

Epidemiologie der Risiken am Arbeitsplatz

Ulrich Keil, Stephan K. Weiland, Thomas Birk, Angela Spelsberg

Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für Sozialmedizin und Epidemiologie, Bochum

Epidemiologische Studien an beruflich exponierten Populationen eröffnen die Möglichkeit, Personen, die in engem und oft intensivem Kontakt mit potentiell gefährlichen Substanzen stehen oder anderen gesundheitsgefährdenden Belastungen ausgesetzt sind, über längere Zeit zu beobachten und das Krankheitsgeschehen in diesen Gruppen abzuschätzen. Expositionen gegenüber physikalischen und chemischen Noxen in Betrieben und Industrieunternehmen sind normalerweise stärker als in der allgemeinen Umwelt und erstrecken sich meist über längere Zeiträume. Die potentiell gesundheits-schädlichen Effekte einer Exposition auf den Menschen können daher am ehesten in einer beruflich exponierten Population entdeckt werden¹.

Es gibt wichtige Gründe, epidemiologische Studien an beruflich exponierten Personen durchzuführen:

1. Die Beobachtung und Überwachung von beruflich exponierten Personen erlaubt, ungewöhnliche Krankheitsmuster zu entdecken und somit Rückschlüsse auf vermutete und unvermutete gefährliche Expositionen bzw. Arbeitsbedingungen zu ziehen.
2. Befunde aus epidemiologischen Studien in Betrieben führen häufig dazu, verdächtige Substanzen im Laborexperiment weiter zu untersuchen. Meist gehen die Befunde der Epidemiologie denen der Grundlagenforschung um Jahre bzw. Jahrzehnte voraus. Gute Beispiele hierfür sind die karzinogenen Wirkungen von aromatischen Kohlenwasserstoffen und Asbest.
3. Epidemiologische Studien können Substanzen, die aufgrund von Laborbefunden schon als gesundheitsgefährdend bekannt sind, im Hinblick auf die Wirkung auf die menschliche Gesundheit untersuchen.
4. Ein besonderer Vorteil epidemiologischer Studien in Betrieben liegt darin, die Wirkungen komplexer Expositionen und Arbeitsbedingungen abschätzen zu können. Zum Beispiel entstehen bei der Reifenproduktion Hunderte von chemischen Zwischenprodukten, deren genaue Zusammensetzung und Gefährlichkeit nicht bekannt sind. Im Labor können diese Situationen nicht nachvollzogen werden. Eine epidemiologische Studie kann aber – wenn auch nicht einzelne Substanzen – so doch gefährliche Arbeitsplätze und Produktionsweisen identifizieren.
5. Für die Anerkennung bestimmter Krankheitsbilder als Berufskrankheiten und für das gesamte Entschädigungswesen der Berufsgenossenschaften sind die Ergebnisse epidemiologischer Studien von grösster Bedeutung. Das Fehlen epidemiologischer Daten kann dazu führen, dass bestimmte chronische Krankheiten nicht als berufsbedingt anerkannt werden und einzelnen Arbeitern oder ihren Angehörigen die zustehende Entschädigung vorenthalten wird. Es ist überhaupt schwer vorstellbar, wie im arbeitsmedizinischen Begutachtungs- und Entschädigungswesen der Bundesrepublik auf dem Gebiet der chronischen Krankheiten ohne epidemiologische Daten rationale und wissenschaftlich haltbare Entscheidungen getroffen werden sollen. Schon lange ist klar, dass Ergebnisse aus toxikologischen Studien und klinische Eindrücke nicht ausreichen.
6. Der betrieblichen Epidemiologie kommt für die ätiologische Krebsforschung grosse Bedeutung zu, weil häufig bestimmte Berufsgruppen den höchsten Expositionen gegenüber karzinogenen Substanzen ausgesetzt sind und Studien an diesen so exponierten Gruppen Beiträge zur Krebs-ätiologie erwarten lassen, die der definierten Berufsgruppe und der Allgemeinbevölkerung zugute kommen.
Die Frage nach dem Beitrag der Arbeitsumwelt zur Krebsgenese bildet traditionell einen Schwerpunkt der betrieblichen Epidemiologie. Deshalb werden im folgenden vorwiegend Beispiele aus dem Bereich der Krebs-epidemiologie gewählt. Um die Gesundheitsförderung und Prävention in Betrieben zu verbessern, muss die betriebliche Epidemiologie aber auch auf weiteren Gebieten aktiver werden. Hier sind zu nennen: Unfälle und Verletzungen, Lärmexposition, Beschwerden des Stütz- und Bewegungsapparates, Hauterkrankungen, Asthma und allergische Erkrankungen, Fertilitätsstörungen, Früherkennung von Gefährdungen und Krankheiten durch gezielten Einsatz biologischer Marker und Aufbau von Surveillance Systemen^{2,3}.

Historische Aspekte der betrieblichen Epidemiologie und Stand der Kenntnisse zum berufsbedingten Risiko für Krebs und andere chronische Erkrankungen

Parcival Pott's Untersuchung an englischen Schornsteinfegern im Jahre 1775 gilt als eine der ersten berufsbezogenen epidemiologischen Studien⁴.

Um 1880 zeigten Härting und Hesse, dass es sich bei der Bergkrankheit von Schneeberg und Joachimsthal um Bronchialkarzinome handelte. Diese tödliche Erkrankung war schon seit dem Mittelalter wegen ihres häufigen Vorkommens bei jungen Bergleuten bekannt. In der Allgemeinbevölkerung kam sie dagegen sehr selten vor⁵.

1895 veröffentlichte der Chirurg Rehn seine Arbeit über „Blasengeschwülste bei Fuchsin-Arbeitern“⁶. Rehn hatte über einen kurzen Zeitraum drei Fälle von Blasenkrebs bei Arbeitern einer kleinen Fabrik diagnostiziert. Der von Rehn gesehene Zusammenhang zwischen Arbeit in der Farbenindustrie und Entwicklung von Blasenkrebs basierte also nicht wie bei Pott und bei Härting und Hesse auf einem erhöhten relativen Risiko, sondern auf dem häufigen Vorkommen der Erkrankung bei den exponierten Personen, d. h. auf einem hohen absoluten Risiko⁷.

Die methodische Entwicklung der Epidemiologie nach dem Zweiten Weltkrieg hat es ermöglicht, auch geringe Risikoerhöhungen im Bereich von relativen Risiken von 1,5–3 für bestimmte Erkrankungen und Krebsarten zu erkennen. Inzwischen ist hinreichend bekannt, dass auch kleine relative Risiken zu grossen attributablen Risiken führen können, wenn grosse Zahlen von Personen exponiert bzw. erkrankt sind.

Auf dem Gebiet der Krebs epidemiologie gehören die aromatischen Kohlenwasserstoffe zu den Substanzgruppen, die in arbeitsmedizinischen epidemiologischen Studien am intensivsten untersucht wurden. Zum Beispiel ist seit spätestens 1954 bekannt⁷, dass β -Naphthylamin und Benzidin Blasenkrebs hervorrufen können und dass β -Naphthylamin exponierte Arbeiter ein 87fach und Benzidin exponierte Arbeiter ein 14fach erhöhtes relatives Risiko hatten, an Blasenkrebs zu sterben. Asbest, verschiedene Schwermetalle und Stäube sind ebenfalls als berufliche Karzinogene gesichert⁷.

Viele berufsbedingte Krebserkrankungen betreffen Organe, die normalerweise äusserst selten Manifestationsorgan von Krebserkrankungen sind: z. B. Nasenhöhle, Stirnhöhlen, Leber, Skrotum, Pleura und Peritoneum. Deshalb bedeutet z. B. ein deutlich erhöhtes relatives Risiko, eine der genannten Krebsarten zu entwickeln, noch nicht, dass es sich um ein hohes absolutes Risiko handelt⁷.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über arbeitsbedingte Erkrankungen und ihre Ursachen^{2,8}. Dabei muss berücksichtigt werden, dass bisher nur etwa 20%

der in der industriellen Produktion verwendeten Chemikalien in ausreichender Weise bezüglich ihrer Toxizität gegenüber dem Menschen untersucht worden sind².

Forschungsstrategien in der betrieblichen Epidemiologie

In der betrieblichen Epidemiologie sind wie in der allgemeinen Epidemiologie folgende Studienformen anwendbar^{9,10}. Ihre Einordnung in eine Forschungsstrategie wird an einem Beispiel aus der amerikanischen Gummiindustrie erläutert:

- Fall-Kontrollstudien
- Historische Kohortenstudien
- Prospektive Kohortenstudien
- Fall-Kontrollstudien innerhalb von Kohortenstudien
- Prävalenzstudien
- Interventionsstudien

Die in der Regel sehr langen Latenzzeiten bei der Entstehung der meisten Krebsarten und anderer chronischer Erkrankungen sind ein generelles Problem in der betrieblichen Epidemiologie. Die gefundenen Gefährdungen haben aufgrund von Veränderungen in den Produktionsverfahren oder Verbesserungen in der Arbeitssicherheit möglicherweise in der Gegenwart keine Bedeutung mehr (Beispiel: β -Naphthylamin und Blasenkrebs)¹¹.

Vor- und Nachteile verschiedener Studientypen

Historische Kohortenstudien erfreuen sich in der betrieblichen Epidemiologie besonderer Beliebtheit, weil durch den zurückverlegten Ausgangspunkt im Vergleich zum prospektiven Ansatz Jahre bei der Durchführung der Studie „eingespart“ werden können. Sie ermöglichen einen relativ schnellen Überblick über das Mortalitäts- und Morbiditätsgeschehen im Betrieb, da die Beobachtungszeit nicht abgewartet werden muss und erlauben eine Hypothesengenerierung und Überprüfung von Hypothesen anhand der gefundenen Morbidität und Mortalität.

Ihre Nachteile liegen darin, dass der Aufbau einer historischen Kohorte häufig mit grossem organisatorischen Aufwand verbunden ist und die Angaben zur Exposition in der Regel auf Surrogatmassen beruhen (Expositionsschätzungen für bestimmte Arbeitsplätze), da eine detailliertere retrospektive Erhebung bei einer grossen Anzahl von Kohortenmitgliedern sehr aufwendig bzw. nicht möglich ist.

Historische Kohortenstudien sind, wenn Krankheitsregister (z. B. für Krebs) fehlen, bezüglich des Krankheitsgeschehens auf Mortalitätsdaten angewiesen. Mortalitätsstudien können jedoch die Inzidenz von Tumoren, die therapeutisch gut beeinflussbar sind (wie z. B. Blasenkrebs, Hautkrebs,

Tab. 1. Arbeitsbedingte Erkrankungen nach Tätigkeiten bzw. Industriezweigen und ihre Ursachen (nach Landrigan & Baker 1991).

Erkrankungen	Industrie/Beruf/Tätigkeit	Erreger/Agens
Lungentuberkulose	Ärzte, medizinisches Personal	Mycobacterium tuberculosis
Pest, Tularämie, Milzbrand, Tollwut und andere Infektionen	Landwirte, Viehzüchter, Jäger Tierärzte, Tätigkeit im Labor	verschiedene Erreger
Röteln	med. Personal, Pflegepersonal von Intensivstationen	Röteln-Virus
Hepatitis	Kindergarten- und Waisenhauspersonal, med. Personal	Hepatitis A und Hepatitis B Virus
Ornithose	Vogel- und Geflügelzüchter, Tierhandlungspersonal, Tierärzte, Zoopersonal	Chlamydia psittaci
bösart. Neubildungen der Nasenhöhle	Waldarbeiter, Tischler und Möbelherstellung	Hartholzstaub
	Umgang mit Radium	Radium
	Nickel Verhüttung und Veredelung	Nickel
bösart. Neubildungen des Larynx	Asbestherstellung und Verwendung	Asbest
bösart. Neubildungen der Luftröhre der Bronchien und der Lunge	Asbestherstellung und Verwendung	Asbest
	Arbeiter am Hochofen	Hochofenemissionen
	Uran- und Flussspatbergleute	Radon
	Schmelzer, Verarbeitung und Anwendung Senfgashersteller	Chromate, Nickel, Arsen Senfgas
	Herstellung von Ionenaustauscherharzen, Chemiker	Bis(chloromethyl)ether
Mesotheliom	Asbestherstellung und Verwendung	Asbest
bösart. Neubildungen der Knochen	Umgang mit Radium	Radium
bösart. Neubildungen des Skrotums	Bedienung von automat. Drehbänken, Metallarbeiter	Mineralöl, Schneidöle
	Hochofenarbeiter, Ölraffineriearbeiter	Russe und Teere
bösart. Neubildungen der Blase	Gummiindustrie, Farbenherstellung und Verwendung	Benzidin, Naphthylamin, Auramin, 4-Nitrophenyl
bösart. Neubildungen der Niere	Hochofenarbeiter	Hochofenemissionen
akute lymphatische Leukämie	Radiologen, Gummiindustrie	Ionisierende Strahlung
akute myeloische Leukämie	Tätigkeiten mit Exposition gegenüber Benzol Radiologen	Benzol Ionisierende Strahlung
Erythroleukämie	Tätigkeiten mit Exposition gegenüber Benzol	Benzol
nicht autoimmune hämolytische Anämie	Bleichmittel- und Lederindustrie	Kupfersulfat
	Elektrolyseprozess, Verhüttung	Arsenwasserstoff
	Kunststoffindustrie	Trimethyl(essigsäure)anhydrid
aplastische Anämie	Sprengstoffhersteller	TNT*
	Radiologen, Umgang mit Radium, Chemiker	Ionisierende Strahlung
Agranulozytose oder Neutropenie	Herstellung von Sprengstoff und Pestiziden	Phosphor
	Pestizide, Farbstoffe, Pharmaka	anorganisches Arsen
toxische Enzephalitis	Batterieherstellung, Schmelzer und Giessereiarbeiter	Blei
Parkinsonsche Krankheit (sekundär)	Manganbe- und -verarbeitung, Batteriehersteller, Schweißer	Mangan

Tab. 1 (Fortsetzung)

Erkrankungen	Industrie/Beruf/Tätigkeit	Erreger/Agens	
Endzündliche und toxische Neuropathie	Pestizide, Farbstoffe, Pharmaka	Arsen und Arsenbestandteile	
	Möbelveredelung	Hexan	
	Kunststoff- und Kunstseideindustrie	Methylbutylketon, Kupferdisulfide, andere Lösungsmittel	
	Herstellung von Sprengstoff	TNT*	
	Batterieherstellung, Schmelzer und Giessereiarbeiter	Blei	
	Zahnärzte, Chloralkalifabriken, Herstellung von Batterien	Quecksilber	
	Kunststoffindustrie, Papierherstellung	Acrylamid	
	Herstellung von Mikrowellen und Radartechniker	Mikrowellen	
	Radiologen	Ionisierende Strahlung	
	Schmiede, Glasbläser, Bäcker	Infrarotstrahlen	
	Herstellung von Mottenkugeln u. ä.	Naphtalin	
	Lärmeffekte im Innenohr	viele Industrien	übermäßiger Lärm
		Raynaud-Syndrom (sekundär)	Holzfäller, Arbeit mit Kettensägen, Schleifer
	Herstellung von Vinylchlorpolymeren		Vinylchloridmonomer
umweltbedingtes Asthma	Herstellung von Schmuck, Legierungen und Katalysatoren	Platin	
	Umgang mit Polyurethan und Klebstoffen, Lackierer	Isocyanate	
	Kunststoff-, Farbstoff- und Insektizidhersteller	Phtalsäureanhydrid	
	Herstellung von Schaumstoffen und Latex, Biologen	Formaldehyd	
	Bäcker	Mehl	
	Waldarbeiter, Möbelhersteller	Rotzeder- und anderer Holzstaub	
	Staublunge von Kohlenarbeitern	Bergleute	Kohlenstaub
		Asbestose	Asbest
Silikose	Arbeit im Steinbruch und mit Sandstrahlern, Quarzbe- und -verarbeitung, Bergbau, Keramikindustrie und Giessereien	Quarz	
		Talkose	Talkum
Berylliose	Arbeit mit Berylliumlegierungen, Herstellung von Keramik- und Kathodenstrahlröhren, Beschäftigte in Atomkraftwerken	Beryllium	
		Byssinose	Baumwollindustrie
Akute Bronchitis, Lungenentzündung und Lungenödem durch Rauch und Dämpfe	Alkali- und Bleichmittelindustrie		Chlor
	Füllung von Silos, Lichtbogenschweißer	Stickoxid	
	Papier-, Kühlmittel- und Ölindustrie	Schwefeldioxid	
toxische Hepatitis	Kunststoffindustrie	Trimethyl(essigsäure)-anhydrid	
	Umgang mit Lösungsmitteln, chemische Reinigung, Kunststoffindustrie	Kohlenstofftetrachlorid, Chloroform, Trichloräthylen	
	Sprengstoff- und Farbstoffindustrie	Phosphor, TNT*	
	Herstellung von Feuerlöschgeräten	Ethylendibromid	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Erkrankungen	Industrie/Beruf/Tätigkeit	Erreger/Agens
Akute oder chronische Niereninsuffizienz	Herstellung von Batterien, Installateure, Löter	anorganisches Blei
	Elektrolyseprozess, Schmelzen	Arsenwasserstoff
	Herstellung von Batterien, Juweliere, Zahnärzte	anorganisches Quecksilber
	Herstellung von Feuerlöschgeräten	Kohlenstofftetrachlorid
	Herstellung von Frostschutzmitteln	Äthylenglykol
männl. Unfruchtbarkeit	Herstellung und Anwendung von Dibromchloropropan	Dibromchloropropan
Kontakt- und allergische Dermatitis	Ledergerbung, Geflügelverarbeitungsbetriebe, Verpackung, Klebstoff- und Dichtungsmittelindustrie, Schiffbau und -reparatur	Reizstoffe (u. a. Schneidöle, Lösungsmittel, Säuren, alkalische Verbindungen, Allergene

* TNT enthält 2,4,6-Trinitrotoluol

Morbus Hodgkin) stark unterschätzen. Der in fast allen historischen Kohortenstudien anzutreffende „Healthy Worker Effect“ ist nur schwer zu interpretieren. Er kann durchaus auch als „Sick Standard Effect“ gesehen werden und hängt sehr stark von der gewählten Vergleichs- oder Standardbevölkerung ab (Allgemeinbevölkerung – Industriebevölkerung). Schliesslich wird auch bei bester Organisation das Mortalitäts-Follow-up einer historischen Kohorte unvollständig sein und damit zur Unterschätzung des Sterblichkeitsrisikos in der betreffenden Industrie beitragen.

Die in eine historische Kohortenstudie eingebettete Fall-Kontrollstudie weist, da nur Fälle und Kontrollen untersucht werden, den Vorteil der wesentlich effizienteren Aufarbeitung der Expositionsdaten auf, ohne an wissenschaftlicher Aussagekraft einzubüssen. Gegebenenfalls können auch Störvariablen wie Rauchen oder Alkoholkonsum mit in die Analyse einbezogen werden. Die Nachteile dieser Studienform betreffen die Abhängigkeit von der Kohortenenumeration, die Möglichkeit der Untersuchung jeweils nur eines Krankheitsbildes und die Abhängigkeit von verfügbaren Informationen zur Exposition.

Eine auf Bevölkerungsebene durchgeführte Fall-Kontrollstudie identifiziert, im günstigsten Fall über Krankheitsregister, Personen mit einer bestimmten Erkrankung und vergleicht sie mit Kontrollpersonen aus der Gesamtbevölkerung. Sind keine Krankheitsregister vorhanden, kann die Auswahl der Fälle z. B. über Krankenhäuser erfolgen. Fall-Kontrollstudien dieser Art erlauben die Hypothesengenerierung im Sinne verdächtiger Industrie- oder Berufszweige. Ihr Nachteil ist, dass detailliertere Untersuchungen von beruflichen Expositionen auf diese Weise zu aufwendig sind.

Prävalenzstudien erlauben, die Häufigkeit chronischer Erkrankungen oder körperlicher bzw. psychischer Beschwerden in einer bestimmten Beschäf-

tigtengruppe zu untersuchen und sie gegebenenfalls bestimmten Tätigkeiten zuzuordnen.

Interventionsstudien finden zum Beispiel Anwendung, wenn die Wirkung unterschiedlicher Klimatisierung von Bürohäusern auf das Beschwerdeprofil der dort Beschäftigten untersucht wird. Auf die Vor- und Nachteile von prospektiven Kohortenstudien soll später genauer eingegangen werden.

Studien in der amerikanischen Reifen- und Gummiindustrie

Am Beispiel von historischen Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien innerhalb dieser Kohortenstudien in der amerikanischen Reifen- und Gummiindustrie soll nun gezeigt werden, wie in der betrieblichen Epidemiologie vorgegangen werden kann, um kausale Beziehungen zwischen bestimmten Arbeitsplätzen bzw. Expositionen und bestimmten Erkrankungen bzw. Todesursachen aufzudecken. Schon Mitte der 50er Jahre hatten Studien in der britischen Gummiindustrie auf erhöhte Risiken für Blasenkrebs hingewiesen¹². Spätestens seit dieser Zeit war bekannt, dass in der Gummiindustrie Chemikalien verwendet wurden, die möglicherweise krebserregend waren¹³.

Mitte der 70er Jahre wurde eine historische Kohortenstudie an 6678 männlichen Arbeitern einer US-Firma, die am 1. Januar 1964 40–84 Jahre alt waren, durchgeführt^{14,15}. Die in dieser Kohorte aufgetretenen Todesfälle wurden mit den Erwartungswerten aus der Allgemeinbevölkerung verglichen. Für alle Todesursachen wurde eine SMR von 98% berechnet. Die SMR's für einzelne Todesursachen lauteten: Magenkrebs SMR 171%, Kolonkarzinom SMR 122%, Pankreaskarzinom SMR 82%, Karzinome der Atemwege SMR 92%, Prostatakarzinom SMR 140%, Blasenkrebs SMR 75%, Gehirn (Glioblastom) SMR 65%, Lymphatisches und

Hämatopoetisches System (LHS) SMR 136%, Lymphosarkom und Morbus Hodgkin SMR 164%, Leukämien SMR 126%.

Die historische Kohortenstudie in dieser Firma bestätigte nicht das in britischen Studien gefundene erhöhte Risiko für Blasenkrebs (SMR nur 75%). Auffallend waren aber erhöhte SMRs für Magenkrebs, Prostatakarzinom und Neoplasmen des LHS. Eine Ausdehnung der historischen Kohortenstudie auf drei weitere Unternehmen bestätigte u. a. die erhöhten SMRs für Neoplasmen des LHS: Alle Neoplasmen des LHS SMR = 131%, Lymphosarkom und Morbus Hodgkin SMR = 129%, alle Leukämien SMR = 130%, Lymphatische Leukämien SMR = 158%¹⁶.

Fall-Kontrollstudien innerhalb dieser historischen Kohortenstudien fanden eine Beziehung zwischen chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und Lösungsmittelexposition¹⁷.

Auf der Grundlage dieser epidemiologischen Ergebnisse und pathophysiologischer Überlegungen wurde die Hypothese entwickelt, dass es sich bei dem Lymphosarkom um eine Gewebemanifestation der CLL handelt. In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie sollte nicht nur eine Beziehung zwischen Lösungsmittelexposition und CLL, sondern auch zwischen Lösungsmittelexposition (Benzol) und Lymphosarkom untersucht werden. Die Haupthypothese lautete, dass einige Fälle von Lymphosarkom und chronisch lymphatischer Leukämie bei Gummiarbeitern durch die berufliche Exposition gegenüber denselben chemischen Substanzen, nämlich durch Benzol und anderen aus Kohlenteeer gewonnenen Lösungsmitteln, hervorgerufen wurden^{18–21}.

Weiterhin wurde angenommen, dass ein Zusammenhang zwischen Lösungsmittelexposition und Lymphomen sowie Lymphosarkom besteht; dass eine verbesserte Erhebung der Lösungsmittelexposition in einem Unternehmen (Firma A) die nachgewiesene Beziehung zwischen Lösungsmittelexposition und Lymphomen, besonders Lymphosarkomen, verstärkt; dass es spezifische Arbeitsplätze mit erhöhtem Risiko für Lymphome gibt und dass eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Lösungsmittelexposition und Lymphomen, besonders Lymphosarkomen, vorliegt.

Lymphomstudie

Studiendesign

Um diese Hypothesen in den vier Unternehmen der amerikanischen Reifen- und Gummiindustrie zu testen, wurde eine Fall-Kontrollstudie innerhalb einer historischen Kohortenstudie konzipiert^{18–21}. Es handelte sich um Kohorten vom Zensusstyp oder geschlossene Kohorten, die insgesamt über 20000 Arbeiter umfassten. Die Kohorten wurden definiert

als alle Arbeiter, aktiv oder berentet, die am 1. Januar 1964 40–84 Jahre alt waren. Die Beobachtungszeit dauerte von 1964–1973. In diesem Zeitraum traten 87 Todesfälle an Lymphomen und 72 Todesfälle an Leukämien auf. Die Informationen über die Todesfälle stammten aus Lebensversicherungspapieren mit begleitendem Totenschein der vier Unternehmen. Ein Fall wurde definiert als ein(e) aktive(r) oder berentete(r) Arbeiter(in), der/die an Lymphom oder Leukämie als zugrunde liegender oder beitragender Ursache verstorben war.

Kontrollen stammten aus derselben Kohorte: Fälle und Kontrollen waren also auf die gleiche Weise in die Kohorte gelangt und hatten die gleiche Chance, ein Fall zu werden.

Matching: Zu jedem Fall wurden vier Kontrollen individuell gematcht, und zwar nach Geburtsjahr, Geschlecht, Rasse, Unternehmen und Jahr der ersten Anstellung. Das Matching war sehr eng: In 97% wurde für Geburtsjahr und Jahr der ersten Anstellung ein Matching auf \pm zwei Jahre genau erzielt.

Expositionsdatenerhebung

In der Reifen- und Gummiherstellung werden über 500 verschiedene Chemikalien benutzt. Arbeiter haben bisweilen 30 verschiedene Tätigkeiten während eines Arbeitslebens in einem Unternehmen. Direkte Messungen der Expositionen 30–40 Jahre vor dem Tode eines Arbeiters sind nicht möglich. So müssen Surrogatmasse wie Expositionsschätzungen an bestimmten Arbeitsplätzen herangezogen werden. Die individuelle Exposition wird durch Fehler bei der Schätzung von Expositionen an Arbeitsplätzen, aber auch durch Fehler bei der Zuordnung von Individuen zu Arbeitsplätzen beeinflusst (Problem Aggregatdaten – individuelle Daten).

Unter einem definierten Arbeitsplatz (occupational title) versteht man die Gruppierung von Berufen und Tätigkeiten in homogene Kategorien, basierend auf Tätigkeit oder Arbeitsprozess wie z. B. Reifenbauer oder Ausvulkanisieren.

Das verfeinerte Lösungsmittelexpositionsschema für die Firma A basiert auf Informationen über Ankauf und Verbrauch von Chemikalien in dieser Firma seit 1900. Es wurde also versucht, mit Surrogatmassen der wirklichen Exposition jedes Arbeiters während seines Berufslebens in der Gummiindustrie näherzukommen. Sehr ungenaue Expositionsmasse wie zuletzt ausgeübter Beruf oder durchschnittlich ausgeübter Beruf in der Industrie wurden nicht akzeptiert.

Die Expositionsdosis gegenüber Lösungsmitteln in der Gummiindustrie kann mit Hilfe des Expositionsschemas „Arbeitsplätze mit hoher, mittlerer und niedriger Lösungsmittelexposition“ und unter Hinzuziehung der Zeitdauer der Exposition > 0

Monate, > 24 Monate, > 60 Monate, > 120 Monate geschätzt werden.

Ergebnisse der Lymphomstudie

Alle Lymphomfälle und besonders die Lymphosarkomfälle hatten längere Zeiträume an Arbeitsplätzen mit hoher Lösungsmittelexposition gearbeitet als die entsprechenden Kontrollen (Tabelle 2).

Für alle Lymphome in den vier Firmen wurde eine statistisch signifikante Odds Ratio von 1,8 für die hohe Lösungsmittel-expositionsgruppe berechnet. Bei weiterer Spezifizierung des Krankheitsbildes auf Lymphosarkome, Erhöhung der Expositionszeit auf über 120 Monate und Betrachtung nur

der Firma A ergab sich für die hohe Lösungsmittel-expositionsgruppe eine Odds Ratio von 7,5 (Tabelle 3).

Bei weiterer Spezifizierung der Expositionen nach einzelnen Arbeitsplätzen (OTs) mit Lösungsmittel-exposition wurde für den Arbeitsplatzbereich „Reifenbau“ eine statistisch signifikante Odds Ratio von 7,5 gefunden (Tabelle 4).

Bei Anwendung des verfeinerten Lösungsmittel-expositionsschemas für die Firma A ergab sich eine statistisch signifikante Odds Ratio von 12,0 für die Arbeitsplätze mit direkter Benzol-Exposition (Tabelle 5).

Für zunehmende Expositionszeiten am Arbeitsplatz „Reifenbau“ im Unternehmen A wurde eine

Tab. 2. Odds Ratios für hohe, mittlere und niedrige Lösungsmittelexposition (11 Arbeitsplatzgruppen). Expositionszeit > 0 Monate. Alle Firmen. Alle Lymphome (ICD 200–203, 208–209).

Lösungsmittel- exposition	Fälle exponiert		Kontrollen exponiert		Odds Ratio	χ^2	P-Wert	Konfidenz- Intervall (95%)
	ja	nein	ja	nein				
Hoch	39	53	110	254	1,8	5,78		1,12–2,98
Mittel	20	72	115	249	0,6	3,62		0,31–1,02
Niedrig	7	85	29	335	0,9	0,03		0,34–2,49

* 0,01 < p < 0,025.

Tab. 3. Odds Ratios für hohe, mittlere und niedrige Lösungsmittelexposition (11 Arbeitsplatzgruppen). Expositionszeit > 120 Monate. Firma A. Lymphosarkom (ICD 200).

Lösungsmittel- exposition	Fälle exponiert		Kontrollen exponiert		Odds Ratio	χ^2	P-Wert	Konfidenz- Intervall (95%)
	ja	nein	ja	nein				
Hoch	4	10	3	51	7,5	6,50	*	1,59–35,29
Mittel	1	13	8	46	0,3	0,62		0,02– 5,20
Niedrig	0	14	2	52	–	–		– –

* 0,01 < p < 0,025.

Tab. 4. Odds Ratios für verschiedene Arbeitsplätze mit Lösungsmittelexposition. Expositionszeit > 60 Monate. Firma A. Lymphosarkom (ICD 200).

Arbeitsplätze mit Lösungsmittel- exposition	Fälle exponiert		Kontrollen exponiert		Odds Ratio	χ^2	P-Wert	Konfidenz- Intervall (95%)
	ja	nein	ja	nein				
Kalenderbedienung (Arbeitsplatzgruppe 9)	0	14	0	54	–	–		– –
Inspektion und Endabnahme (Arbeitsplatzgruppe 25)	2	12	5	49	2,0	0,38		0,22–18,41
Reifenbau (Arbeitsplatzgruppe 92)	4	10	3	51	7,5	6,50	*	1,59–35,29
Mechaniker (Arbeitsplatzgruppe 43)	0	14	0	54	–	–		– –

* 0,01 < p < 0,025.

Tab. 5. Odds Ratios für Lösungsmittel-expositionsgruppen. Verfeinertes Lösungsmittel-expositionsschema der Firma A. Expositionszeit > 60 Monate. Firma A. Lymphosarkom (ICD 200).

Arbeitsplätze mit Lösungsmittel-exposition	Fälle exponiert		Kontrollen exponiert		Odds Ratio	χ^2	P-Wert	Konfidenz-Intervall (95%)
	ja	nein	ja	nein				
Benzol	7	7	6	48	12,0	11,52	**	2,86–50,37
Andere Lösungsmittel	10	4	33	21	1,6	0,60		0,47– 5,62
Lösungsmittel	10	4	34	20	1,5	0,39		0,41– 5,62
Direkte Exposition	8	6	23	31	2,0	1,30		0,60– 6,98
Indirekte Exposition	7	7	22	32	1,6	0,41		0,39– 6,49

** 0,0005 < p < 0,005.

Tab. 6. Odds Ratios für unterschiedliche Expositionszeiten im Reifenbau. Firma A. Lymphosarkom (ICD 200).

Arbeitsplätze mit Lösungsmittel-exposition	Fälle exponiert		Kontrollen exponiert		Odds Ratio	χ^2	P-Wert	Konfidenz-Intervall (95%)
	ja	nein	ja	nein				
Reifenbau (Arbeitsplatzgruppe 92)	5	9	8	46	5,0	3,43		0,91–27,46
Reifenbau (Arbeitsplatzgruppe 92)	4	10	4	50	5,0	4,80	*	1,18–21,10
Reifenbau (Arbeitsplatzgruppe 92)	4	10	3	51	7,5	6,50	**	1,59–35,29
Reifenbau (Arbeitsplatzgruppe 92)	4	10	1	53	16,0	11,25	***	3,17–80,87

* 0,025 < p < 0,05 ** 0,01 < p < 0,025 *** 0,0005 < p < 0,005.

klare Dosis-Wirkungs-Beziehung für Lymphosarkome gefunden. Unter Reifenbauern nahm die Odds Ratio für Lymphosarkome von 5,0 für die über 24 Monate Exponierten auf 16,0 für die über 10 Jahre Exponierten zu (Tabelle 6).

Offensichtlich hat die Spezifizierung beim Krankheitsbild (ausgehend von allen Lymphomen und nachfolgende Einengung auf Lymphosarkome) und die Spezifizierung bei der Exposition (ausgehend von heterogenen Expositionsgruppen und nachfolgende Einengung auf einzelne Arbeitsplätze wie Reifenbauer oder auf das verbesserte Expositionsschema der Firma A) zu stärkeren Zusammenhangsmassen geführt. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den verschiedenen Expositionszeiten im Arbeitsbereich „Reifenbau“ und der Entwicklung von Lymphosarkomen ist eindrucksvoll. Die Zusammenfassung der Ergebnisse lautet wie folgt:

1. Lösungsmittel-expositionen stehen in Beziehung zu einem erhöhten Risiko, an Lymphomen und besonders am Lymphosarkom zu sterben.

2. Die Beziehung zwischen Lösungsmittel-exposition und Lymphosarkom ist im Unternehmen A am deutlichsten nachweisbar. Die Spezifizierung der Lösungsmittel-expositionsschätzung im Unternehmen A führt also zu einer Verstärkung der gefundenen Beziehung zwischen Lösungsmittel-exposition (Benzol-Exposition) und Lymphosarkom.

3. Am Arbeitsplatz „Reifenbau“ besteht ein erhöhtes Risiko für Lymphosarkom.

4. Im Unternehmen A wurde eine sehr deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Expositions-dauer am Arbeitsplatz „Reifenbau“ und dem Risiko, an Lymphosarkom zu sterben, gefunden.

5. Die Hypothese einer ähnlichen beruflichen Ätiologie von Lymphosarkomen und lymphatischer Leukämie wird durch die Daten des Unternehmens A gestützt.

6. Unter den Lösungsmitteln, die als kausale Noxen von Lymphomen und lymphatischer Leukämie in Frage kommen, sind Benzol, Toluol und Xylol an erster Stelle zu nennen.

Am Beispiel der Lymphomstudie in der amerikanischen Reifen- und Gummiindustrie sollte die Vorgehensweise bei historischen Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien innerhalb einer Kohortenstudie exemplarisch dargestellt werden. Dieses Beispiel zeigt, dass historische Kohortenstudien Übersterblichkeiten an bestimmten Tumoren und anderen Todesursachen dokumentieren können. Sie eignen sich deshalb gut für einen ersten Überblick über das Mortalitätsgeschehen in einer bestimmten Industrie. Bei der Suche nach den Ursachen von gefundenen Übersterblichkeiten können sich anschließende, eingebettete Fall-Kontrollstudien entscheidende Beiträge liefern.

Epidemiologische Studien in der deutschen Gummiindustrie

Die Kenntnisse über Gesundheitsrisiken in der deutschen Gummiindustrie beruhen bis heute auf Fallstudien, klinischen Eindrücken von Arbeitsmedizinern und toxikologischen Daten. Anlass für die Durchführung einer epidemiologischen Studie in der deutschen Gummiindustrie ab 1. Januar 1991 sind Hinweise auf eine Häufung von Karzinomen des Kehlkopfes und der Zunge bei Arbeitern eines Gummiwerkes in Westdeutschland. Der zuständige arbeitsmedizinische Gutachter informierte die Berufsgenossenschaft Chemie, dass in diesem relativ kleinen Betrieb in den letzten Jahren sieben Fälle von Larynx- und Zungenkarzinom aufgetreten sind.

Über die Fragen zur eventuellen Häufung von Kehlkopf- und Zungenkrebs bei Arbeitern dieses Werkes hinaus soll nun generell geklärt werden, ob Beschäftigte der deutschen Gummiindustrie einem erhöhten berufsbedingten Gesundheitsrisiko ausgesetzt sind. Die Berufsgenossenschaft Chemie hat die Studie in Auftrag gegeben, um Fragen der Prävention und Entschädigung auf einer fundierteren wissenschaftlichen Grundlage beantworten zu können. Angesichts der dargestellten Vor- und Nachteile der verschiedenen Studientypen, sollen die anstehenden Fragen in der deutschen Gummiindustrie zunächst mit einer historischen Kohortenstudie angegangen werden, weil nur auf diese Weise gewährleistet erscheint, in relativ kurzer Zeit erste Aussagen zum allgemeinen Gesundheitsrisiko in der deutschen Gummiindustrie machen zu können. Eventuell auftretende Übersterblichkeiten an bestimmten Todesursachen sollen durch sich anschließende Fall-Kontrollstudien genauer bezüglich der Arbeitsplatz-Expositionen untersucht werden.

Im einzelnen soll:

- eine Deskription der Gesamtsterblichkeit und der Sterblichkeit an bösartigen Neubildungen von aktiven und ehemaligen Beschäftigten der deutschen Gummiindustrie in den Jahren 1980 bis 1990 vorgenommen werden;

- die Hypothese überprüft werden, dass aktive und ehemalige Beschäftigte der deutschen Gummiindustrie einem gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöhten Risiko ausgesetzt sind, an bestimmten bösartigen Neubildungen zu sterben;
- festgestellt werden, ob für weitere bösartige Neubildungen bei aktiven und ehemaligen Beschäftigten der deutschen Gummiindustrie im Vergleich zur Gesamtbevölkerung Übersterblichkeiten bestehen;
- der Zusammenhang zwischen Übersterblichkeiten an bestimmten bösartigen Neubildungen und Merkmalen der Arbeitsplatzexposition untersucht werden;
- der Datensatz im Hinblick auf Übersterblichkeiten an anderen Todesursachen analysiert werden.

An der Studie nehmen drei grosse Firmen aus den alten Bundesländern teil. Aktive und ehemalige Beschäftigte dieser Unternehmen werden in die Kohorte aufgenommen, wenn sie am 1. Januar 1980 in dem jeweiligen Unternehmen tätig waren oder am 1. Januar 1980 als Rentner oder Pensionär in der Personalliste des Unternehmens geführt wurden und das 85. Lebensjahr noch nicht überschritten hatten. Auch während des Untersuchungszeitraumes neu in die Betriebe eintretende Arbeitnehmer werden in die Kohorte aufgenommen (dynamische Kohorte). Die Mindestbeschäftigungszeit für die Aufnahme in die Kohorte beträgt 12 Monate. Die Sterblichkeit dieser so definierten Kohorte von Personen wird vom 1. 1. 1980 bis zum 31. 12. 1990, d.h. über 11 Jahre, verfolgt. Die Kohortengrösse wird bei ca. 18000 Personen liegen, so dass es möglich sein wird, auch seltenere Todesursachen wie Neoplasmen des Kehlkopfes, Gehirns oder LHS zu untersuchen.

Die bisherigen Erfahrungen bei der Umsetzung des Studiendesigns in der deutschen Gummiindustrie sehen wie folgt aus:

- Die Bildung bzw. Rekonstruktion der historischen Kohorte erfordert grossen Aufwand, da die Personalbüros der Firmen nur über EDV-gespeicherte Daten der aktuell Beschäftigten verfügen. Die Enumeration der historischen Kohorte ist über EDV-gespeicherte Daten der Betriebskrankenkassen (BKK) realisierbar.
- Die Feststellung des Vitalstatus der Kohortenmitglieder am 31. 12. 1990 erscheint möglich. Die wichtigsten Datenquellen hierfür sind die betriebsinternen Informationen der Personalbüros, Pensionskassen, der BKKs und der Einwohnermeldeämter.
- Eine Liste der Verstorbenen mit Angaben zu Name, Geburtstag, Wohnort, Todestag und Sterbeort ermöglicht den Zugang zu den Originaltotenscheinen in den zuständigen Gesundheitsämtern und damit die Feststellung der auf dem Totenschein verzeichneten Todesursache.

- Zur Abschätzung der Exposition am Arbeitsplatz ist die Berechnung der Beschäftigungsdauer und des Beschäftigungszeitraumes möglich. Eine detaillierte Bestimmung der Arbeitsplatzexposition während des gesamten Beschäftigungszeitraums ist allerdings nur manuell und mit grossem Aufwand über die Personalakten durchführbar.
 - Eine Verzerrung des Studienergebnisses durch Störvariablen (z. B. Rauchgewohnheiten, Luftverschmutzung in Wohngebieten etc.) ist nur dann zu erwarten, wenn zwischen Studienpopulation und Vergleichspopulation Unterschiede bezüglich der Verteilung dieser Störvariablen bestehen. Bei umfangreichen historischen Kohortenstudien ist das individuelle Risikoverhalten normalerweise mit vertretbarem Aufwand nicht zu erheben. Es ist aber in der Regel nur eine geringe Verzerrung der Ergebnisse durch die genannten Störvariablen zu erwarten, besonders wenn der Zusammenhang zwischen Exposition und Krankheit stark ist^{10,22}.
- dieser Messungen ist sehr viel höher als die in historischen Kohortenstudien üblichen Surrogatmasse.
- Die individuellen Expositionsdaten jedes Arbeitnehmers können im Sinne einer detaillierten „work history“ genau dokumentiert werden.
 - Ein periodisches Mortalitäts-Follow-up ist möglich.
 - Die systematische Beobachtung erlaubt eine frühzeitige Erkennung von Gefährdungen.
 - Mögliche Störvariablen wie Rauch- und Trinkverhalten können besser dokumentiert und kontrolliert werden.
 - Die Beschäftigten können ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Kohortenstudie geben, so dass Fragen des Datenschutzes leichter lösbar sind.
 - Ein kontinuierliches Erfassen von Inzidenzen chronischer Erkrankungen ist möglich, jedoch müssen entsprechende Register vorhanden sein oder aufgebaut werden.

Die hier skizzierte erste epidemiologische Studie in der deutschen Gummiindustrie wird vom Bundesminister für Forschung und Technologie und der Berufsgenossenschaft Chemie finanziert und von der Abteilung für Sozialmedizin und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt. Mit ersten Ergebnissen ist Ende 1993, mit Ergebnissen der geplanten Fall-Kontrollstudien nicht vor Ende 1994 zu rechnen.

Prospektive Kohortenstudie

Moderne epidemiologische Forschung bemüht sich um eine bessere Quantifizierung und Qualifizierung von Expositionen und um eine möglichst frühzeitige Erkennung von Gefährdungen am Arbeitsplatz. Einen wichtigen Beitrag hierzu können prospektive Kohortenstudien liefern^{9,10}.

Es erscheint daher sinnvoll und wichtig, in der deutschen Gummiindustrie eine prospektive Kohortenstudie bzw. ein kontinuierliches Monitoring der Belegschaft durchzuführen. Eine prospektive Kohortenstudie erlaubt exaktere und aktuellere Aussagen zur Exposition und zur Mortalität und Morbidität einer Belegschaft, als dies in einer historischen Kohortenstudie möglich ist.

Die Vorteile der prospektiven Kohortenstudie sehen wie folgt aus:

- Die Konstruktion der aktuellen Kohorte ist auf EDV-Basis mit relativ geringem Aufwand möglich, weil noch keine Personen aufgrund von Kündigung oder Tod aus der Personalliste gelöscht wurden; damit ist eine komplette Erfassung der Kohorte zu bestimmten Zeitpunkten, z. B. am 1. Januar 1993, möglich.
- Die aktuellen Expositionsdaten am Arbeitsplatz können mit modernen Methoden direkt und kontinuierlich gemessen werden. Die Qualität

Viele Gründe sprechen also für eine prospektive Kohortenstudie als bevorzugte Forschungsstrategie. Je grösser die gebildete Kohorte ist, umso eher wird es möglich sein, schon nach wenigen Jahren über das aktuelle Krankheitsgeschehen in dem betreffenden Unternehmen berichten zu können. Um prospektive Kohortenstudien in Betrieben über lange Zeiträume erfolgreich durchführen zu können, müssen wichtige Voraussetzungen erfüllt sein: Eine solche Studie sollte nur dann implementiert werden, wenn alle beteiligten Gruppen bereit sind, diese Studie über viele Jahre mitzutragen. An erster Stelle sind hier Management, Betriebsräte, Werkstätten- und Sicherheitsingenieure zu nennen. Besondere Unterstützung sollte von der Berufsgenossenschaft, den Betriebskrankenkassen und der Gewerkschaft kommen. Eine solche Studie sollte von den beteiligten Betrieben, den Betriebskrankenkassen, der zuständigen Berufsgenossenschaft und von DFG oder BMFT finanziert werden. Eine Mischfinanzierung erscheint günstig, weil auf diese Weise einerseits wichtige Partner in die Studie eingebunden werden, andererseits aber keine einseitigen Abhängigkeiten entstehen.

Perspektiven für die betriebliche Epidemiologie und den Gesundheitsschutz in Betrieben

In den letzten zwei Jahrzehnten sind wichtige Befunde der betrieblichen Epidemiologie in die Praxis umgesetzt worden: So sind die Expositionen gegenüber Asbest, Kohlenstaub, Quarz, Blei, Benzol und anderen Substanzen teilweise drastisch herabgesetzt worden³.

Auf vielen Gebieten der betrieblichen Epidemiologie bestehen aber noch immer grosse Wissenslücken, die geschlossen werden müssen, wenn in Betrieben ein besserer Gesundheitsschutz wirksam

werden soll. Auf dem Gebiet der Krebsepidemiologie ist hier an die möglichen Risiken durch elektromagnetische Felder, durch neue Chemikalien in der Computerindustrie (z. B. Gallium Arsenide) und durch Substanzen wie Dimethylethylamine in Giesereien zu denken³. Neue Chemikalien und Technologien werden in kurzer Zeitfolge entwickelt und eingesetzt; dies führt oft dazu, dass es nicht gelingt, die von den neuen Produkten und Technologien ausgehenden Gesundheitsgefahren genauer zu untersuchen und zu dokumentieren. Deshalb ist die Epidemiologie nur eine unter mehreren Arbeitsrichtungen, die für den Arbeitsschutz wichtig sind.

Bei der bisherigen Forschung standen die Expositionen gegenüber Chemikalien im Vordergrund der Betrachtungen. Die von 1981–1983 in den USA durchgeführte National Occupational Exposure Survey (NOES) hat allerdings deutlich gemacht, dass von den 10 häufigsten Gefahren am Arbeitsplatz sieben nicht chemischer, sondern physikalischer Natur sind. In diesem Zusammenhang ist besonders auf Beschwerden des Stütz- und Bewegungsapparates wie Rücken-, Nacken-, Schulter-, Armschmerzen und Schmerzen der Hand hinzuweisen. Diese Beschwerdegruppe trägt am stärksten zum Krankenstand in Betrieben bei³.

Verletzungen und nicht selten tödliche Unfälle am Arbeitsplatz bedürfen ebenfalls einer grösseren epidemiologischen und präventivmedizinischen Aufmerksamkeit. Unfälle kommen besonders häufig im Baugewerbe und im Bergbau vor. Expositionen gegenüber Lärm kommt ebenfalls eine grosse Bedeutung zu. Es ist bisher nicht klar, welche Lärmbelastung über den Zeitraum eines Arbeitslebens tolerabel ist, ohne Hörschäden hervorzurufen. Vor allem müssen die Risikofaktoren für die Empfindlichkeit gegenüber Lärmbelastungen und die Bedeutung der Lärmbelastung für die allgemeine Gesundheit intensiver untersucht werden (z. B. Lärm und Blutdruck, Lärm und Herz-Kreislaufkrankungen). Schliesslich muss auch der Einfluss der Organisation der Arbeit auf die körperliche Gesundheit und das mentale Befinden besser verstanden werden^{3,10}.

Epidemiologische Techniken sollten auch vermehrt bei der Evaluation der Aussagekraft von biologischen Markern eingesetzt werden. Die Erforschung und der Einsatz biologischer Marker verspricht die Möglichkeit, Expositionen genauer zu messen, Krankheiten früher zu erkennen, die Empfindlichkeit von Individuen für Expositionen abzuschätzen und das Verständnis für die Pathogenese von Krankheiten zu verbessern. Die Bestimmung biologischer Marker in epidemiologischen Studien verspricht im Vergleich zur klassischen Mortalitäts- und Morbiditätsstudie eine frühere Entdeckung von Gefährdungen am Arbeitsplatz^{23,24}. Auch die Untersuchung der Ursachen von Fertilitätsstörungen, Fehlgeburten und Missbildungen kann Hinweise auf gefährliche Substanzen am Arbeitsplatz liefern¹⁰.

Kenntnisse über Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates, Hauterkrankungen, allergische Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, Hör- und Sehvermögen und kardiovaskuläre Risikofaktoren können mit betriebsbezogenen Prävalenzstudien gewonnen werden²⁵.

Die Lage der betrieblichen Epidemiologie in Deutschland

Es ist leider eine Tatsache, dass Deutschland als eines der grössten Industrieländer der Welt auf dem Gebiet der betrieblichen Epidemiologie zu den Schlusslichtern gehört. Die Gründe für diese Situation sind vielfältig:

1. An erster Stelle ist der Zugang zum Forschungsfeld zu nennen. Das Management der meisten grösseren und kleineren Firmen scheut ätiologisch orientierte epidemiologische Studien, weil es befürchtet, dass die Ergebnisse solcher Studien gegenüber der Konkurrenz Nachteile bringen und zudem „unnötige“ Kosten und Mehraufwand verursachen.

Die Stellung der Werksärzte in den Betrieben bezüglich primärer Prävention ist nicht stark; auch fehlen den Werksärzten häufig die notwendigen epidemiologischen Kenntnisse. Die akademische Arbeitsmedizin ist auf dem Gebiet epidemiologischer Forschung bisher wenig engagiert. Die für den Gesundheitsschutz verantwortlichen Berufsgenossenschaften müssten die stärksten Befürworter und Promotoren epidemiologischer Studien in Betrieben sein. Trotz erfreulicher Entwicklungen bei den Berufsgenossenschaften hinsichtlich Interesse und Verständnis für epidemiologische Forschung ist aber der politische Wille für die Initiierung solcher Studien noch immer gering. So ist es dann auch zu verstehen, dass sich die Berufsgenossenschaften meist nicht in der Lage sehen, die für die Finanzierung epidemiologischer Studien notwendigen Mittel bereitzustellen.

Auch die Betriebskrankenkassen sind, obwohl sie vom Gesetzgeber den Auftrag zur Prävention erhalten haben, an der ätiologisch orientierten epidemiologischen Forschung noch zu wenig interessiert. Dasselbe gilt für die Gewerkschaften. Bei Letzteren ist das mangelnde Verständnis für die Aufgaben und Ziele epidemiologischer Forschung oft mit falsch verstandenem Datenschutz gepaart.

2. An zweiter Stelle sind die deutschen Datenschutzgesetze und die Gesetze zur ärztlichen Schweigepflicht bezüglich diagnostischer Informationen auf Totenscheinen zu nennen. Daraus entstehen in der Regel ernste Hindernisse für eine erfolgreiche Durchführung von Studien. Diese Schwierigkeiten können u. U. mit grossem Auf-

wand überwunden werden. Die zusätzlichen Kosten für epidemiologische Studien in Betrieben aufgrund der deutschen Datenschutzzlage können auf 30% veranschlagt werden.

3. Die Förderung epidemiologischer Forschung in Deutschland liegt seit Jahrzehnten im argen, was auch für die betriebliche Epidemiologie gilt. Letztere ist seit 1980 vorwiegend über die Projektbereiche „Humanisierung des Arbeitslebens“, „Arbeit und Technik“ und „Arbeit und Gesundheit“ des BMFT und nur zu einem geringen Teil durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert worden. Leider ist es aber eine Tatsache, dass auch hervorragend begutachtete Forschungsanträge oft nicht die nötige Förderung erfahren.

Es ist zu hoffen, dass die zunehmende internationale Zusammenarbeit und Verflechtung auf dem Medizin- und Public Health Gebiet dazu führen, dass auch die betriebliche epidemiologische Forschung in Deutschland profitiert. Zum Beispiel können von der Europäischen Gemeinschaft (EG) und der International Agency for Research on Cancer (IARC) konzipierte und koordinierte multinationale Studien zur Entwicklung der betrieblichen Epidemiologie in Deutschland beitragen.

Am wichtigsten für die Entwicklung der betrieblichen Epidemiologie in Deutschland ist aber das Verständnis für ihre Aufgaben, ihre Leistungsfähigkeit und ihre Grenzen und der politische Wille, fundierte Krankheitsursachenforschung zu betreiben. Medizin und Öffentlichkeit sollten nicht länger akzeptieren, dass epidemiologische Studien in Betrieben aus Konkurrenz- oder Imagegründen verhindert werden oder an falsch verstandenem Datenschutz scheitern.

Zusammenfassung

Epidemiologische Studien an beruflich exponierten Personen erlauben, arbeitsbedingte gesundheitliche Gefährdungen und Schädigungen zu erkennen. Sie bilden damit eine Grundlage für präventive Massnahmen und für Entschädigungsfragen im Krankheitsfall. Ihren traditionellen Schwerpunkt hat die betriebliche Epidemiologie in der Erforschung des Zusammenhangs von Arbeitsumwelt und Krebsgenese. Neben den jeweils spezifischen Vor- und Nachteilen der zum Einsatz kommenden Studientypen existiert das gemeinsame Problem der langen Latenzzeiten bei der Entstehung der meisten Krebsarten und historisch nur schwer erhebbarer Angaben zur Exposition. Die Vorgehensweise der betrieblichen Epidemiologie wird anhand zweier Studien in der amerikanischen Reifen- und Gummiindustrie diskutiert. Am Beispiel einer Studie über den Zusammenhang von Lösungsmittelexposition und Lymphomen werden die spezifischen Beiträge auf-

gezeigt, die historische Kohortenstudien und „eingebettete“ Fall-Kontrollstudien für die Erforschung eines kausalen Zusammenhangs von Exposition und Erkrankung liefern können. Forschungsstrategie, Studiendesign und erste Erfahrungen bei der Umsetzung in die Forschungspraxis eines aktuellen Forschungsprojektes in der deutschen Gummiindustrie werden vorgestellt. Perspektiven der betrieblichen Epidemiologie eröffnen sich sowohl im Bereich der Forschungsschwerpunkte als auch der Forschungsmethoden. Neben der „klassischen“ Krebsepidemiologie sind es beispielsweise Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates, Hörschädigungen, Unfälle und der Einfluss der Arbeitsorganisation auf Befindlichkeitsstörungen, die stärker als bisher in das Blickfeld betriebsepidemiologischer Forschung rücken müssen. Gleichzeitig ist auch der Einsatz moderner epidemiologischer Forschungsmethoden, wie z. B. von prospektiven Kohortenstudien, in einem stärkeren Masse als bisher notwendig. Prospektive Kohortenstudien haben den Vorteil, dass sie die Exposition deutlich besser quantifizieren und qualifizieren und auch mögliche Störvariablen wie Rauchen oder Alkoholkonsum besser erfassen können. Ebenfalls sollte die Diskussion über die Einsatzmöglichkeiten von biologischen Markern in epidemiologischen Studien verstärkt geführt werden. In der Bundesrepublik Deutschland lässt sich die allgemeine Situation der betrieblichen Epidemiologie nur dann verbessern, wenn sich alle beteiligten und betroffenen Gruppen und Institutionen der Notwendigkeit betriebsepidemiologischer Forschung bewusst werden und die z.T. restriktiven Datenschutzgesetze dahingehend modifiziert werden, dass sie die Forschung über arbeitsbedingte Gesundheitsgefährdungen unterstützen und nicht behindern oder gar verhindern.

Résumé

Evaluation épidémiologique des risques des maladies professionnelles

Les études épidémiologiques concernant des sujets exposés professionnellement permettent d'identifier les maladies causées par l'environnement professionnel et les expositions dangereuses. Elles forment la base des mesures préventives et le fondement rationnel des assurances pour les travailleurs. L'épidémiologie en milieu du travail s'est traditionnellement concentrée sur l'étude des cancers professionnels. Les longues périodes de latence de la plupart des cancers et l'information limitée disponible pour décrire l'exposition historique des sujets d'étude sont des problèmes dans tous les types d'étude. Les inconvénients et les avantages de chaque type d'étude sont discutés. Les stratégies de recherche en épidémiologie des maladies professionnelles sont mises en évidence en utilisant deux exemples tirés de l'industrie du pneu et du caout-

chouc aux Etats-Unis. Les contributions spécifiques des études de cohortes et des études cas-témoins «nested» concernant l'association entre lympho-sarcome et solvants sont discutées. Les expériences et les premiers résultats d'une étude de cohorte historique dans l'industrie allemande du caoutchouc sont présentées. A l'avenir, la recherche dans l'épidémiologie des maladies professionnelles devrait se concentrer sur l'étude de la morbidité comme les maladies de l'appareil locomoteur, les pertes auditives, les accidents et l'influence de l'environnement professionnel sur le bien-être mental et physique. Les méthodes modernes de recherche comme les études de cohortes prospectives ou la surveillance épidémiologique des travailleurs devraient être utilisées plus souvent. Les études de cohortes fournissent des informations plus importantes, en qualité et en quantité, sur les expositions et les facteurs de confusion (comme par exemple le tabagisme ou la consommation d'alcool) que les méthodes d'études traditionnelles. Les perspectives prometteuses offertes par les marqueurs biologiques nécessitent des recherches complémentaires. La situation de l'épidémiologie des maladies professionnelles en Allemagne ne peut être améliorée que si tous les partenaires réalisent l'importance de l'épidémiologie. Les lois concernant la confidentialité des données, dans la mesure où elles empêchent la recherche épidémiologique, doivent être révisées.

Summary

Epidemiologic assessment of risks for work related diseases

Epidemiologic studies of occupationally exposed subjects allow to detect diseases caused by the work environment and to identify hazardous exposures. They provide the basis for preventive measures and workers compensation. Occupational epidemiology traditionally emphasized the study of work related cancer. Long latency periods for the development of most cancers and limited information about the exposure history of the study subjects are problems for all study types. The specific advantages and limitations of different study designs are discussed. Research strategies in occupational epidemiology are demonstrated using as an example two studies from the American tire and rubber industry. The specific contributions of a historical cohort study and a nested case-control study, concerning the association between lymphosarcoma and exposure to solvents, are discussed. Experiences and first results from a historical cohort study in the German rubber industry are reported. Future research in occupational epidemiology should concentrate more on the study of work related morbidity such as musculoskeletal disorders, hearing loss, accidents and the influence of the work environment on the mental and physical well being. Modern research methods

such as prospective cohort studies or workforce monitoring should be used more often. Prospective cohort studies provide quantitatively and qualitatively more precise information about exposures and potential confounders, e.g. cigarette smoking or alcohol consumption, than traditional study methods. The promising perspectives of biological markers warrant further research. The situation of occupational epidemiology in Germany can only be improved if all concerned parties and institutions realize the importance of occupational epidemiology. Laws concerning data confidentiality which seriously hamper epidemiologic research must be modified.

Literaturverzeichnis

- 1 *Decoufle P.* Occupation: In: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1982: 318–335.
- 2 *Landrigan PhJ, Baker DB.* The recognition and control of occupational disease. *JAMA* 1991; 266: 676–680.
- 3 *Wegman DH, Fine LJ.* Occupational health in the 1990s. *Annu Rev Public Health* 1990; 11: 89–103.
- 4 *Pott P.* *Chirurgical Observations*. London: Howes, Clark & Collings 1775.
- 5 *Härtig FH, Hesse W.* Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben. *Vjschr Med Gerich* 1879; 30: 296–309, 31: 102–132, 313–337.
- 6 *Rehn L.* Blasengeschwülste bei Fuchsin-Arbeitern. *Arch Klin Chirurgie* 1895; 50: 588–600.
- 7 *Cole Ph, Goldman M.* Occupation. In: Fraumeni J, ed. *Persons at high risk of cancer. An approach to cancer etiology and control*. New York: Academic Press, Inc., 1975: 167–184.
- 8 *Mullan RJ, Murthy LI.* Occupational sentinel health events: an up-dated list for physician recognition and public health surveillance. *Am J Ind Med* 1991; 19: 775–799.
- 9 *Checkoway H, Pearce NE, Crawford-Brown DJ.* *Research methods in occupational epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1989.
- 10 *Monson RR.* *Occupational Epidemiology*. 2nd ed. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1990.
- 11 *Veys CA.* Bladder cancer in rubber workers: the story reviewed and updated. *Plastics and Rubber Processing and Applications* 1981; 1: 207–12.
- 12 *Case RAM, Hosker ME.* Tumour of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. *Br J Prev Soc Med* 1954; 8: 39–50.
- 13 IARC. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. The rubber industry*. Volume 28; Lyon, 1982.
- 14 *McMichael AJ, Spirtas R, Kupper LL.* An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964–72. *J Occup Med* 1974; 16: 458–64.
- 15 *McMichael AJ, Spirtas R, Gamble JF, Tousey PM.* Mortality among rubber workers: relationship to specific jobs. *J Occup Med* 1976; 18: 178–85.
- 16 *McMichael AJ, Andjelkovic DA, Tyroler HA.* Cancer mortality among rubber workers: an epidemiologic study. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 271: 125–37.
- 17 *McMichael AJ, Spirtas R, Kupper LL, Gamble JF.* Solvent exposure and leukemia among rubber workers: an epidemiologic study. *J Occup Med* 1975; 17: 234–9.
- 18 *Keil U, Andjelkovic D, Hunt E, Symons M, Tyroler HA.* Malignant lymphomas among rubber and tire industry workers. "A case-control analysis within a cohort study". Report to the United Rubber Workers (URW) Joint Occupational Health Committee. Chapel Hill: 1980.

- 19 *Keil U, Andjelkovitch D, Hunt E, Symons M, Tyroler HA.* Epidemiologic studies of the occupational health studies group of the University of North Carolina at Chapel Hill. A "case-control analysis within a cohort-study" about malignant lymphomas among rubber and tire industry workers. In: Lindberg ADB et al. eds. *Lecture Notes in Medical Informatics. Proceedings of International Conference on Medical Computing, Berlin, September 17–20 (1979)* (Eds: B. Barber et al.). Berlin/Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1979: 166–175.
- 20 *Keil U.* Maligne Lymphome und Leukämien bei Arbeitern der US-Reifen- und Gummiindustrie. In: Blohmke M, Boschke W, Schach E, Schwartz FW, eds. *Psychosoziale Faktoren und Krankheit. Ambulante ärztliche Versorgung. Freie Vorträge.* Stuttgart: Gentner Verlag, 1980, 169–177. (Schriftenreihe, Arbeitsm Sozialm Präventivm; Band 67).
- 21 *Keil U.* Latenzzeitmessung bei Krebs am Beispiel einer Fall-Kontroll-Studie an Lymphom- und Leukämiefällen in der amerikanischen Reifen- und Gummiindustrie. In: Horbach L, Duhme UC, eds. *Proceedings der 25. Jahrestagung der GMDS, Erlangen (1980): Nachsorge und Krankheitsverlaufsanalyse.* Berlin: Springer Verlag, 1981: 102–113.
- 22 *Axelsson O.* Aspects on confounding in occupational health epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4: 85–89.
- 23 *Hulka BS, Wilcosky TC, Griffith JD.* *Biological markers in epidemiology.* Oxford: Oxford University Press, 1990.
- 24 *Schulte PA.* Contribution of biological markers to occupational health. *Am J Ind Med* 1991; 20: 435–446.
- 25 *Hense H-W, Keil U.* *Das Münchner Blutdruckprogramm. Ein Demonstrationsprojekt zur Hypertoniebekämpfung in der Bevölkerung.* Berlin/Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1991.

Danksagung

Die Autoren danken Frau Carmen Ewe sehr herzlich für die Erstellung des Manuskriptes.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. U. Keil, Ph. D.
Ruhr-Universität Bochum
Medizinische Fakultät
Abteilung für Sozialmedizin und Epidemiologie
Overbergstrasse 17
D-4630 Bochum 1/BRD