

Hb-Addukte als biochemische Effekt-Marker krebserzeugender Arbeitsstoffe

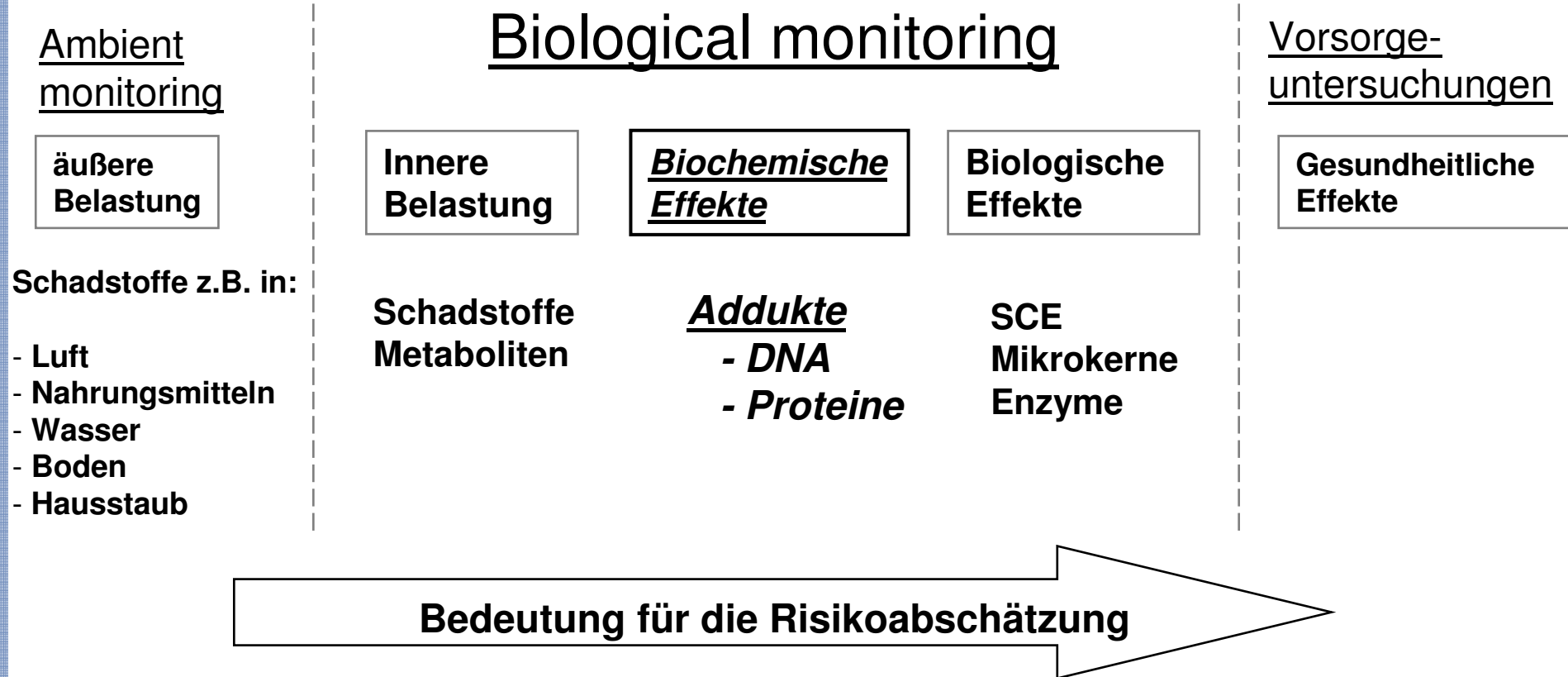


T. Schettgen^{1,2}, T. Kraus¹

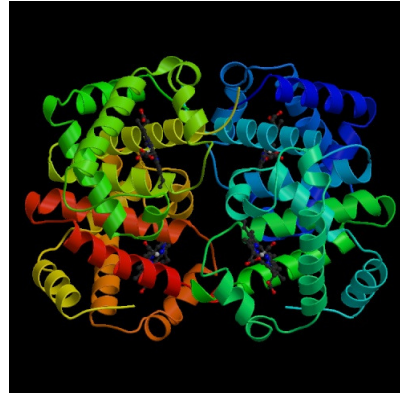
¹ Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der RWTH Aachen

² IPASUM, Erlangen

Gesundheitsprävention



Hb-Addukte als Effektmarker



Humanes Hämoglobin

- Bindung von Kanzerogenen an Hämoglobin proportional zur DNA-Bindung

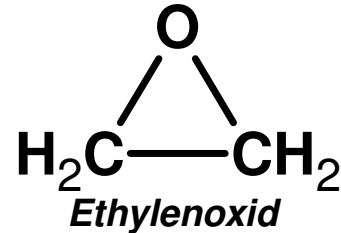
➔ Surrogat für die Bestimmung der DNA-Addukte

- Lebensdauer von Erythrocyten im Blutkreislauf ~ 120 Tage

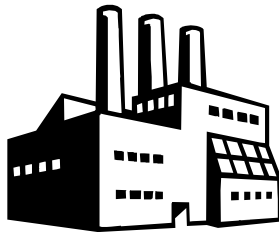
- Keine Reparaturmechanismen für Hb-Addukte

➔ Langzeitparameter zur Bestimmung der effektiven inneren Dosis

Bsp. 1: Ethylenoxid



**Einstufung nach DFG: *Krebserzeugend Kategorie 2*
*Hautresorbierbar (H)***



Herstellung von:

- Emulgatoren/Detergentien
- Ethylenglycol
- Polyestern (PET)



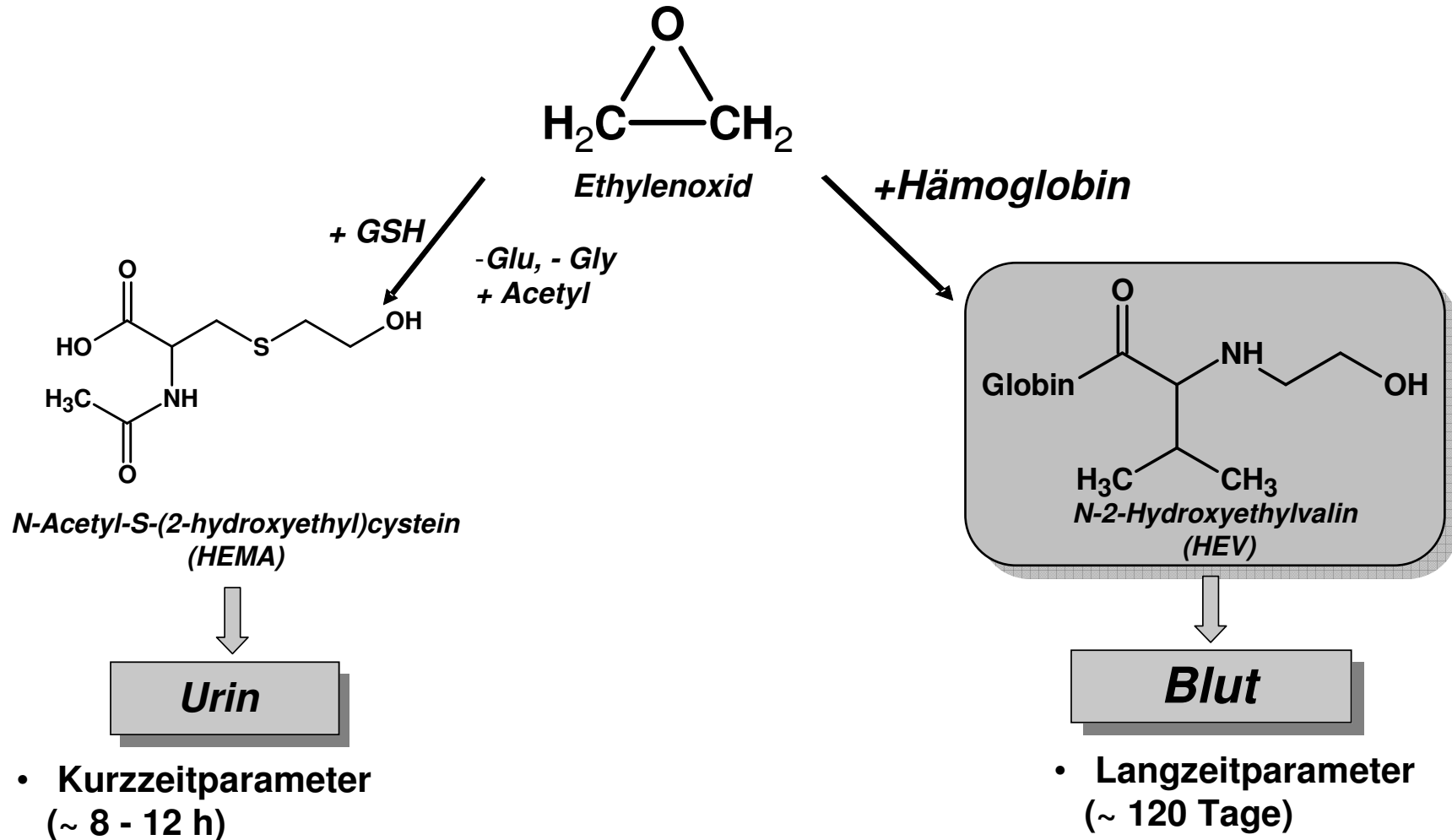
Sterilisierung von:

- medizin. Geräten
- Nadeln
- Vacutainern etc...



Bestandteil von
Tabakrauch

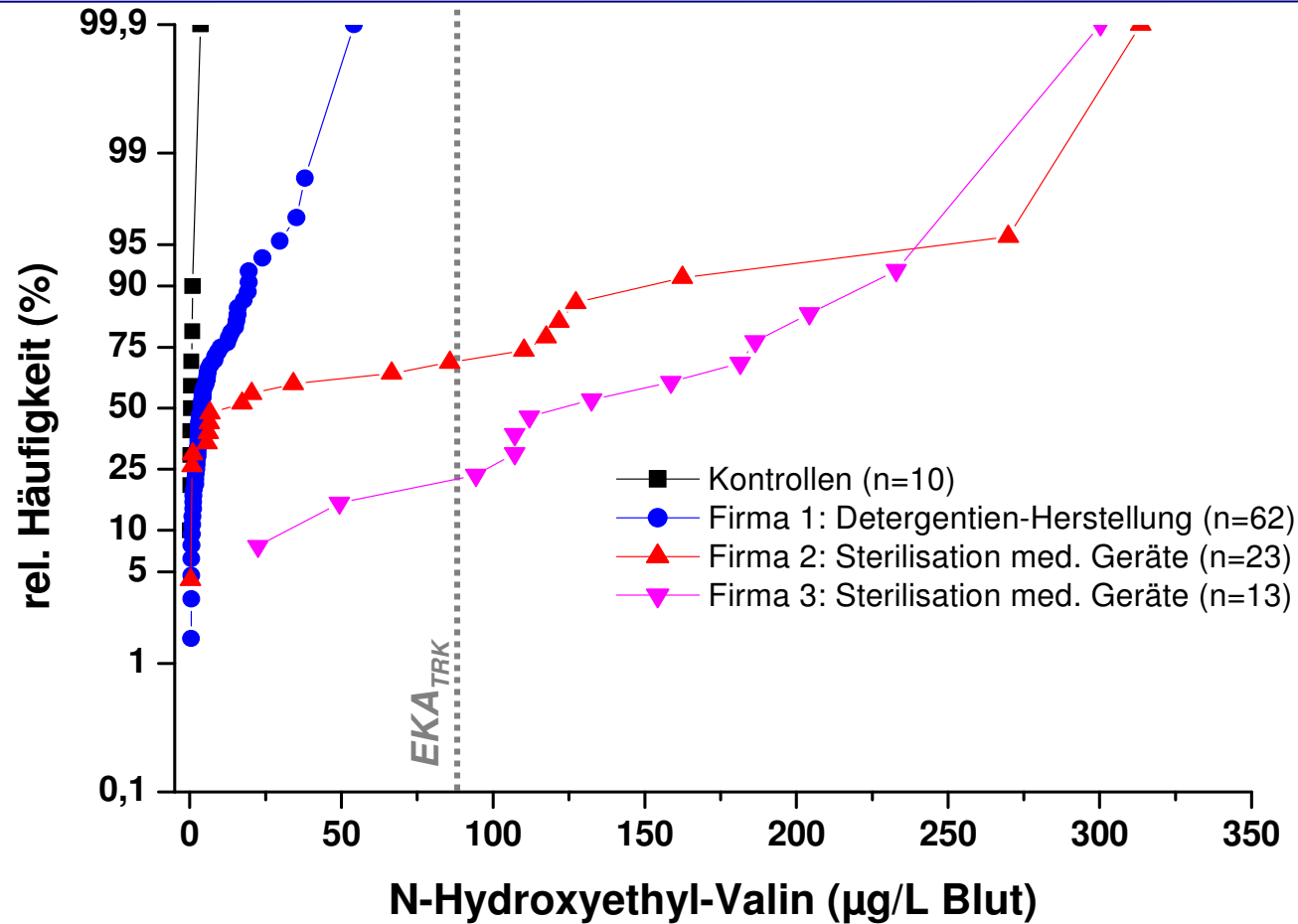
Metabolismus und Reaktionen



Untersuchte Kollektive

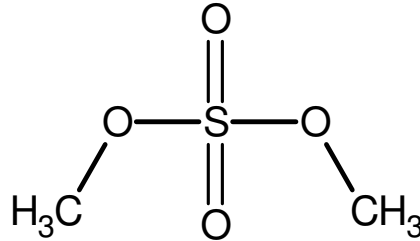
- Kontrollen:** 8 Nichtraucher (6 m / 2 w), 2 Raucher (m)
- Firma 1:** 62 Arbeiter aus der Emulgator/Detergentien-Herstellung mit potentieller Ethylenoxid-Exposition
24 Nichtraucher (21 m / 3 w), 38 Raucher (34 m / 4 w)
- Firma 2:** 23 Arbeiter aus der industriellen Sterilisation med. Geräte mit potentieller Ethylenoxid-Exposition
17 Nichtraucher (13 m / 4 w), 6 Raucher (4 m / 2 w)
- Firma 3:** 13 Arbeiter aus der industriellen Sterilisation med. Geräte mit potentieller Ethylenoxid-Exposition
2 Nichtraucher (m), 11 Raucher (m)

Ergebnisse Hb-Addukte



➤ *massive innere Expositionen, vor allem bei Ethylenoxid-Sterilisierern*

Bsp. 2: Dimethylsulfat

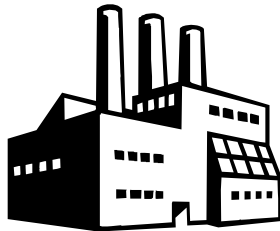


Dimethylsulfat

Schmp.: - 32 °C

Sdp.: 189 °C

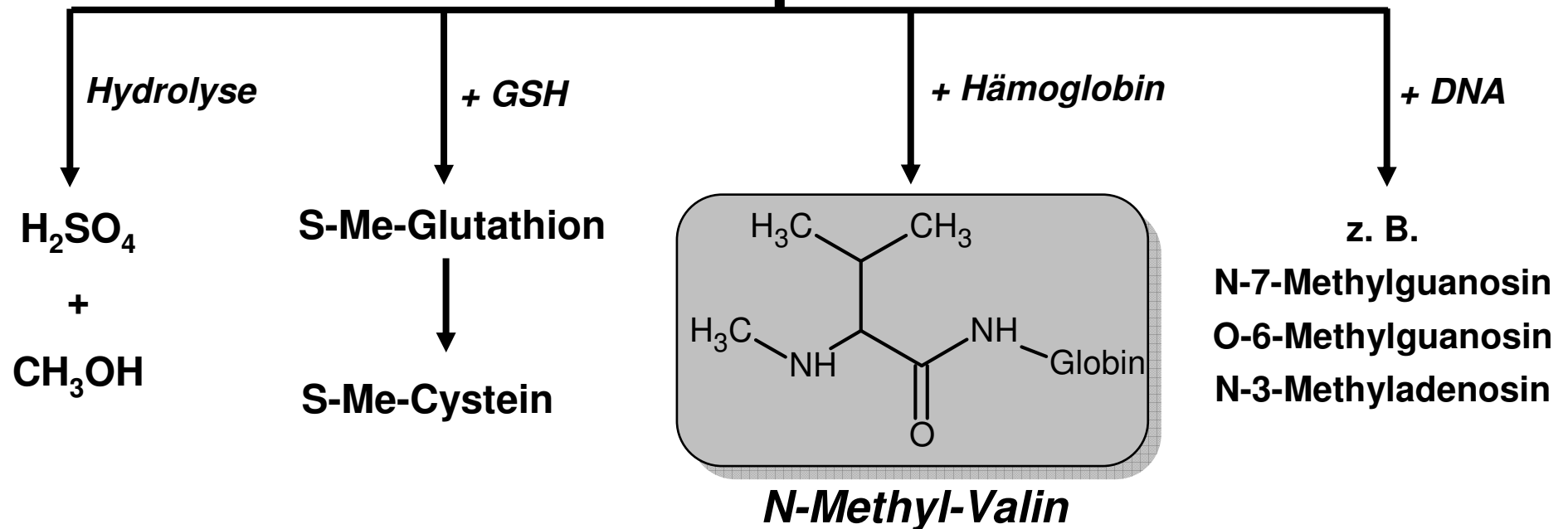
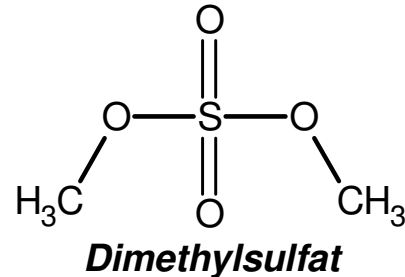
***Einstufung nach DFG: Krebserzeugend Kategorie 2
Hautresorbierbar (H)***



Herstellung von:

- Emulgatoren/Detergentien
- Kosmetika
- Arzneimittel...

Metabolismus und Reaktionen

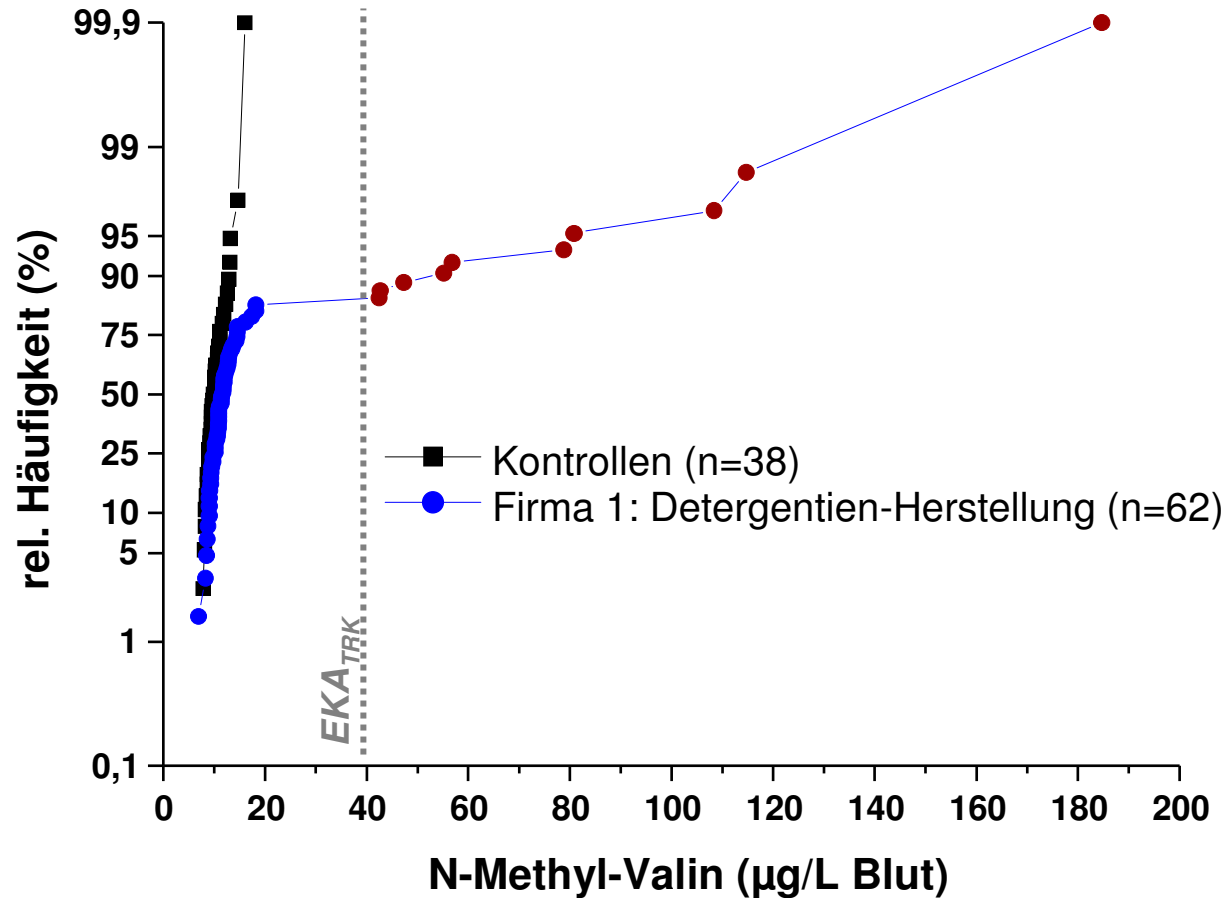


Untersuchte Kollektive

Kontrollen: 30 Nichtraucher (12 m / 18 w), 8 Raucher (4 m / 4 w)

Firma 1: 62 Arbeiter aus der Emulgator/Detergentien-Herstellung
mit potentieller Dimethylsulfat-Exposition
24 Nichtraucher (21 m / 3 w), 38 Raucher (34 m / 4 w)

Ergebnisse Hb-Addukte



➤ *unzulässig hohe innere Expositionen in Teilen der Fabrik*

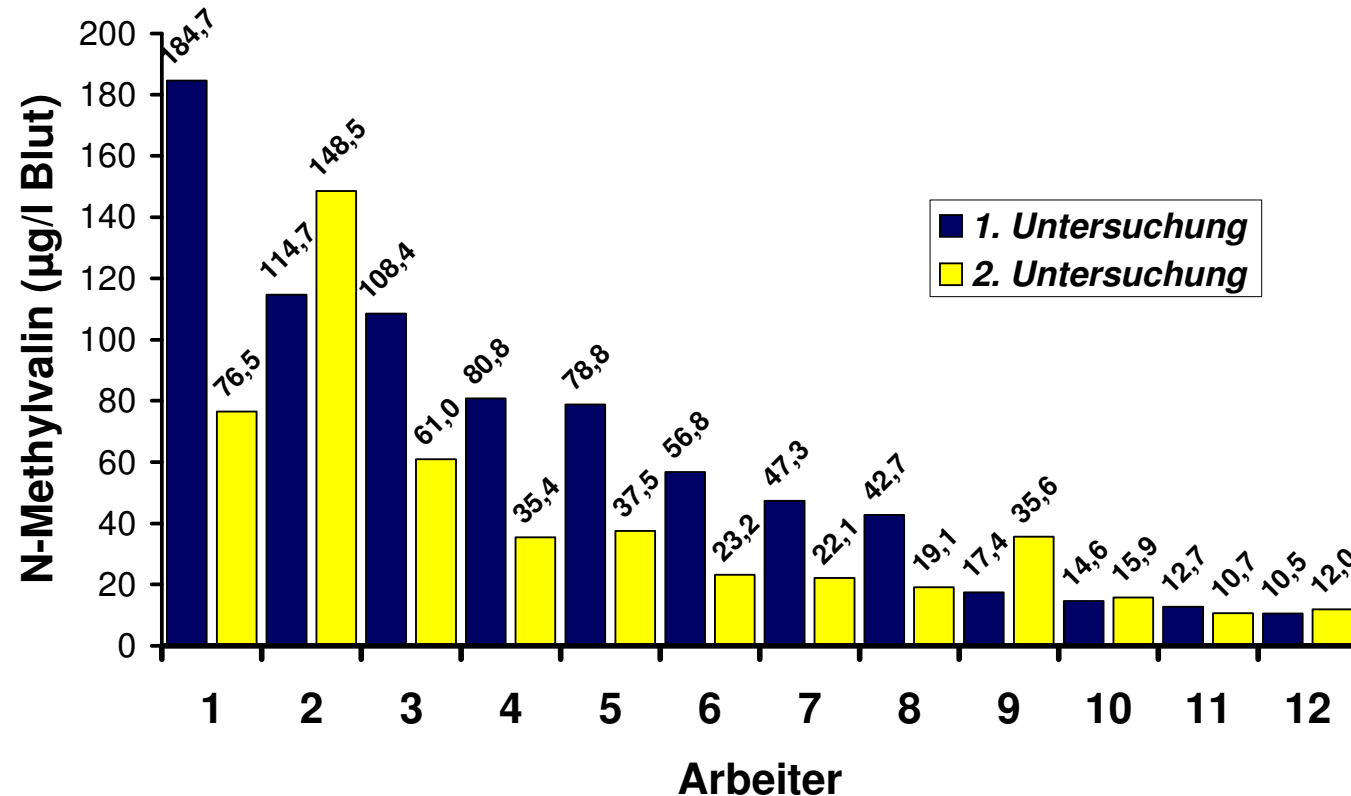
Luftmessungen Dimethylsulfat

Luftmessungen des Dimethylsulfats im Arbeitsbereich nach ZH 1/120.7

NWG	0,1 mg/m ³
n	25
n < NWG	22 (= 88 %)

- *drastische Unterschätzung der tatsächlichen Exposition!*
- *Aufnahme des Dimethylsulfats offensichtlich durch Hautkontakt*
- *Luftanalysen nicht ausreichend zur effektiven Gesundheitsprävention*

Follow-up-Untersuchung

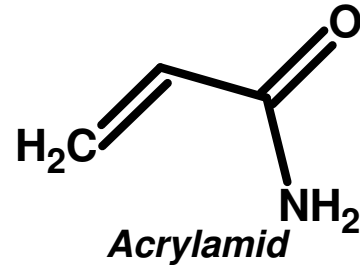


Reduzierung der inneren Belastung durch:

- ✓ Verstärkte Schutzmassnahmen zur Vermeidung von Hautkontaminationen
- ✓ Verlängerung der Reaktionszeiten
- ✓ Fremdbelüftete Helme

T Schettgen, HC Broding, J Angerer, H Drexler,
Occup Environ Med **61**:73-75 (2004)

Bsp. 3: Acrylamid

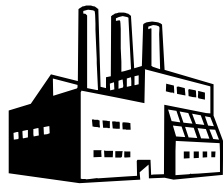


Einstufung nach DFG:

Krebserzeugend Kategorie 2

Hautresorbierbar (H)

Sensibilisierend S_h, Neurotoxisch



- Polyacrylamide
- Brandschutzglas
- Abdichtmittel im Tunnelbau



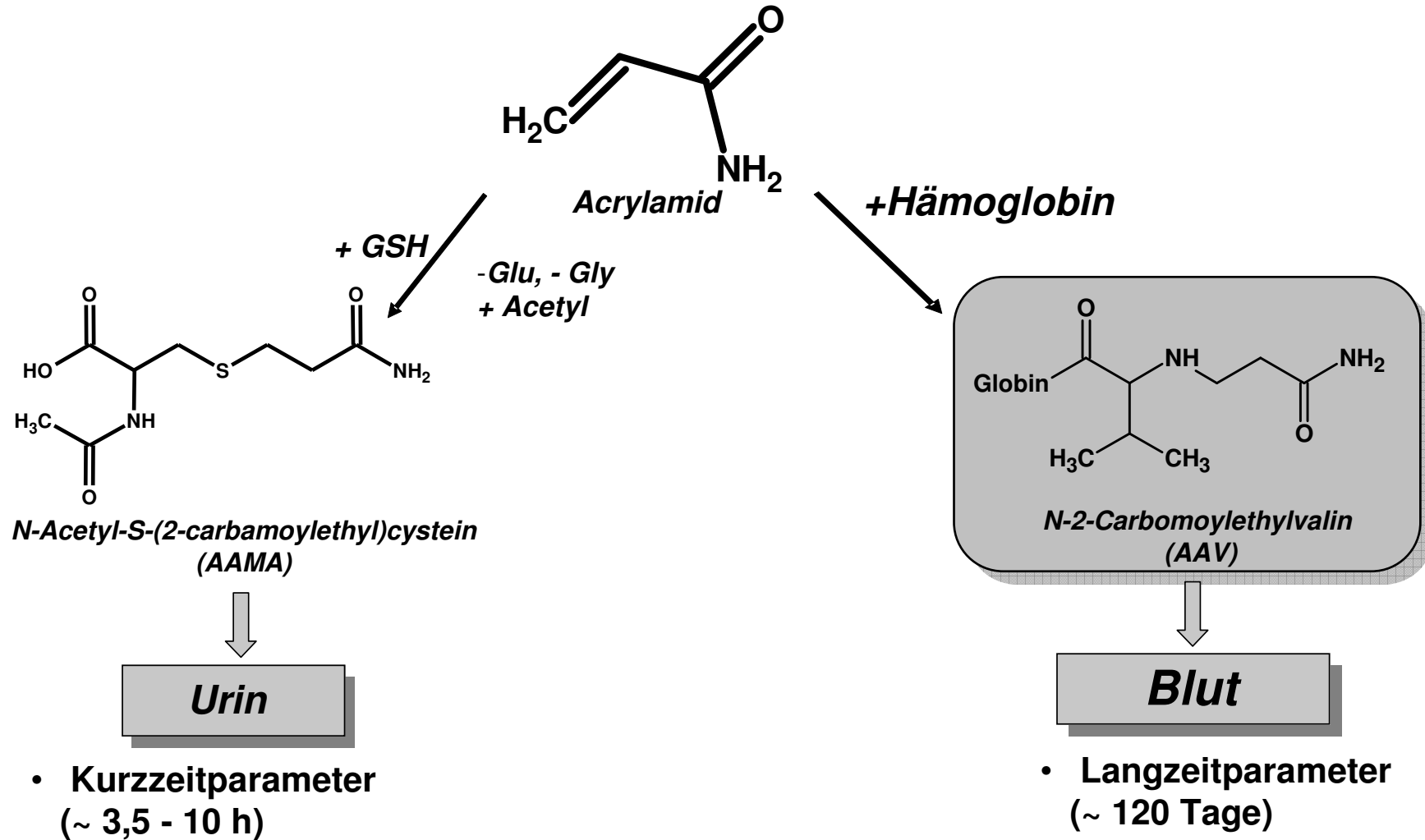
• Zigarettenrauch



• Lebensmittel

*Ubiquitäre Belastung der
Allgemeinbevölkerung*

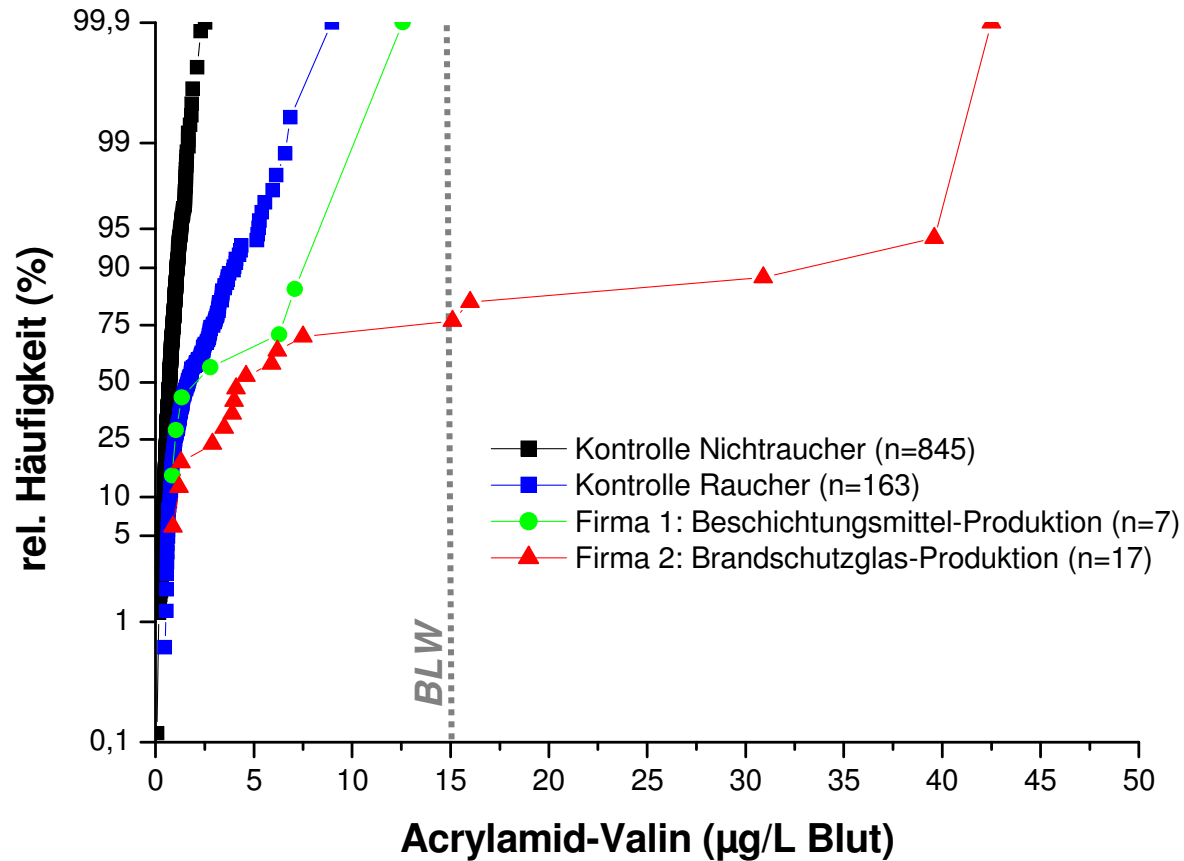
Metabolismus und Reaktionen



Untersuchte Kollektive

- Kontrollen:** 845 Nichtraucher (503 w / 342 m)
163 Raucher (90 w / 73 m)
- Firma 1:** 7 Arbeiter aus der Produktion von Papierbeschichtungen
mit potentieller Acrylamid-Exposition
5 Nichtraucher (3 m / 2 w), 2 Raucher (m)
- Firma 2:** 17 Arbeiter (m) in der Produktion von Brandschutzglas mit
potentieller Acrylamid-Exposition

Ergebnisse Hb-Addukte



- *leicht erhöhte innere Expositionen in der Beschichtungsmittel-Produktion*
- *teilweise erhöhte innere Expositionen bei der Brandschutzglas-Produktion*

Werte zur Beurteilung

Acrylamid	Biologischer Leitwert (BLW)	15 µg Addukt/L Blut
Acrylnitril	Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) EKA-Korrelation	0,3 µg Addukt/L Blut
4-Aminobiphenyl	Biologischer Leitwert (BLW)	10 ng Addukt/L Blut
Anilin/Nitrobenzol	Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT)	100 µg Addukt/L Blut
Dimethylsulfat	EKA-Korrelation	
Ethylen		
Ethylenoxid	EKA-Korrelation	

Zusammenfassung

Hämoglobin-Addukte...

- reflektieren die effektiv wirksame innere Dosis eines Kanzerogens
- berücksichtigen individuelle Enzymausstattungen
- bieten ein breites Zeitfenster für arbeitsmed. Untersuchungen
- berücksichtigen auch die dermale Aufnahme von Kanzerogenen
- können unerwartete Expositionen aufdecken
- dienen der Verbesserung des Arbeitsschutzes

Hämoglobin-Addukte sind ein unverzichtbares Instrument der Gesundheitsprävention beim Umgang mit kanzerogenen Arbeitsstoffen

Hb-Addukte als biochemische Effekt-Marker krebserzeugender Arbeitsstoffe



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

www.arbeitsmedizin.ukaachen.de

Schlußfolgerung

„Die Parameter des biochemischen Effektmonitorings liefern in dem Prozess von der äußeren Exposition zum Gesundheitsschaden aufgrund Ihrer Spezifität und Empfindlichkeit unter allen derzeit verfügbaren Messgrößen das beste Maß, um die durch einen Gefahrstoff bedingte Gesundheitsgefährdung abzuschätzen.

Mit Hilfe dieser Parameter ist es möglich, den Beitrag zur Gesamtbeanspruchung (...) und damit zur Erhöhung des Risikos abzuschätzen.“

H.G. Neumann, U. Ewers. Bundesgesundheitsbl–Gesundheitsforsch–Gesundheitsschutz 43:891-895 (2003)

Vorraussetzungen

Hämoglobin-Addukt

- *Resorption (Metabolismus)*
- *Durchdringen der äußeren Zellmembran*
- *kovalente Bindung an N-term. Valin*

DNA-Addukt

- *Resorption (Metabolismus)*
- *Durchdringen der äußeren Zellmembran*
- *Durchdringen der Membran des Zellkerns*
- *kovalente Bindung an DNA-Base*

Gefahrstoff-induzierter Krebs

- *Resorption (Metabolismus)*
- *Durchdringen der äußeren Zellmembran*
- *Durchdringen der Membran des Zellkerns*
- *kovalente Bindung an DNA-Base*
- *keine Reparatur durch Enzyme*
- *Fehlreplikation*
- *ggfs. weitere Initiation*
- *Promotion*
- *Progression*