

# Kanzerogene Arbeitsumgebung

*Zum Nachweis krebsauslösender Expositionen am Arbeitsplatz stehen eine Reihe hochspezifischer humaner Biomonitoringverfahren zur Verfügung.* TEXT DR. GEORG WULTSCH, DR. KAMBIS ATEFIE, DR. ARMEN NERSESYAN UND UNIV.-PROF. DR. SIEGFRIED KNASMÜLLER

1775 vermutete der englische Arzt Percivall Pott, dass das Auftreten von Hodenkrebs bei Rauchfangkehrern mit ihrem Beruf im Zusammenhang steht, ein Jahrhundert später postulierte der Chirurg Ludwig Rehn eine kausale Beziehung zwischen Blasenkrebs und Belastungen der Arbeiter in Farbstofffabriken. Erst später erkannte man, dass Verunreinigungen des Anilins, dafür verantwortlich sind. In den nachfolgenden Jahren erhärteten sich die Befunde, die auf Zusammenhänge zwischen Krebserkrankungen und berufsbedingten Belastungen hindeuten.

Eine zielführende Möglichkeit, Zusammenhänge zwischen Arbeitsplatzbelastungen und Krebsgefährdungen herzustellen, sind Biomonitoringstudien, in denen Veränderungen erfasst werden, die mit malignen Erkrankungen in Zusammenhang stehen.

**Biomonitoringverfahren.** Im Fall von Chemikalien, wie polyzyklischen aromatischen Verbindungen (PAKs) ist es möglich, Belastungen durch Messung der Ausgangsprodukte und Stoffwechselprodukte in Harn und Blut zu quantifizieren. Diese Messungen sind nur mit speziellen Chemikaliengruppen möglich. Bei Verbindungen, die in geringen Mengen aufgenommen werden (z.B. Nitrosamine), versagen sie. Dies trifft auch auf Stäube zu, sowie auf physikalische Faktoren (Strahlung, elektromagnetische Felder).

Auch Messungen von Reaktionsprodukten und DNA-Adduktmessungen mittels chromatographischer Verfahren sind auf einzelne Substanzgruppen beschränkt. Gut etabliert sind Adduktmessungen mit PAKs, die bei Beschäftigten in Kokereien und Teearbeitern gefunden werden. Da die Beziehungen zwischen Adduktbildung und dem Auftreten von Krebs genau be-

kannt sind, können die Risiken gut quantifiziert werden.

Die wichtigsten Methoden, um Belastungen mit Kanzerogenen nachweisen zu können, beruhen auf dem Nachweis von Schäden der Erbsubstanz. Es ist bekannt, dass Mutationen von Genen, die für Signalfunktionen und Wachstumsprozesse codieren, mit Krebsauslösung im Zusammenhang stehen.

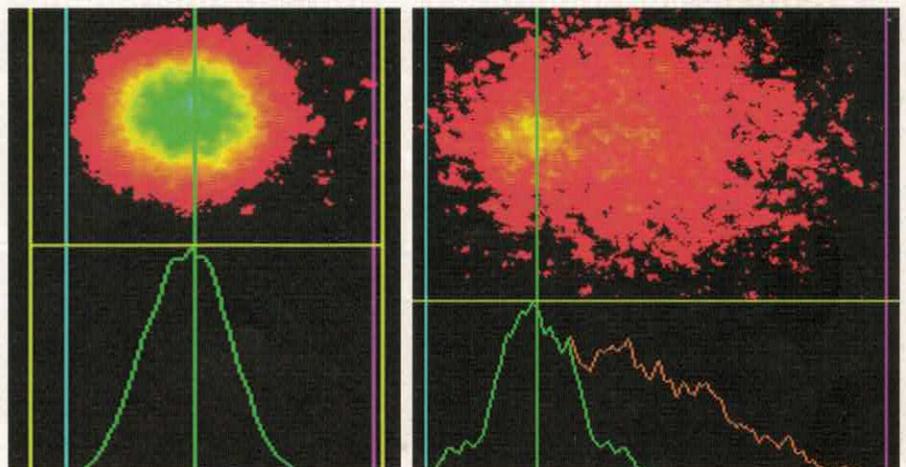
**Einzelzellgelelektrophoresetests.** Dieses Verfahren beruht auf der Messung der DNA-Wanderung in einem elektromagnetischen Feld. Durch Färbungen ist es möglich, die Wanderung der Erbsubstanz, die zur Bildung „kometähnlicher“ Formen führt, zu quantifizieren. Als Indikatorzellen werden Lymphozyten verwendet. Die Intensität der Kometen dient als Maß für die Stärke der Schädigung. Behandelt man die Kerne mit Enzymen, die oxidierte Basen schneiden, kann man die Oxidation von Purinen und Pyridinen messen. Bisher wurden Hunderte Studien veröffentlicht, das Verfahren erfreut sich aufgrund der einfachen Durchführbarkeit steigender Beliebtheit. Beispiele für positive Ergebnisse sind Unter-

suchungen von Zytostatika-exponiertem Krankenhauspersonal, Arbeitern der Pestizidindustrie und bleiexponierten Arbeitern der Batterieindustrie.

## Chromosomenaberrationen.

Chromosomenaberrationsuntersuchungen (CA) sind eine zuverlässige Methode, um Arbeitsplatzbelastungen zu erfassen. Neben herkömmlichen Färbungen wurden Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungsverfahren entwickelt, die es ermöglichen, einzelne Chromosomen zu färben. Dadurch kann der Austausch von Material zwischen Chromosomen detektiert werden. Da Translokationen, im Gegensatz zu Bruchstückverlusten, die durch den Tod von Zellen verloren gehen, über lange Zeiträume erhalten bleiben, konnte das Ausmaß der Strahlenbelastung bei Arbeitern in Tschernobyl genau ermittelt werden, und es war möglich, die Mortalität durch Krebserkrankungen abzuschätzen.

CAs wurden in der Vergangenheit bei Arbeitsplatzuntersuchungen, vor allem in ehemaligen kommunistischen Ländern, eingesetzt. Die so entstandene Datenbasis ermöglichte es, die Aussagekraft der Methode im Hinblick auf Krebsrisiken zu eva-



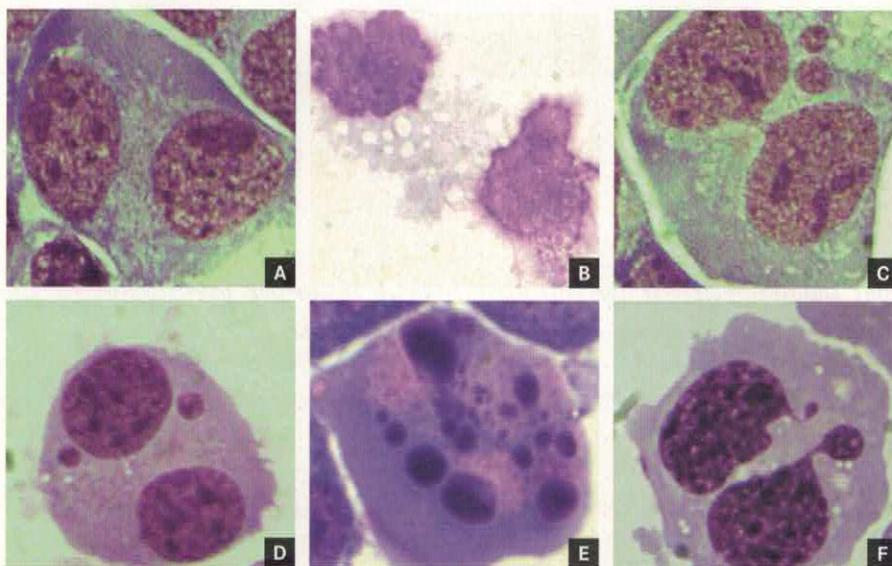
Einzelzellgelelektrophoresetests zum Nachweis von DNA-Instabilität

luieren, und es ist zeigte sich, dass klare Assoziationen existieren.

**Kleinkerntests mit Lymphozyten.** CAs wurden weitgehend durch Kleinkerntests ersetzt. Kleinkerne (KK) sind DNA-hältige extranukleäre Körper im Zytoplasma, die durch Chromosomenbrüche oder Störungen des Spindelapparates entstehen. KK werden vor allem in Lymphozyten untersucht, dabei wird den Zellen Cytochalasin B zugesetzt. Die Verbindung ermöglicht Kernteilungen, die die Voraussetzung für die Entstehung von KK sind. Diese „Cytom“-Methode, die vom Australier Michael Fenech entwickelt wurde, ermöglicht die Erfassung weiterer Endpunkte, die Informationen über relevante Effekte liefern, z.B. über die Teilungsaktivität von Lymphozyten (Beeinflussung des Immunstatus), Apoptose und Nekrose (toxische Effekte), aber auch über weitere DNA-Schädigungen (Bildung nukleärer Brücken, als Folge von Chromosomenveränderungen) sowie Bildung von Knospen durch Vervielfältigung von Genen.

**Kleinkerntests mit Nasal- und Mundhöhlzellen.** Bereits in den 1970er Jahren führte der Amerikaner H. Stich KK-Studien mit Mundhöhlzellen durch. Die Zellen wandern von der Basalmembran an die Oberfläche, sterben ab und werden durch neue ersetzt. Die Zellen können mit Bürsten gesammelt werden, nach Färbung werden sie mikroskopisch analysiert. Die nicht invasive Probenahme und die Tatsache, dass mehr als 90% aller Tumore epithelialen Ursprungs sind, stellen wichtige Argumente für die Durchführung dieser Untersuchungen dar. Neben KK können auch andere Endpunkte erfasst werden, die DNA-Schäden, und akut toxische Effekte reflektieren.

Bisher wurden 230 Studien publiziert. Unter anderen fand man bei Rauchern und Betelkauern erhöhte Frequenzen. Auch bei berufsbedingten Belastungen wurden positive Ergebnisse erhalten, etwa bei Arbeitern der Düngemittelindustrie (Dioxine) und bei Krankenhauspersonal (Zytoplastika und Strahlung). Auch bei Beschäf-



Endpunkte von Kleinkerntests. A: binukleäre Zelle (BNZ), B: BNZ mit Mikrokerneln, C: Nekrose, D: Apoptose, E: nukleoplasmatische Brücke und Mikrokerne, F: F-nukleäre Knospe

tigten in Textilfabriken wurden Effekte gefunden, die durch aromatische Amine erklärt werden können.

Auch Zellen der Nasenschleimhaut können untersucht werden. Allerdings ist die Probenahme komplizierter und unangenehm. Da die Zellen direkt mit Stäuben der Atemluft in Kontakt kommen, könnte die Methode besonders geeignet sein, um inhalative Belastungen zu detektieren. Bei Arbeitsplatzstudien konnte gezeigt werden, dass die Inhalation von Siliziumkristallen und Formaldehyd KK auslöst. Im Vergleich zu Untersuchungen mit Mundhöhlzellen können in den Nasenschleimhäuten auch strukturelle Änderungen der Morphologie der Zellen (Dysplasie und Metaplasie) erfasst werden, die auf erhöhte Krebsrisiken hinweisen.

### Die Situation in Österreich.

Üblicherweise wird die Einhaltung der technischen Richtkonzentrationen, die für krebserzeugende Arbeitsstoffe definiert wurden, mit chemischen Messungen überprüft. Da für Substanzen, die DNA-schädigend wirken, angenommen wird, dass geringe Mengen ein Risiko darstellen, richtet sich die Festlegung dieser Werte nach den technischen Möglichkeiten.

Diese Vorgangsweise ist sinnvoll, es ist jedoch bedauerlich, dass in Österreich kaum Biomonitoringverfahren durchgeführt

wurden, in denen DNA-Stabilitätsparameter gemessen werden. Beispielsweise liegen keine publizierten Ergebnisse aus Chromosomenuntersuchungen österreichischer Betriebe vor.

In den letzten Jahren wurden die in dieser Arbeit beschriebenen Verfahren erfolgreich in Labors der Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Siegfried Knasmüller etabliert. Sie ist auch Mitglied eines internationalen Konsortiums zur Validierung von Kleinkerntests mit exfoliierten Zellen und eine der führenden Gruppen auf diesem Gebiet. Es ist erfreulich, dass derzeit im Auftrag von Unternehmen, denen das Wohl der Arbeiter ein wichtiges Anliegen ist, eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt wird. Derartige Studien sind vor allem erforderlich, wenn Mischexpositionen vorliegen. Biomonitoringverfahren ermöglichen auch die Beurteilung der Effizienz von Schutzmaßnahmen (Verwendung von Filtern) und der Verringerung von Belastungen durch Änderungen von Herstellungsverfahren. <

*Dr. Georg Wultsch, AMEZ Graz und Institut für Krebsforschung, Medizinische Universität Wien  
Dr. Kambis Atefie, Allgemeinmediziner und Betriebsarzt*

*Dr. Armen Nersesyan und Univ.-Prof. Dr. Siegfried Knasmüller, Institut für Krebsforschung, Medizinische Universität Wien*