsfällen wahrscheinlich um schicksalhafte Erkrankungen handeln dürfte.

## **V.III) ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG**

Bei der überwiegenden Mehrheit der von den gewerblichen Berufsgenossenschaften anerkannten Tumorerkrankungen handelt es sich um Malignome der Atemwege und der Pleura. Der Anteil anderer Tumor-Entitäten beträgt hingegen lediglich etwas mehr als 10%.

Von den 2043 zwischen 1989 und 2006 im Homburger Institut für Arbeitsmedizin bearbeiteten Fällen lag bei 159 ein extrapulmonales Tumorgeschehen zugrunde. Dies bedeutet, dass es sich bei jedem 13. Patient, der sich in diesem Zeitraum vorstellte oder dessen Krankengeschichte im Rahmen eines Gutachtens arbeitsmedizinisch bewertet wurde, um eine solche maligne Erkrankung handelte.

Mit 69 Fällen, oder 42,6% der extrapulmonalen Krebserkrankungen stellte der Urogenitaltrakt die häufigste nicht-respiratorische Tumorlokalisation dar. Darunter waren, mit 54 Betroffenen, Karzinome der ableitenden Harnwege, also der Blase und des Nierenbeckens, am häufigsten vertreten. Zugewiesen wurden die Patienten mit Blasenkrebs ebenso häufig von externen Stellen (BG, niedergelassene Ärzte, Staatlicher Gewerbearzt, externes Krankenhaus) wie von Kliniken innerhalb des Universitätsklinikums (je 25). Hingegen wurden 4 Patienten mit Nierenzellkarzinomen durch interne und 1 Patient durch externe Stellen konsiliarisch vorgestellt.

Karzinome der ableitenden Harnwege gehören zu den ältesten Berufskrankheiten in Deutschland. Eine Vielzahl beruflicher Arbeitsstoffe, vorwiegend aromatische Amine, wird

mit dem Auftreten dieser Tumoren assoziiert. Aus arbeitstoxikologischer Sicht gilt es, diese zu identifizieren und von nicht arbeitsbedingten Erkrankungen zu unterscheiden.

Die ableitenden Harnwege, insbesondere die Harnblase, sind die häufigsten Lokalisationen beruflich bedingter extrapulmonaler Neoplasien. Das Fehlen einer charakteristischen Morphologie, welche eine Differenzierung zwischen beruflich bedingter und schicksalhafter Erkrankung erleichtern würde, die häufig sehr langen Latenzzeiten zwischen Exposition und dem Auftreten der Erkrankung, sowie die oft unklaren Noxen und Expositionsquellen führen zu einer deutlichen Diskrepanz zwischen den bei den gewerblichen Berufsgenossenschaften eingegangenen Verdachtsanzeigen und der aufgrund von Schätzungen zu erwartenden Anzahl beruflich bedingter Blasenkrebsfälle.

Kanzerogene Wirkungen auf die Blase wurden bei einer Vielzahl chemischer Verbindungen, insbesondere bei einigen aromatischen Aminen, N- und S-Lost-Verbindungen, Nitrosaminen, Halogenkohlenwasserstoffen, aromatischen Nitroverbindungen, Arsen und verschiedenen anderen Substanzen beobachtet. Unklar ist momentan die Rolle von Stoffgemischen, wie Bitumina, Pyrolyseprodukten und Passivrauch. Tabakrauch enthält eine Vielzahl kanzerogener Substanzen, von denen in einigen Fällen eine Beeinflussung des Blasenkrebsrisikos belegt ist. Zudem erkranken aktive Raucher deutlich häufiger an einem solchen Tumor als Nichtraucher, sodass auch bei Expositionen gegenüber Passivrauch ein erhöhtes Risiko zumindest denkbar ist. Aufgrund der Identifizierung aromatischer Amine in Pyrolyseprodukten scheint die Möglichkeit der Mitverursachung von Tumoren der Harnorgane durch einige dieser Stoffgemische gegeben zu sein. Allerdings bestehen aufgrund der heterogenen Zusammensetzung Schwierigkeiten, sowohl hinsichtlich einer experimentellen Reproduzierbarkeit möglicher kanzerogener Effekte im Tierversuch, als auch hinsichtlich der Beobachtung signifikanter Ergebnisse in epidemiologischen Untersuchungen. Ähnliches gilt auch für Bitumina, die sich in ihrer chemischen Zusammensetzung deutlich unterscheiden. Ebenfalls noch nicht abschließend geklärt ist die Rolle einiger außerberuflicher Risikofaktoren, wie beispielsweise Hintergrundbelastungen gegenüber aromatischen Aminen, die durch Metabolisierung von Azofarbstoffen aus Textilimporten, oder von Lokalanästhetika endogen freigesetzt werden, sowie die fragliche Kanzerogenität von bei der Trinkwasserchlorierung, insbesondere von Oberflächenwasser, entstehenden Desinfektionsnebenprodukten. Tabelle 51 bietet einen Überblick über arbeitsbedingte und persönliche Risikofaktoren, die das Risiko für Tumoren der ableitenden Harnwege beeinflussen.

Tab. 55) Mögliche oder nachgewiesene berufliche und außerberufliche Noxen, die mit der Entstehung von Blasenkarzinomen assoziiert sind

<p><b>Aromatische Amine der Kategorie 1</b> (4-Aminobiphenyl, Benzidin, 4-Chlor-<i>o</i>-toluidin, 2-Naphthylamin, <i>o</i>-Toluidin)</p>	<p>Im Tiermodell und in epidemiologischen Untersuchungen beim Menschen nachgewiesene kanzerogene Wirkung auf die Harnorgane</p>
<p><b>Aromatische Amine der Kategorie 2</b> (<i>o</i>-Aminoazotoluol, 6-Amino-2-ethoxynaphthalin, Auramin/ Auraminbase, 2,4-Diaminoanisol, 4,4'-Diaminodiphenylmethan, 3,3'-Dichlorbenzidin, 3,3'-Dimethoxybenzidin, 3,3'-Dimethylbenzidin, 3,3'-Dimethyl-4,4'-diaminodiphenylmethan, <i>p</i>-Kresidin, 4-4'-Methylen-bis(2-chloranilin), 4,4'-Methylen-bis(<i>N,N</i>-dimethylanilin), 2,4-Toluyldiamin, 2,4,5-Trimethylanilin)</p>	<p>In tierexperimentellen Studien und/oder epidemiologischen Untersuchungen wurden Tumoren der ableitenden Harnwege beobachtet. Konsistenz der Datenlage variiert zwischen den einzelnen Substanzen. Strukturelle Analogien lassen auch bei anderen K2 gelisteten aromatischen Aminen eine kanzerogene Wirkung auf die Harnorgane plausibel erscheinen.</p>
<p><b>N- und S-Lost (K1)</b> (2,2'-Dichlordiethylsulfid, <i>N</i>-Methyl-bis(2-chlorethyl)amin)</p>	<p>Blasenkarzinome bei exponierten Personen</p>
<p><b>Nitrosamine (K2)</b> <i>N</i>-Nitrosodi-<i>n</i>-butylamin, <i>N</i>-Nitrosomethylphenylamin</p>	<p>Im Tierversuch wurden Tumoren der ableitenden Harnwege beobachtet.</p>
<p><b>Halogenkohlenwasserstoffe</b> Trichlorethylen (K1), 1,4-Dichlorbenzol (K2), 1,3-Dichlorpropen (K2)</p>	<p>In tierexperimentellen Studien und/oder epidemiologischen Untersuchungen wurden Tumoren der ableitenden Harnwege beobachtet. Konsistenz der Datenlage variiert zwischen den einzelnen Substanzen.</p>
<p><b>Aromatische Nitroverbindungen (K2)</b> <i>o</i>-Nitroanisol, 4-Nitrobiphenyl, 2-Nitronaphthalin, 2-Methoxyanilin</p>	<p>4-Nitrobiphenyl und 2-Nitronaphthalin können (beim Tier) zu aromatischen Aminen der Kategorie 1 metabolisiert werden. <i>o</i>-Nitroanisol wird zu 2-Methoxyanilin metabolisiert. 2-Methoxyanilin verursacht im Tierversuch Blasenkarzinome.</p>

<p><b>Stoffgemische</b> Passivrauch (K1), Pyrolyseprodukte (K1 bzw. K2), Bitumen (K2)</p>	<p>Aufgrund der heterogenen Zusammensetzung inkonsistente Datenlage. Einige Untersuchungen legen eine kanzerogene Wirkung auf die ableitenden Harnwege nahe.</p>
<p><b>Arsen (K1)</b></p>	<p>Epidemiologische Untersuchungen zeigen eine kanzerogene Wirkung auch auf die ableitenden Harnwege.</p>
<p><b>Mykotoxine (K2)</b> Ochratoxin A</p>	<p>Insbesondere epidemiologische Untersuchungen in Endemiegebieten weisen auf eine kanzerogene Wirkung auf die ableitenden Harnwege hin.</p>
<p><b>Sonstige (K2)</b> Acrylnitril, Blei, 1,4-Dihydroxybenzol, Hydrazobenzol, 4-Vinylcyclohexen</p>	<p>In tierexperimentellen Studien oder epidemiologischen Untersuchungen wurden Tumoren der ableitenden Harnwege beobachtet. Konsistenz der Datenlage variiert zwischen den einzelnen Substanzen.</p>
<p><b>Faserstäube</b> Asbest</p>	<p>Einige Publikationen liefern Hinweise, letztendlich ist die Studienlage jedoch inkonsistent. Untersuchungen zu Asbest-ähnlichen Nanotubes fehlen.</p>
<p><b>Azofarben</b></p>	<p>Lösliche Azofarben auf der Basis kanzerogener aromatischer Amine können endogen zu diesen metabolisiert werden. Nichtlösliche Azopigmente waren früher zum Teil mit aromatischen Aminen verunreinigt.</p>
<p><b>Halogenierte Alkyl-, Aryl- oder Alkylaryloxide</b></p>	<p>Mindestens 12 Tumoren der ableitenden Harnwege als Berufskrankheit anerkannt</p>
<p><b>Haarfärbeprodukte</b></p>	<p>Inkonsistente Datenlage. Erhöhte Risiken werden auf früher darin enthaltene aromatische Amine zurückgeführt. Von aktuell erhältlichen Produkten scheint jedoch kein erhöhtes Blasenkrebsrisiko auszugehen.</p>

<b>Rauchen</b>	Rauchen ist der wichtigste außerberufliche Faktor für Blasenkrebs.
<b>Desinfektionsnebenprodukte</b>	Insbesondere der Konsum von chloriertem Oberflächenwasser könnte mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko verbunden sein. Letztendlich ist die Datenlage jedoch inkonsistent.
<b>Kaffee</b>	Mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko ist, wenn überhaupt, nur beim Konsum großer Mengen zu rechnen.
<b>Süßstoffe</b>	Der Konsum insbesondere älterer Süßstoffe scheint mit keinem erhöhten Blasenkrebsrisiko verbunden zu sein.
<b>Chemotherapeutika</b> Chlornaphazin, Cyclophosphamid	Chlornaphazin ist nur von historischem Interesse. Blasentumoren durch Cyclophosphamid können sowohl als Sekundärtumoren nach Chemotherapie, als auch durch beruflichen Kontakt auftreten.
<b>Strahlenbehandlung im kleinen Becken</b>	Erhöhtes Blasenkrebsrisiko
<b>Dauerkatheterisierung</b>	Erhöhtes Blasenkrebsrisiko
<b>Analgetika</b>	Die Einnahme älterer Analgetika, insbesondere Phenazetin, war mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko verbunden. Aktuell erhältliche NSAIDs scheinen in den üblichen Dosierungen unbedenklich.
<b>Lokalanästhetika</b>	Einige Lokalanästhetika werden zu kanzerogenen aromatischen Aminen metabolisiert. Das Tumorrisiko lässt sich momentan jedoch noch nicht abschätzen, sodass weiterer Forschungsbedarf besteht.
<b>Parasiten</b> Bilharziose	Verursacht, abhängig von der Eierlast Plattenepithel- oder Urothelkarzinome

Zudem könnten die aromatischen Amine 2-Amino-4-Nitrotoluol, p-Chloranilin, 4,4'-Oxydianilin, 4,4'-Thiodianilin, 2,4-Xylidin und 2,6-Xylidin die Voraussetzungen für eine Berufskrankheit BK 1301 (Schleimhautveränderung, Krebs oder andere Neubildung der Harnwege durch aromatische Amine) erfüllen.

In der Literatur finden sich außerdem Hinweise auf eine Assoziation anderer Tumoren, insbesondere des Magens und der Lunge, mit Expositionen gegenüber aromatischen Aminen, sodass auch bei diesen Erkrankungen, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen eines Tumors der ableitenden Harnwege, die Möglichkeit einer arbeitstoxikologischen Mitverursachung durch diese Stoffe in Betracht gezogen werden sollte.

Nach wie vor schwierig ist die Abschätzung einer kanzerogenen Wirkung von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH) auf die Harnblase. Da diese unter Arbeitsbedingungen nie als solitäre Verbindung, sondern stets als heterogene Gemische verschiedener Substanzen dieser Gruppe vorkommen, in denen zum Teil auch aromatische Amine enthalten sind, verlaufen epidemiologische Studien hinsichtlich des Blasenkarzinomrisikos sehr inkonsistent. Nicht abschließend geklärt ist zudem die Frage einer synkanzerogenen Wirkung von PAHs und aromatischen Aminen und deren arbeitstoxikologischer Relevanz.

Die klinische Relevanz arbeitstoxikologischer Erkenntnisse wird am Beispiel einiger Lokalanästhetika, insbesondere Prilocain deutlich. Prilocain wird im Körper zu o-Toluidin metabolisiert. Das aromatische Amin o-Toluidin wurde vor einigen Jahren aufgrund nachgewiesener kanzerogener Wirkung auf die menschliche Harnblase in die Kategorie 1 der krebserregenden Arbeitsstoffe aufgenommen. Für Substanzen dieser Kategorie kann aus arbeitstoxikologischer Perspektive in der Regel kein unbedenklicher Grenzwert angegeben werden. Dies sollte, insbesondere vor dem Hintergrund der vom Hersteller propagierten Anwendung dieser Substanz bei Kindern, Anlaß zu Studien bezüglich der Kanzerogenität dieses Wirkstoffs geben.

Hinsichtlich beruflicher Faktoren wiesen die im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Patienten zwei besondere Merkmale auf.

Da die chemische Industrie im Saarland lediglich eine untergeordnete Rolle spielt, ist diese Beschäftigtengruppe, in der in Deutschland die meisten beruflich bedingten Blasenkrebsfälle registriert werden, nur sehr gering vertreten. Die meisten Blasenkrebsfälle stammen aus Branchen, in denen chemische Produkte, insbesondere solche, die aromatische Amine oder Azofarbstoffe enthielten, verarbeitet wurden. Beruflich waren die im Homburger Institut für

Arbeitsmedizin vorgestellten Blasenkrebspatienten als Maler (14), im Druckereigewerbe (6), in der Landwirtschaft (5), in der Metallindustrie (5), im Bereich Wartung und Montage (4), in der chemischen Industrie (3), im Kfz-Handwerk (3), in der Gummiindustrie (2), als Schreiner (2), als Dachdecker (2), als Kokereiarbeiter (2), als Friseurin (1) und in der Schuhindustrie (1) tätig. Die an Nierenbeckenkarzinomen erkrankten Patienten waren als Friseurin (1), in der Metallindustrie (1), sowie im Bereich Wartung und Montage (1) beschäftigt. Diskutiert werden erhöhte Blasenkrebsrisiken auch für Beschäftigte von Reinigungen und der Textilindustrie. Allerdings ist letzterer Industriezweig im Saarland kaum vertreten, was das Fehlen dieser Personen im Patientenkollektiv des Homburger Institutes für Arbeitsmedizin erklären könnte. Obwohl in Homburg ein Reifenwerk eines großen französischen Konzerns angesiedelt ist, konnte im Patientenkollektiv des Institutes für Arbeitsmedizin keine Häufung von Beschäftigten dieses Betriebs festgestellt werden.

In der Literatur wird zudem ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko für Bergleute diskutiert. Obwohl das Saarland eine Bergbauregion darstellt, ließ sich dies anhand der vorliegenden Fälle nicht nachvollziehen. Weiterhin wurden in der Literatur erhöhte Inzidenzen von Blasenkrebs bei PAH-exponierten Berufen, wie Beschäftigten in Generatorgaswerken, in der Aluminiumelektrolyse, im Straßenbau und bei Schornsteinfegern beschrieben. Zudem wurden vermehrt Fälle bei Krankenschwestern, Feuerwehrleuten und beim Umgang mit bestimmten Sprengstoffen beobachtet. Inkonsistent ist hingegen die Studienlage hinsichtlich des Blasenkrebsrisikos bei LKW-Fahrern und Lokomotivführern.

Eine weitere Besonderheit der im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellten Blasenkrebspatienten ist die Tatsache, dass diese im Durchschnitt signifikant jünger waren, als die Gesamtheit der im Saarländischen Krebsregister erfassten Fälle. Vor allem bei Kfz-Handwerkern, Kokereiarbeitern und Beschäftigten der Metallindustrie betrug das mediane Erkrankungsalter weniger als 40 Jahre. In allen drei Branchen ist eine gleichzeitige Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und aromatischen Aminen durchaus möglich, sodass dieser Aspekt, insbesondere unter dem Gesichtspunkt einer möglichen synkanzerogenen Wirkung dieser Substanzen, mitberücksichtigt werden sollte.

Weitere, im Homburger Institut für Arbeitsmedizin vorgestellte, maligne Erkrankungen des Urogenitaltraktes waren Karzinome der Prostata, der Nieren, des Penis, sowie, als seltene Tumorentität, ein Mesotheliom der Tunica vaginalis. Bei einem Sarkom der Blase und einem

Keimzelltumor des Hodens wurde aufgrund der Literaturrecherche kein Anhalt für eine arbeitstoxikologische Mitverursachung gefunden.

Als Prostatakrebs verursachene berufliche Faktoren werden in der Literatur Expositionen gegenüber Cadmium, Pestiziden, PAH-haltigen Pyrolyseprodukten, sowie die Tätigkeit in der Gummiindustrie diskutiert, jedoch fehlt eine hinreichende Konsistenz dieser Beobachtungen.

Nierenkarzinome können hingegen auf berufliche Expositionen gegenüber Trichlorethylen, Perchlorethylen, Tetrachlorkohlenstoff, Blei, Cadmium, Chrom VI, Pyrolyseprodukte, PAH, (F)CKW, Asbest und Arsen mitverursacht sein. Auch Assoziationen mit Expositionen gegenüber Asbest werden in der Literatur beschrieben. 5 von 9 Nierenkarzinompatienten der untersuchten Population hatten beruflich Kontakt zu Asbest. Bei 2 Betroffenen stellte dies sogar die einzige arbeitstoxikologisch relevante Exposition dar. Als Risikobranchen gelten die Koksproduktion, die metallverarbeitende Industrie, die Eisen- und Stahlerzeugung, sowie die Gummi- und Papierindustrie. Weiterhin wurden erhöhte Risiken auch für Drucker, Maler, Feuerwehrleute, Mitarbeiter chemischer Reinigungen und Beschäftigte der Erdölindustrie beschrieben. Persönliche Risikofaktoren sind Rauchen, niedriger sozialer Status, niedrige tägliche Flüssigkeitsaufnahme, langjährige arterielle Hypertonie, genetische Prädisposition, chronische Phenacetin-Einnahme, sowie bestimmte Mykotoxine (Ochratoxin A). Die Studienlage hinsichtlich möglicher Assoziationen mit Desinfektionsnebenprodukten, Diabetes mellitus und Adipositas ist hingegen inkonsistent.

Der Fall eines an einem Plattenepithelkarzinom der Glans penis erkrankten Kampfpiloten stand unter Umständen in Verbindung mit präsumtiven Expositionen gegenüber ionisierenden Strahlen. Allerdings konnte dies nie abschließend arbeitstoxikologisch verifiziert werden.

Mesotheliome der Tunica vaginalis testis stellen mit einem Anteil von 0,000 000 9 % bis 0,000 02 % aller malignen Erkrankungen eine seltene Tumorentität dar. Im vorliegenden Fall wurde bei dem Patienten in der perioperativen Abklärung gleichzeitig ein Mesotheliom der Pleura diagnostiziert. Epikritisch wurde von einem unabhängigen, bizentrischen Entstehen der beiden Erkrankungen ausgegangen. Eine solche Konstellation war in der zugänglichen Literatur bisher noch nicht beschrieben.

Weltweit können die überwiegende Mehrheit aller Mesotheliome auf Expositionen gegenüber Asbest zurückgeführt werden. Da nicht asbestbedingte Mesotheliome selten sind, werden

Mesotheliome generell als Signaltumoren für eine stattgehabte Asbestexposition gewertet. Darüber hinaus werden sie aufgrund tierexperimenteller oder epidemiologischer Untersuchungen mit Expositionen gegenüber Acrylamid, Sterigmatocystin, Aldehyden in Hölzern, Beryllium, 1,4- Dichlorbenzol, Ethylenoxid, ionisierenden Strahlen, karbonierte Kohlenstoff-Nanoröhrchen, künstlichen Mineralfasern, Methylcholantrene, Mineralöl, Nickel, Nitrosamine, Nitrosourea, Nitrosourethan, Nitrosouracil, 2-Nitrotoluol, Polyurethanen, Polysilikon, Quarzstaub, Thorotrast® (ein früher verwendetes Kontrastmittel), sowie chronischen Irritationen, hereditären Faktoren sowie Infektionen mit aviärem Leukosevirus (MC 29) oder Simian Virus (SV 40) assoziiert.

Mit 42 betroffenen Patienten mit hämatologischen Erkrankungen stellen diese die zweitgrößte Gruppe der nicht-respiratorischen malignen Erkrankungen im Homburger Institut für Arbeitsmedizin dar. Hiervon lag bei 17 ein Non-Hodgkin-Lymphom, bei 3 Patienten ein M. Hodgkin, bei 8 eine akute Leukämie, bei 5 ein myelodysplastisches Syndrom und bei 9 eine chronisch-myeloproliferative Erkrankung vor. Während hinsichtlich der Mitverursachung durch Benzol bei der akuten myeloischen und lymphatischen Leukämie, chronischen myeloischen Leukämien, der Polyzythämia vera, der essentiellen Thrombozythämie, der idiopathischen Myelofibrose, des myelodysplastischen Syndroms, der aplastischen Anämie und dem lymphoblastischen Lymphom als einzigem Non-Hodgkin Lymphom, weitgehender wissenschaftlicher Konsens besteht, ist eine solche Assoziation hinsichtlich anderer Non-Hodgkin Lymphome strittig. Auch im Patientenkollektiv des Homburger Instituts für Arbeitsmedizin lässt sich eine Beschränkung der Benzolwirkung auf Leukämien und Lymphome mit Ausnahme von Non-Hodgkin Lymphomen nicht nachvollziehen, sodass auch diese Fälle als Verdacht auf Vorliegen einer Berufskrankheit angezeigt werden sollten. Gegebenenfalls bedarf zudem, aufgrund der mittlerweile verfügbaren Literatur, die versicherungsrechtliche Wertung der Lymphomkrankungen durch Benzolexposition, einer kritischen Neubewertung.

Neben Benzol sind zudem die K1 und K2 gelisteten Stoffe: Asbest, 1,3-Butadien, 2,2'-Dichlordiethylsulfid, Erionit, N-Methyl-bis(2-chlorethyl)amin, Passivrauch, Vinylchlorid, Acrylnitril, o-Aminoazutoluol, Bitumen, Blei, 1-Chlor-2,3-Epoxypropan,  $\alpha$ -Chlortoluol, 4,4'-Diaminonaphthalin, 1,2-Dibrom-3-chlorpropan, 3,3'-Dichlorbenzidin, 1,4-Dichlorbenzol, 1,4-Dihydroxybenzol, 3,3'-Dimethylbenzidin, Ethylcarbamate, Ethylenimin, Ethylenoxid, Furan, Glasfasern, Hydrazin, Naphthalin, 2-Nitroanisole, N-Nitrosodi-n-propylamin, N-Nitrosomethylethylamin, N-Nitrosomorpholin, Pentachlorphenol, Propansulton,  $\beta$ -Propiolacton,

Tetrafluorethen, 2,4-Toluylendiamin,  $\alpha\alpha\alpha$ -Trichlortoluol, 2,4,5-Trimethylanilin, Vinylcyclohexen und Vinyl-1,2-cyclohexendiepoxyd aufgrund von epidemiologischen Untersuchungen oder tierexperimentellen Studien mit Leukämien und Lymphomen kausal assoziiert. Die Beobachtungen hinsichtlich 2,4-Toluylendiamin sind von besonderem Interesse, da dieses aromatische Amin in Haarfärbeprodukten enthalten war und somit eine Erklärung für erhöhte Lymphomrisiken bei Anwendern dieser Mittel darstellen könnte.

Von 18 Patienten mit Karzinomen des Larynx und des Hypopharynx waren jeweils 11 gegenüber Asbest oder Pyrolyseprodukten exponiert, wobei hiervon 9 Betroffene sowohl gegenüber Pyrolyseprodukten, als auch gegenüber Asbest exponiert waren. Als wesentliche Ursachen arbeitsbedingter Larynx- und Hypopharynxkarzinomen gelten Expositionen gegenüber Asbest, PAH und Nickel. Zudem wird eine Mitverursachung durch Zementstaub, Kühlschmierstoffe und Verbrennungsgase diskutiert. Weiterhin besteht hinsichtlich des Karzinomrisikos zwischen Alkoholkonsum und Rauchen eine multiplikative-, und zwischen Asbestexposition und Rauchen eine additive synkanzerogene Wirkung. Alle 18 Patienten des Homburger Kollektivs waren Raucher, wobei die Mehrheit einen starken bis sehr starken Zigarettenabusus betrieb. 67% gaben zudem an, täglich Alkohol zu konsumieren, sodass bei diesen Patienten den persönlichen Risikofaktoren eine wesentliche Rolle hinsichtlich der individuellen Suszeptibilität für die Wirkung krebserregender Arbeitsstoffe zukommt.

Als Risikofaktoren für Lippenkarzinome, wie sie bei 6 Patienten vorlagen, gelten Tätigkeiten im Freien, Rauchen und ein Wohnsitz in ländlicher Umgebung. Neben ultravioletten Strahlen können Tumoren der Haut zudem auf Expositionen gegenüber PAH, ionisierende Strahlen, aber auch Arsen zurückgeführt werden. Bemerkenswerterweise waren 3 Betroffene am gleichen Arbeitsplatz jedoch in unterschiedlichen Funktionen beschäftigt. Ein Zusammenhang der Erkrankung mit chronischen Reizungen der Haut durch Metallsplitter und gleichzeitige Einwirkung von im Ölnebel enthaltenen PAHs wurde diskutiert, konnte jedoch letztlich nicht nachgewiesen werden.

Wie das Mesotheliom der Pleura und das Hämangiosarkom der Leber wird auch das Adenokarzinom der Nasennebenhöhle als Signaltumor betrachtet. Die wesentliche Ursache für diese Tumorentität stellen Expositionen gegenüber Eichen- und Buchenholzstäuben dar. Die Tatsache, dass sich im untersuchten Kollektiv nur ein Patient mit einem solchen Tumor befindet, könnte darauf zurückgeführt werden, dass Berufskrankheitenanzeigen bereits durch

die behandelnden Ärzten erfolgten und ein arbeitsmedizinisches Konsil aufgrund des eindeutigen Kausalzusammenhangs zwischen Tumor und Exposition nicht nötig erschien.

Bei weiteren vorgestellten Tumorfällen handelte es sich um 1 Parotiskarzinom, 1 Zungengrundkarzinom, 1 Karzinom der Wangenschleimhaut, 1 Plattenepithelkarzinom der Uvula, 6 Kolorektale Karzinome, 3 Hepatozelluläre Karzinome, 1 Ösophaguskarzinom, 1 Pankraskarzinom, 2 Mammakarzinome, 1 Zervixkarzinom, 1 kleinzelliges retroperitoneales Karzinom, 2 maligne Thymuserkrankungen, sowie einen Patienten mit multiplen Hauttumoren.

Insgesamt ist ersichtlich, dass aufgrund der Vielzahl arbeitstoxikologisch bedingter Tumorentitäten und der relevanten Noxen, der oft langen Latenzzeiten, mangelnder histologischer Unterschiede zwischen arbeitsbedingten und nicht arbeitsbedingten Tumoren, sowie aufgrund häufig versteckter Expositionen der Berufsanamnese bei der Identifikation arbeitsbedingter extrapulmonaler Karzinome eine große Bedeutung zukommt. Eine genaue Kenntnis relevanter krebserzeugender Arbeitsstoffe und möglicher Expositionswege in den unterschiedlichen Branchen ist daher für eine suffiziente Arbeitsanamnese essentiell. Im Alltag ist dies für den einzelnen, nicht arbeitsmedizinisch vorgebildeten, klinisch tätigen Arzt oft schwer zu leisten. Sowohl unter präventivmedizinischen Aspekten, wie auch hinsichtlich der Wahrung eventueller Versicherungsansprüche, ist daher eine enge Zusammenarbeit zwischen Klinikern verschiedener medizinischer Disziplinen und berufstoxikologisch erfahrenen Ärzten für Arbeitsmedizin anzustreben. Im Zweifelsfall sollte beim Verdacht auf Vorliegen einer tätigkeitsassoziierten Krebserkrankung eine Meldung, die auch formlos sein kann, entweder an den staatlichen Gewerbearzt oder die zuständige Berufsgenossenschaft durch den behandelnden Arzt erfolgen.

## VI) LITERATUR

- (1) Abdel Mohsen MA, Hassan AA, El-Sewedy SM, Abdoul-Azm T, Magagnotti C, Fanelli R, Airoidi L (1999) Biomonitoring of n-nitroso compounds, nitrite and nitrate in the urine of Egyptian bladder cancer patients with or without *Schistosoma haematobium* infection. *Int J Cancer* 82:789-794
- (2) Abe K, Kato N, Miki K, Nimura S, Suzuki M, Kiyota H, Onodera S, Oishi Y (2002) Malignant Mesothelioma of testicular tunica vaginalis. *Int J Urol* 9: 602-603
- (3) Abernathy CO, Thomas DJ, Calderon RL (2003) Health effects and risk assessment of arsenic. *J Nutr* 133:1536S-1538S
- (4) Adelman M (2002) Der Dachdecker. In: Konietzko J, Dupuis H (Hrsg) (2002) *Handbuch der Arbeitsmedizin*. ecomed, Landsberg, München, Zürich, pp1-3
- (5) Adrian G, Siemer S, Kemmer H, Stöckle M, Buchter A (2005) Influence of occupational risk factors on the development of renal cell carcinoma in the Saar-Pfalz region. Posterpräsentation Saarländischer Krebskongress 2005
- (6) Adrian G. (2005) Einfluß der beruflichen Risikofaktoren auf die Entwicklung des Nierenzellkarzinoms in der Saar-Pfalz-Region. Diss. Universität des Saarlandes
- (7) Agúndez JAG (2004) Cytochrome P450 Gene Polymorphism and Cancer. *Curr Drug Metab* 5: 211-224
- (8) Alho OP, Keränen MR, Kantola S, Riihimäki S, Jokinen K, Alho P, Nuutinen J (2000) Lip cancer in Northern Finland: changing incidence and clinical characteristics. *J Oral Pathol Med* 29:299-302
- (9) Allen MJ, Boyland E, Dukes CE, Horning ES, Watson JG (1957) Cancer of the Urinary Bladder Induced in Mice with Metabolites of Aromatic Amines and Tryptophan. *Brit J Cancer* 11:212-218

- (10) Altieri A, La Vecchia C, Negri E (2003) Fluid intake and the risk of bladder and other cancers. *Eur J Clin Nutr* 57 :S59-S68
- (11) Andersson L, Wingren G, Axelson O (1990) Some hygienic observations from the glass industry. *Int Arch Occup Environ Health* 62:249-252
- (12) Andrews AS, Schned AR, Heaney JA, Karagas MR (2004) Bladder cancer risk and personal hair dye use. *Int J Cancer* 109:581-586
- (13) Anonymus (1985) Saccharin. Review of safety issues. Council on Scientific Affairs. *JAMA* 254:2622-2624
- (14) Anonymus (2003) Siebte Verordnung zur Änderung chemikalienrechtlicher Verordnungen. *BGBI. I* 44:1697- 1698
- (15) Antilla A, Heikkilä P, Nykyri E, Kauppinene T, Hernberg S, Hemminki K (1995) Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Health* 21: 460-469 zit nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2000) Blei und seine anorganischen Verbindungen, außer Bleiarsenat und Bleichromat. In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-37
- (16) Arai T, Nakano T, Fukuhisa T, Kasamatsu T, Tsunematsu R, Masubuchi K, Yamauchi K, Hamada T, Fukuda T, Noguchi H (1991) Second cancer after radiation therapie for cancer of the uterine cervix. *Cancer*:67:398-405
- (17) Armbrust KL, Bridges DC (2002) Dissipation of monosodium methane arsonate (MSMA) on peanuts. *J Agric Food Chem* 50:1959-1963
- (18) *Arzneimittelkompendium der Schweiz®* (2007) EMLA®. Documed, Basel. Online unter [www.kompendium.ch](http://www.kompendium.ch)

- (19) Ascoli V, Scalzo CC, Facciolo F, Martelli M, Manente L, Comba P, Bruno C, Nardi F (1996) Malignant mesothelioma in Rome, Italy 1980-1995. A retrospective study of 79 patients. *Tumori* 82: 526-532
- (20) ASTRAZENECA (2007) Der Einsatz von EMLA® bei Kindern. online unter [www.astrazeneca.de](http://www.astrazeneca.de)
- (21) Attanos RL, Gibbs AR (2000) Primary malignant gonadal mesotheliomas and asbestos. *Histopathology* 37: 150-159
- (22) Audureau E, Karmalay M, Daigurande C, Paris C, Evreux E, Thielly P, Pfister C (2007) Cancer de vessie et origine professionnelle: une analyse descriptive en Haute Normandie en 2003. *Prog Urol* 17: 213-218
- (23) Baader EW (1961) Arsenvergiftung. In: *Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin*, Band 2. Urban & Schwarzenberg, Berlin-München-Wien
- (24) Barbone F, Franceschi S, Talami R, Bidoli E, La Vecchia C (1994) Occupation and bladder cancer in Pordenone (north-east Italy) A case-control Study. *Int J Epidemiol* 23:58-65
- (25) Bates MN, Smith AH, Hopenhayn-Rich C (1992) Arsenic ingestion and internal cancers: a review. *Am J Epidemiol* 135:462-476 zit. nach Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2002) Arsen und seine anorganischen Verbindungen In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-50
- (26) Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, Steinmaus C, Smith AH (2004) Case-Control Study of Bladder Cancer and Exposure to Arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol* 159:381-389

- (27) Baxter PJ, McDowell ME (1986) Occupation and cancer in London: an investigation into nasal and bladder cancer using the Cancer Atlas. *Br J Ind Med* 43:44-49
- (28) Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (Hrsg) (2006) Literaturstudie zu möglichen Expositionspfaden, zum kanzerogenen Potential und zu Ergebnissen von Humanbiomonitoring-Untersuchungen bei Acrylamid und aromatischen im Rahmen einer bayerischen Studie. Erlangen
- (29) Beck-Schimmer B, Pasch T (2002) Tumescenz-Lokalanästhesie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37:84-88
- (30) Bednar AJ, Garbarino JR, Ranville JF, Wildeman TR (2002) Presence of Organoarsenicals Used in Cotton Production in Agricultural Water and Soil of the Southern United States. *J Agric Food Chem* 50:7340-7344
- (31) Bedwani R, Renganathan E, El Kwhsky F, Braga C, Abu Seif HH, Abdul Azm T, Zaki A, Franceschi S, Boffetta P, La Vecchia C (1998) Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer* 77:1186-1189
- (32) Bellis D, Belluso E, Capella S, Ferraris G (2003) Mineral fibers and bladder cancer. Morphological investigations in a subject without professional exposure. *Pathologica* 95:157-161
- (33) Benavente Y, Garcia N, Domingo-Domenech E, Alvaro T, Font R, Zhang Y, de Sanjose S (2005) Regular use of hair dyes and risk of lymphoma in Spain.
- (34) Bender AP, Parker DL, Johnson RA, Scharber WK, Williams AN, Marbury MC, Mandel JS (1989) Minnesota highway maintenance worker study: cancer mortality. *Am J Ind Med* 15: 545-556 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2001) Bitumen (Dampf und Aerosol). In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-85

- (35) Benjany DE, Lockhart JL, Rhamy RK (1987) Malignant vesical tumors following spinal cord injury. *J Urol* 138:1390-1392
- (36) Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie: Az.: 7BK/1051877/91, Blatt 78 zit. nach: Bolm-Auddorff U, Jöckel K-H; Kilguss B, Pohlabein H, Siepenkothen T (Hrsg) (1993) Bösartige Tumoren der ableitenden Harnwege und Risiken am Arbeitsplatz; Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz, Dortmund
- (37) BfR Bundesinstitut für Risikobewertung (2003) Farbstoffe Sudan I bis IV in Lebensmitteln Stellungnahme des BfR vom 19. November 2003, Berlin, online unter [www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de)
- (38) Bi W, Hayes RB, Feng P, Qi Y, You X, Zeng J, Zhang M, Qu B, Fu Z, Chen M (1992) Mortality and incidence of bladder cancer in benzidine-exposed workers in China. *Am J Ind Med* 21:481-489
- (39) Bianchi C, Bianchi T, Ramani L (2007) Malignant mesothelioma of the pleura and other malignancies in the same patient. *Tumori* 93:19-22
- (40) Binks K, Doll R, Gillies M, Holroyd C, Jones SR, McGeoghegan D, Scott L, Wakeford R, Walker P (2005) Mortality experience of male workers at a UK tin smelter. *Occup Med (Lond)* 55:215-226
- (41) Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjønneland A, Overvad K, Chapelon FC, Nagel G, Chang-Claude J, Bergmann MM, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Oikonomou E, Berrino F, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeneij L, Gram IT, Braaten T, Lund E, Gonzalez CA, Berglund G, Allen N, Roddam A, Bingham S, Riboli E (2006) Tobacco smoke and bladder cancer—in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 119:2412-2416

- (42) Block NL, Sigel MM, Lynne CM, Ng AB, Grosberg RA (1978) The initiation, progress, and diagnosis of dog bladder cancer induced by 4-aminobiphenyl. *Invest Urol* 16:50-54.
- (43) BMA Bundesministerium für Arbeit (Hrsg) (1964) Merkblatt zur BK-Nummer 1108 BKV: Erkrankung durch Arsen und seine Verbindungen. Bek. des BMA vom 19.05.1964, BarBl Fachteil Arbeitsschutz, Bonn
- (44) BMA Bundesministerium für Arbeit (Hrsg) (1979) Merkblatt zur BK-Nummer 1310 BKV: Erkrankung durch halogenierte Alkyl-, Aryl- oder Alkylaryloxide. Bek. des BMA vom 10.07.1979, BarBl Fachteil Arbeitsschutz, Bonn
- (45) Böcher A, Müller M, Buchter A (2006) Die Arsenerkrankung der Winzer und umweltmedizinische Bedeutung der Arsenbelastung. *Zbl Arbeitsmed* 56:58-67
- (46) Böcher A, Müller M, Buchter A (2007) Nanopartikel in der Arbeitsmedizin. *Campus* 01:14-15
- (47) Boffetta P, Silverman DT (2001) A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. *Epidemiology* 12:125-130
- (48) Boffetta P, Jourankova N, Gustavson P (1997) Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control* 8:444-472
- (49) Bolm-Audorff U, Jöckel K-H, Kilguss B, Pohlabein H, Siepenkothen T (Hrsg) (1993) Bösartige Tumoren der ableitenden Harnwege und Risiken am Arbeitsplatz; Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz, Dortmund
- (50) Bolm-Audorff U (1998) Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. In: Konietzko J; Dupuis H (Hrsg) *Handbuch der Arbeitsmedizin*, ecomed, Landsberg, München, Zürich pp 1-31

- (51) Bolm-Audorff U (2006) Synkanzerogenese durch berufliche und außerberufliche Faktoren im Bereich des Kehlkopfes. In HVBG (Hrsg) BK-Report 2/2006, Sankt Augustin, pp 429-440
- (52) Bolt HM, Jorritsma U, Golka K (1993) Zur Frage der arbeitsmedizinischen Begutachtung von Harnblasentumoren bei Expositionen gegen aromatische Amine (BK Nr. 1301) Z Arb wiss 47:50-56
- (53) Bolt HM, Golka K (2007) The debate on carcinogenicity of permanent hair dyes: new insights. Crit Rev Toxicol 37:521-536
- (54) Boorjian S, Cowan JE, Konety BR, DuChane J, Tewari A, Carroll PR, Kane CJ (2007) Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. J Urol 177:883-887
- (55) Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C (2007) Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005. Ann Oncol. 18:432-446
- (56) Bosetti C, Pira E, La Vecchia C (2005) Bladder cancer risk in painters: a review of the epidemiological evidence, 1989-2004 Cancer Causes Control 16:997-1008
- (57) Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B (2004): Human prostate cancer risk factors. Cancer 101: 2371-2490
- (58) Boyland E, Busby ER, Dukes CE, Grover PL, Manson D (1964) Further experiments on implantation of materials into the urinary bladder of mice. Br J Cancer 18: 575-581 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1994) 1,4-Dihydroxybenzol. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-

arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-33

- (59) Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tonzou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jöckel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, t'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P (2000) Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 86:289-294
- (60) Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E (2000) Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 88:398-406
- (61) Brophy JT, Keith MM, Gorey KM, Luginaah I, Laukkanen E, Hellyer D, Reinhartz A, Watterson A, Abu-Zahra H, Maticka-Tyndale E, Schneider K, Beck M, Gilbertson M (2006) Occupation and breast cancer: a Canadian case-control study. *Ann N Y Acad Sci* 1076:765-777
- (62) Bruch JD, Rohan TE, Howe GR, Risch HA, Hill GB, Steele R, Miller AB, Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: *Int J Cancer* (1989) 44: 622-628. zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1998) Passivrauchen. In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-36
- (63) Brüning T, Chronz C, Thier R, Havelka J, Ko Y, Bolt H (1999) Occurrence of Urinary tract Tumors in Miners Highly Exposed to Dinitrotoluene. 43:144-149
- (64) Brusis T (2001) Berufsbedingte Erkrankungen im Hals-Nasen-Ohren-Gebiet. *Trauma Berufskrankh* 3:127-130
- (65) Bryan GT, Erturk E (1970) Production of Mouse Urinary Bladder Carcinomas by Sodium Cyclamate. *Science*. 167: 996-998

- (66) Bryan GT, Erturk E, Yoshida O (1970) Production of Urinary Bladder Carcinomas in Mice by Sodium Saccharine. *Science* 168: 1238-1240
- (67) Buchter A (Hrsg) Diagnostik arbeitsbedingter Erkrankungen. Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg 2000-2007, [www.uniklinikum-saarland.de/arbeitsmedizin](http://www.uniklinikum-saarland.de/arbeitsmedizin)
- (68) Bulbulyan MA, Ilychova SA, Zahm SH, Astashevsky SV, Zaridze DG (1999) Cancer mortality among women in the Russian printing industrie. *Am J Ind Med* 36:166-171
- (69) Butz M (Hrsg) (2005) Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Dokumentation des Berufskrankheiten-Geschehens in Deutschland. HVBG, Sankt Augustin
- (70) Cannon J, Linke CA, Cos LR (1991) Cyclophosphamide-associated carcinoma of the urothelium: modalities for prevention. *Urology* 38 pp 413-416
- (71) Cantor KP (1997) Drinking water and cancer. *Cancer Causes Control* 8:292-308
- (72) Cantor KP, Hoover R, Hartge P, Mason TJ, Silverman DT, Altman R, Austin DF, Child MA, Key CR, Marrett LD, Myers MH, Narayana AS, Levin LI, Sullivan JW, Swanson GM, Thomas DB, West DW (1987) Bladder Cancer, drinking water, and tap water consumption: a case control study. *J Natl Cancer Inst* 79:1269-1279
- (73) Carreón T, Ruder AM, Schulte PA, Hayes RB, Rothman N, Waters M, Grant DJ, Boissy R, Bell DA, Kadlubar FF, Hemstreet GP 3rd, Yin S, Lemasters GK (2006) NAT2 slow acetylation and bladder cancer in workers exposed to benzidine. *Int J Cancer* 118:161-168
- (74) Cartwright RA (1983) Historical and Modern Epidemiological Studies on Populations Exposed to N-Substituted Aryl Compounds. *Environ Hlth Perspect*

49:13-19 zit. nach Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1993) 4-4'-Methylen-bis(2-chloranilin). In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-25

- (75) Case R, Hosker M, McDonald D, Pearson J (1954) Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine. *Br J Ind Med* 11:75-104
- (76) Case RAM, Pearson JT (1954) Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. II. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. *Brit J industr Med.* 11:213-216 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1985) Auramin/ Auraminbase. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-13
- (77) Chakraborti D, Mukerjee SC, Saha KC, Chowdhury UK, Rahman MM, Sengupta MK (2003) Arsenic toxicity from homeopathic treatment. *J Toxicol Clin Toxicol* 41:963-967
- (78) Chen CJ, Chuang YC, You SL, Lin TM, Wu HY (1986) A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in a blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Cancer* 53:399-405
- (79) Chen H (2006) Recent Advances in Azo Dye Degrading Enzyme Research. *Curr Protein Pept Sci* 7:101-11
- (80) Chen Y; Ahsan H (2004) Cancer burden from arsenic in drinking water in Bangladesh. *Am J Public Health* 94:741-744

- (81) Chevrier C, Junod B, Cordier S (2004) Does ozonation of drinking water reduce the risk of bladder cancer? *Epidemiology* 15: 605-614
- (82) Chiou HY, Hsueh YM, Liaw KF, Horng SF, Chiang MH, Pu YS, Lin JS, Huang CH, Chen CJ (1995) Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: a seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res* 55 1296-1300
- (83) Cocco P, Hua F, Boffetta p, Carta P, Flore C, Omnis A, Picchiri GF, Colin D (1997) Mortality of Italian lead smelt workers. *Scand J Work Environ Health* 23:15-23 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2000) Blei und seine anorganischen Verbindungen, außer Bleiarsenat und Bleichromat. In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-37
- (84) Cohen MH, Hirschfeld S, Flamm Honig S, Ibrahim A, Johnson JR, O'Leary JJ, White RM, Williams GA, Pazdur R (2001) Drug approval summaries: arsenic trioxide, tamoxifen citrate, anastrozole, paclitaxel, bexarotene. *Oncologist* 6:4-11.
- (85) Cohen SM (1986) Saccharin: past, present, and future. *J Am Diet Assoc* 86:929-931
- (86) Colditz G, DeJong W, Hunter D, Trichopoulos D, Willett W (1996) Harvard Report on Cancer Prevention. *Cancer Causes Control* 7:S3-S58
- (87) Cole P, Hoover R, Friedell GH (1972) Occupation and cancer of the lower urinary tract. *Cancer* 29:1250-1260
- (88) Collins J, Acquavella J (1998) Review and meta-analysis of studies of acrylnitril workers. *Scand J Work Environm Health* 24:71-80 zit. nach Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1999) Acrylnitril. In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-35

- (89) Colt JS, Baris D, Stewart P, Schned AR, Heaney JA, Mott LA, Silverman D, Karagas M (2004) Occupation and bladder cancer risk in a population-based case-control study in New Hampshire. *Cancer Causes Control* 15:759-769
- (90) Curie AN (1933) *J industr Hyg* 15:205 zit.nach. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1987) 4-Chlor-o-toluidin. In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-4
- (91) Cuzick J, Sasieni P, Evans S (1992) Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am J Epidemiol* 136:417-421
- (92) Czene K, Tiikkaja S, Hemminik K (2003) Cancer risk in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. *Int J Cancer* 105:108-112
- (93) Davis S, Mirick DK, Stevens RG (2001) Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 93:1557-1562
- (94) de Roos AJ, Ray RM, Gao DL, Wernli KJ, Fitzgibbons ED, Ziding F, Astrakianakis G, Thomas DB, Checkoway H (2005) Colorectal cancer incidence among female textile workers in Shanghai, China: a case-cohort analysis of occupational exposures. *Cancer Causes Control* 16:1177-1188
- (95) de Sanjosé S, Benavente Y, Nieters A, Foretova L, Maynadié M, Cocco PL, Staines A, Vornanen M, Boffetta P, Becker N, Alvaro T, Brennan P (2006) Association between personal use of hair dyes and lymphoid neoplasms in Europe. *Am J Epidemiol* 164:47-55
- (96) de Sanjosé S, Palacio V, Tafur L, Vazquez S, Espitia V, Roman G, Muñoz, Bosch FX (1993) Prostitution, HIV, and cervical neoplasia: a survey in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2:513-515

- (97) de Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Correa P, Ronco AL, Brennan P, Ferro G, Acosta G, Mendilaharsu M (2007) Non-alcoholic beverages and risk of bladder cancer in Uruguay. *BMC Cancer* 7:57
- (98) Decoufle P (1979) Cancer risks associated with employment in the leather and leather products industrie. *Arch Environ Health*. 34:33-37
- (99) Deichmann WB, MacDonald WM, Coplan MM, Woods FM, Anderson WAD (1958) *Industr Med Surg* 27:634 (1958) zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1985) 4-Nitrobiphenyl. In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-3
- (100) Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, Jukkola AF, Dmochowski RR (1999) Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. *J Urol* 161:1106-1108
- (101) Denk R, Holzmann H, Lange HJ, Gräwe D (1969) Über Arsenspättschäden bei obduzierten Winzern. *Med Welt* 20:557-567
- (102) Deutsches Institut für Normung (1983) DIN-Norm 55946. Bitumen und Steinkohlenteerpech. Teil 1: Begriffe für Bitumen und Zubereitung für Bitumen, Beuth-Verlag, Berlin zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2001) Bitumen (Dampf und Aerosol) In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-85
- (103) Dietz M, Triebig G (2006) *Der Maler und Lackierer*. In: Konietzko J, Dupuris H (Hrsg) *Handbuch der Arbeitsmedizin*, ecomed, Landsberg, München, Zürich, pp 1-19
- (104) Doll R, Peto R (1981) The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer* 66:1191-1308

- (105) Doll R, Vessey MP, Beasley RW, Buckley AR, Fear EC, Fisher RE, Gammon EJ, Gunn W, Hughes GO, Lee K, Norman-Smith B (1972) Mortality of gasworkers-final report of a prospective study. *Br J Ind Med* 29:394-406
- (106) Drexel G (2001) Meldepflicht des Arztes. *Trauma Berufskrankh* 2:120-126
- (107) Elcock M, Morgan RW (1993) Update on artificial sweeteners and bladder cancer. *17:35-43*
- (108) El-Mawla NG, el-Bokainy, Khaled HM (2001) Bladder cancer in Africa: update. *Semin Oncol* 28:174-178
- (109) Engel LS, Taioli E, Pfeiffer R, Garcia-Closas M, Marcus PM, Lan Q, Boffetta P, Vineis P, Autrup H, Bell DA, Branch RA, Brockmüller J, Daly AK, Heckbert SR, Kalina I, Kang D, Kato T, Lafuente A, Lin HJ, Romkes M, Taylor JA, Rothman N (2002) Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 156:95-109
- (110) Ernst E (2002) Heavy metals in traditional Indian remedies. *Eur J Clin Pharmacol* 57 891-896
- (111) Fabbro-Peray P, Daures JP, Rossi JF (2001) Environmental risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Languedoc-Roussillon, France. *Cancer Causes Control* 12:201-212
- (112) Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, Gangai MP (1979) The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *J Urol* 122:163-164
- (113) Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1995) *RÖMPP Chemie Lexikon*, 9. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York

- (114) Fernandes ET, Manivel JC, Reddy PK, Ercole CJ (1996) Cyclophosphamide associated bladder cancer—a highly aggressive disease: analysis of 12 cases. *J Urol* 156:1931-1933
- (115) Finn B, Hallenbeck WH (1985) Detection of chrysotile asbestos in workers' urine. *Am Ind Hyg Assoc J* 46:162-169
- (116) Freedman A, Ehrlich RM, Ljung B-M (1984) Prevention of cyclophosphamide cystitis with 2-mercaptoethane sodium sulfonate: a histologic study. *J Urol* 132:580-582
- (117) Frentzel-Beyme R, Chang-Claude J, Kunze E (1989) Fall-Kontroll-Studien zur Erkennung von beruflichen Faktoren für Blasenkrebs. *Soz Praeventivmed.* 34:249-255
- (118) Fritz M (2008) Nanoskalige Objekte in Industrie und Umwelt. Neue arbeitsmedizinisch-toxikologische Herausforderungen durch Nanopartikel und Feinstaub- ein Überblick. Diss. Universität des Saarlandes
- (119) Fu H, Boffetta P (1995) Cancer and occupational exposure to inorganic lead compounds: a meta-analysis of published data. *Occup Environ Med* 52:73-81 zit nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2000) Blei und seine anorganischen Verbindungen, außer Bleiarsenat und Bleichromat. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-37
- (120) Furet Y, Bechtel Y, Le Guellec C, Bechtel PR, Autret-Leca E, Paintaud G (2002) Pertinence clinique du polymorphisme génétique de la N-acétyltransférase de type 2 (NAT2). *Thérapie* 57:427-431
- (121) Gaber K, Harréus UA, Matthias C, Kleinsasser NH, Richter E (2007) Hemoglobin adducts of the human bladder carcinogen o-toluidine after treatment with local anesthetic prilocaine. *Toxicology* 229:157-164

- (122) Gaber K (2006) Hämoglobin- und DNA-Addukte des Humankanzerogens o-Toluidin nach Behandlung mit dem Lokalanästhetikum Prilocain. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität zu München
- (123) Gaertner RR, Thériault GP (2002) Risk of bladder cancer in foundry workers: a meta analysis. *Occup Environ Med* 59:655-663
- (124) Gaertner RR, Trpeski L, Johnson KC (2004) A case-control study of occupational risk factors for bladder cancer in Canada. *Cancer Causes Control* 15:1007-1019
- (125) Gago-Dominguez M, Bell DA, Watson MA, Yuan JM, Castelao JE, Hein DW, Chan KK, Coetzee GA, Ross RK, Yu MC (2003) Permanent hair dyes and bladder cancer: risk modification by cytochrome P4501A2 and N-acetyltransferase 1 and 2. *Carcinogenesis* 24:483-489
- (126) Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK (2001) Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int J Cancer* 91:575-579
- (127) Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK (2001) Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int J Cancer* 91:575-579
- (128) Garcia-Closas M, Malats N, Siverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, Tardón A, Serra C, Carrato A, Garcia-Closas R, Lloreta J, Castaño-Vinyals G, Yeager M, Welch R, Chanock S, Chatterjee N, Wacholder S, Samanic C, Toràm, Fernández F, Real FX, Rothman N (2005) NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analysis. *Lancet* 366:649-659
- (129) Gasbarrini G, Pretolani S, Bonvicini F, Gatto MRA, Tonelli E, Mégraud F, Mayo K, Ghironzi G, Giulianelli G, Grassi M (1995) A population based study of *Helicobacter pylori* infection in a European country: the San Marino Study. Relations with gastrointestinal diseases. *Gut* 36: 838-844

- (130) Gawkrödger DJ (2004) Occupational skin cancers. *Occup Med (Lond)* 54: 458-463
- (131) Gebel T, Becher H: Kap. VI-3 Metalle/ Arsen in: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Füllgraf G: *Handbuch der Umweltmedizin*, Bd. III, ecomed Fachverlag, Landsberg/ Lech
- (132) GEKID, RKI (Hrsg) *Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe*. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und das Robert-Koch Institut (RKI). Saarbrücken, 2006. [www.gekid.de](http://www.gekid.de)
- (133) Genkinger JM, Devivo I, Stampfer MJ, Giovannucci E, Michauds DS (2007) Nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of bladder cancer in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* 120:2221-2225
- (134) Gerhardson L, Hagmar L, Rylander L, Skerving S (1995) Mortality and cancer incidence among secondary lead smelt workers. *Occup Environ Med* 52:667-672  
zit nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2000) *Blei und seine anorganischen Verbindungen, außer Bleiarsenat und Bleichromat*. In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-37
- (135) Gesamtverband Textil + Mode (2004) *Betriebe und Beschäftigte nach Bundesländern 2003* online unter: [www.textil-mode.de](http://www.textil-mode.de)
- (136) Golka K, Bandel T, Reckwitz T, Urfer W, Bolt HM, Bremicker KD, Neugebauer W, Schulze H (1999) Berufliche Risikofaktoren des Harnblasenkarzinoms. Eine Fall-Kontroll-Studie. *Urologe A* 38:358-363
- (137) Golka K, Blaszkewicz M (2002) Genetische Unterschiede im Stoffwechsel krebserzeugender Chemikalien: Genotypisierung und Phänotypisierung am

- Beispiel der NAT2. In Bolt HM, Griefhahn B, Heuer H (Hrsg) *Arbeitsphysiologie heute*, Bd.4 (2004) Themenband „Toxikologie“, IfADo, Dortmund, pp 69-74
- (138) Golka K, Bolt HM (2002) Zur früheren Exposition von Malern gegenüber Azofarbstoffen. In Bolt HM, Griefhahn B, Heuer H (Hrsg) *Arbeitsphysiologie heute* Bd. 4 (2002) Themenband „Toxikologie“ IfADo, Dortmund, pp 81-88
- (139) Golka K, Kopps S, Myslak ZW (2004) Carcinogenicity of azo colorants: influence of solubility and bioavailability. *Toxicol Lett* 151:203-210
- (140) Golka K, Wiese A, Assennato G, Bolt HM (2004) Occupational exposure and urological cancer. *Wrlld J Urol* 21:382-391
- (141) Golka K, Seidel T, Dietrich H, Roth G, Rötzel C, Thier R, Geller F, Reckwitz T, Schulze H (2005) Occupational and non-occupational risk factors in bladder cancer patients in an industrialized area located in former East-Germany. *Aktuelle Urol* 36:417-422
- (142) Golka K, Rettenmeier AW, Goebell PJ (2006) The causes of urinary bladder cancer and possibilities of prevention. *Urologe A*; 45:361-367
- (143) Golka K, Goebell PJ, Rettenmeier AW (2007) Ätiologie und Prävention des Harnblasenkarzinoms. *Dtsch Arztebl* 104:A719-A723
- (144) González CA, López-Abente G, Errezola M, Escolar A, Riboli E, Izarzugaza I, Nebot M (1989) *Int J Epidemiol* 18:569-577
- (145) Greim H(Hrsg) (2006) MAK- und BAT-Werte-Liste 2006. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft WILEY-VCH, Weinheim
- (146) Greim H (Hrsg) (2007) MAK- und BAT-Werte-Liste 2007. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft WILEY-VCH, Weinheim

- (147) Greim H (Hrsg) (2007) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, Stand: 2007
- (148) Griepentrog F, Haller HE, Laskus L, Moll HG, Uehleke H, Wosing-Narr Z (1977) Asbest in der Umwelt, Belastung und Bewertung. BGA-Bericht 2 zit. nach: Schneider J, Rödelsberger K, Weitowitz HJ (1992) Staub und Staubinhaltsstoffe. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Füllgraf G (Hrsg) Handbuch der Umweltmedizin, ecomed, Landsberg/Lech
- (149) Grimsrud TK, Langseth H, Engeland A, Andersen A (1998) Lung and bladder cancer in a Norwegian municipality with iron and steel producing industry: population based case-control studies. *Occup Environ Med* 55:387-392
- (150) Grobe JW (1977) Gutachterliche und therapeutische Befunde und Beobachtungen bei Moselwinzern mit Arsenintoxikationsspätfolgeschädigung. *Berufsdermatosen* 24:124-130
- (151) Gross E (1967) Über den Berufskrebs durch Arsen und seine Verbindungen. *Berufskrebs, Deutsche Forschungsgemeinschaft*: 12-23
- (152) Gudur LD, Munavvar M, Walsham A, Edwards JM (2005) Simultaneous non-Hodgkin's lymphoma and mesothelioma presenting as a collision tumour. *Histopathology* 47:546-548
- (153) Hadidian Z, Frederikson TN, Weisburger EK, Weisburger JH, Glass RM, Mantel N (1968): Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines, and purine antimetabolites *J nat Cancer Inst* 41:985-1036 zit.nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1986-1996) 3,3'-Dimethoxybenzidin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-9

- (154) Hall AH (2002) Chronic arsenic poisoning. *Toxicol Lett* 128:69-72
- (155) Hammond EC, Selikoff IJ, Lawther PI, Seidman H (1976) Inhalation of benzpyrene and cancer in man. *Ann N Y Acad Sci* 271:116-124
- (156) Hansen AM, Omland O, Poulsen OM, Sherson D, Sigsgaard T, Christensen JM, Overgaard E (1994) *Int Arch Occup Environ Health* 65:385-94
- (157) Harth V, Bolt HM, Brüning T (2005) Cancer of the urinary bladder in highly exposed workers in the production of dinitrotoluenes: a case report. *Int Arch Occup Environ Health* 78:677-680
- (158) Hatzinger M, Häcker A, langbein S, Grobholz R, Alken P (2006) Das maligne Mesotheliom des Hodens. Diagnostik und Therapie eines sehr seltenen testikulären Tumors. *Aktuel Urol* 37:281-283
- (159) Havelaar AH, De Hollander AEM, Teunis PFM, Versteegh JF, Van Koten JE, Slob W (2000) Balancing the risk and benefits of drinking water disinfection: disability adjusted life-years on the scale. *Environm Health Perspect* 108:315-321
- (160) Hellmich B, Kausch I, Doehn C, Jocham D, Holl-Ulrich K, Gross WL (2004) Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: is it more than cyclophosphamide? *Ann Rheum Dis* 63:1183-1185
- (161) Henschler D, Vamvakas S, Lammert M, Dekant W, Kraus B, Thomas B, Ulm K (1995) Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethene. *Arch Toxicol* 69:291-299
- (162) Hicks RM, Chowaniec J (1977) The Importance of Synergy between Weak Carcinogens in the Induction of Bladder Cancer in Experimental Animals and Humans. *Cancer Research* 37:2943-2949
- (163) Hirvonen A, Saarikoski ST, Linnainmaa K, Koskinen K, Husgafvel-Pursiainen K, Mattson K, Vainio H (1996) Gluthatione S-transferase and N-

acetyltransferase genotypes and asbestos-associated pulmonary disorders. J Natl Cancer Inst. 88:1853-1856

- (164) Hittmann F (2004) Bedeutung gewerbeärztlicher Daten für den Zusammenhang zwischen Non-Hodgkin-Lymphomen und Asbestfaserstaubexposition. Zbl Arbeitsmed 54:430-441
- (165) Hoffmann J, Bolt HM, Kerzel A, Prager HM, Schiele R, Tannapfel A, Triebig G, Weber A (2001) Benzol-verursachte Malignome des hämatolymphatischen Systems als Berufskrankheit BK 1303. Arbeitsmed.Sozialmed.Umweltmed 36: 475-484
- (166) Hoffmann M, Roberts WS, Cavanagh D (1985) Second pelvic malignancies following radiation therapy for cervical cancer. Obstet Gynecol Surv 40:611-617
- (167) Hofmann F, Kralj N, Beie M (2002) Kanülenstichverletzungen im Gesundheitsdienst-Häufigkeit, Ursachen und Präventionsstrategien. Gesundheitswesen 64:259-266
- (168) Hueper WC, Wiley FH, Wolfe HD (1938) Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of beta-naphthylamine. J Ind Hygiene Toxicol 20 (1938) 46-84 zit. nach: Korallus U, Lewalter J: Aromatische Amine in: Konietzko J, Dupuis H (Hrsg) Handbuch der Arbeitsmedizin, ecomed, Landsberg, München, Zürich 1989
- (169) Huncharek M, Kupelnick B (2005) Personal use of hair dyes and the risk of bladder cancer: results of a meta-analysis. Public Health Rep 120:31-38
- (170) HVBG (Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften) (Hrsg) BK-Rundschreiben 010/2006, Sankt Augustin 2006
- (171) HVBG (Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften) Anzeigen auf Verdacht einer Berufskrankheit- Gewerbliche Bgen 1997-2006. Online unter: <http://www.hvbg.de/d/pages/statist/bk/verdacht/verdachtp.pdf>

- (172) HVBG (Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften) (Hrsg) Bestätigter Verdacht- Gewerbliche Bgen 1997-2006. Online unter <http://www.hvbg.de/d/pages/statist/bk/bk-bestae2/bk-bestaep.pdf>
- (173) HVBG (Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften) (Hrsg) BK 1301 Aromatische Amine Zusammenfassende Darstellung. Hennef, 2007. [www.hvbg.de](http://www.hvbg.de)
- (174) IARC (International Agency for Research on Cancer) (Hrsg) (1982) The rubber industrie. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 28, Lyon, France zit. nach: Bolm-Audorff U. Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe in: Konietzko J; Dupuis H (1998) (Hrsg) Handbuch der Arbeitsmedizin, ecomed, Landsberg, München, Zürich, pp 1-31
- (175) IARC (International Agency for Research on Cancer) (Hrsg) (1986) Tobacco Smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 38, Lyon, France
- (176) IARC (International Agency for Research on Cancer) (Hrsg) (1989) Some organic solvents, Resin Monomers and Related Compound, Pigments and Occupational Exposures in Paint Manufacture and Painting. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 47, Lyon, France
- (177) IARC (International Agency for Research on Cancer) (Hrsg) (1991) Coffe, Tea, Mate, Methylxanthines and Methylglyoxal. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 51, Lyon, France
- (178) IARC (International Agency for Reserch on Cancer) (Hrsg) (1993): Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 56, Lyon, France zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2003) Ochratoxin A. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-35

- (179) IARC (International Agency for Research on Cancer) (Hrsg) (1993) Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 57, Lyon, France
- (180) IARC (International Agency for Research on Cancer) (Hrsg) (1996) Printing Processes and Printing inks, Carbon black and some Nitro Compounds. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenetic risks to humans. 65, Lyon, France
- (181) IARC (International Agency for Research on Cancer) (Hrsg) (2002) Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 83, Lyon, France
- (182) IARC (International Agency for Research on Cancer) (Hrsg) (2004) Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenetic Risks to Humans. 84, Lyon, France
- (183) Iyer V, Harris RE, Wynder EL (1990) Diesel exhaust exposure and bladder cancer risk. Eur J Epidemiol. 6:49-54
- (184) Jackson BP, Bertsch PM, Cabrera ML, Camberato JJ, Seaman JC, Wood CW (2003) Trace elements speciation in poultry litter. J Environ Qual 32 :535-540
- (185) Jansson C, Plato N, Johansson AL, Nyrén O, Lagergren J (2006): Airborne occupational exposures and risk of oesophageal and cardia adenocarcinoma. Occup Environ Med 63:107-112
- (186) Ji J, Granström C, Hemminki K (2005): Occupation and bladder cancer: a cohort study in Sweden. Br J Cancer. Vol. 92:1276-1278
- (187) JISHA (Japan Industrial Safety and Health Association) (1995): Toxicology and carcinogenesis studies of p-dichlorobenzene in F344/DuCrj rats and Crj:BDF1 mice (two year inhalation studies). Japanese Bioassay Research Center: brief

summary report to the Ministry of Labour of Japan zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2001) 1,4-Dichlorbenzol. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-58

- (188) Johns LE, Houlston RS (2000) N-Acetyl Transferase-2 and Bladder Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Environ Mol Mutagen* 36:221-227
- (189) Johns LE, Houlston RS (2000) Glutathione S-transferase mu1 (GSTM1) status and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Mutagenesis* 15:399-404
- (190) Kabat GC, Dieck GS, Wynder EL (1986) Bladder cancer in nonsmokers. *Cancer* 57: 362-367 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1998) Passivrauchen. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-36
- (191) Kadlubar FF, Dooley KL, Teitel CH, Roberts DW, Benson RW, Butler MA, Bailey JR, Young JF, Skipper PW, Tannenbaum SR (1991) Frequency of urination and its effects on metabolism, pharmacokinetics, blood hemoglobin adduct formation, and liver and urinary bladder DNA adduct levels in beagle dogs given the carcinogen 4-aminobiphenyl. *Cancer Res* 51: 4371-4377
- (192) Kaldor JM, Day NE, Kittelman B, Petterson F, Langmark F, Pedersen D, Prior P, Neal F, Karjalainen S, Bell J (1995) Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 63:1-6
- (193) Kang SK, Burnett CA, Freund E, Walker J, Lalich N, Sestitio J (1997) Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. *Am J Ind Med* 31:713-718

- (194) Karagas MR, Tosteson TD, Morris JS, Demidenko E, Mott LA, Heaney J, Schned A (2004) Incidence of transitional cell carcinoma of the bladder and arsenic exposure in New Hampshire. *Cancer Causes Control* 15:465-472
- (195) Katz RM; Jowett D (1981) Female laundry and dry cleaning workers in Wisconsin: a mortality analysis. *Am J Public Health* 71:305-307
- (196) Kaufman JM, Fam B, Jacobs SC, Gabilondo F, Yalla S, Kane JP, Rossier AB (1977) Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patients. *Am J Public Health* 118:967-971
- (197) Khlebnikova MT, Gladkova EV, Kurenko LT, Pshenitsyn AV, Shalin BM (1970) Industrial hygiene and status of health of workers engaged in the production of O-toluidine. *Gig Tr prof Zabol* 14:7-10 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1986) o-Toluidin. In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-15
- (198) Khurana S, Dubey ML, Malla N (2005) Association of parasitic infections and cancer. *Indian J Med Microbiol* 23:74-79
- (199) Kjaerheim K, Ulvestad B, Martinsen JI, Andersen A (2005) Cancer of the gastrointestinal tract and exposure to asbestos in drinking water among lighthouse keepers (Norway). *Cancer Causes Control* 16:593-598
- (200) Knight A, Askling J, Granath F, Sørensen P, Ekbom A (2004) Urinary bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 63:1307-1311
- (201) Kogevinas M, Fernandez F, Garcia-Closas M, Tardon A, Garcia-Closas R, Serra C, Carrato A, Castano-Vinyals G, Yeager M, Chanock SJ, Lloreta J, Rothman N, Real FX, Dosemeci M, Malats N, Silverman D (2006) Hair dye use is

not associated with risk for bladder cancer: evidence from a case-control study in Spain. *Eur J Cancer* 42:1448-1454

- (202) Kogevinas M, Sala M, Boffetta P, Kazerouni N, Kromhout H, Hoar-Zahm S (1998) Cancer risk in the rubber industry: a review of recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 55:1-12
- (203) Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S, Ranft U, González CA, Vineis P, Chang-Claude J, Lynge E, Wahrendorf J, Tzonou A, Jöckel KH, 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
- (204) Konietzko H (1989) Cadmium und seine Verbindungen. In Konietzko J, Dupuis H (Hrsg) *Handbuch der Arbeitsmedizin*, ecomed, Landsberg, München, Zürich, pp 1-14
- (205) Konietzko J (Hrsg) (1991) *Arbeitsbedingte Erkrankungen – Ätiologie – Diagnose – Therapie – Handbuch für die ärztliche Praxis*. ecomed, Landsberg/Lech pp 282-283
- (206) König W (Hrsg) (2003) *Bericht der Expertenkommission der Gefährdung durch Strahlen in früheren Radareinrichtungen der Bundeswehr und der NVA (Radarkommission)*. Berlin
- (207) Koraitim NM, Metwalli NE, Atta MA, El-Sadr AA (1995) changing age incidence and pathological types of Schistosoma associated bladder-carcinoma. *J Urol* 154:1714-1716
- (208) Korallus U, Lewalter J (1989) Aromatische Amine. In: Konietzko J, Dupuis H (Hrsg) *Handbuch der Arbeitsmedizin*, ecomed, Landsberg, München, Zürich, pp 1-77

- (209) Korallus U, Lewalter J (1989) Aromatische Nitroverbindungen In: Konietzko J, Dupuis H (Hrsg) Handbuch der Arbeitsmedizin, ecomed, Landsberg, München, Zürich, pp1-45
- (210) Krstev S, Baris D, Stewart PA, Hayes RB, Blair A, Dosemeci M (1998) Risk for Prostate Cancer by Occupation and Industry: A 24-State Death Certificate Study. *Am J Ind Med* 34:413-420
- (211) Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel Beyme R (1992) Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study. *Cancer* 69:1776-1790
- (212) Kurttio P; Pukkala E; Kahelin H; Auvinen A; Pekkanen J (1999) Arsenic in well water and risk of bladder cancer in Finland. *Environ Health Perspect* 107:705-710
- (213) Kuzevolá MV, Kunor V, Hurt K (1969) Investigation of workers employed in benzidine- production (tschech.). *Prac Lek* 21:310-313 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1994) Hydrazobenzol. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-8
- (214) Kvam BM, Romundstad PR, Boffetta P, Andersen A (2005) Cancer in the Norwegian printing industrie. *Scand J Work Environ Health* 31:36-43
- (215) La Vecchia C, Tavani A (1995) Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans. *Eur J Cancer Prev* 4:31-43
- (216) Lai MS, Hsueh YM, Chen CJ, Shyu MP, Chen SY, Kuo TL, Wu MM, Tai TY (1994) Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 139:484-492

- (217) Landi S, Gemignani F, Neri M, Barale R, Bonassi S, Bottari F, Canessa PA, Canzian F, Ceppi M, Filiberti R, Ivaldi GP, Mencoboni M, Scaruffi P, Tonini GP, Mutti L, Puntoni (2007) Polymorphisms of glutathione-S-transferase M1 and manganese superoxide dismutase are associated with the risk of malignant pleural mesothelioma. *Int J Cancer* 120:2739-2743
- (218) Landsberger S, Wu D (1995) The impact of heavy metals from environmental tobacco smoke on indoor air quality as determined by Compton suppression neutron activation analysis. *Sci Total Environ* 173-174:323-37. Rauchen
- (219) Leon DA, Thomas P, Hitchings S (1994) Lung cancer among newspaper printers exposed to ink mist: a study of trade union members in Manchester, England. *Occup environ Med* 54:87-94
- (220) Letzel S (2003) BK 4110: Bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lunge durch Kokereirohgase. In: Triebig G, Kentner M, Schiele R (Hrsg) *Arbeitsmedizin – Handbuch für Theorie und Praxis*, Genter, Stuttgart, pp 233-239
- (221) Lewalter J (1989) 4-Aminodiphenyl. In: Greim H, Drexler H (Hrsg) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalent für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW)*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-9
- (222) Lewalter J (1994) 2-Naphthylamin. In: Greim H, Drexler H (Hrsg) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalent für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW)*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-17
- (223) Lewalter J (2000) Benzidin. In: Greim H, Drexler H (Hrsg) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalent für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW)* WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-17

- (224) Lewin L (Hrsg) (1962) Gifte und Vergiftungen, Lehrbuch der Toxikologie. 5. unveränderte Ausgabe, Karl F. Haug, Ulm
- (225) Lewis DR, Southwick JW, Ouellet-Hellstorm R, Rench J, Calderon RL (1999) Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Eviron Health Perspect* 107:359-365
- (226) Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD (2006) Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:669-673
- (227) Lin J, Dinney CP, Grossman HB, Wu X (2006) Personal permanent hair dye use is not associated with bladder cancer risk: evidence from a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:1746-1749
- (228) Lin J, Spitz MR, Dinney CP, Etzel CJ, Grossman HB, Wu X (2006) Bladder Cancer risk as modified by family history and smoking. *Cancer* 107:705-711
- (229) Litzenburger G (2001) Klein aber fein: Chemische Industrie und Pharmaindustrie im Saarland. Branchenberichte IHK Saarland 2001. online unter: [cms.ihksaarland.de](http://cms.ihksaarland.de)
- (230) Lüchrath H (1983) The consequences of chronic arsenic poisoning among moselle wine growers. *J Cancer Res Clin Onkol* 105:173-182
- (231) Lyngge E, Andersen A, Rylander L, Tinnerberg H, Lindbohm ML, Pukkala E, Romundstad P, Jensen P, Clausen LB, Johansen K (2006) Cancer in persons working in dry cleaning in the Nordic countries. *Environ Health Perspect.* 114:213-219
- (232) Lynn RK, Donielson DW, Ilias AM, Kennish JM, Wong K, Matthews HB (1980) Metabolism of Biazobiphenyl Dyes Derived from Benzidine, 3,3'-

Dimethylbenzidine or 3,3'-Dimethoxybenzidine to Carcinogenic aromatic Amines in the Dog and Rat. *J Toxicol Appl Pharmacol* 56:248-258

- (233) Maier A, Schumann BL, Chang X, Talaska G, Puga A (2002) Arsenic co-exposure potentiates benzo[a]pyrene genotoxicity. *Mutat Res* 517:101-111
- (234) Maier U, Ehrenböck PM, Hofbauer J (1997) Late urological complications and malignancies after curative radiotherapy for gynecological carcinomas: a retrospective analysis of 10709 patients. *J Urol* 158:814-817
- (235) Mandal BK, Suzuki KT (2002) Arsenic round the world. *Talanta* 58:201-235
- (236) Marcus PM, Vineis P, Rothman N (2000) NAT2 slow acetylation and bladder cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies conducted in the general population. *Pharmacogenetics* 10:115-122
- (237) Marquardt H, Schäfer S (Hrsg) (1994) *Lehrbuch der Toxikologie*. Wissenschaftsverlag, Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich
- (238) Mastrangelo G, Fadda E, Marzia V (1996) Polycyclic aromatic hydrocarbons and cancer in man. *Environ Health Perspect* 104:1166-1170
- (239) Mazumder DN (2005) Effect of chronic intake of arsenic-contaminated water on liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 206:169-175
- (240) McCredie M, Stewart JH, Ford JM, MacLennan RA (1983) Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol* 55:220-224
- (241) McGeehin MA, Reif JS, Becher JC, Magione EJ (1993) Case-control study of bladder cancer and water disinfection methods in Colorado. *Am J Epidemiol* 138:492-501

- (242) McGregor D(2005) (Hrsg) Risques de tumeurs de la vessie urinaire chez des pompiers. IRSST, Québec
- (243) McLaughlin JK, Blot WJ (1997) A critical review of epidemiology studies of trichloroethylene and perchloroethylene and risk of renal-cell cancer. *Int Arch Occup Environ Health* 70:222-231
- (244) McLaughlin JK, Blot WJ, Mehl ES, Fraumeni JF Jr (1985) Relation of analgetic use to renal cancer: population-based findings. *Natl Cancer Inst Monogr* 69:217-222
- (245) Mehrtens G, Brandenburg S, Perlebach E (Hrsg) (2007) Die Berufskrankheitenverordnung, Erich Schmidt Verlag, Berlin 1977-2007
- (246) Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Curhan GC, Willett WC, Giovannucci EL (1999) Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med* 340:1390-1397
- (247) Ministerium für Justiz, Arbeit, Gesundheit und Soziales des Saarlandes, epidemiologisches Krebsregister Saarland. [www.krebsregister.saarland.de](http://www.krebsregister.saarland.de). online-Anfrage vom 18.09.2007
- (248) Miyauchi T, Marouka M; Nagayama T; Wakatsuki S (1990) Carcinoma of the ureter after long term use of analgetic [phenacetin derivative]—report of the two cases (spouses). *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*: 81:1908-1911
- (249) Molinini R, Paoletti L, Albrizio M, Pennella A, Nardulli F, Caruso G (1992) Occupational exposure to asbestos and urinary tract cancer. *Environmental Research* 58:176-183
- (250) Mommsen S, Aagaard J, Sell A (1982) An epidemiological case-control study of bladder cancer in males from a predominantly rural district. *Eur J Cancer Clin Oncol* 18:1205-1210

- (251) Monseur J, Leguéné B, Lebouffant L, Tichoux G (1986) Asbestose du col vésical et de la prostate. Réflexions sur deux cas. *J Urol (Paris)* 92:17-21
- (252) Morgan RW, Wong O (1985) A review of epidemiological studies on artificial sweeteners and bladder cancer. *Food Chem Toxicol* 23:529-533
- (253) Morris RD, Audet AM, Angellio IF, Chalmers TC, Mosteller F (1992) Chlorination, Chlorination By-products and Cancer: A Meta-analysis. *Am J Public Health* 82:955-963
- (254) Mostafa MH, Shewita SA, O'Connor PJ (1999) Relationship between Schistosomiasis and Bladder Cancer. *Clin Microbiol Rev* 12:97-111
- (255) Müller M, Böcher A, Buchter A (2007) Induktion von Urothelkarzinomen durch chronische Arseningestion? Ein arbeitsmedizinisch- toxikologischer Exkurs. *Urologe* 46:511-551
- (256) Müller M, Mittmann M, Buchter A (2007) Krebs und Umwelt: Ursachen und Prävention. *Saarl Ärztebl* 4/2007
- (257) Müller M, Pecqueux JC, Härle M, Stichnoth F, Sybrecht GW, Buchter A (2007): Ungewöhnliche Koinzidenz von Mesotheliom der Tunica vaginalis, Pleuramesotheliom und Prostatakarzinom. Poster zur 48. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie. Mai 2007, Saarbrücken
- (258) Müller M, Stöckle M, Pecqueux JC, Härle M, Sybrecht GW, Stichnoth F, Buchter A (2008) Gleichzeitige Manifestation von Mesotheliomen der Tunica vaginalis und der Pleura. *Urologe* 47:200-204
- (259) Myslak ZW, Boldt HM, Brookmann W (1991) Tumors of the urinary bladder in painters: a case-control study. *Am J Ind Med* 19:705-713 zit. nach Golka K, Kopps S, Myslak ZW (2004) Carcinogenicity of azo colorants: influence of solubility and bioavailability. *Toxicol Lett* 151:203-210

- (260) Neugut AI, Ahsan H; Robinson E; Ennis RD (1997) Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer* 79:1600-1604
- (261) Nies E, Roller M (2001) Wie hoch ist das Krebsrisiko bei beruflichem Umgang mit Zytostatika? *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 36:41-45
- (262) Noack D, Ruetze M (1990) Mögliche Beteiligung von krebserzeugenden Arbeitsstoffen an der Entstehung von Nasenkrebs bei Beschäftigten im holzverarbeitenden Gewerbe. *Holz als Roh- und Werkstoff* 48:179-184
- (263) Norpoth K (Hrsg) (1991) Einführung in die Arbeitsmedizin. 1. Auflage, ecomed, Landsberg/Lech
- (264) NTP (US National Toxicology Program) (1984) Technical Report on the Carcinogenesis studies of Telone® II in F344/N Rats and B6 C3 F1 Mice, Gavage Studies: National Toxicology Program 1984 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1985) 1,3-Dichlorpropan. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-17
- (265) NTP (National Toxicology Program) (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of 4-vinylcyclohexene (CAS No. 100-40-03) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP TR 303, DHHS (NIH) Pub. No. 86-2559, NTO, Research Triangle Park, NC zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1997) 4-Vinylcyclohexen. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-18
- (266) NTP (US National Toxicology Program) (1987) Technical report on toxicology and carcinogenesis studies of 1,4-dichlorbenzene in F344/rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP TR 319, NIH Publication No. 87-2575, National Toxicology Program, Research Triangle Park, North Carolina. zit. nach:

Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2001) 1,4-Dichlorbenzol. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-58

- (267) NTP (US National Toxicology Program) (1990) Carcinogenesis studies of trichlorethylene (without epichlorhydrine) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies) Technical Report 243, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1976) Trichlorethen. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-43
- (268) NTP (US National Toxicology Program) (1993) Technical report on toxicology and carcinogenesis studies of o-nitroanisole (CAS No.91-23-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Feed Studies) No. 416.NIH Publ No 93-3147 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1994) o-Nitroanisol. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten.WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-12
- (269) Olfert SM, Felknor SA, Delclos GL (2006) An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. South Med J 99:1256-63
- (270) Oliviera DP, Carneiro PA, Rech CM, Zanoni MV, Claxton LD, Umbuzeiro GA (2006) Mutagenic compounds generated from the chlorination of disperse azo-dyes and their presence in drinking water. Environ Sci Technol 40:6682-6689
- (271) Parent ME, Siemiatycki J, Fritschi L (2000) Workplace exposures and oesophageal cancer. Occup environ Med 57:325-334

- (272) Partanen T, Boffetta P (1994) Cancer risk in asphalt workers and roofers: review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 26: 721-740 zit. Nach Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2001) Bitumen (Dampf und Aerosol). In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-85
- (273) Persson B, Frederikson M, Olsen K, Boeryd B, Axelson O (1993) Some occupational exposures as risk factors for malignant lymphomas *72:1773-1778*
- (274) Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W, MURC Study Group (2000) Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter Urothelial and Renal Cancer. *Int J Epidemiol* 29:238-247
- (275) Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W, MURC Study Group (2000) Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol* 29:1014-1024
- (276) Peterson JT, Greenberg SD, Buffler PA (1984) Non-Asbestos-Related malignant Mesothelioma-a review. *Cancer* 54: 951-960
- (277) Petkova-Bocharova T, Castegnaro M (1991) Ochratoxin in human blood in relation to Balkan endemic nephropathia and urinary tract tumors in Bulgaria. In: Castegnaro M, Plestina R, Dirheimer G, Chernozemsky IN, Bartsch H (Hrsg) Mycotoxins, endemic nephropathy and urinary tract tumors, IARC Sci Publ 115: 135-137 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2003) Ochratoxin A. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-35

- (278) Platzek T, Lang C, Grohmann G, Gi US, Baltes W (1999) Formation of carcinogenic aromatic amine from an azo dye by human skin in vitro. *Hum Exp Toxicol* 18:552-559
- (279) Pollice L, Ferri GM, Paoletti L, Gentile A, Iacobellis U, Batisti D, Di Tonno P, Caruso G, Molinini R (1995) Concentrazione di fibre di asbesto nei tumori uroteliali e nella parete vescicale esente da neoplasia. *G Ital Med Lav* 17:11-15
- (280) Pollice L, Molinini R, Paoletti L, Batisti D, Caruso G, Di Nunno C, Gentile A (1997) Asbestos fiber count in extra-pulmonary tissues. *G Ital Med Lav Ergon* 19:39-41
- (281) Popp W, Schmiedling W, Speck M, Vahrenholz C, Norpoth K (1992) Incidence of bladder cancer in a cohort of workers exposed to 4-chlor-ortho-toluidine while synthesizing chlordimeform. *Br J Ind Med* 49: 529-531 zit. nach Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2001) 4-Chlor-o-toluidin. In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-2
- (282) Popp W (1996) Neue Erkenntnisse zur Synkanzerogenese bei exogen verursachten Tumoren. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 198:407-428
- (283) Prager HM, Kopps S, von Mende S, Blaszkewicz M, Bolt HM, Golka K (2007) Harnblasenkarzinom bei Anwendung von Rissprüfsprays. Poster zur 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeits und Umweltmedizin, Mainz, März 2007
- (284) Puente D, Hartge P, Greiser E, Cantor KP, King WD, González CA, Cordier S; Vineis P, Lynge E, Chang-Claude J, Porru S, Tzonou A, Jöckel KH, Serra C, Hours M, Lynch CF, Ranft U, Wahrendorf J, Silverman D, Fernandez F, Boffetta P, Kogevinas M (2006) A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women. *Cancer Causes Control* 17:71-79

- (285) Puntoni R, Ceppi M, Reggiardo G, Merlo F (2001) Occupational exposure to carbon black and risk of bladder cancer. *Lancet* 358:562
- (286) Puntoni R, Ceppi M, Genarro V, Ugolini D, Puntoni M, La Manna G, Casella C, Merlo DF (2004) Occupational exposure to carbon black and risk of cancer. *Cancer Causes Control* 15:511-516
- (287) Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, Axelson O (1998) Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 148:198-203
- (288) Rahman MM, Sengupta MK, Ahamed S, Chowdhury UK, Lodh D, Hossain A, Das B, Roy N, Saha KC, Palit SK; Chakraborti D (2005) Arsenic contamination of groundwater and its health impact on residents in a village in West Bengal. *India Bull World Health Organ* 83:49-57
- (289) Ratnaike RN (2003) Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J* 79:391-396
- (290) Rehn L (1895) Blasengeschwulste bei Fuchsin-Arbeitern. *Arch Klin Chir* (1895) 50:588-600 zit. nach: Lewalter J (1989) Benzidin. In Greim H (Hrsg) *Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründung von BAT Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-17
- (291) Rehn L (1895) Blasengeschwulste bei Fuchsin-Arbeitern, *Arch Klin Chir* (1895) 50:588-600 zit. nach: Korallus U, Lewalter J (1989) Aromatische Amine. In: Konietzko J, Dupuis H (Hrsg) *Handbuch der Arbeitsmedizin*, ecomed, Landsberg, München, Zürich, pp 1-77
- (292) Reihn W (1967) Zur Frage der Mehrfachtumoren durch aromatische Amine und über die Prognose der Beruflich bedingten Blasentumoren. *Int Arch Gewerbepath Gewerbehyg* 23:281-299
- (293) Rhagheb M (1956) Schistosomiasis of the liver: clinical, pathological and laboratory studies in Egyptian cases. *Gastroenterology* 30:631- 636

- (294) Robert Koch- Institut (RKI) Krebsinzidenzschätzung für Deutschland bis 2002 unter [www.rki.de](http://www.rki.de), online Anfrage vom 20.09.2007
- (295) Robert-Koch-Institut (2005) Epidemiologisches Bulletin 35:317-328
- (296) Robert-Koch-Institut (2006) Epidemiologisches Bulletin 37:315-326
- (297) Romundstad P, Haldorsen T, Andersen A (2000) Cancer incidence and cause specific mortality among workers in two Norwegian aluminium reduction plants. *Am J Ind Med* 37:175-183
- (298) Roscher E, Arnholdt W (2006) Ältere Bodenbelastung und Human-Biomonitoring—zwei Fallbeispiele. *Gesundheitswesen* 68:787-795
- (299) Rosenman KD, Reilly MJ (2004) Cancer mortality and incidence among a cohort of benzidine and dichlorobenzidine dye manufacturing workers. *Am J Ind Med* 46:505-512
- (300) Rosin MP, Saad El Din Zaki S, Ward AJ, Anwa WA (1994) Involvement of inflammatory reactions and elevated cell proliferation in the development of bladder cancer in schistosomiasis patients. *Mutat Res* 305:283-92
- (301) Rote Liste® Service GmbH (Hrsg) (2007) Rote Liste® 2007 Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmte Medizinprodukte). Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main
- (302) Roxon JJ, Ryan AJ, Wright SE (1967) Reduction of water-soluble azo dyes by intestinal bacteria. *Food Cosmet Toxicol* 5:367-369
- (303) Rubino GF, Sansetti G, Piolatto G, Pira E (1982) The carcinogenetic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of ortho-toluidin, and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing cancer bladder in man: *Environ Res* 27:241-254 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher

- Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2003) 3,3'-Dimethyl-4,4'-diaminodiphenylmethan. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-11
- (304) Ruder AM, Ward EM, Brown DP (2001) Mortality in dry-cleaning workers: an update. *Am J Ind Med.* 39:121-132
- (305) Rye WA, Woolrich PF, Zanes RP (1970) Facts and myths concerning aromatic diamine curing agents. *J occup Med* 12:211-215 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1986) 3,3'-Dimethylbenzidin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-10
- (306) Sagelsdorff P, Haenggi R, Heuberger B, Joppich-Kuhn R, Jung R, H-J Weideli, Joppich M (1996) Lack of bioavailability of dichlorobenzidine from diarylide azo pigments: molecular dosimetry for hemoglobin and DNA adducts; *Carcinogenesis* 17:507-514
- (307) Sala M, Cordier S, Chang-Claude J, Donato F, Escolar-Pujolar A, Fernandez F, González CA, Greiser E, Jöckel KH, Lynge E, Mannetje A, Pohlmann H, Pooru S, Serra C, Tzonou A, Vineis P, Wahrendorf J, Boffetta P, Kogevinas M (2000) Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries. *Cancer Causes Control* 11:925-931
- (308) Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, Malats N, Real FX, Garcia-Closas M, Serra C, Carrato A, Garcia-Closas R, Sala M, Lloreta J, Tardón A, Rothman N, Silverman DT (2006) Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:1348-1354

- (309) Sandhu JS, Vickers AJ, Bochner B, Donat SM, Herr HW, Dalbagni G (2006) Clinical characteristics of bladder cancer in patients previously treated with radiation for prostate cancer. *BJU Int* 98:59-62
- (310) Saper RB, Kales SN, Paquin J, Burns MJ, Eisenberg DM, Davis RB, Phillips RS (2004) Heavy metal content of ayurvedic herbal medicine products. *JAMA* 292:2868-2873
- (311) Savitz DA, Andrewa KW (1997) Review of Epidemiologic Evidence on Benzene and Lymphatic and Hematopoietic Cancers. *Am J Ind Med* 31:287-295
- (312) Schmähl D (1981) Iatrogenic carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 99:71-75
- (313) Schmähl D (1986) Carcinogenicity of anticancer drugs and especially alkylating agents IARC Sci Publ 78:29-35 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1988) N-Methyl-bis(2-chlorethyl)amin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim pp 1-21
- (314) Schmitz-Spanke S, Goebell PJ, Rübber H, Rettenmeier AW (2007) Zyto- und Genotoxizität von Benzo(a)pyren in primären humanen Urothelzellen. Poster zur 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeits und Umweltmedizin, Mainz, März 2007
- (315) Schneider J, Rödelsberger K, Weitowitz HJ (1992) Staub und Staubinhaltsstoffe. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Füllgraf G (Hrsg) Handbuch der Umweltmedizin. ecomed, Landsberg/Lech
- (316) Schulz T (2006) Toxikogenetik und Toxikogenomik. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch -Gesundheitsschutz* 49:1004-1010

- (317) Seidel T (2003) Risikofaktoren von Harnblasenkarzinompatienten aus einer Industrieregion in Sachsen-Anhalt. Diss. 2003 Martin- Luther-Universität Halle-Wittenberg
- (318) Sellakumar AR, Montesano R, Saffiotti U (1969) Aromatic amines carcinogenicity in hamsters. Proc Amer Ass Cancer Res 10:78 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1992) 3,3'-Dichlorbenzidin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-9
- (319) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1976) Trichloräthylen. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-15
- (320) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1976) Trichlorethen. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-43
- (321) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1977) Acrylnitril. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-6
- (322) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1983) Dinitronaphthaline (alle Isomeren) Mononitronaphthaline (alle Isomeren). In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-27
- (323) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1984) Die Nitrosierung flüchtiger Amine am

Arbeitsplatz. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-16

- (324) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1984) Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, krebserzeugende (PAH). In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-10
- (325) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1985) Auramin/ Auraminbase. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-13
- (326) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1985) 2,4-Diaminoanisol/ 2,4-Diaminoanisolsulfat. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-11
- (327) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1985) 1,3-Dichlorpropen. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-17
- (328) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1985) Dinitrotoluole (alle Isomeren in technischen Gemischen). In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten,. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-31
- (329) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1985) 4-Nitrobiphenyl. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-3

- (330) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1986) 4-Chlor-o-toluidin, -Hydrochlorid. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH. Weinheim, pp 1-10
- (331) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1986) 4,4'-Diaminodiphenylmethan H<sub>2</sub>S, und- Dichlorid. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-15
- (332) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1986-1996) 3,3'-Dimethoxybenzidin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Verlag Chemie, Weinheim, pp 1-9
- (333) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1986) 3,3'-Dimethylbenzidin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Verlag Chemie, Weinheim, pp 1-10
- (334) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1986) 4,4'-Oxydianilin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-8
- (335) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1986) 4,4'-Thiodianilin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-4
- (336) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1986) o-Toluidin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-15

- (337) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1987) 2-Amino-4-Nitrotoluol. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-5
- (338) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1987) Auramin/ Auraminbase. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-2
- (339) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1987) 4-Chlor-o-toluidin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH. Weinheim, pp 1-4
- (340) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1987) 2,2'-Dichlordiethylsulfid. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-18
- (341) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1987) N-Nitrosamine. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-26
- (342) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1987) 2,4,5-Trimethylanilin, -Hydrochlorid. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-5
- (343) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1988) N-Methyl-bis(2-clorethyl)amin. In:

Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-21

- (344) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1988) 4-4'-Methylen-bis(N,N-dimethylanilin). In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-8
- (345) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1990) p-Chloranilin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, WILEY-VCH, Weinheim, pp1-18
- (346) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1991) 6-Amino-2-ethoxynaphthalin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp
- (347) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1991) p-Kresidin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-5
- (348) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1992) Benzol. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-40
- (349) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1992) 3,3'-Dichlorbenzidin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH. Weinheim, pp 1-9

- (350) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1993) 4-4'-Methylen-bis(2-chloranilin) In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-25
- (351) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1993) 2-Nitrotoluol. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten,. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-15
- (352) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1994) 1,4-Dihydroxybenzol. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Verlag Chemie, Weinheim, pp 1-33
- (353) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1994) Hydrazobenzol. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-8
- (354) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1994) o-Nitroanisol In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-12
- (355) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1995) 2-Methoxyanilin (o-Anisidin). In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, WILEY-VCH Weinheim, pp 1-13
- (356) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1996) 2,4-Toluyldiamin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-11

- (357) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1997) 4-Vinylcyclohexen. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-18
- (358) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1998) Passivrauchen In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-36
- (359) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1998) Xylidin (Isomeren). In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-12
- (360) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1999) Acrylnitril. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-35
- (361) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2000) Blei und seine anorganischen Verbindungen, außer Bleiarsenat und Bleichromat. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-37
- (362) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2001) 4-Aminobiphenyl. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-2
- (363) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2001) Benzo[a]pyren. In: Greim H (Hrsg)

Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-7

- (364) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2001) Bitumen (Dampf und Aerosol). In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-85
- (365) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2001) 4-Chlor-o-toluidin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch- arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH. Weinheim, pp 1-2
- (366) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2001) 1,4-Dichlorbenzol. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH. Weinheim, pp 1-58
- (367) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2002) Arsen und seine anorganischen Verbindungen. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-50
- (368) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2003) Auramin, Auraminbase. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-2
- (369) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2003) 4-Chlor-o-toluidin. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH. Weinheim, pp 1-4

- (370) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2003) 3,3'-Dimethyl-4,4'-diaminodiphenylmethan. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 36. Lieferung. Verlag Chemie, Weinheim, pp 1-11
- (371) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2003) Ochratoxin A. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-35
- (372) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2004) o-Aminoazotoluol. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-20
- (373) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2004) Cadmium und seine anorganischen Verbindungen In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-39
- (374) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2006) Kühlschmierstoffe: Kühlschmierstoffe. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-2
- (375) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2007) Blei und seine anorganischen Verbindungen, einatembare Fraktion. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-18
- (376) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2007) o-Toluidin. In: Greim H (Hrsg)

Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 43. Lieferung.  
WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-8

- (377) Settimi L, Masina A, Abdriou A, Axelson O (2003) Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *Int J Cancer* 104:458-461
- (378) SG HH, 6.4.1989, SGB 1989, 474 Nr.1 zit. nach: Mehrtens G, Brandenburg S, Perlebach E (Hrsg) (2007) Die Berufskrankheitenverordnung, Erich Schmidt Verlag, Berlin 1977-2007
- (379) Shulman LN (1993) The biology of alkylating-agent cellular injury. *Hemat Oncol Clin N Amer* 7:325-335
- (380) Silverman DT, Hoover RN, Albert S, Graff KM (1983) Occupation and cancer of the lower urinary tract in Detroit. *J Natl Cancer Inst* 70:237-245
- (381) Silverman DT, Levin LI, Hoover RN, Hartge P (1989) Occupational risk of bladder cancer in the United States: I White men. *J Natl Cancer Inst* 81:1472-1479
- (382) Singh R, Pantarotto D, Lacerda L, Pastorin G, Klumpp C, Prato M, Bianco A, Kosteralos K (2006) Tissue biodistribution and blood clearance rates of intravenously administered carbon nanotube radiotracers. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:3357-3362
- (383) Smith AH, Hopenhayn-Rich C, Bates MN, Goeden HM, Hertz-Picciotto I, Duggan HM, Wood R, Kosnett MJ, Smith MT (1992) Cancer risk from arsenic in drinking water. *Environ Health Persp* 97:259-267
- (384) Smith AH, Lingas EO, Rahman M (2000) Contamination of drinking-water by arsenic in Bangladesh: a public health emergency; *Bull World Health Organ* 78:1093-1103
- (385) Smith MT, Jones RM, Smith AH (2007) Benzene exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:385-391

- (386) Soll-Johanning H, Bach E, Olsen JH, Tuchsén F (1998) Cancer incidence in urban bus drivers and tramway employees: a retrospective cohort study. *Occup Environ Med* 55:594-598
- (387) Sonnenschein G (1998) Kühlschmierstoffe. In: Konietzko J, Dupuis H (Hrsg) *Handbuch der Arbeitsmedizin*, ecomed, Landsberg, München, Zürich pp 1-16
- (388) Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR (2000) A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl- $\beta$ -naphthylamine and o-toluidine. *Occup Environ Med* 57:106-115 zit nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2007) o-Toluidin. In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-8
- (389) Spitz S, Maguigan WH, Dorbriner K (1950) The carcinogenic action of benzidine, *Cancer*, 3:789-804 zit. nach: Lewalter J (1989): Benzidin. In Greim H (Hrsg) *Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründung von BAT Werten*, WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-17
- (390) Stasik MJ (1988) Carcinomas of the urinary bladder in 4-chloro-o-toluidin cohort. *Int. Arch. occup Hlth* 60:21-24 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2001) 4-Chlor-o-toluidin. In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-2
- (391) Steineck G, Plato N, Norell SE, Hogstedt C (1990) Urothelial cancer and some industry-related chemicals: An evaluation of the epidemiologic literature. *Am J Ind Med* 17:371-391

- (392) Steinmaus C, Yuan Y, Bates MN, Smith AH (2003) Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the western United States. *Am J Epidemiol* 158:1193-1201
- (393) Stern FB, Ruder AM, Cheng G (2000) Proportionate mortality among unionized roofers and waterproofers. *Am J Ind Med*, 37:478-492
- (394) Stief C, Zaak D, Stöckle M, Studer U, Knuechel R, Rödel C, Sauer R, Rubben H (2006) Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. *Urologe* 45:90-96
- (395) Stoehr R, Hartmann A (2007) Histopathologie und Molekulargenetik des Harnblasenkarzinoms *Onkologe*, online publiziert unter [www.springerlink.com](http://www.springerlink.com)  
Statistik
- (396) Straif K, Weiland, SK, Werner B, Chambless L, Mundt KA, Keil U (1998) Workplace risk factors for cancer in the German rubber industry: Part 2. Mortality from non-respiratory cancers. *Occup Environ Med* 55:325-332
- (397) Stula EF, Barnes JR, Sherman H, Reinhardt CF, Zapp JA (1978) Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis(2-chloraniline) (MOCA ®) *J environmental Path Toxicol.* 1: 31-50 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1993) 4,4'-Methylen-bis(2-chloranilin). In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, Verlag Chemie, Weinheim, pp 1-25
- (398) Stula EF, Barnes JR, Sherman H, Reinhard CF, Zapp JA (1978) Liver and urinary bladder tumors in dogs from 3,3'-dichlorobenzidine *J environm Path Toxicol* 1, 475-490 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1992) 3,3'-Dichlorbenzidin. In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-9

- (399) Sturgeon SR, Hartge P, Silverman DT, Kantor AF, Linehan WM, Lynch C, Hoover RN (1994) Associations between bladder cancer risk factors and tumor stage and grade at diagnosis. *Epidemiology*. 5:218-25
- (400) Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, Torres A, Watson R, Kurth KH (2005) High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 66:90-107
- (401) Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N, Kita-Jima S, Kanno J (2008) Induction of mesothelioma in p53 +/- mouse by intraperitoneal application of multi wall nano tube. *J Toxicol Sci* 33:105-116
- (402) Takayama S, Sieber SM, Adamson RH, Thorgeirsson UP, Dalgard DW, Arnold LL, Cano M, Eklund S, Cohen SM (1998) Long-term feeding of sodium saccharin to nonhuman primates: implications for urinary tract cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:19-25
- (403) Takkouche B, Etminan M, Montes-Martínez A (2005) Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *JAMA* 293:2516-2525
- (404) Talaska G, Maier A, Henn S, Booth-Jones A, Tsuneoka Y, Vermeulen R, Schumann BL (2002) Carcinogen biomonitoring in human exposures and laboratory research: validation and application to human occupational exposures. *Toxicol Lett*. Vol. 134:39-49
- (405) Talcott JA, Thurber WA; Kantor AF; Gaensler EA; Danahy JF; Antman KH; Li FP (1989) Asbestos-associated diseases in a cohort of cigarette-filter workers. *N Eng J Med* 321:1220-1223
- (406) Tatematsu M, Miyata Y, Mizutani M, Hananouchi M, Hirose M, Ito N (1977) Summation effect of N-butyl-n-(4-hydroxybutyl)nitrosamine, N-(4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazoly)formamide, N-2-fluoroenylacetamide, and 3,3'-dichlorobenzidine on urinary bladder carcinogenesis in rats *Gann* 68:193-202 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der

- Deutschen Forschungsgemeinschaft (1992) 3,3'-Dichlorbenzidin In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-9
- (407) Tavani A, La Vecchia C (2000) Coffee and Cancer: a review of epidemiological studies, 1990-1999. *Eur J Cancer* 9:241-256
- (408) Tchounwou PB, Patlolla AK, Centeno JA (2003) Carcinogenetic health effects associated with arsenic exposure—a critical review. *Toxicol Pathol* 31:575-588
- (409) Thiessen W, Poweleit B (1977) Das Zeitstandverhalten von Hartblei. *Z Werkstofftech.* 8:2-5
- (410) Tolbert PE (1997) Oils and cancer. *Cancer Causes Control* 8:386-405
- (411) Tseng CH, Chong CK, Heng LT, Tseng CP, Tai TY (2000) The incidence of type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 50:S61-S64
- (412) Tseng CH, Tai TY, Chong CK, Tseng CP, Lai MS, Lin BJ, Chiou HY, Hsueh YM, Hsu KH, Chen CJ (2000) Long-term arsenic exposure and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a cohort study in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Environ Health Perspect* 108:847-851
- (413) Ugnat AM, Luo W, Semenciw R, Mao Y (2004) Occupational exposure to chemical and petrochemical industries and bladder cancer risk in four western Canadian provinces. *Chron Dis Can* 25:7-15
- (414) Vaidyanathan S, Mansour P, Ueno M, Yamazaki K, Wadhwa M, Soni BM, Singh G, Hughes PL, Watson ID, Sett P (2002) Problems in early diagnosis of bladder cancer in a spinal cord injury patient: report of a case of simultaneous production of granulocyte colony stimulating factor and parathyroid hormone-related protein by squamous cell carcinoma of urinary bladder. *BMC Urol* 2:8

- (415) Vaziri SA, Hughes NC, Sampson H, Darlington G, Jewett MA, Grant DM (2001) Variation in enzymes of arylamines procarcinogen biotransformation among bladder cancer patients and control subjects. *Pharmacogenetics* 11:7-20
- (416) Vermeulen R, Talaska G, Schumann B, Bos RP, Rothmann N, Kromhout H (2002) Urothelial cell DNA adducts in rubber workers. *Environ Mol Mutagen.* 39:306-313
- (417) Veys CA (2004) Bladder tumours in rubber workers: a factory study 1946-1995. *Occup med (Lond)* 54:322-329
- (418) Vieira P, Miranda HP, Cerqueira M, Delgado Mde L, Coelho H, Antunes D, Cross JH, da Costa JM (2007) Latent schistosomiasis in Portuguese soldiers. *Mil Med* 172:144-146
- (419) Viel JF, Challier B (1995) Bladder cancer among French farmers: does exposure to pesticides in vineyards play a part? *Occup Environ Med* 52:587-592
- (420) Villanueva CM, Fernández F, Malats N, Grimalt JO, Kogevinas M (2003) Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *J Epidemiol Community Health* 57:166-173
- (421) Villanueva CM, Cantor KP, King WD, Jaakkola JJ, Cordier S, Lynch CF, Porru S, Kogevinas M (2006) Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. *Int J Cancer* 118:2040-2047
- (422) Villanueva CM, Cantor KP, Grimalt JO, Malats N, Silverman D, Tardon A, Garcia-Closas R, Serra C, Carrato A, Castno-Vinyals G, Marcos R, Rothman N, Real FX, Dosemeci M, Kogevinas M (2007) Bladder cancer and exposure to water disinfection by-products through ingestion, bathing, showering and swimming in pools. *Am J Epidemiol* 165:148-156

- (423) Vineis P, Estve J, Hartge P, Hoover R, Silverman DT, Terracini B (1988) Effects of timing and type of tobacco in cigarette-induced bladder cancer. *Cancer Res* 48:3849-3852
- (424) Vineis P, Pirastu R (1997) Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes Control* 8:346-355
- (425) Vineis P, Simonato L (1991) Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach. *Arch Environm Health* 46:6-15
- (426) Von Ehrenstein OS, Mazumder DN, Yuan Y, Samanta S, Balmes J, Sil A, Ghosh N, Hira-Smith M, Haque R, Purushothamam R, Lahiri S, Das S, Smith AH (2005) Decrements in lung function related to arsenic in drinking water in west bengal, India. *Am J Epidemiol* 162:533-541
- (427) Wakeford R (2004) The cancer epidemiology of radiation. *Oncogene* 23:6404-6428
- (428) Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HB, Fink B, Kloss L, Osorio AM, Schulte P (1990) Screening workers exposed to methylene-bis(2-chloraniline) for bladder cancer by cytосcopy. *J occup Med* 32:865-868 zit. nach Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1993) 4-4'-Methylen-bis(2-chloranilin). In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-25
- (429) Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, Teass AW, Brown KK, Talaska GG, Roberts DR, Ruder AM, Streicher RP (1996) Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *J Natl Cancer Inst* 88:1046-1052
- (430) Wauchope RD, McWhorther CG (1977) Arsenic residues in soyabean seed from simulated MSMA spray drift. *Bull Environ Contam Toxicol* 17:165-167

- (431) Wei M, Wanibuchi H, Yamamoto S, Li W, Fukushima S (1999) Urinary bladder carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats. *Carcinogenesis* 20:1873-1876
- (432) Weihrauch MR, Diehl V (2004) Artificial sweeteners—do they bear a carcinogenic risk? *Ann Oncol* 15:1460-1465
- (433) Weiland SK, Mundt KA, Keil U, Kraemer B, Birk T, Person M, Bucher AM, Straif K, Schumann J, Chambless L (1996) Cancer mortality among workers in the German rubber industry: 1981-91. *Occup Environ Med* 53:289-298
- (434) Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, Weisburger JH, Boger E, Van Dongen CG, Chu KC(1978) Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J environm Path Toxicol* 2:325-356 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1987) 2,4,5-Trimethylanilin, -Hydrochlorid. In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-5
- (435) Weiss A, Weiss (1975) Karzinogenese durch Lost-Exposition beim Menschen, ein wichtiger Hinweis für die Alkylantien-Therapie, *Dtsch Med Wochenschrift* 100:919-923 zit. nach: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1987) 2,2'-Dichlor-diethylsulfid. In: Greim H (Hrsg) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, pp 1-18
- (436) WHO (World Health Organization) (ed 2001) *Environmental Health Criteria* 224. Arsenic and arsenic compounds. Second edition. The International Programme on Chemical Safety (IPCS), Geneva
- (437) Williams PN, Raab A, Feldmann J, Meharg AA (2007) Market basket survey shows elevated levels of As in South Central U.S. processed rice compared to

California: consequences for human dietary exposure. *Environ Sci Technol* 41:2178-2183

- (438) Winstanley AM, Landon G, Berney D, Minhas S, Fisher C, Parkinson MC (2006) The immunohistochemical profile of malignant mesotheliomas of the tunica vaginalis: A study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 30:1-6
- (439) Woitowitz HJ, Thielmann HW, 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
- (440) Wynder EL, Dieck GS, Hall NE, Lahti H (1985) A case-control study of diesel exhaust exposure and bladder cancer. *Environ Res* 37:475-489
- (441) Wynder EL, Goldsmith R (1977) The epidemiology of bladder cancer: a second look. *Cancer* 40:1246-1268
- (442) Yager JW, Hicks JB, Fabianova E (1997) Airborne arsenic and urinary excretion of arsenic metabolites during boiler cleaning operations in a Slovak coal-fired power plant. *Environ Health Perspect* 105:836-842
- (443) Yoshida K, Chen H, Inoue Y, Wanibuchi H, Fukushima S, Kuroda K, Endo G (1997) The urinary excretion of arsenic metabolites after single oral administration of dimethylarsinic acid to rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 32:416-421
- (444) Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA (2000) The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 89:630-639
- (445) Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA (2004) The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol* 21:392-401

- (446) Zhao Y, Krishnadasan A, Kennedy N, Morgenstern H, Ritz B (2005) Estimated effects of solvents and mineral oil on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. *Am J Ind Med.* 48:249-258
- (447) Zheng T, Cantor KP, Zhang Y, Lynch CF (2002) Occupation and bladder cancer: a population-based case control-study in Iowa. *J occup Environ Med* 44:685-691
- (448) Zielhuis RL (1977) Public health risks of exposure to asbestos. Comm. of the European Comm., Luxemburg. zit nach Schneider J, Rödelsberger K, Weitowitz HJ. Staub und Staubinhaltsstoffe. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Füllgraf G; *Handbuch der Umweltmedizin, ecomed, Landsberg/Lech* 1992

## VII) BISHERIGE PUBLIKATIONEN

Teile der Arbeit waren bereits Gegenstand folgender Publikationen:

Müller M, Pecqueux JC, Härle M, Stichnoth F, Sybrecht GW, Buchter A (2007): Ungewöhnliche Koinzidenz von Mesotheliom der Tunica vaginalis, Pleuramesotheliom und Prostatakarzinom. Poster zur 48. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie. Mai 2007, Saarbrücken

Müller M, Stöckle M, Pecqueux JC, Härle M, Sybrecht GW, Stichnoth F, Buchter A (2008) Gleichzeitige Manifestation von Mesotheliomen der Tunica vaginalis und der Pleura. Urologe 47:200-204

Teile der Literaturrecherche zu möglichen Gefährdungen durch das Lokalanästhetikum Prilocain bzw. dessen Metabolisierung zu o-Toluidin wurden von Seiten des Institutes am 19.11.2007 mit der Bitte um Überprüfung an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach Berlin weitergeleitet. Eine abschließende Stellungnahme der Kommission steht bisher aus.

## **VIII) DANKSAGUNG**

Ich möchte an dieser Stelle allen danken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Buchter für die freundliche Überlassung des Themas und die stete Unterstützung der Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Marc Müller für die Korrekturarbeiten und die Betreuung.

Für sachkundige Auskunft danke ich zudem der Straßburger Gewerbeärztin Frau Dr. Magdeleine Brom.

Für Korrekturen und Anregungen danke ich zudem Herrn Matthias Fritz.

Ebenso möchte ich Herrn Andreas Pletat für so manchen Rat und die Unterstützung bei den statistischen Berechnungen danken.

Frau Dr. Michaela Mittmann und Herrn Rudi Jung sowie dem ganzen Team der Arbeitsmedizin danke ich für die tatkräftige Unterstützung und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Schließlich danke ich meinen Eltern, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

## **IX) LEBENSLAUF**

### Persönliche Daten

Name: Stichnoth  
Vorname: Florian Lothar  
Geburtsdatum: 25.09.1979  
Geburtsort: Bonn  
Familienstand: ledig

### Schulischer Werdegang

1986-1990 Westend Grundschule Worms  
1990-1996 Staatliches Gauß-Gymnasium Worms  
1996-1997 Gaston High School, Gadsden, Alabama  
Standard Diploma, USAA Science Merit Award,  
National Beta Club  
1997-2000 Staatliches Gauß-Gymnasium Worms  
Abitur

### Zivildienst

2000-2001 Malteser Hilfsdienst gGmbH

### Beruflicher Werdegang

06/2001- 09/2001 Rettungssanitäter beim Arbeiter Samariter Bund, OV Höchst  
10/2001-2008 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes  
Ärztliche Vorprüfung (2003); Ärztliche Prüfung (2008)  
seit 08/2008 Assistenzarzt für Innere Medizin (Kardiologie) an der  
Medizinischen Klinik I des Klinikums Worms,  
Direktor: Prof. Dr. J. Jung