

Suszeptibilitätsmarker in der arbeitsmedizinischen Praxis

Prof. Dr. med. Gabriele Leng, Bayer Industry Services GmbH&Co.OHG, SIC-MD-Biomonitoring, Geb. L 9, 51368 Leverkusen;

email: gabriele.leng.gl@bayerindustry.de

Suszeptibilitätsmarker (SM) sind Marker zum Nachweis von Enzym polymorphismen. Eine Vielzahl von Enzym polymorphismen sind bekannt – sie betreffen z.B. den Fremdstoffmetabolismus von Arbeitsstoffen wie Lösungsmittel, PAHs, Nitrosamine, Acrylnitril, Styrol, Phenole, Phosphorsäureester und Zytostatika.

In der arbeitsmedizinischen Praxis spielt hauptsächlich der vom Hauptverband der BG empfohlene Nachweis von SM im Rahmen der Erstuntersuchung nach G 33 Amino- und Nitroaromaten eine Rolle. Die Durchführung ist für den Arbeitnehmer freiwillig.

Als SM für Aminoaromaten wird die Bestimmung des Acetyliererstatus (N-Acetyltransferase 2) als auch die Bestimmung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase empfohlen. Studien an ehemals Benzidin-exponierten Kollektiven haben gezeigt, dass Langsamacetylierer eher an Blasenkrebs erkranken als Schnellacetylierer. Dieses Phänomen trifft bei Kaukasier zu, bei Asiaten nicht.

Die Bestimmung von SM darf nicht dazu führen, dass Arbeitnehmer aufgrund ihrer individuellen Krankheitsrisiken aus dem Arbeitsleben ausgeschlossen werden oder in ihren beruflichen Entfaltungsmöglichkeiten eingeschränkt werden (Selbstbestimmungsrecht). Auf der anderen Seite kann das Wissen um einen Polymorphismus in Hinblick auf „Schlecht-Verstoffwechsler“ dazu führen, dass der Arbeitsschutz noch mehr Beachtung findet. Auf der anderen Seite muss natürlich vermieden werden, dass der „Gut-Verstoffwechsler“ zum „chemie-resistenten Arbeitnehmer“ deklariert wird, bei dem der Arbeitsschutz nicht notwendig ist.

Insgesamt gesehen muss berücksichtigt werden, dass Extrapolationen der unter Arbeitsstoffintoxikationen beobachteter Effekte polymorpher Enzyme in den Niedrig-Dosis-Bereich umweltrelevanter (sowie arbeitsmedizinischer unter Beachtung des Arbeitsschutzes) Fremdstoffbelastungen nicht unbedingt möglich sind. Ein Krankheitsrisiko wie z.B. ein Krebsrisiko darf nicht aus einem Enzym polymorphismus allein abgeleitet werden.



Bayer Industry Services

Suszeptibilitätsmarker in der arbeitsmedizinischen Praxis

Prof. Dr. med. Gabriele Leng
Medizinische Dienste
Institut für Biomonitoring



Was sind Suszeptibilitätsmarker?

- Suszeptibilität: unterschiedliche gesundheitliche Wirkung von Fremdstoffen
- Suszeptibilitätsmarker: Nachweis von Enzym polymorphismen
- Warum Suszeptibilitätsmarker bestimmen?
 - Ursachenerklärung bei Erkrankungen (BK-Verfahren)
 - Erkrankungsdisposition frühzeitig diagnostizieren
 - Aufklärung des MA in Hinblick auf vermehrten Arbeitsschutz u. Arbeitshygiene

WEIL: im Falle eines Produktkontaktes können bei „empfindlichen“ Personen normalerweise tolerable Arbeitsstoffmengen zu schwersten Erkrankungen oder gar zum Tod führen

Suszeptibilitätsmarker (SM) - Rechtliche Aspekte

§§§

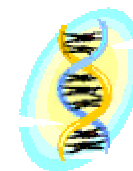
- Selbstbestimmungsrecht:
 - ❖ Bestimmung der SM darf nicht dazu führen:
 - Arbeitnehmer aufgrund ihrer individuellen Krankheitsrisiken aus dem Arbeitsleben auszuschließen
 - oder in ihren beruflichen Entfaltungsmöglichkeiten einzuschränken
- Kein Bestandteil der Gefahrstoffverordnung
- Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen, G 33, Erstuntersuchung:
 - Bestimmung von SM wird empfohlen, Durchführung freiwillig
- Es darf keine Selektion zum „Chemie-resistenten-MA“ geben, bei dem man dann am Arbeitsschutz sparen kann!!!

Enzympolymorphismen - Arbeitsstoffe



- Genetischer Polymorphismus: Genvarianz-Prävalenz von mindestens 1 % in der Bevölkerung
- Gene durch Evolution zu Genfamilien; selbst bei Deletionen einzelner Gene wird die Funktion meist ausreichend kompensiert
- meistens Balanz zwischen high-risk und low-risk Genen
- Einflußfaktoren auf den Fremdstoffwechsel:
 - Exposition(shöhe) gegenüber Fremdstoff
 - Disposition: Enzyminduktion oder Enzymhemmung
 - Sonstiges: Alter, Lebensstil (Rauchen), chronische Begleiterkrankungen, Ernährungszustand

Enzym polymorphismen - Arbeitsstoffe



Oxygenasen (Phase I, Aktivierung von Arbeitsstoffen):

- Cytochrom P450-Monooxygenasen
 - **Cyp 1A1:** Aliphate, Olefine, Aromate G 8, 29, 40 BK: 1303
 - **Cyp 1B1:** Polyzyklische Kohlenwasserstoffe G 8, 40 BK: 4110
 - **Cyp 2A6:** Nitrosamine G 40
 - **Cyp 2E1:** Lösungsmittel G 10, 29 BK: 1302, 1303, 1316, 1317

- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase:
Aminoaromaten G 33, 40 BK: 1301, 1304

Enzympolymorphismen - Arbeitsstoffe



Transferasen (Phase II, detoxifizierend durch z.B. Glukuronidierung):

- N-Acetyltransferasen:
NAT1, NAT2: Aminoaromaten G 33, 40 BK: 1301, 1304
- Glutathion-S-Transferasen (GST):
 - **GST M1: Alkylhalogenide** G 13,14,17,18,27,28,36, 40 BK: 1310,1311
 - **GST P1: Zytostatika** G 40
 - **GST T1: Ethylenoxid, Acrylnitril, Styrol, Alkylhalogenide, Isocyanate** G 14,17,18,27,28,36,40 BK:1303, 1310, 1315,4301,4302
- Sulfotransferasen:
 - **SULT 1A1 und 1A2: Phenole** G 8, 29 BK: 1314
- Cholinesterase: Phosphorsäureester

Nachweismethoden



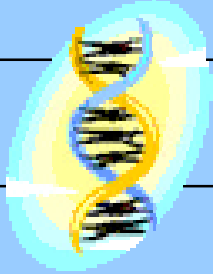
- Genotypisierung (PCR)
- Phäntypisierung (spezifisches Substrat)

- Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials, Vol. 9, Marker of Susceptibility; DFG; Eds.: Angerer, Müller; Wiley-VCH Weinheim, 2004; ISBN 3-527-27799-4

Viele Erkrankungen sind auf das Rauchen zurückföhrbar...

Exposition	Erkrankung	Anteil (%) auf Exposition zurückföhrbar
Tabakrauch	Lungenkrebs	90 %
	Blasenkrebs	70 % Männen, 30 % Frauen
	Larynxkrebs	90 %
	KHK	12,5 %
	Chron. Bronchitis	80 %

Genpolymorphismen erklären nicht Alles...

Erkrankung	Polymorphismus	Odds-Ratio
 Lungenkrebs	<i>CYP1A1 Msp I</i>	1,04
	<i>CYP1A1 exon 7</i>	1,30
	<i>GSTM1 (Null-Typ bei 50 % d. Bevölkerung vorhanden)</i>	1,34 (Risiko: $0,34/1,34=12,6\%$)*
Blasenkrebs	<i>NAT-2 (Langsamacetylierer)</i>	1,37**
	<i>GSTM1</i>	1,57
Colonkrebs	<i>NAT-2 (Schnellacetylierer)</i>	1,19**

* Gesamtrisiko Raucher für Lungenkrebs ist 10%, bei GSTM1 Null wäre es 2,6 %

** Langsamacetylierer: erhöhtes BlasenCa-Risiko und erniedrigtes Colon-Ca-risiko
Schnellacetylierer: erniedrigtes BlasenCa-Risiko und erhöhtes Colon-Ca-Risiko

Beispiele für Suszeptibilitätsmarker

CYP 2E1 – Ethanol

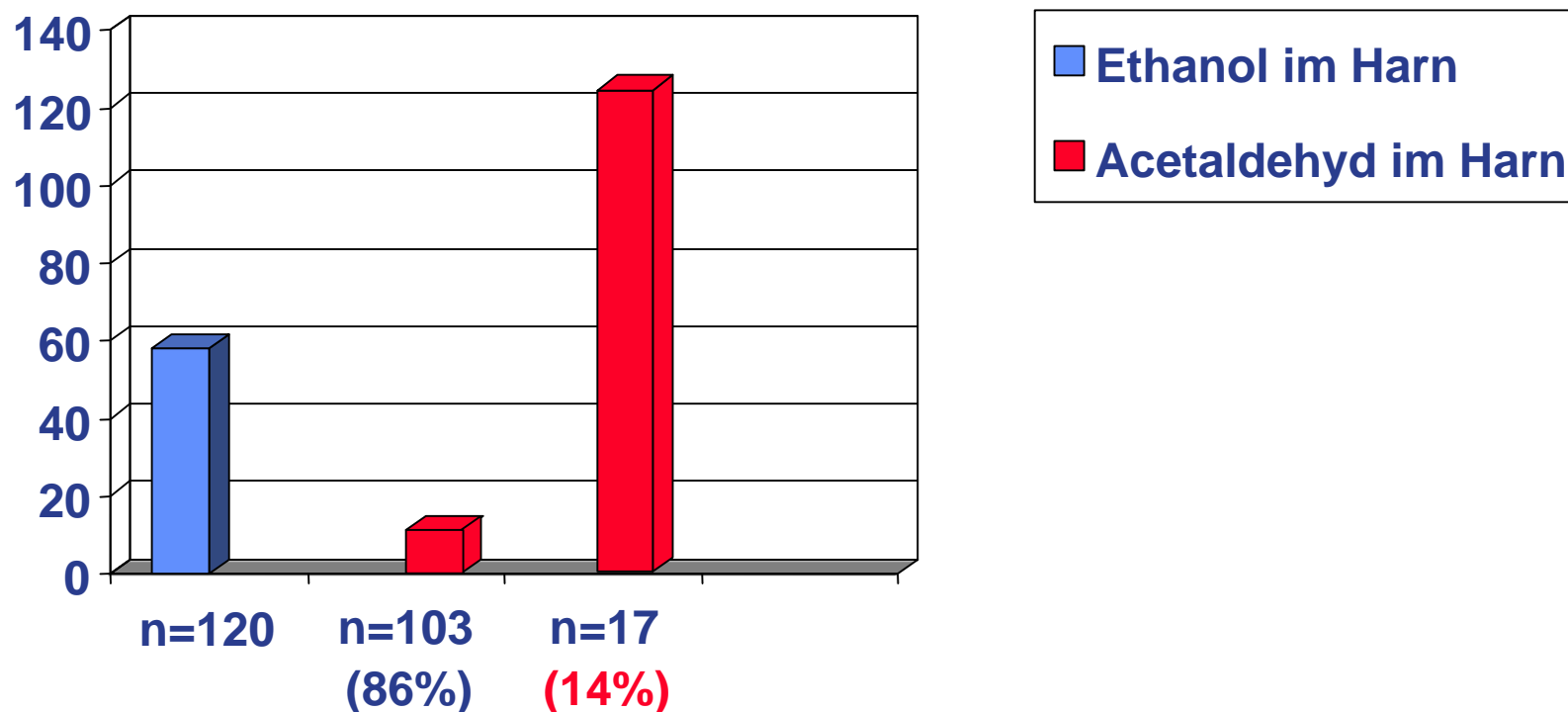
NAT2, G-6-PDH – Aminoaromaten

GST – Acrylnitril, Ethylenoxid



CYP 2E1 - Ethanol

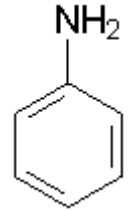
µg/l Harn



→ 14% der Untersuchten bauen Acetaldehyd langsam ab; Befindlichkeitsstörungen

Amino- und Nitroaromaten

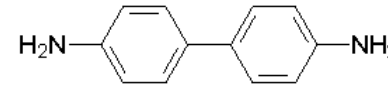
- Vorkommen: Grundchemikalie für Farbstoffe (früher Azo-Verbindungen), Pigmente, Pharmazeutika, Kunststoffe, Pflanzenschutzmittel



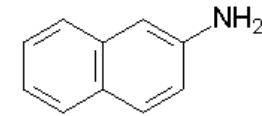
Anilin

- Gesicherte humankanzerogene Aminoaromaten:

- Benzidin
- 4-Aminodiphenyl
- 2-Naphthylamin
- o-Toluidin, 4-Chlor-o-toluidin



Benzidin



2-Naphthylamin

- Erstuntersuchungen nach G 33:

Bestimmung von Suszeptibilitätsmarkern (freiwillige Teilnahme)

- Acetyliererstatus (N-Acetyltransferase 2 = NAT2)
- Glucose-6-Phosphatdehydrogenase = G-6-PDH

- BK-Verfahren 1301 - Bestimmung des Acetyliererstatus:

- Infos zur Suszeptibilität
- Zusammenhangsfrage muß trotzdem in erster Linie expositionsbezogen beurteilt werden

N-Acetyltransferase 2 - Allgemein

- Nachweis:
 - **phänotypisch: Coffeintest (5 Acetylmino-6-formylamino-3-methyluracil / 1-Methylxanthin)**
 - **Genotypisierung mittels PCR**
 - **Gute Übereinstimmung von Phäno – und Genotypisierung**
- Acetyliererstatus:
 - **Acetylieren bedeutet entgiften von Fremdstoffen**
 - **Langsamacetyliererstatus bedeutet geringe NAT2-Aktivität**
 - » **Marokkaner 90 %, Kaukasier 50 – 65%, Japaner 6 – 13%, Chinesen 6 %**
 - **Bekannte arbeitsmedizinische Relevanz bei Benzidin, 4-Aminodiphenyl, beta-Naphthylamin**

Benzidin-Acetyliererstatus-Ethnische Unterschiede

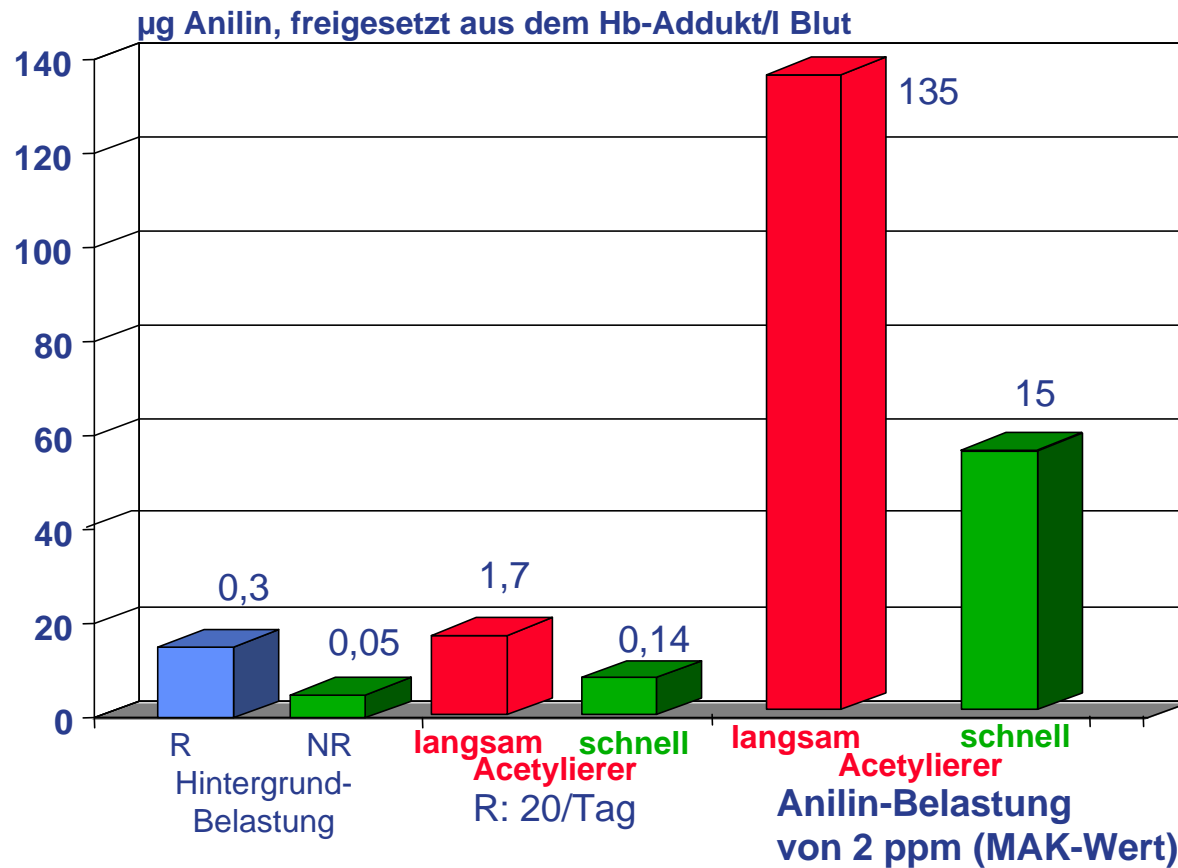
Kollektiv	Acetylierer-Status		BlasenCa N (%)	Langsam- acetylierer N (%)	Schnell- acetylierer N (%)
	SA	fA			
Deutschland (Leverkusen) N= 331	160 (48%)	171 (52%)	92	75 (82%)	17 (18%)
China, Expo Kontrolle	ca. 6%	ca. 94%	38	3 (8%)	35 (92%)

sA: Langsamacetylierer

fA: Schnellacetylierer

→ vermehrt BlasenCa: Langsamacetylierer + Kaukasier!

Anilin-Acetyliererstatus-Hb-Addukte (Mittelwerte von je 20 Personen)



➔ **Langsamacetylierer: Vermehrte Hb-Adduktbildung**

Glucose-6-Phosphatdehydrogenase - Allgemein

- Nachweis im Erythrozyten; Zuständig für Energieregulation
- G-6-PDH-Mangel
 - mehr als 100 Millionen Genträger
 - X-chromosomal
 - 10 – 20 % im Mittelmeerraum und Afrika; ca. 0,1 % in Deutschland
 - Leichter Mangel: 30 %ige Reduktion
 - Mittlerer Mangel: Hämolyse ausgelöst durch z.B. Amino- und Nitroaromaten; Infektion, Medikamente wie Sulfonamide und Paracetamol, Fava Bohnen

Anilin-Acetyliererstatus-G-6-PDH

Person	Acetyliererstatus	G-6-PDH (U/1012 Erys)	Anilin (µg/l Harn)	Met Hb (%)	HSA-Addukt (µg/l)
1	schnell	190	710	5	60
2	schnell	160	500	5	20
3	schnell	150	950	5	50
4	schnell	130	370	5	40
5	schnell	128	410	5	55
6	langsam	135	200	5	70
7	langsam	120	250	5	90
8	langsam	50	150	5	370
9	langsam	40	70	5	250
10	langsam	20	20	5	180

G 33 - Amino- und Nitroaromaten: Bewertung der Erstuntersuchungsbefunde

G-6-PDH Mangel und / oder Langsamacetylierer:

- keine klinischen Symptome, negative Anamnese (keine hämolytischen Ereignisse):
 - MA wird aufgeklärt über das Risiko einer Aminoaromatenbelastung; potentiell erhöhtes Erkrankungsrisiko, keine Risikoableitung für z.B. Krebs möglich
 - Keine gesundheitlichen Bedenken unter bestimmten Voraussetzungen (verkürzte Nachuntersuchungsfristen)

- klinische Symptome, positive Anamnese:
 - befristete gesundheitliche Bedenken

- Vorliegen einer Sichelzellanämie:
 - dauernde gesundheitliche Bedenken

Glutathion-S-Transferase -Allgemein

- GST T1 – Träger = Konjugierer:
 - Mexiko 90 %
 - Deutschland 75 %
 - China 51%
 - Korea 38%
- GST T1 – Nicht-Träger = gar keine Aktivität = Nicht-Konjugierer
- Nachweis mittels Phänotypisierung mit Methylchlorid als Substrat

Acrylnitril - GST

- 2 Handwerker reparieren Acrylnitril-Anlage
- Mißachten Sicherheitsanweisungen
- haben ca. 3 h auf “feuchten Boden” gesessen

- 1 Handwerker mußte sich plötzlich übergeben, starke Kopfschmerzen, Engegefühl in der Brust
- der andere Handwerker hatte überhaupt keine Symptome

- beide wurden sofort in die Ambulanz gebracht

- » Grund der Beschwerden, Therapie?

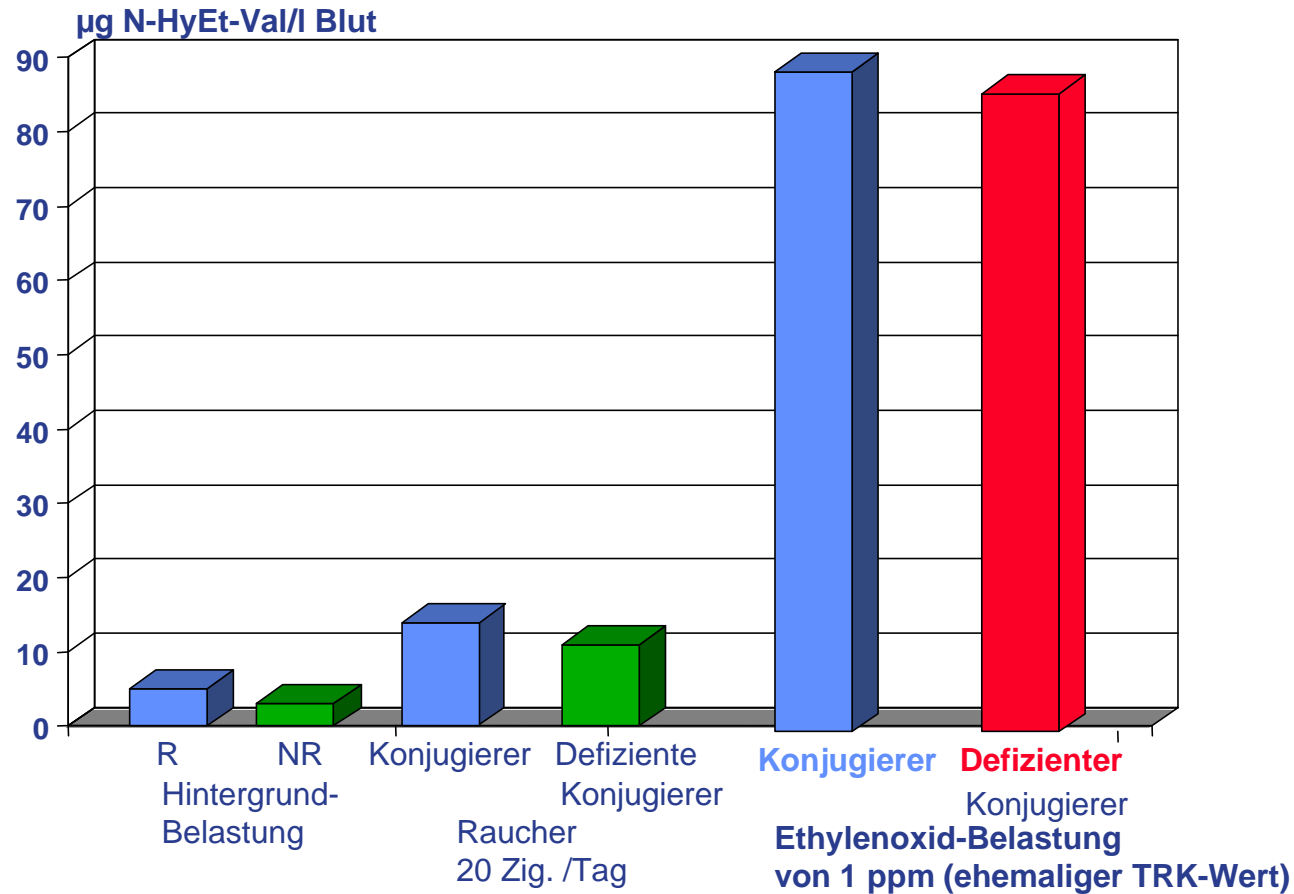
Acrylnitril - GST

Biomonitoring:

- » Acrylnitril: bei beiden ungefähr gleich hoch (1 mg/l Blut); Zeichen einer geringfügigen Belastung!
 - » Blausäure: 4,2 mg/l Blut (lethaler Bereich) bei Handwerker mit Beschwerden; keine Blausäureentwicklung bei symptomlosen Handwerker
- Therapie:
- » Duschen, Abwaschen des Körpers mit Polyethylenglykol, Kleiderwechsel
 - » i.v. Fluimucil, Natriumthiosulfat und DMAP (Dimethylaminophenolhydrochlorid)
- sofortige Wirkung, beschwerdefrei, Blausäure ging innerhalb von 1,5 h auf 1 mg/l zurück, nach 16 h auf 0,5 mg/l

⇒ Handwerker mit Symptomen und hoher Cyanidbildung: schlechter Konjugierer
Massiver Einfluß des GST-Polymorphismus auf die Cyanidbildung

Ethylenoxid – GST - Globin-Addukte (Mittelwerte von je 20 Personen)



➡ Defizienter Konjugierer: keine erhöhte Adduktbildung

Suszeptibilitätsmarker in der Arbeitsmedizin



- Extrapolation der unter Arbeitsstoffintoxikationen beobachteten Effekte polymorpher Enzyme in den Niedrig-Dosis-Bereich umweltrelevanter Fremdstoffbelastungen nicht unbedingt möglich
- Enzym polymorphismen haben keinen eigenständigen Krankheitswert. In keinem Fall ist hieraus ein Krebsrisiko ableitbar!
 - Fremdstoffe können unabhängig vom Polymorphismus Krankheit auslösen
 - Bei Langsam-Acetylierern ohne Aminoaromaten-Umgang ist das Blasenkrebsrisiko nicht erhöht
- Nachweis eines Enzym-Defizites darf nicht zum Ausschluß aus dem Arbeitsleben führen (Notfallausweise)