

WORLD HEALTH ORGANIZATION
REGIONAL OFFICE FOR EUROPE

WELTGESUNDHEITSORGANISATION
REGIONALBÜRO FÜR EUROPA



E: ERS 64
R:
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
BUREAU RÉGIONAL DE L'EUROPE

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЕВРОПЕЙСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ БЮРО

E: 9677

SPÄT- UND DAUERWIRKUNGEN VON CHEMIKALIEN AM ARBEITSPLATZ

WGO-Tagungsbericht

Kiew
21.-24. Oktober 1980

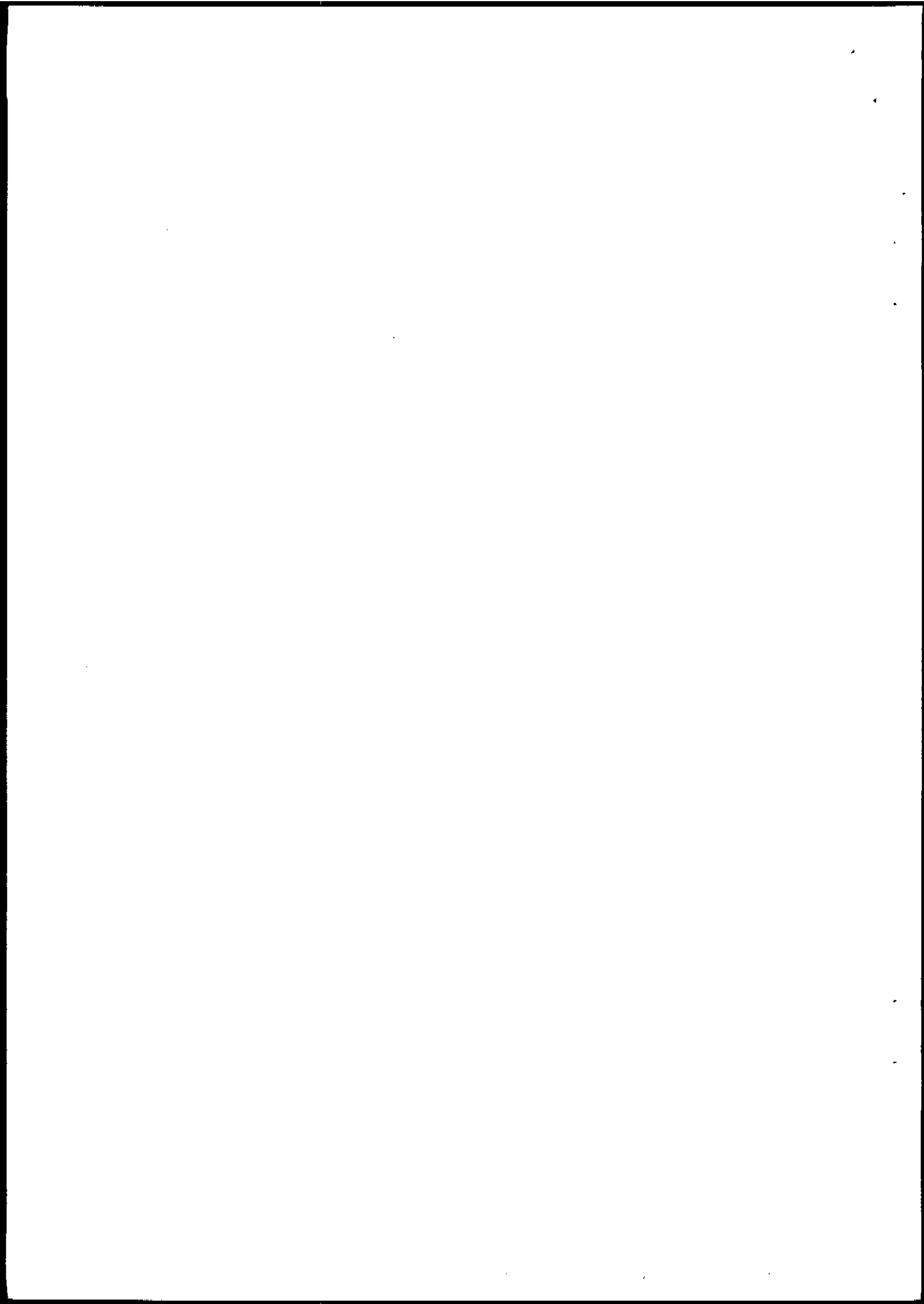
Übersetzung einer Veröffentlichung des
Regionalbüros für Europa, die in der Reihe
EURO-Berichte und -Studien als Nummer 64 mit
folgendem Titel erschienen ist: "Delayed and
chronic effects of chemicals in the workplace".
(ISBN 92 890 1230 7)

Note

Der vorliegende Bericht stellt keine offizielle
Veröffentlichung dar und darf nur mit Genehmigung
des Regionalbüros für Europa der Weltgesundheits-
organisation rezensiert, in Kurzfassung oder aus-
zugsweise wiedergegeben bzw. übersetzt werden.
Namentlich gezeichnete Beiträge drücken
ausschliesslich die Meinung des Verfassers aus.

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Die Lage in den einzelnen Ländern	2
2.1 Bulgarien	2
2.2 Finnland	3
2.3 Frankreich	4
2.4 Deutsche Demokratische Republik	5
2.5 Deutschland, Bundesrepublik	5
2.6 Norwegen	5
2.7 Polen	7
2.8 Tschechoslowakei	7
2.9 UdSSR	8
2.10 Ungarn	8
2.11 Vereinigtes Königreich	9
3. Die Arbeit des Internationalen Krebsforschungszentrums (IARC)	10
3.1. Ergebnisse von Langzeit-Tierversuchen (menschliche Daten waren nicht verfügbar)	14
3.2 Kurzzeitversuche	14
4. Experimentalstudien	15
4.1 Mutagenität	15
4.2 Karzinogenität	15
4.3 Embryotoxizität und Teratogenität	16
5. Epidemiologie und epidemiologische Forderungen	16
6. Überwachung der Karzinogenexposition	17
7. Ausbildung	19
8. Schlussfolgerungen und Empfehlungen	19
8.1 Schlussfolgerungen	19
8.2 Empfehlungen	20
Anhang 1 Ausbau der arbeitsmedizinischen Dienste zur Verhinderung der Spätwirkungen gefährdender Arbeitsstoffe - Y.I. Kundiev	22
Anhang 2 Teilnehmerverzeichnis	32



1. Einleitung

In Zusammenarbeit mit der Regierung der UdSSR führte das WGO-Regionalbüro für Europa vom 21. bis 24. Oktober 1980 in Kiew eine Tagung über die Spät- und Dauerwirkung von Chemikalien am Arbeitsplatz durch. An der Veranstaltung war massgeblich das Institut für Arbeitsschutz in Kiew und die Abteilung für internationale Angelegenheiten des Gesundheitsministeriums der UdSSR beteiligt; die Tagung wurde von 17 Beratern auf Zeit aus 15 Ländern, je einem Vertreter der Internationalen Arbeitsorganisation und des Internationalen Krebsforschungszentrums (IARC) und 5 Beobachtern aus der UdSSR besucht.

Die Teilnehmer wurden vom Stellvertretenden Gesundheitsminister der Ukrainischen Sozialistischen Sowjetrepublik, Professor A. Pavlov, begrüsst. Der Regionalbeauftragte für das Referat "Gesundheit der arbeitenden Bevölkerung", Dr. M. Mikheev, hielt eine Ansprache im Namen des Regionaldirektors und führte aus, dass sich das Regionalbüro insbesondere mit der Ausarbeitung einer langfristigen Politik zur Verhütung von Spätwirkungen durch den Einsatz von Chemikalien am Arbeitsplatz befasse. Er erläuterte, dass die vorliegende Tagung im Rahmen der regionalen Komponente des internationalen Programms über Chemikaliensicherheit durchgeführt werde.

Ziel der Tagung war:

- a) die gegenwärtige Situation zu umreissen im Hinblick auf die Verhütung von (karzinogenen, mutagenen, teratogenen und embryotoxischen) Spätwirkungen des Chemikalieneinsatzes in den Mitgliedstaaten,
- b) die Spätwirkungen in bezug auf Schädigungen und Arten der beruflichen Exposition zu definieren und einzuteilen,
- c) darauf hinzuwirken, dass das vorhandene Wissen über derartige Spätwirkungen in die praktische Arbeit der arbeitsmedizinischen Dienste eingegliedert wird, und Massnahmen zur Intensivierung dieser Dienstleistungen auszuarbeiten,
- d) die Ausbildung von entsprechenden Spezialisten im Hinblick auf die arbeitsmedizinischen Forderungen zu behandeln,
- e) Wissensdefizite auszumachen und Prioritäten für die weitere Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet festzulegen.

Auf der Tagung beschränkte man sich auf die Bedeutung der Spätwirkungen von Chemikalien im Bereich der Arbeitsmedizin. Die Teilnehmer waren sich aber auch der Tatsache bewusst, dass sich solche Wirkungen auch bei einer Exposition gegenüber Chemikalien im allgemeinen einstellen und eine umfassende Bewertung der potentiell schädlichen Wirkungen auch die Gesamtexposition gegenüber Stoffen aus allen Quellen berücksichtigen muss. Im Bereich der Arbeitsmedizin liegen eindeutig belegte Beispiele eines synergistischen Effekts von Mehrfachexpositionen vor.

Bei Festlegung des Diskussionsbereichs hielt man sich an die im Anhang 1 angegebenen mutagenen, teratogenen, embryotoxischen und karzinogenen Wirkungen von Chemikalien. Man war sich dabei klar darüber, dass durch Chemikalien auch andere Spät- und Dauerfolgen hervorgerufen werden können, wie z.B. Pneumokoniose, sklerotische Schäden, später zur Auswirkung kommende Neurotoxizität und Präsenilität. Diese Folgewirkungen sind durchaus nicht weniger wichtig als die Diskussionsthemen und sollten Gegenstand späterer Tagungen einschlägiger Arbeitsgruppen sein.

Die Problematik lässt sich in vier Bereiche einteilen, die von fachlichen Untergruppen diskutiert wurden. Eine dieser Gruppen befasste sich mit den verwaltungsmässigen Massnahmen zur Stärkung der arbeitsmedizinischen Dienste, eine andere mit der experimentellen Basis zur Überwachung und Evaluierung der Gefahren, eine dritte mit der Handhabung der Epidemiologie in bezug auf den Umgang und die Bekämpfung der Spätwirkungen von Chemikalien, und die vierte mit der Ausbildung von entsprechendem Personal und den Ausbildungsmöglichkeiten für aussenstehende Personenkreise.

Die verschiedenen Mitgliedsländer, die von den Teilnehmern vertreten werden, haben alle die Bedeutung der Spät- und Dauerwirkungen von Chemikalien erkannt, doch bestehen erhebliche Unterschiede in der Vorgehensweise. Zu Beginn der Tagung behandelte man die in den verschiedenen Ländern bestehenden Massnahmenkataloge; daraus ergaben sich wichtige Punkte für spätere Diskussionen.

Die sich aus unterschiedlichen Definitionen in Verbindung mit den Spätwirkungen von Chemikalien ergebenden Probleme können in vielen Fällen besser von Experten gelöst werden, die aber in einzelnen Ländern evtl. nicht zur Verfügung stehen. Zum Beispiel ist das Internationale Krebsforschungszentrum (IARC) oft in der Lage, Leitlinien vorzulegen, bei denen das beste international verfügbare Expertenwissen verwertet wurde.

Es wurden ausführlich einige neue Methoden besprochen, die zur Bewusstmachung und Überwachung arbeitsmedizinischer Probleme beitragen können; es wurden auch entsprechende zweckmässige Anleitungen formuliert. In diesem Bereich ist ein verhältnismässig kleiner Personenkreis tätig, und gerade hier ist eine internationale Zusammenarbeit sehr vonnöten.

Die epidemiologischen Methoden entwickeln sich wie die Molekularbiologie sehr schnell. In dieser Hinsicht sind die Unterschiede zwischen den Ländern deutlich ausgeprägt, weil eine ausreichende epidemiologische Überwachung erhebliche Ressourcen erfordert. Es bestehen eindeutige Unterschiede zwischen den Ländern im Hinblick auf die Verfügbarkeit von Personalunterlagen, Unterlagenverbundsystemen und Registern.

Man war sich schon seit einigen Jahren über die potentiellen Gefahren karzinogener Chemikalien bewusst, es lag auch viel brauchbares Datenmaterial vor - trotzdem bleibt noch viel zu tun übrig. In bezug auf die anderen, hier nicht zu erörternden Wirkungen, müssen neue Ansätze zur epidemiologischen Überwachung entwickelt werden. Ausserdem sei gesagt, dass Wirkungen wie die Mutagenese weiter erforscht werden müssen, damit Laboratoriumsergebnisse auch im Hinblick auf den Menschen interpretiert werden können.

Auf der Tagung wurden Arbeitspapiere vorgelegt, die das Vorgehen der verschiedenen Länder im Hinblick auf die Prävention und Bekämpfung der Spät- und chronischen Wirkungen von Chemikalien beschreiben. Es gab natürlich viele Parallelen und auch Unterschiede im Ansatz; in diesem Bericht sollen jedoch nur die Punkte erfasst werden, die eine unterschiedliche Vorgehensweise unterstreichen.

2. Die Lage in den einzelnen Ländern

2.1 Bulgarien

Wichtige Massnahmen und Regelwerke:

1. Der gegenwärtige Fünfjahresplan für die soziale und ökonomische Entwicklung umfasst zwei neue Programme:
 - a) Massnahmen des Umweltschutzes,
 - b) ein landesdeckendes Programm für Sicherheit und Hygiene am Arbeitsplatz.
2. Es bestehen auf Landesebene rechtliche Vorschriften für den Arbeitsschutz:
 - a) international anerkannte Vorschriften und Vereinbarungen,
 - b) maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) für 285 Chemikalien, inklusive Stoffe mit bekannten karzinogenen, mutagenen, teratogenen und embryotoxischen Eigenschaften,
 - c) strenge Vorschriften zum Schutz der Arbeitnehmer gegen Strahlung,
 - d) besondere gesundheitliche Vorschriften zum Schutz der Frauen, besonders der Mütter und Schwangeren; darunter fällt der Umgang mit toxischen Stoffen nach dem vierten Schwangerschaftsmonat bis 10 Monate nach der Geburt und die Nennung bestimmter Beschäftigungsarten, die für Frauen nicht zulässig sind.
3. Dem Ministerium für Volksgesundheit unterstehen drei landesdeckende gesundheitliche Sonderdienste, die sich hauptsächlich mit der beruflichen Pathologie befassen:
 - a) arbeitsmedizinische Institute, Krankenhäuser, Kliniken u.m., die sich oft auf dem Gelände grosser Industriegebiete befinden,
 - b) zentrale und regionale Institute für Hygiene und Epidemiologie,
 - c) zentrale Institute für Onkologie.

Die Arbeit dieser landesdeckenden Dienste wird koordiniert, um den Arbeitsschutz zu gewährleisten und gefährliche Stoffe am Arbeitsplatz unter Kontrolle zu behalten; dazu zählt: die Überwachung physikalischer und chemischer Stoffe am Arbeitsplatz, die Überwachung der gesundheitlichen Verfassung des Arbeitnehmers und die Registrierung von entsprechenden Krankheiten. In den letzten Jahren hat man sich bemüht, diese Tätigkeiten entsprechend den Erfordernissen der sogenannten Risikogruppen gegeneinander abzugrenzen.

4. An mehreren Instituten und Laboratorien wird auf dem Gebiet der hier diskutierten Problematik geforscht. In mehreren Landesbezirken sind in letzter Zeit verschiedene Parameter für Missbildungen an Neugeborenen erforscht worden. Routinemässig werden unter der Aufsicht des Laboratoriums für chemische Karzinogenität und Versuche am Institut für Onkologie in Sofia Tierversuche zur Erforschung der karzinogenen, teratogenen und embryotoxischen Wirkungen verschiedener Produkte durchgeführt.

Es bestehen mehrere Mängel im Hinblick auf die Bekämpfung und Verhütung einer beruflichen Gefährdung:

- a) Es besteht eine Diskrepanz zwischen verfügbarem Wissen und entsprechender zügiger Anwendung.
- b) Die Koordinierung relevanter Aktivitäten, hauptsächlich der Forschung, ist bei weitem noch nicht zufriedenstellend; es wird eine kompetente und effektive Koordinierungsstelle benötigt.
- c) Man braucht auf jeden Fall in grösserem Umfang international akzeptierte Vorschriften, Anweisungen, Modelle sowie Fach- und Ausbildungsunterlagen für Spezialisten.

2.2 Finnland

Gesetzliche Vorschriften

Finnland hat die Konvention 139 der IAO^a ratifiziert und eine Liste der Chemikalien herausgegeben, die ein karzinogenes Risiko am Arbeitsplatz darstellen. Darin sind z.Z. 51 Chemikalien angegeben, die in drei Kategorien unterteilt sind. Die chemischen Verbindungen der Kategorie 1 (12 Chemikalien) sind verboten; in bezug auf die Chemikalien der Kategorie 2 und 3 gibt es noch keine Vorschriften. Alle Arbeitnehmer, die mit diesen Verbindungen arbeiten, werden in einer Datenbank registriert.

Biologische Überwachung der Exposition

Wenn Arbeitnehmer bewiesenen oder vermuteten Karzinogenen ausgesetzt werden, müssen sie im Hinblick auf ihre Exposition und Frühwirkungen überwacht werden. Hinsichtlich der biologischen Überwachung der Exposition gegenüber genotoxischen Verbindungen gibt es mehrere Methoden:

1. Die Verbindung oder deren Metabolit kann aus Urin, Blut oder Ausatemungsluft ermittelt werden. Die Metalle können im Urin oder Blut bestimmt werden. Unter den organischen Verbindungen lässt sich das Benzol in der ausgeatmeten Luft oder, auf eine weniger spezifische Weise, als Urinphenol bestimmen. Die Exposition gegenüber Styrol lässt sich anhand des Mandelsäuregehalts im Urin festlegen; die Exposition gegenüber Trichloräthylen und Tetrachloräthylen wird jeweils als Trichloressigsäure- und Tetrachloressigsäuregehalt bestimmt. Es gibt moderne analytische Verfahren zur Feststellung mehrerer anderer Verbindungen in biologischen Proben, doch bestehen bei der Anwendung Schwierigkeiten, da es im Hinblick auf die meisten genotoxischen Verbindungen, besonders bei Versuchen mit Menschen, an pharmakodynamischen Daten fehlt.
2. Die meisten genotoxischen Verbindungen sind unpolar und konjugieren vor der Exkretion. Es ist erwiesen, dass eine Konjugation mit Glutathion, Glukuronsäure, Schwefelsäure, Glyzin usw. stattfindet und diese Konjugate im Urin bestimmt werden können. Eine berufliche Exposition wurde z.B. anhand von Thioäthern im Urin belegt.
3. Die meisten genotoxischen Verbindungen sind elektrophile Reagenzien, die mit nukleophilen Gruppen der Proteine wie z.B. Hämoglobin reagieren. Eine Alkylierung des Hämoglobins wurde festgestellt bei einer beruflichen Exposition gegenüber Äthylenoxid, wodurch man eine Abschätzung des genetischen Risikos durchführen konnte.
4. Als Elektrophile reagieren genotoxische Verbindungen auch mit Nukleinsäuren, wodurch kovalente Addukte entstehen. Diese Addukte werden spontan oder enzymatisch entfernt und im Urin ausgeschieden. Bis jetzt liegen nur Tierversuchsstudien über diese Methode vor.

^a Internationale Arbeitsorganisation; Konvention 139: Convention concerning prevention and control of occupational hazards caused by carcinogenic substances and agents. Genf, Büro der Internationalen Arbeitsorganisation, 1974.

5. Eine bekannte oder nicht bekannte Exposition gegenüber genotoxischen Verbindungen kann zur Exkretion von mutagenen Verbindungen führen. Eine urinaire Mutagenität in Korrelation mit einer definierten Exposition kann auf ein genotoxisches Risiko hindeuten. Eine Mutagenität ist festgestellt worden im Urin von Narkoseärzten, Arbeitern in Gummiwerken und bei Krankenschwestern, die zytostatische Arzneimittel verabreichen.

6. Zytogenetische Methoden, einschliesslich der Feststellung von Chromosomenabweichungen und Schwester-Chromatiden-Austauschen (SCE) bei Lymphozyten im Menschen, wurden zur Abschätzung der Expositionswirkungen von folgenden Agenzien hinzugezogen: Strahlung, Benzol, Äthyloxid, Arsen, Epichlorhydrin und Styrol. Bei exponierten Populationen kann u.U. der Anstieg der Chromosomenabweichungen und/oder SCE-Fälle mit dem Krebsrisiko korreliert werden.

Fertilitätsgefährdung

Es gibt finnische Studien über Spontanaborte, die auf den Krankheitsfällen des Entlassungsregisters aufbauen, die dem Staatlichen Medizinalamt entnommen sind. Die Informationen umfassen Spontanaborte (jährlich 6000), Schwangerschaftsunterbrechungen und Lebendgeburten. Auf der Basis dieser Zahlen lassen sich zwei Proportionalwerte errechnen: die Rate (Anzahl der Spontanaborte pro Anzahl der Schwangerschaften x 100) und das Verhältnis (Anzahl der Spontanaborte pro Anzahl der Geburten x 100). Die Werte betragen im Zeitraum 1973-75 7,4 bzw. 10,7. Diese Zahlen wurden in verschiedenen Industriebevölkerungspopulationen ermittelt.

Das Finnische Register für Angeborene Missbildungen wurde zur Analyse der beruflichen Gefährdung in bezug auf Missbildungen herangezogen. Das Register umfasst Fälle mit Schädigungen des Zentralnervensystems, Spaltenbildungen im Mundbereich und Schäden des Skelettmuskulatursystems sowie Fälle des Down-Syndroms. Ausser den geschädigten Kindern werden in diesem Register auch Angaben über normale Kinder gemacht, die in demselben Mütterbetreuungsbezirk geboren wurden. Das Register enthält Angaben über die Berufstätigkeit der Eltern; 3600 Fälle und Überwachungsvorgänge sind anhand der Beschäftigung der Mutter analysiert worden. Bei zwei Berufsgruppen (Transport und Bauwesen) ist hinsichtlich bestimmter Missbildungstypen ein signifikant höheres Risiko festgestellt worden, wohingegen bei wissenschaftlichen und technischen Arbeiten ein vermindertes Risiko zu verzeichnen war.

2.3 Frankreich

Karzinogene Chemikalien

Für Personen, die gegenüber den nachstehenden karzinogenen Chemikalien und Chemikaliengruppen exponiert wurden, gibt es spezielle ärztliche Untersuchungen und Gesetzesbestimmungen: Benzol, aromatische Amine, Steinkohlenteer, Asbest und Vinylchlorid. Ausserdem werden Häufigkeit und Einzelheiten der ärztlichen Untersuchungen vorgeschrieben. Die Vorschriften in bezug auf die zulässigen Expositionspegel entsprechen denen für die ionisierende Strahlung.

Man verlässt sich hierbei in grossem Mass auf besonders ausgebildete Arbeitsmediziner; man erwartet von ihnen, dass sie mit den Chemikalien vertraut sind, die bekannterweise karzinogen wirken, und mit den Chemikalien, die in ihren Betrieben verwendet werden. Der Arbeitsmediziner ist gesetzmässig berechtigt, Inspektionen anzuordnen und chemische Analysen sowie Expositionsmessungen in Verbindung mit diesen Chemikalien durchführen zu lassen. Wenn er es für notwendig hält, kann er umfassendere Untersuchungen anordnen.

Zum jetzigen Zeitpunkt wird eine grössere Anzahl von Ärzten in Epidemiologie ausgebildet. Allerdings werden Epidemiologiestudien in Frankreich durch die Anonymität der Todesbescheinigungen stark erschwert.

Mutagenität

Gemäss einem Erlass vom Januar 1979 müssen alle auf den Markt kommenden neuen Chemikalien mindestens durch zwei Tests auf ihre Mutagenität überprüft werden; der eine Test muss an Bakterien durchgeführt werden. Die Ergebnisse dieser Tests sind zu veröffentlichen. Zur Zeit gibt es keine spezifischen Vorschriften in bezug auf gegenwärtig gebräuchliche Arbeitsstoffe, die sich evtl. als mutagen erweisen werden.

Teratogenität und Embryotoxizität

Zum jetzigen Zeitpunkt bestehen nur im Bereich der ionisierenden Strahlung Beschränkungen für schwangere Frauen. Vorschriften dieser Art sind bisher noch nicht auf teratogene Chemikalien ausgedehnt worden. Doch empfehlen einzelne Arbeitsmediziner, schwangere Frauen vom Umgang mit teratogenen Chemikalien auszuschliessen.

2.4 Deutsche Demokratische Republik

Der Schwerpunkt in diesem Land liegt auf der Bekämpfung der karzinogenen Gefährdung im Arbeitsbereich. Zur Zeit wird ein Überwachungssystem zur Ermittlung der Konzentrationen von nachweislich karzinogen wirkenden Chemikalien am Arbeitsplatz entwickelt. Es liegen solche Informationen vor für Benzol, Vinylchlorid und Benzo(a)pyren. Umfangreiches Material gibt es auch über die Exposition gegenüber Asbeststäuben. Man verlässt sich hier sehr stark auf die IARC-Monographien in bezug auf die Definition der Karzinogenität und Informationen über die einzelnen Karzinogene.

Im Hinblick auf ein medizinisches Überwachungsprogramm teilte man die karzinogenen Chemikalien gemäss den IARC-Monographien in drei Gruppen ein: a) Stoffe, die anhand von epidemiologischen Studien nachweisbar karzinogene Eigenschaften haben, b) Stoffe, die gemäss Fallstudien wahrscheinlich für den Menschen karzinogen sind und c) Stoffe, die sich bei Tierversuchen als karzinogen erwiesen haben.

Für die jeweils durchzuführende medizinische Untersuchung sind spezifische Anleitungen erstellt worden. Die Untersuchungstypen hängen von der Expositionsart und der Organspezifität der betreffenden Verbindung ab. In bezug auf die teratogenen, mutagenen und embryotoxischen Wirkungen ist man der Auffassung, dass die wissenschaftliche Grundlage zur Erlassung gesetzlicher Vorschriften noch nicht ausreicht.

Das Zentralinstitut für Arbeitsmedizin sammelt in Zusammenarbeit mit dem Zentralinstitut für Krebsforschung und dem Zentralinstitut für Toxikologie Material über karzinogene Faktoren am Arbeitsplatz, um Ärzte, Technologen, Manager, Gewerkschaftsfunktionäre und andere Personenkreise in Fragen der Bekämpfung und Verhütung berufsbedingter Krebserkrankungen auszubilden.

2.5 Bundesrepublik Deutschland

Durch Gesetze und Verordnungen wird genau geregelt, welche Verantwortung der Arbeitgeber hinsichtlich des Arbeitsschutzes hat. Es bestehen präzise Vorschriften für ärztliche Untersuchungen, die Einstellung von Betriebsärzten und für Entschädigungen. Betriebe mit über 100 Mitarbeitern müssen Betriebsärzte anstellen, von denen eine besondere arbeitsmedizinische Ausbildung erwartet wird. Seit 1971 bestehen Vorschriften über die Anwendung verschiedener karzinogener Substanzen (die Bestimmungen werden ausführlich in einem Tagungsbeitrag behandelt). Einstellungsuntersuchungen und später fünfjährliche Untersuchungen sind für Arbeiter Pflicht, die diesen Substanzen ausgesetzt werden. Die Verwendung gefährlicherer Stoffe ist generell verboten, es sei denn, sie seien zur Einholung von Produktionsrückständen und Beseitigung von Schäden unentbehrlich. Unter solchen Sonderbedingungen muss aber für eine verstärkte Aufsicht und Schutzkleidung gesorgt werden. Forschungslaboratorien unterliegen nicht diesen Einschränkungen.

Das Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (1980) fordert vor der Vermarktung Prüfungen auf Mutagenität, Embryotoxizität, Teratogenität, Fertilitäteschädigung und Karzinogenität. Es wird die Auffassung vertreten, dass eine Entfernung der Substanzen, die toxische Effekte dieser Art aufweisen, aus dem menschlichen Kontaktbereich die wirksamste Vorbeugung darstellt. Die epidemiologische Feststellung solcher Wirkungen bei den Arbeitnehmern wird als Beweis eines Versagens angesehen.

2.6 Norwegen

Am 1. Juli 1977 traten gesetzliche Vorschriften zur Feststellung von Substanzen und Verfahren in Kraft, die bei Arbeitern gesundheitliche Spätfolgen hervorrufen. Neben teratogenen, embryotoxischen und neurotoxischen Wirkungen liegt das Hauptgewicht auf den karzinogenen Effekten.

Die für den Arbeitsschutz zuständigen Behörden (das norwegische Direktorat für Gewerbeaufsicht) unternahmen in diesem Problembereich folgendes:

1. Es wurden Kriterien für die Karzinogenität der Chemikalien aufgestellt.
2. Die karzinogenen Substanzen wurden in zwei Kategorien eingeteilt.
3. Für karzinogene Arbeitsstoffe wurden Grenzwerte festgelegt.
4. Es gibt bereits Vorschriften über Import, Herstellung, Warnhinweise und Umgang mit karzinogenen Substanzen.

5. Es besteht ein Katalog für Substanzen, die in der Industrie hergestellt bzw. gehandhabt werden und evtl. Spätfolgen bewirken ("200-Substanzen-Register"). Dieses Register ist voraussichtlich für die Gewerbeaufsichtsbehörden und die arbeitsmedizinischen Dienste in bezug auf Einstellungs- und periodische ärztliche Untersuchungen von Bedeutung.

6. In einem Erzeugniskatalog werden in Zukunft Angaben über alle importierten und einheimischen Chemikalien und Erzeugnisse festgehalten werden.

7. Durch die Gesetzesvorschriften von 1977 wird die rechtliche Grundlage für sowohl einen obligatorischen als auch einen freiwilligen industriellen Gesundheitsdienst gelegt. Die arbeitsmedizinischen Dienste sind, sofern dies von den Behörden gefordert wird, verpflichtet, selektive und genau vorgeschriebene Einzeluntersuchungen der Arbeiter durchzuführen.

8. Seit ungefähr 20 Jahren gibt es in einigen norwegischen Industriezweigen Register für exponierte Arbeiter. Das Register ist jetzt von den Bereichen Aluminium und Ferro-Legierungen ausgedehnt worden auf Styrol, Toluol und auf Krankenhauspersonal, das mit Zytostatika und mit allgemeinen Anästhetika umgeht.

Für potentielle karzinogene Arbeitsstoffe wurde folgende Definition vereinbart:

"Jede Substanz, Substanzenkombination oder -mischung, die eine erhöhte Inzidenz gutartiger und/oder bösartiger Neoplasmen oder eine deutliche Verkürzung der Latenzperiode zwischen Exposition und Ausbruch von Neoplasmen bei Menschen oder in einer bzw. mehreren Säugetiergattungen im Tierversuch bewirken, wenn an einer Arbeitsstelle ausserhalb des Verwaltungsbereichs eine orale, respiratorische, dermale oder andersweitige Exposition stattgefunden hat, die zum Entstehen von Tumoren führt".

Diese Definition umfasst auch alle Arbeitsstoffe, die erst durch den Metabolismus von Säugtieren in ein oder mehrere potentielle Karzinogene umgesetzt werden.

Positive Ergebnisse bei zwei oder mehr der nachfolgenden Untersuchungen werden als signifikant angesehen:

- a) Auslösung von DNA-Schäden und/oder Reparaturen,
- b) Mutagenese bei Bakterien, Hefe, Neurospora oder Drosophila melanogaster,
- c) Mutagenese somatischer Säugetierzellen,
- d) Mutagenese bei Säugetier-Gameten,
- e) neoplastische Transformation von Säugetierzellen in der Kultur.

Hinweise für die Kanzerogenität eines Arbeitsstoffes können sich ergeben aus:

- a) epidemiologischen Kohortenstudien,
- b) Lebendversuchen mit Säugetierarten,
- c) Kurzzeittests,
- d) der strukturellen Ähnlichkeit mit einem chemischen Stoff, der als potentieller karzinogener Arbeitsstoff feststeht.

Anhand dieser Informationen lassen sich erkannte karzinogene Arbeitsstoffe einer der nachstehenden zwei Klassen zuweisen.

Zur Klasse I gehören Substanzen, die die Definition eines potentiellen Karzinogens unter einer der nachstehend genannten Voraussetzungen erfüllen:

- a) epidemiologische Untersuchungen
- b) experimentelle Bioassays bei
 - 1) zwei Säugetierarten oder
 - 2) einer Säugetierart, wenn das Ergebnis durch einen zweiten, gesondert durchgeführten, Bioassay bestätigt wird, oder
 - 3) einem Säugetier-Bioassay, wenn das Ergebnis durch ein eindeutiges Resultat von Kurzzeittests untermauert wird.

Zur Klasse II werden Chemikalien gezählt, für die es Anzeichen einer karzinogenen Wirkung gibt und eine der nachstehenden Bedingungen erfüllt ist:

- a) Bei potentiellen Karzinogenen der Klasse I sind in Bioassays karzinogene Wirkungen entdeckt worden, aber die wissenschaftlichen Unterlagen werden für eine Klassifizierung nach Klasse I als nicht ausreichend angesehen.
- b) Die karzinogene Wirkung wird durch einen Bioassay an einer Art bewiesen, doch wird das Ergebnis nicht in anderen Versuchen reproduziert bzw. untermauert.
- c) Eindeutige Resultate aus Kurzzeittests liegen vor, die untersuchte Substanz hat eine strukturelle Ähnlichkeit mit einem erkannten potentiellen Karzinogen, und/oder es wird vermutet, dass die berufliche Exposition ein Karzinogenitätsrisiko für den Menschen darstellt.

2.7 Polen

In Polen gibt es keine umfassenden gesetzlichen Bestimmungen über die Verwendung von Chemikalien, durch die toxische Spätfolgen hervorgerufen werden können. Es gibt jedoch gesetzliche Einschränkungen für Frauen in bezug auf die Ausübung von Tätigkeiten, die möglicherweise für die Fertilität oder Gesundheit des Nachwuchses als schädlich angesehen werden; dies gilt u.a. für den Umgang mit Arsen, Benzol, Schwefelkohlenstoff, Kadmium, Blei, Quecksilber und polyzyklischen Kohlenwasserstoffen. Diese Vorschriften weisen beträchtliche Schwächen auf und berücksichtigen nicht die rapide Weiterentwicklung der Technologie; sie sollten deshalb auf den neuesten Stand gebracht werden. Es wurden allerdings schon erhebliche Fortschritte erzielt; man beabsichtigt, innerhalb der nächsten fünf Jahre einen umfassenden Plan für den Umgang mit Karzinogen-Risiken am Arbeitsplatz auszuarbeiten. Innerhalb dieses Zeitraums sollen folgende Ziele erreicht werden:

1. Feststellung von Risikoart und -umfang in Verbindung mit karzinogenen Faktoren am Arbeitsplatz. Bezüglich der Chemikalien wurde festgelegt, dass sich die Evaluierung von Schwere und Umfang der beruflichen Exposition, d.h. Zahl der exponierten Personen, auf 15 Substanzen beschränken soll, für die eine ausreichende experimentelle und epidemiologische Beweisgrundlage der Karzinogenität vorliegt.
2. Erstellung methodischer und theoretischer Grundlagen für die Evaluierung der Karzinogenexposition sowie die Anfertigung von umweltbezogenen und epidemiologischen Studien in den Industriezweigen, in denen die Mitarbeiter der Wirkung bekannter Karzinogene ausgesetzt werden. Das Programm setzt voraus, dass arbeitsmedizinisches Personal ausgebildet wird. In bezug auf die Epidemiologie wird man sich hauptsächlich mit Asbest, Vinylchlorid, Benzidin, Benzidinfarbstoffen und polyzyklischen Kohlenwasserstoffen bei der Kohleverarbeitung und mit der Aluminiumherstellung beschäftigen.
3. Am Institut für Arbeitsmedizin in Lodz wurde mit Studien begonnen über die potentiellen karzinogenen Wirkungen neuer Chemikalien, die durch neuartige Industrieverfahren hergestellt werden sollen.
4. Das Institut bereitet auch gesetzliche Bestimmungen zur Verhütung von berufsbedingten Krebserkrankungen vor.

Parallel zu den Hauptzielen des Programms wird die Untersuchung der embryotoxischen und teratogenen Wirkungen einiger toxischer Substanzen fortgesetzt, wobei das Hauptgewicht auf der strukturellen und funktionellen Teratogenese liegt.

2.8 Tschechoslowakei

Am 1. Januar 1981 erliess das tschechische Gesundheitsministerium die "Grundprinzipien und hygienischen Vorschriften für den Umgang mit chemischen Karzinogenen"; darin werden die Karzinogene gemäss den Richtlinien des IARC in drei Gruppen eingeteilt:

- a) Chemikalien und industrielle Verfahren, die nachweisbar eine karzinogene Wirkung beim Menschen hervorrufen,
- b) vermutete Karzinogene,
- c) potentielle Karzinogene.

Die ersten beiden Gruppen stützen sich auf Daten, die anhand von Untersuchungen über berufliche Expositionen ermittelt worden sind; die dritte basiert auf die in letzter Zeit vom IARC veröffentlichten experimentellen Daten. Man unterstellt, dass die genetische Toxikologie (einschliesslich

der Karzinogenität) anhand von Kurzzeitversuchen effektiv festgestellt und überwacht werden kann. Insbesondere werden Mutagenitätstests als verlässlich angesehen. Zur Gewährleistung einheitlicher Standards für Mutagenitätstests ist am Institut für Hygiene und Epidemiologie in Prag ein staatliches Referenzlaboratorium zur Bewertung der durch Umweltchemikalien verursachten genetischen Risiken eingerichtet worden.

Die Tests werden in zwei Abschnitten durchgeführt: Screening-Tests, die sich auf Mikroorganismen in vitro, mit bzw. ohne Aktivierungssysteme stützen, und die zytogenetische Analyse der peripheren Lymphozyten beim Menschen. Die kompletten Studien umfassen ausserdem auch die zytogenetische Analyse des Knochenmarks von Nagetieren und den dominanten Letaltest bei Mäusen. Zur Zeit werden mehrere Kontrollstudien durchgeführt, die epidemiologische Untersuchungen in Verbindung mit Mutagenitätstests und zytogenetische Analysen einschliessen; man geht davon aus, dass anhand dieser Massnahmen Präventions- und Bekämpfungsmassnahmen geplant werden können.

2.9 UdSSR

Die Verhütung von Spätfolgen toxischer Chemikalien und sonstiger arbeitsmedizinischer Risiken ist durch arbeitshygienische Gesetzesbestimmungen geregelt, deren wichtigsten Vorschriften für alle Arbeitnehmer gelten. Im wesentlichen soll dadurch erreicht werden, dass alle Chemikalien geprüft werden; bei einem Verdacht auf (blastogene, mutagene, teratogene oder embryotoxische) Spätwirkungen werden die Stoffe nach einem Standardplan genauer untersucht.

Wird eine Karzinogenität festgestellt, sollten die Verbindungen ersetzt werden. Ist dies nicht möglich, ist der Umgang mit dieser Verbindung zu überwachen; man sollte dann eine Expositionsgrenze auf Nulleffektbasis festsetzen. Falls epidemiologische Daten vorhanden sind, ist diesen besondere Beachtung zu schenken.

Schwangere Arbeitnehmerinnen dürfen keine Tätigkeiten ausüben, die den Umgang mit spätwirkungsverdächtigen Chemikalien erforderlich machen; das Gesundheitsministerium der UdSSR hat bestimmte Empfehlungen für die Beschäftigung schwangerer Frauen gebilligt. Die arbeitsmedizinischen Dienste betreuen alle Arbeitsplätze und gewährleisten die gesundheitliche Überwachung des Arbeitnehmers und der Arbeitsumgebung. Ausserdem wird im Bereich der Chemikalienevaluierung geforscht; in diesem Zusammenhang werden Kurz- und Langzeittests sowie epidemiologische Studien durchgeführt.

2.10 Ungarn

Die wichtigsten Massnahmen zur Bekämpfung der toxischen Spätfolgen von Chemikalien sind in den allgemeinen Bestimmungen der Arbeitsgesetzgebung enthalten und werden in dem Erlass des Ministerrats über Arbeitsschutz und Sicherheit unterstrichen. Neben der allgemeinen Gesetzgebung sind Sondervorschriften bereits in Kraft oder in Vorbereitung.

1. Besondere Einschränkungen bestehen im Hinblick auf die berufliche Exposition von Frauen und Jugendlichen gegenüber Chemikalien. In Erlassen des Arbeitsministers für 1962 und 1966 wird die Ausübung bestimmter beruflicher Tätigkeiten durch Frauen und Jugendliche verboten.

2. Einstellungsuntersuchungen und nachfolgende ärztliche Untersuchungen in regelmässigen Zwischenräumen sind obligatorisch. Die Untersuchungszeiträume hängen von der Art der Chemikalie, ihren toxischen Eigenschaften und den Zielorganen ab.

3. Berufskrankheiten werden registriert; 63 Krankheiten sind meldepflichtig, hiervon 30 in Verbindung mit einer Exposition gegenüber Chemikalien.

4. Für 21 Chemikalien ist die biologische Arbeitsstofftoleranz festgesetzt worden.

Für bestimmte chemische Karzinogene, die vom IARC als gefährlich angesehen werden, führt das staatliche Institut für Arbeitsschutz ein besonderes Überwachungsprogramm aus; es umfasst Benzol, Bleiverbindungen, Vinylchlorid, Asbest, Akrylnitril, Beryllium, Kadmium und Chrom.

Es wird die Auffassung vertreten, dass die Embryotoxizität, solange sie nicht durch genetische Schäden bedingt ist, zur Bestimmung der MAK-Werte benutzt werden kann. Andererseits fehlt es noch an Forschungsunterlagen in der Teratologie, so dass es zu früh wäre, Daten aus dem Tierversuch auf den Menschen zu übertragen.

2.11 Vereinigtes Königreich

Bereits seit Beginn des letzten Jahrhunderts wurden relevante Gesetze erlassen, doch halten wir es für angebracht, die gegenwärtige Situation nach Verabschiedung der "Health and Safety at Work Act" im Jahre 1974 zu betrachten. Dieses Gesetz bezieht sich im wesentlichen auf alle Arbeitnehmer und nicht nur auf das Personal in Herstellungsbetrieben; es werden die Pflichten von sowohl Arbeitgeber als auch Arbeitnehmer festgelegt. Ausserdem werden nicht nur die Risiken am Arbeitsplatz, sondern auch die indirekt mit der Arbeitstätigkeit zusammenhängenden Gefahren erfasst.

Die HSC-Kommission

Als Grundprinzip dieser Gesetze gilt, dass nicht nur die Arbeitgeber, sondern auch die Arbeitnehmer und die Regierung daran beteiligt werden müssen. Das wichtigste Organ ist eine Regierungsstelle mit der Bezeichnung "Health and Safety Commission" (HSC). Diese Kommission besteht aus drei Vertretern der "Confederation of British Industry" (CBI), die den wichtigsten Arbeitgeberverband darstellt, drei Vertretern des "Trades Union Congress" (TUC), der die Interessen der Arbeitnehmer vertritt, und zwei Vertretern örtlicher Behörden. Der Kommissionsvorsitzende wird vom Minister ernannt. Das ausführende Organ der Kommission ist die "Health and Safety Executive" (HSE).

Um sich über besondere Themen bzw. Spezialgebiete orientieren zu lassen, hat die HSC Fachausschüsse und Industrieausschüsse eingerichtet, so z.B. den Ausschuss "Advisory Committee on Toxic Substances" (ACTS). Ihm gehören Vertreter der CBI, des TUC und örtlicher Behörden sowie von ausserhalb hinzugezogene Experten an. Ein weiterer Fachausschuss ist das "Medical Advisory Committee", das ähnlich zusammengesetzt ist. Daneben gibt es dreiteilig strukturierte Ausschüsse, die auf besondere Industriebereiche spezialisiert sind wie Bauwesen, Eisenbahn usw.

Ein sehr wichtiger Aspekt für die Aufstellung einer Arbeitsschutzpolitik und ihre Anwendung ist die Einführung von Standards. Die endgültige Festlegung der Kontrollwerte obliegt der HSC, wobei sie durch die jeweiligen zuständigen Gremien und allgemein durch das Ausführungsorgan beraten wird. Eine Abteilung des "Employment Medical Advisory Service" überprüft das wissenschaftliche Datenumaterial über den betreffenden Stoff- bzw. den Gefährdungsfaktor; das Ergebnis wird dann als Bericht ACTS vorgelegt. Andere Abteilungen der HSE arbeiten ähnliche Beiträge über arbeitsmedizinische Aspekte, Überwachungsmethoden, Anwendungsumfang und die wirksamsten Verfahren aus; diese werden dann ebenfalls von ACTS überprüft. Diese Vorgehensweise wurde angewandt, um die Festlegung von Kontrollwerten für Stoffe zu untersuchen, auf die man in letzter Zeit aufmerksam geworden ist, wie z.B. Vinylchlorid, Akrylnitril, 2,4,5-T-Asbest usw.

Natürlich wird durch die Festlegung von Expositions- bzw. Kontrollwerten an und für sich das arbeitsschutzmässige Problem noch nicht gelöst. Bei der Festsetzung der Standards muss ein gewisses Risikoniveau akzeptiert werden; ausserdem haben die Standards nur einen Sinn, wenn sie entsprechend in die Praxis umgesetzt werden. In den Vorschriften sind deshalb z.T. Anleitungen enthalten im Hinblick auf die Gesundheitsüberwachung, Unterlagenführung, epidemiologische Nachüberprüfung, Messmethoden und andersweitige Faktoren, die zur praktischen Anwendung der Standards beitragen.

Bei der wissenschaftlichen Bewertung geht es hauptsächlich um die Festlegung einer Dosis/Wirkungs-Beziehung, um dadurch, falls möglich, das Risiko abschätzen zu können. Unter Umständen hängt der Gefährdungsgrad vom jeweiligen Arbeitsgang und der Wirksamkeit der Überwachung ab. All diese Massnahmen werden von "Inspektoraten" überwacht; man bestrebt sich auch sehr, die Arbeiterschaft an der endgültigen Festlegung der entsprechenden Massnahmen und ihrer praktischen Durchführung zu beteiligen. In diesem Zusammenhang seien die Vorschriften "Safety Representative Regulations 1978" genannt, denen zufolge ein Arbeitgeber Gewerkschaftsvertretern gewisse Rechte auf Bereitstellung von Informationen einräumen und die praktischen Möglichkeiten zur Überprüfung der Arbeitsplatzumgebung gewähren muss. Nach diesen Rechtsvorschriften hat der Arbeitgeber auch den Arbeitnehmern Mitteilung über eventuelle mit der Ausübung der Tätigkeit verbundene Gefahren zu machen, und ein Hersteller hat an den Abnehmer eines Produkts ähnliche Angaben weiterzugeben.

Arbeitsmedizinische Dienste

Der Stand der arbeitsmedizinischen Dienste im Vereinigten Königreich wurde 1976 in der Publikation "The way ahead" umrissen. Darin wurden auch Vorschläge für die weitere Entwicklung gemacht. Die staatliche Stelle, die die Hauptverantwortung für den Arbeitsschutz trägt, ist die "Health and Safety Commission"; ihre Kompetenzen sind klar getrennt von denen des Ministeriums "Department of Health and Social Security", das sich mit allen gesundheitlichen Massnahmen des "National Health Service" (Staatlicher Gesundheitsdienst) befasst. Es gibt natürlich enge Querverbindungen, doch ist der Verantwortungsbereich der Kommission klar abgesteckt. Die "Health and

Safety Executive" mit ihren verschiedenen Fachgruppen wie Ärzte, Krankenschwestern, Wissenschaftler, Hygieniker, Verwaltungsfachleute, Prüfungsfachleute und Forscher ist auf diesem Gebiet die wichtigste Regierungsstelle; ein grosser Teil der nationalen Ressourcen werden aber auch von der Industrie zur Verfügung gestellt; einen begrenzteren, doch spezialisierteren Beitrag liefern die Universitäten. Die staatlichen Stellen sind meist beratend und aufsichtsführend tätig. Zahlreiche grössere Unternehmen beschäftigen Arbeitsmediziner, Hygieniker, Krankenschwestern und Sicherheitsingenieure auf Voll- oder Teilzeitbasis; ausserdem bemüht man sich um die Einrichtung Überbetrieblicher Dienste.

Ausbildung

An verschiedenen Ausbildungsstätten wird eine Sonderausbildung für Ärzte angeboten; die Ausbildungsstandards werden z.Z. von der "Faculty for Occupational Medicine" ausgearbeitet, die 1978 vom "Royal College of Physicians of London" eingerichtet worden ist. Es sind im grossen und ganzen zwei Ausbildungsstufen vorgesehen, eine für hauptberufliche Fachberater und eine für praktisch tätige Mediziner aus anderen Bereichen, die bereits über ein gewisses Fachwissen in der Arbeitsmedizin verfügen.

Was Arbeitshygieniker angeht, hat die "British Occupational Hygiene Society" einen Prüfungsausschuss eingerichtet, der entsprechende Prüfungskriterien aufstellt. Das "Royal College of Nursing" stellt bereits seit vielen Jahren Zeugnisse für arbeitsmedizinisch tätige Krankenschwestern aus. Dieses Zeugnis können nur voll qualifizierte Krankenschwestern erhalten; daneben gibt es ein "Diplom" für Pflegepersonal mit kürzerer Ausbildungszeit.

3. Die Arbeit des Internationalen Krebsforschungszentrums (IARC)

Versuche zum Nachweis der Karzinogenität bzw. Ungefährlichkeit von Umweltchemikalien sind wichtig, da die Ergebnisse möglicherweise für die Krebs-Primärprävention verwertet werden können. Bei der Erörterung der Bedeutung von Versuchen sollten gewisse Faktoren berücksichtigt werden:

1. Es steht unbestreitbar fest, dass ein Teil der Krebserkrankungen auf eine Exposition gegenüber identifizierten Umweltchemikalien bzw. Chemikalienmischungen zurückzuführen ist.
2. Schätzungsweise sind bereits ca. 60 000 Chemikalien im Umlauf, und es kommen ständig weitere hinzu. Die stark vermehrte Nutzung künstlicher Stoffe in einem Zeitraum, in dem chemikalienbezogene Gesundheitsprobleme noch nicht gebührend berücksichtigt wurden, ist zu einem grossen Teil schuld daran, dass ein Überhang an Chemikalien besteht, für die keine akuten oder chronischen Toxizitätsdaten vorliegen.
3. Die spezifischen Stoffe, die für einen Grossteil der Krebserkrankungen beim Menschen verantwortlich sind, insbesondere in Verbindung mit sehr häufig vorkommenden Arbeitsgängen, sind noch nicht identifiziert worden. Dieser Umstand wurde oft dahingehend interpretiert, dass die Ursache nicht auf eine oder mehrere Chemikalien zurückgeführt werden kann, denen der Mensch ausgesetzt ist bzw. für die der Karzinogenitätsnachweis ausschliesslich auf Versuchsergebnissen beruht. Es ist jedoch nicht abwegig, anzunehmen, dass unter den Tausenden von Chemikalien, denen wir ausgesetzt werden, manche schliesslich für den Menschen als karzinogen eingestuft werden.
4. Bei den Chemikalien, bei denen ein ursächlicher Zusammenhang mit Krebserkrankungen beim Menschen nachgewiesen werden konnte, wurde die Beziehung zwischen Ursache und Wirkung in den meisten Fällen nach einer hohen Exposition relativ kleiner und leicht identifizierbarer Populationsgruppen festgestellt. Dementsprechend erfolgte die Identifikation von Karzinogenen unter ähnlichen Bedingungen wie bei der experimentellen Karzinogenese, wobei eine begrenzte Anzahl von Versuchstieren relativ hohen Dosen ausgesetzt wird, um die Sensitivität der Versuchsmodelle zu maximieren.
5. Bei der Einstufung einer Substanz als Karzinogen für den Menschen verliess man sich hauptsächlich nur auf einen epidemiologischen Ansatz zur Identifizierung karzinogener Risikofaktoren. Dieser Ansatz enthält jedoch zwei Schwachstellen:
 - a) Die individuellen Expositionen können nicht kontrolliert werden, da man sich ausschliesslich auf Beobachtungen an Menschenpopulationen verlässt.
 - b) Die meisten Expositionswerte beim Menschen sind so gering, dass eine direkte Risikomessung durch epidemiologische Erhebungen auszuschliessen ist.

6. Schliesslich soll daran erinnert werden, dass man bei mehreren Umweltchemikalien in der Vergangenheit die Erfahrung gemacht hat, dass auf den experimentellen Karzinogenitätsnachweis der Nachweis beim Menschen folgte und man anhand der Versuche ähnliche Wirkungen beim Menschen hätte voraussagen können.

Es ist zu betonen, dass Langzeitversuche bei Tieren heute immer noch den einzigen Weg zur Erbringung eines schlüssigen Nachweises der Karzinogenitätswirkung einer Chemikalie darstellen, solange es keine Daten beim Menschen gibt. Dadurch sollen Versuche anderer Art, die nicht so lange dauern und billiger sind, nicht unterbewertet, sondern einfach daran erinnert werden, dass die Effizienz von Kurzzeittests daran gemessen wird, in welchem Grad sie den Resultaten entsprechen, die durch langfristige Bioassays ermittelt worden sind. Man sollte deshalb nicht den Fehler machen, von einem Gefühl der vagen Unzufriedenheit oder sogar des Misstrauens gegenüber langfristigen Bioassays überzuschwenken auf einen kritiklosen Enthusiasmus hinsichtlich der dringend benötigten Kurzzeittests - als ob diese unfehlbare Voraussagen zuliesse. Hierin liegt eine gewisse Ironie: Man könnte meinen, dass es uns entgangen sei, dass die durch Langzeittests erzielten Resultate oft nicht als endgültiger Beweis der Karzinogenität angesehen werden. Was man aber heute eigentlich dringend benötigt, ist eine Übereinkunft über die Validität von Versuchsergebnissen im Hinblick auf eine Karzinogenitätsvoraussage beim Menschen oder, wenn diese nicht vorliegt, ein gewisses Vertrauen zur Primärprävention.

Die Schwierigkeiten bei der Validitätsbewertung der durch langfristige Tierversuche ermittelten Resultate sind sowohl qualitativer als auch quantitativer Natur und werfen zwei Fragen auf. Erstens, sind Chemikalien, die im Tierversuch nachweisbar karzinogene Wirkungen zeigen, auch beim Menschen krebserzeugend? Zweitens, sind Versuchstiere, insbesondere Nagetiere, in ähnlicher Weise für die karzinogenen Wirkungen von Chemikalien empfänglich wie der Mensch, oder sind die Nagetiere um so vieles mehr empfindlich, dass sie mit dem Menschen nicht verglichen werden können?

Die erste Frage wird teilweise meist durch Umkehrung der Fragestellung beantwortet: Die meisten Chemikalien, die für den Menschen eine karzinogene Wirkung haben, sind auch bei einer, meist auch bei mehreren Tierarten krebserzeugend. Eine weitere Teilantwort ist die, dass auf den experimentellen Karzinogenitätsnachweis in mehreren Fällen die Konstatierung der Karzinogenität beim Menschen folgte und die Versuche eine entsprechende Voraussage zugelassen hätten.

Als Diskussionsgrundlage könnten wir das Informationsmaterial hinzuziehen, das das IARC im Laufe von zehn Jahren innerhalb eines Programms zur Evaluierung der karzinogenen Wirkung von Chemikalien beim Menschen zusammengetragen hat. Im Mittelpunkt dieses Programms stehen Monographien über einzelne Chemikalien bzw. Chemikaliengruppen, für die das gesamte verfügbare Datenmaterial über Verwendung und Herstellung, Karzinogenität im Versuch und andersweitige toxische Effekte sowie epidemiologische Daten kritisch analysiert und zusammengefasst werden. In den ersten 20 Nummern, die von 1971 bis 1979 herausgegeben worden sind, wurden insgesamt 442 Chemikalien behandelt.^a Bei nur 60 Chemikalien (14 Prozent) lagen epidemiologische Studien bzw. Fallberichte vor. Dies ist in der Tat ein geringer Prozentsatz der Chemikalien, die von vornherein aus folgenden Gründen ausgewählt wurden: a) es lag eine Humanexposition vor, und b) es gab Anzeichen für karzinogene Wirkungen beim Menschen und/oder Versuchstieren.

Bei 54 dieser 60 Chemikalien wurden die vorhandenen am Menschen und durch Versuche gewonnenen Daten genau auf ihre Beweiskraft im Hinblick auf die karzinogene Wirkung beim Menschen untersucht. Bei 18 Verbindungen bzw. Industrieverfahren aus dieser Gruppe von 54 reichte das durch Untersuchungen am Menschen gewonnene Material aus, um einen Kausalzusammenhang mit dem Auftreten von Krebserkrankungen beim Menschen feststellen zu können. Diese 18 Chemikalien bzw. Industrieverfahren wurden deshalb auf der Grundlage von epidemiologischen Studien oder Fallberichten in einen Kausalzusammenhang mit dem Auftreten von Tumoren beim Menschen gebracht; bei der Formulierung der Evaluierungsaussagen wurde ein experimenteller Nachweis der Karzinogenität nicht hinzugezogen.

Unter den genannten 18 Chemikalien bzw. Verfahren gab es fünf Industrieprozesse (Herstellung von Auramin, Chromaten und Isopropylalkohol, Abbau von Hämatit und Nickelverarbeitung), bei denen keine direkte Relation zwischen Humandaten und tierexperimentellen Daten bewiesen werden kann, da die für die Karzinogenität beim Menschen verantwortliche chemische Identität des Stoffes nicht bekannt ist. Andererseits liegen Anzeichen dafür vor, dass hinsichtlich Auramin, Chromaten und Nickel das Tiermodell auf einige Faktoren reagiert, die möglicherweise für Reaktionen beim Menschen verantwortlich sind. Auramin (Reinheitsgrad nicht bekannt) ruft bei Ratten und Mäusen Lebertumoren hervor. Manche Chromatsalze bewirken bei wiederholter intramuskulärer Injektion örtliche Sarkome, bei intrabronchialer Implantation induziert Kadmiumchromat bei Ratten Lungentumore. Basisches

^a Ein fortlaufendes Verzeichnis der in diesem Zeitraum bewerteten Chemikalien wird in der Monographie Nr. 20, Seite 593-609 angegeben.

Nickelsulfid induziert bei Inhalation maligne Lungentumoren bei Ratten; viele Nickelverbindungen führen nach mehrmaliger subkutaner Injizierung bei Ratten zu örtlichen Sarkomen; Berichten zufolge sollen auch bei Ratten durch Inhalation von Nickeltetrakarbonyl einige Fälle maligner Lungentumoren aufgetreten sein. Der für die Lungentumoren bei Hämatit-Bergarbeitern verantwortliche Stoff ist noch nicht identifiziert worden, doch wird Radon vermutet. Eisentrioxid erwies sich, als es inhaliert bzw. intratracheal zugeführt wurde, bei Mäusen, Meerschweinchen und Hamstern als nicht karzinogen. Eine Verbindung, nämlich Benzol, ist nicht ausreichend auf Karzinogenität getestet worden. Unter den restlichen 12 Verbindungen bildet Arsen einen Sonderfall, indem die Resultate der durchgeführten Karzinogenitätstests negativ sind, obwohl genügende Anzeichen dafür vorliegen, dass Arsenverbindungen beim Menschen Haut- und Lungenkrebs hervorrufen. Bei den übrigen Verbindungen gab es eine Chemikalie (Senfgas), die bei einer Tierspezies karzinogen wirkte, die anderen zehn erzeugten Krebs bei mehreren Tierarten.

In bezug auf die 11 Chemikalien, für die eine Korrelation zwischen menschlichen und experimentellen Daten hergestellt werden kann, deutet ein Vergleich der Organspezifität darauf hin, dass beim Menschen und bei mindestens einer der getesteten Tierarten das gleiche Zielorgan (es können mehrere sein) befallen wird. Auch wenn man meinen sollte, dass die Wahrscheinlichkeit, ähnliche Zielorgane feststellen zu können, grösser sei, wenn vergleichbare Expositionspfade angewandt werden, so hat sich doch ergeben, dass Chemikalien, für die sowohl beim Menschen als auch bei Versuchstieren eine Karzinogenität festgestellt wurde, bei den Tieren auch dann eine karzinogene Wirkung zeigten, wenn die Expositionspfade von denen exponierter Menschen abwichen. Ausserdem wurde eine Multiplizität der Zielorgane bei Versuchstieren öfters festgestellt als beim Menschen. Unter den 11 Chemikalien zeigen drei aromatische Amine, nämlich 4-Aminobiphenyl, Benzidin und 2-Naphthylamin, eine ausgeprägte Organspezifität für die Harnblase beim Menschen. Die häufigsten Expositionspfade für diese Verbindung sind Inhalation und Absorption durch die Haut, und nur in geringerem Umfang orale Einnahme. Die drei Verbindungen wurden unter Ausschluss von Inhalation und Hautabsorption, über mehrere Expositionspfade, bei mindestens zwei Versuchstierarten getestet.

Bei oraler Gabe entstanden Harnblasentumore: mit 4-Aminobiphenyl bei Mäusen, Hunden und Kaninchen, mit Benzidin bei Hunden (aber nicht Ratten und Kaninchen, hier wurden Lebertumore hervorgerufen), und mit 2-Naphthylamin bei Hunden, Hamstern und Affen (aber nicht bei Ratten und Kaninchen - hier zeigten sich an keiner Körperstelle eindeutige Resultate). Die genannten drei Verbindungen wurden auch Mäusen und/oder Ratten subkutan gegeben; in allen Fällen entstanden entfernte Tumore an verschiedenen Körperstellen, doch nicht an der Harnblase.

Daraus ergibt sich:

- a) Die genannten drei Verbindungen wirken bei mehr als einer Tierspezies karzinogen und rufen Tumore an verschiedenen Körperstellen hervor, doch meist an der Blase und der Leber.
- b) Wenn Chemikalien bestimmten Tierarten oral verabreicht werden (ein Expositionspfad beim Menschen, wenn auch nicht der wichtigste), führt dies zu Tumoren an der Harnblase, dem Zielorgan beim Menschen.
- c) Es gibt hier Ausnahmen, da Benzidin bei oraler Verabreichung an Ratten und Hamster Lebertumore erzeugte und bei oraler Gabe von 2-Naphthylamin an Ratten und Kaninchen keine eindeutigen Resultate erreicht werden konnten.

Das Beispiel dieser drei Verbindungen deutet auch darauf hin, dass der Mensch nicht notwendigerweise in bezug auf die Karzinogenität von Chemikalien widerstandsfähiger ist als Nagetiere, oder umgekehrt, dass Nagetiere nicht notwendigerweise empfindlicher sind als der Mensch. In der Tat lag die Inzidenz von Blasen Tumoren bei Arbeitern, die gegenüber 4-Aminobiphenyl exponiert waren, bei über 18 Prozent. Die meisten Arbeiter, bei denen die Tumore auftraten, befanden sich im dritten oder vierten Jahrzehnt, bei mehreren von ihnen dauerte die Exposition weniger als zwei Jahre. Die Benzidin und 2-Naphthylamin ausgesetzten Arbeiter wiesen eine Harnblasentumorinzidenz von bis zu 90 Prozent auf, wenn die Exposition länger als fünf Jahre gedauert hatte. Obwohl es sich hier um Ausnahmen handeln kann, verbleibt doch die Tatsache, dass gewisse Chemikalien, hier aromatische Amine, bei hoher Exposition auch eine hohe Tumorzidenz aufweisen.

Material aus Tierversuchen für die Karzinogenität von 4-Aminobiphenyl, Bis(chloromethyl)äther, Diäthylstilböstrol, Melphalan, Senfgas und Vinylchlorid lag bereits Beweismaterial aus Tierversuchen vor, bevor ähnliche Daten für den Menschen existierten. Es sei erwähnt, dass für einige Chemikalien wie 4-Aminobiphenyl und Bis(chloromethyl)äther die Versuchsdaten ein Auftreten von Tumoren an Organen anzeigten, die nicht den später ermittelten Zielorganen des Menschen entsprachen.

Für weitere 18 Verbindungen von den 60, für die menschliche Angaben vorliegen, deutet das vorliegende Beweismaterial darauf hin, dass sie wahrscheinlich beim Menschen kreberzeugend sind. Während bei der erstgenannten Gruppe von Chemikalien und Industrieverfahren die Karzinogenitätsbeurteilung ausschliesslich auf Humandaten basiert werden kann, da diese genügend Nachweis eines Kausalzusammenhangs liefern, wurde die Bewertung des Karzinogenitätsrisikos beim Menschen im Falle der zweiten Chemikaliengruppe unter Einbeziehung von Material aus Human- und Experimentalstudien durchgeführt. Der Karzinogenitätsnachweis der Chemikalien dieser Gruppe im Hinblick auf den Menschen schwankt dementsprechend zwischen "fast ausreichend" und "wahrscheinlich". Um den Wahrscheinlichkeitsbereich der Karzinogenität genauer anzugeben, wurden die Chemikalien in zwei Gruppen unterteilt, Untergruppe A (höherer Wahrscheinlichkeitsgrad der Kanzerogenität beim Menschen) und Untergruppe B (niedrigerer Wahrscheinlichkeitsgrad einer Chemikalie oder Chemikaliengruppe). Für Oxymetholon lagen keine Versuchsdaten vor, bei Äthylenoxid waren die Daten unzureichend, in bezug auf Auramin und Phenazetin war nur ein beschränkter Karzinogenitätsnachweis möglich, obwohl kürzlich durchgeführte Studien darauf schliessen lassen, dass Phenazetin bei Ratten Krebs erzeugt. Hinsichtlich Kadmiumverbindungen konnte keine Korrelation zwischen Human- und Tierversuchsdaten hergestellt werden, da die chemische Identität des für eine eventuelle karzinogene Wirkung beim Menschen verantwortlichen Stoffes noch nicht entdeckt worden ist.

Von den restlichen 13 Verbindungen konnte bei zwei (Akrylnitril und Dimethylcarbamidsäurechlorid) eine karzinogene Wirkung bei einer Tierart und bei den verbleibenden 11 Verbindungen eine solche Wirkung bei mehreren Tierarten nachgewiesen werden. Auch wenn bei Aflatoxinen, Beryllium, Tetrachlorkohlenstoff, dem Eisen-Dextran-Komplex und Nickel (möglicherweise auch Phenazetin) das vermutete Zielorgan beim Menschen dem Hauptzielorgan oder einem von mehreren Zielorganen bei Versuchstieren entspricht, kann daraus noch nicht gefolgert werden, dass Parallelen in bezug auf die Zielorgane der Regelfall sind, selbst wenn bei den Versuchstieren dieselben Expositionspfade angewandt worden sind wie bei exponierten Menschen. Als Beispiel sei genannt, dass Akrylnitril beim Menschen wahrscheinlich Lungen- und Eingeweidetumoren hervorruft, bei Ratten dahingegen Tumoren am Vormagen, Gehirn und an den Zymbaldrüsen.

Anders liegt der Fall bei Zyklophosphamid; dieser Stoff ruft beim Menschen wahrscheinlich Blasen Tumoren hervor, wohingegen bis vor kurzem bekannt war, dass er bei Mäusen und Ratten Tumoren an verschiedenen Organen erzeugt; für einen Befall der Harnblase bei Mäusen gab es nur geringe Hinweise. Seit kurzem liegen aber Ergebnisse vor, die belegen, dass Zyklophosphamid bei Ratten Blasen Tumoren erzeugt. Bei dieser Verbindung wurde also zehn Jahre nach dem ersten experimentellen Nachweis einer karzinogenen Wirkung eine Parallelität in bezug auf das Zielorgan festgestellt. Bei der Prüfung von acht der 13 Verbindungen (Aflatoxine, Amitrol, Tetrachlorkohlenstoff, Dimethylsulfat, Eisen-Dextran und Nickel) wurden bei subkutaner Verabreichung positive Resultate erzielt.

Die verbleibenden 24 Verbindungen (Chloramphenikol, Chlordan/Heptachlor, Ortho- und Para-Dichlorbenzol, 3,3'-Dichlorbenzidin, Chloropren, DDT, Dieldrin, Epichlorhydrin, Hämatit, Hexachlorcyclohexan (Benzolhexachlorid und Lindan), Isoniazid, Isopropylöle, Blei und gewisse Bleiverbindungen, Phenobarbiton, Phenylbutazon, N-Phenyl-2-Naphthylamin, 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-Para-Dioxin, Phenytoin, Reserpin, Styrol, Ortho-Toluidin, Trichloräthylen und Treminon konnten nicht in bezug auf ihre Karzinogenität für den Menschen eingestuft werden, weil zuwenig Daten in bezug auf den Menschen bzw. zuwenig Tierversuchsmaterial zum Nachweis der Karzinogenität vorliegt. In bezug auf diese Verbindungen können deshalb keine Vergleiche zwischen menschlichen und Tierversuchsdaten angestellt werden.

Aus dem begrenzten, uns zur Verfügung stehenden Datenmaterial kann gefolgert werden, dass:

- a) die meisten Chemikalien, für die ein ausreichender Nachweis der Karzinogenität beim Menschen vorliegt, und die Chemikalien, für die das vorhandene Material auf eine wahrscheinliche Karzinogenität beim Menschen hindeutet, eine nachweisbare karzinogene Wirkung bei Versuchstieren hervorrufen,
- b) in mehreren Fällen auf den Nachweis der Karzinogenität im Tierversuch auch die Feststellung beim Menschen folgte,
- c) diese Chemikalien beim Menschen und Versuchstier die gleichen Zielorgane angreifen können, was man aber auf keinen Fall als eine feste Regel ansehen kann,
- d) der Nachweis der karzinogenen Wirkung im Tierversuch oft unter Anwendung von Expositionspfaden erfolgt, die nicht der menschlichen Exposition bzw. dem Auftreten von Tumoren beim Menschen entsprechen.

3.1 Ergebnisse von Langzeit-Tierversuchen (menschliche Daten waren nicht verfügbar)

Chemikalien, für die ein Kausalzusammenhang mit Krebserkrankungen beim Menschen bewiesen worden ist oder zumindest stark vermutet wird, stellen einen einfachen Fall dar, da man der allgemeinen Auffassung ist, dass eine Exposition des Menschen gegenüber solchen Verbindungen vermieden werden muss - auch wenn man sich über das Wie, den Umfang und die zeitliche Verwirklichung dieser Massnahme nicht einig ist. Ein anderes und wichtigeres Problem stellt die Evaluierung der karzinogenen Wirkung von Chemikalien auf den Menschen dar, für die es keine epidemiologischen Studien oder Fallberichte gibt.

Die gute empirische Korrelation zwischen menschlichen und Tierversuchsdaten bei einer begrenzten Anzahl von Chemikalien, für die Daten beider Art vorliegen, deuten, wie bereits erwähnt, darauf hin, dass man anhand von Tierversuchsdaten eine qualitativ ähnliche Reaktion beim Menschen voraussagen kann; doch kann die Validität dieser empirischen Korrelation nicht dahingehend ausgedehnt werden, quantitative Reaktionsschwankungen bei den verschiedenen Spezies vorauszusagen. Die in Tierversuchen ermittelten Daten liefern aber u.U. einen unterschiedlich starken Karzinogenitätsbeweis, was hauptsächlich damit zusammenhängt, dass wir die Karzinogenese-Mechanismen nicht ausreichend kennen.

Bezüglich der 442 Chemikalien, die in den ersten 20 Bänden der IARC-Monographien evaluiert worden sind, liegt bei 143 Chemikalien ein "ausreichender Nachweis" der Karzinogenität bei den Versuchstieren vor. Für neun dieser Chemikalien sind keine menschlichen Daten verfügbar - diese sind als ausreichend vertretbare Themen für epidemiologische Studien anzusehen. Wenn wir aus den 442 in den ersten 20 Bänden der IARC-Monographien behandelten Chemikalien alle die herausnehmen, für die ein ausreichender oder begrenzter Karzinogenitätsnachweis vorliegt, steigt die Zahl auf 268. Für die meisten von ihnen gibt es Belege für eine menschliche Exposition, die wiederum in den meisten Fällen mit beruflichem Kontakt zusammenhängen.

3.2 Kurzzeitversuche

Obwohl die Relevanz der in Kurzzeitversuchen auftretenden biologischen Umschlagpunkte in Beziehung auf die Mechanismen der Krebsentstehung nicht genau bekannt ist, besteht kein Zweifel daran, dass eine Kombination von Kurzzeitversuchen (Schnelltests) ein vielversprechendes Verfahren zur Bestimmung künstlicher und natürlich vorkommender Karzinogene und Mutagene darstellt.

Die Kurzzeitversuche zur Feststellung karzinogener bzw. mutagener Chemikalien lassen sich in drei grobe Kategorien einteilen: mutagene oder zytogene Veränderungen in Säugetier- bzw. Nicht-säugetierzellen, Induzierung von DNS-Schäden bzw. ihrer Reparatur und schliesslich die In-vitro-Transformation von kultivierten Säugetierzellen. In letzter Zeit wurden auch Versuche zur Bestimmung tumorfördernder Stoffe entwickelt, weil erkannt worden ist, dass eine Krebsinduzierung in mehreren Schritten erfolgen kann und einige Verbindungen evtl. nicht als vollwertige Karzinogene oder Auslösestoffe auftreten, sondern als Promotoren. In jedem Versuchssystem müssen Aspekte des Säugetier-Metabolismus vertreten sein; dies geschieht in vitro entweder durch Beifügung einer Leberfraktion des Menschen oder eines Nagetiers oder durch Verwendung metabolisch kompetenter Zellen wie Nagetier-Embryozellen oder Rattenleberzellen.

Ob Kurzzeitversuche in bezug auf die Voraussage des Risikos beim Menschen schliesslich denselben Status erreichen wie Langzeitversuche mit Tieren, hängt ausschliesslich davon ab, ob sich eine weiterreichende Übereinstimmung mit den Resultaten nachweisen lässt, die anhand von gründlich durchgeführten epidemiologischen Studien bei Mensch und Tier ermittelt worden sind. Man sollte sich deshalb stärker um die Ermittlung ihrer Validität bemühen.

Bei den meisten Chemikalien und Industrieverfahren, die mit dem Entstehen von Krebs beim Menschen in Verbindung gebracht oder die als wahrscheinliche Karzinogene für den Menschen angesehen werden, ergaben sich bei einem oder mehreren dieser Versuche positive Resultate. Bei den Chemikalien und Industrieverfahren, die mit Krebs beim Menschen in Verbindung gebracht werden (mit Ausnahme von Hämatitabbau, Herstellung von Isopropylalkohol und Nickelgewinnung - wofür keine Resultate vorlagen), ergab sich für Arsen, Asbest, Benzidin und DES (Diäthylstilbestrol) im Salmonella-Test kein positives Ergebnis. Unter den für den Menschen als kanzerogen vermuteten Chemikalien waren Amitrol, Auramin, Tetrachlorkohlenstoff und PCB-Verbindungen im Salmonella-Test negativ. Von 110 Chemikalien, für die man den Karzinogenitätsnachweis im Tierversuch als ausreichend ansah, wurden 77 in Salmonella-Tests geprüft und 83 Prozent davon als Mutagene nachgewiesen. Von den 149 Chemikalien, für die es nur einen beschränkten Karzinogenitätsnachweis gab, wurden nur 34 geprüft; davon erwiesen sich 56 Prozent als mutagen.

Die Anzahl der Chemikalien, deren Kanzerogenität für den Menschen bewiesen oder vermutet wird, ist zu gering, als dass man auf dieser Grundlage die Bedeutung der Kurzzeitversuche als Prädiktoren der Karzinogenität validieren könnte. In ähnlicher Weise ist die begrenzte Anzahl der Chemikalien, für die ein ausreichender bzw. begrenzter Karzinogenitätsbeweis bei Versuchstieren (für die zuverlässige Daten aus Kurzzeitversuchen existieren) vorliegt, keine sichere Basis für ein Validierungssystem. Die immer stärker werdende Forderung nach quantitativen Karzinogenitätsdaten zur Risikobewertung hat dazu geführt, dass man sich mehr mit der Frage beschäftigt, ob es eine quantitative Beziehung zwischen der Wirkungskraft eines Karzinogens beim Tier und Menschen und der biologischen Aktivität des Stoffs in einem Kurzzeitversuch gibt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist eine solche Korrelation noch nicht für alle Karzinogenklassen ausreichend untermauert, um sie generell verwenden zu können.

4. Experimentalstudien

4.1 Mutagenität

Man kann oft die Mutagenität einer Verbindung anhand der analogen Struktur im Vergleich zu bekannten mutagenen Verbindungen voraussagen. Daneben gibt es aber jetzt mehrere Versuche zur Feststellung der potentiellen Mutagenität und damit der toxischen Spätwirkung beim Menschen. Hierunter fallen In-vitro-Versuche zur Feststellung der Auswirkungen der DNS-Replikation und -Reparatur, Untersuchungen unter Verwendung von Bakteriensystemen und Zellkulturen und Untersuchungen in bezug auf Genmutationen, Chromosomenabweichungen und Schwester-Chromatid-Austausch. Die Versuche an intakten Säugern umfassen die zytogene Analyse, den Dominantletaltest sowie somatische Mutationstests (in vivo) an Mäusen, d.h. der Fellfleckenest (Spottest) und der Specific-Locus-Test.

Bei der Aufstellung eines Testprogramms muss darauf geachtet werden, dass die Versuche möglichst genau den Expositionspfaden entsprechen, die bei den in einer bestimmten Studie behandelten beruflichen Gegebenheiten auftreten. Wenn möglich, sollten die Versuche zur Feststellung der Dosis/Response-Parameter benutzt werden. Diese Versuche sollten sequentiell angewandt werden, damit ein Maximum an Informationen gewonnen wird, die zu einer Aufstellung von Standards beitragen und sich in bezug auf die Überwachung der biologischen Exposition von Arbeitern gegenüber Chemikalien mit toxischen Spätfolgen als nützlich erweisen können.

4.2 Karzinogenität

Die Tagungsteilnehmer übernahmen die Definition der IARC-Monographien für eine karzinogene Chemikalie:

- In weiten Kreisen und in den vorliegenden Monographien wird der Begriff "Karzinogenese durch Chemikalien" aufgefasst als die chemikalienbedingte Induktion von Neoplasmen, die normalerweise nicht festgestellt werden,
- die frühzeitige chemikalienbedingte Induktion von Neoplasmen, die normalerweise festgestellt werden, und/oder
- die chemikalienbedingte Induktion von überdurchschnittlich häufig auftretenden Neoplasmen; diesen drei Situationen können fundamental voneinander abweichende Mechanismen zugrunde liegen. Ethymologisch gesehen bezeichnet der Begriff "Kanzerogenese" die Induktion von Krebs, d.h. maligner Neoplasmen. Es ist jedoch üblich, darunter die Induktion verschiedener Neoplasmenarten oder einer Kombination maligner und benigner Tumoren zu verstehen. In den Monographien werden die Begriffe "Tumor" und "Neoplasma" als Synonyme aufgefasst (in der wissenschaftlichen Literatur sind die Bezeichnungen "tumorerzeugend/tumorigen", "onkogen" und "blastomogen" mit "karzinogen" gleichgesetzt, obwohl ab und zu "tumorigen" besonders zur Bezeichnung benigner Tumoren hinzugezogen wird).

Sowohl die Auswertung als auch die Evaluierung einer bestimmten Studie und die Gesamtbewertung der karzinogenen Aktivität einer Chemikalie setzen mehrere qualitativ wichtige Überlegungen voraus, u.a. in bezug auf a) die experimentellen Bedingungen, unter denen die Chemikalie geprüft wurde, b) der Übereinstimmungsgrad der Karzinogenitätsnachweise, c) das Spektrum der neoplastischen Reaktionen, d) das von einer Chemikalie verursachte Stadium der Tumorbildung und e) die potentielle Rolle modifizierender Faktoren.

Im allgemeinen kann man den Nachweis für eine chemikalienbedingte Tumorbildung bei Versuchstieren zwei Gruppen zuordnen: a) ein "ausreichender" Nachweis der Karzinogenität ist durch das Entstehen von malignen Tumoren gegeben, und b) ein "eingeschränkter" Nachweis der Karzinogenität lässt auf qualitative und/oder quantitative Mängel der Versuchsergebnisse schließen.

Für eine Vielzahl von Chemikalien, die in den ersten 20 Bänden der IARC-Monographien evaluiert worden sind und für die Karzinogenitätsnachweise bei Versuchstieren vorliegen, gibt es entweder kein oder nur unzureichendes Datenmaterial in bezug auf die kanzerogene Wirkung beim Menschen. Wenn keine angemessenen Versuchsdaten für den Menschen vorliegen, ist es aus praktischen Gründen trotzdem angebracht, derartige Chemikalien so zu behandeln, als ob sie ein karzinogenes Risiko für den Menschen darstellten.

Der gegenwärtige Wissensstand lässt kaum eine zuverlässige Aussage zu in bezug auf die Beziehung zwischen der Dosis (mg pro kg Körpergewicht pro Tag) einer bestimmten Chemikalie, die bei Versuchstieren Krebs hervorruft, und der Dosis, die beim Menschen eine entsprechende Krebswirkung erzielen würde. Das vorhandene Datenmaterial deutet jedoch darauf hin, dass eine solche Beziehung möglicherweise existiert, zumindest für bestimmte Kategorien karzinogener Chemikalien. Man kann deshalb Daten, die eine Karzinogenität bei Versuchstieren ausreichend beweisen, bei einem gewissen Expositionspegel zur approximierten quantitativen Evaluierung des Risikos beim Menschen hinzuziehen, vorausgesetzt dass die Eigenart der betreffenden Chemikalie sowie die physiologischen, pharmakologischen und toxikologischen Unterschiede zwischen Versuchstieren und Menschen berücksichtigt werden. Es gibt aber z.Z. keine akzeptablen Methoden zur Quantifizierung eventueller Fehler bei einem solchen Verfahren, wobei es keine Rolle spielt, ob dieses zur Verallgemeinerung unter den Spezies oder zur Extrapolierung niedriger Dosen aus hohen Dosen verwandt wird. Die Methodik einer solchen quantitativen Extrapolation für den Menschen muss weiter entwickelt werden.

Einige Chemikalien, für die ein begrenzter Karzinogenitätsnachweis für Versuchstiere vorliegt, wurden auch am Menschen untersucht, jedoch ohne schlüssige Ergebnisse. Auch wenn solche Chemikalien auf den Menschen karzinogen wirken können, müssen trotzdem noch weitere experimentelle und epidemiologische Untersuchungen durchgeführt werden.

In den letzten Jahren sind verschiedene Kurzzeitversuche zur Feststellung potentieller Karzinogene entwickelt worden. Wenn nur unzureichende experimentelle Daten vorliegen, deuten positive Resultate validierter Kurzzeitversuche darauf hin, dass die chemische Verbindung ein potentielles Karzinogen darstellt und ihre Karzinogenität im Tierversuch bewertet werden soll. Negative Resultate von Kurzzeitversuchen sind nicht als ausreichender Nachweis für eine Nichtkarzinogenität anzusehen. Ob sich Kurzzeitversuche im Hinblick auf eine Voraussage der Karzinogenität beim Menschen letzten Endes als ebenso zuverlässig erweisen werden wie Langzeitversuche, hängt davon ab, ob sich weitere Nachweise für eine Übereinstimmung mit langfristigen Experimenten und menschenbezogenen Daten finden lassen.

4.3 Embryotoxizität und Teratogenität

Experimentelle Untersuchungen zur Bestimmung der embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen von Chemikalien umfassen Kurzzeitversuche in Anlehnung an die Versuche zur Feststellung der Mutagenität. Ausserdem spielen epidemiologische Studien eine erhebliche Rolle.

Wenn man von Tierversuchsdaten auf den Menschen schliesst, spielen Säugetierstudien eine grosse Rolle bei der Festlegung der quantitativen Aspekte der Wirkung. Bei der Durchführung von Säugerstudien sollte man eine positive Kontrollgruppe, die einer beim Menschen wirksamen teratogenen Verbindung ausgesetzt wird, benutzen. Auf der Grundlage einer sorgfältigen Evaluierung solcher Studien können MAK-Werte herabgesetzt und die Beschäftigung von Schwangeren als unverantwortlich angesehen werden.

5. Epidemiologie und epidemiologische Forderungen

Das Auftreten von berufsbedingten Krebskrankheiten bzw. anderer Spätfolgen im epidemiologischen Datenmaterial weist auf eine mangelhafte Prävention hin. Deshalb müssen die Grundansätze bei den wissenschaftlichen Versuchen eng mit epidemiologischen Studien verknüpft werden. Trotzdem sollte man unter allen Umständen die sich bietenden Gelegenheiten nutzen, um die Folgen irgend- welcher unfallhafter Geschehnisse zu untersuchen und die erzielten Ergebnisse zu veröffentlichen.

Es werden Daten benötigt über a) den einzelnen Menschen (vorzugsweise über die gesamte arbeitende Bevölkerung) und b) Sondergruppen, die speziell gefährdet sind. Bei der Erfassung solcher Daten wird es nationale Unterschiede geben, da sowohl die organisatorischen Zusammenhänge als auch die öffentliche Meinung in bezug auf Wahrung der Intimsphäre in den einzelnen Ländern verschieden sind. Als Datenquellen kommen Unterlagen der Sozialversicherung, Arbeitsplatzunterlagen und routinemässig geführte ärztliche Unterlagen in Frage; die letzteren sollten wenn möglich in Form eines "Arbeitspasses" geführt werden - eine Ausfertigung könnte bei der staatlichen Behörde hinterlegt werden.

Die persönlichen Daten sollten umfassen: Name bzw. Personenkennziffer, Geschlecht, Geburtsort und -datum sowie die Beschäftigungsart und -dauer. Diese Unterlagen sollten möglichst mit den Gehaltsunterlagen gekoppelt und mindestens 30 Jahre oder bis zum Tod des Arbeiters aufbewahrt werden. Ähnliche Daten werden für Risikogruppen benötigt, wobei man weitere Einzelheiten angeben kann. Es sollte auch der Versuch unternommen werden, die Risikopopulation festzulegen, die dann den Nenner jeder Studie dieser Art bilden kann.

Im Hinblick auf die umgebungsbezogenen Daten muss die Exposition (wenn möglich die Aufnahmemenge) mit den persönlichen Daten korreliert werden. In vielen Fällen werden diese Daten beim einzelnen unvollständig und sogar bei Gruppen nicht genau sein; dann sind eben die besten verfügbaren Schätzwerte anzugeben. Unterlagen irgendwelcher Art über Arbeitsprozesse und Bereiche in Betrieben, in denen der Beteiligte gearbeitet hat, können ebenfalls von Wichtigkeit sein. Zuverlässige allgemeine Mortalitäts- und Morbiditätsziffern in Verbindung mit beschäftigungsmässigen Klassifikationen sind äusserst wichtig.

Um Aussagen über bestimmte Aspekte der verborgenen bzw. später auftretenden Wirkungen zu ermöglichen, muss Datenmaterial nachfolgender Art vorhanden sein:

- a) landesdeckende und regionale Krebsregister,
- b) Missbildungsregister (Definitionsprobleme),
- c) Totgeburtregister (Definitionsprobleme).

Abgesehen von den Vorteilen dieser generellen Ansätze unterstrich die Tagungsgruppe die Bedeutung solcher Einrichtungen in bezug auf besondere, örtlich abgegrenzte Studien, falls man sich die Mühe macht, Kontrollgruppen für Studien dieser Art zu definieren.

In den ersten Jahren nach Einführung der genannten landesdeckenden bzw. regionalen Register ist auch zu erwarten, dass die Zahl der meldepflichtigen Fälle anscheinend zunimmt - dies hat mit der genaueren Überwachung zu tun.

Durch Sichtung der internationalen Literatur könnten sich Hinweise auf Gebiete ergeben, die besondere Studien oder Erhebungen wert sind. Eine ähnliche Reaktion sollte im Anschluss an die Veröffentlichung von Tierversuchsergebnissen oder anderer dokumentierter wissenschaftlicher Experimente einsetzen.

Solche Studien führen vielleicht dazu, dass wissenschaftliche Verdachtsmomente verstärkt werden, dass aber andererseits ein definitiver Gegenbeweis u.U. nicht möglich ist, da negative Resultate eben schwer zu beweisen sind. Sie dienen aber angesichts der Unterschiede zwischen den Spezies und noch mehr aufgrund der möglicherweise nichtrepräsentativen Art mancher biologischer Experimente als eine wichtige Kontrolle.

6. Überwachung der Karzinogenexposition

Zur Überwachung des Arbeitsplatzes im Hinblick auf karzinogene Chemikalien müssen sowohl chemische als auch biologische Verfahren erwogen werden. Ausserdem deutet einiges darauf hin, dass es bald möglich sein wird, die Exposition des einzelnen Arbeiters zu überwachen.

Für viele karzinogene Chemikaliengruppen gibt es empfindliche, präzise und gründlich evaluierte Methoden. Die Konzentrationen dieser Verbindungen, ihrer Metaboliten oder Konjugate im Urin können ebenfalls mit bereits vorhandenen Methoden ermittelt werden. Solche Studien sollten gefördert werden, um mehr Grundlagenmaterial bereitzustellen.

Zur biologischen Überwachung werden u.a. zytogenetische Studien mit peripheren Lymphozyten hinzugezogen. Es ist möglich, neben Chromosomenanomalien auch in begrenztem Umfang den Schwester-Chromatid-Austausch zu untersuchen.

Wenn solche Untersuchungen der toxischen Langzeitfolgen von Chemikalien zuverlässig sein sollen, müssen umfangreiche Populationen zugrunde gelegt und die Kontrollgruppen sorgfältig ausgewählt werden.

Man hat vorgeschlagen, die Exposition gegenüber Chemikalien mit Langzeitfolgen durch eine Untersuchung der potentiellen Mutagenität der Körperflüssigkeiten in In-vitro-Assays zu überwachen. Solche Verfahren enthalten aber zahlreiche unbekannte Variablen, ausserdem schliessen negative Resultate eine Exposition nicht aus.

Ansonsten wurden u.a. Tests vorgeschlagen zur Bestimmung der Hämoglobinalkylationsprodukte im Blut und der Nukleinsäurealkylationsprodukte im Urin sowie die Benutzung immunologischer Marker. Diese Methoden sollten experimentell untersucht werden, sind aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht zur routinemässigen Anwendung zu empfehlen.

Eine effektive Überwachung von Berufskrankheiten, die durch eine Langzeitexposition gegenüber Chemikalien hervorgerufen werden, hängt von der Verwaltungsstruktur und den gesetzesmässigen Befugnissen der hierfür zuständigen staatlichen Behörde ab.

Die verantwortliche Stelle sollte ausreichende finanzielle Mittel erhalten, ausreichend mit entsprechenden Fachleuten besetzt sein, Zugang zu den Laboratorien haben und über genügend Personal und Einrichtungen verfügen, um eine sachgemässe Überwachung durchführen zu können. Die Stelle sollte nach einem Arbeitsplan vorgehen, der laufend überprüft wird und Fortschritte in diesem sich rapide entwickelnden Bereich berücksichtigt.

Der Arbeitsplan sollte folgende Gebiete enthalten:

- a) Identifizierung von Chemikalien, die Krebs und sonstige Langzeitfolgen verursachen,
- b) Verfahren eines sicheren Umgangs mit derartigen Chemikalien,
- c) ärztliche Untersuchungen,
- d) epidemiologische Überwachung,
- e) Überwachung der Arbeitsplätze,
- f) Präventionsmethoden,
- g) Informationsaustausch,
- h) Ausbildungsprogramme.

Es ist von wesentlicher Bedeutung, dass die für dieses Programm zuständige staatliche Behörde alle Arbeitsstoffe identifiziert und bewertet, die Spät- oder Dauerfolgen nach sich ziehen können. Diese Tätigkeit muss kontinuierlich erfolgen, wobei auch neue Informationen, die für eine solche Klassifizierung relevant sind, eingearbeitet werden können. Angaben dieser Art lassen sich evtl. zur Aufstellung eines Registrierungssystems für solche giftigen Chemikalien verwenden; darauf aufbauend kann man ein Zertifikationssystem entwickeln, das genau die Anwendung bzw. das Verbot einer Anwendung festlegt.

Die Behörde sollte für die Industrie genaue Anweisungen zur sicheren Handhabung solcher Chemikalien ausarbeiten. Das setzt voraus, dass die gegenwärtigen Verfahren in der Industrie genau untersucht und existierende Gefahren festgestellt werden.

Alle Arbeitnehmer, die im Zuge ihrer Arbeit evtl. der Wirkung toxischer Chemikalien ausgesetzt werden, sollen vor ihrer Einstellung und in regelmässigen Abständen während ihrer Tätigkeit ärztlich untersucht werden. Diese Untersuchungen müssen sorgfältig geplant sein, damit man frühzeitig die Wirkung einer eventuellen Exposition im Hinblick auf Spät- und Dauerfolgen entdecken kann. Die Angaben über diese Arbeitnehmer sollten in Registern zusammengefasst werden, damit man sie für epidemiologische Anschlussstudien verwenden kann.

Die Überwachung der Arbeitsplätze in bezug auf Chemikalien, die Spät- oder Dauerschäden hervorrufen können, ist mit Schwierigkeiten verbunden - man benötigt besonders hierfür ausgebildetes Personal und muss Zugang zu speziellen Laboratoriumseinrichtungen haben. Diese Anforderungen übersteigen bei weitem jene bei der Überwachung anderer Gesundheitsfolgen einer Chemikalienexposition. Es ist sehr wichtig, dass der für die Überwachung verantwortlichen Behörde eine multidisziplinäre Expertengruppe zur Verfügung steht. Die Gruppe sollte Biochemiker, Biologen, Biometriefachleute, Epidemiologen, Ingenieure und Ärzte umfassen, die in Arbeitsmedizin ausgebildet sind.

Zudem sollte die Behörde zu spezialisierten Laboratorien Zugang haben, die durch In-vitro- und In-vivo-Testverfahren mutagene, teratogene, embryotoxische und karzinogene Wirkungen von Chemikalien feststellen können. Es sollte auch berücksichtigt werden, dass zu einem späteren Zeitpunkt neurotoxische Wirkungen, Überempfindlichkeit oder Verhaltensänderungen einsetzen können.

Abgesehen von den obigen Massnahmen sollte die Behörde auch alle andersweitigen Präventionsmethoden für bestimmte Situationen untersuchen und die Forschung zur Verbesserung derartiger Methoden unterstützen.

Die Hauptvoraussetzung für eine effektive Umsetzung dieser Programme ist der Informationsaustausch. Zunächst muss die verantwortliche Behörde berechtigt sein, vom Hersteller von Chemikalien mit toxischen Spätwirkungen die Angabe wichtiger Einzelheiten zu verlangen, die für die Bekämpfung von Gesundheitsproblemen relevant sind. Andererseits sollte die Behörde methodische Leitsätze für die Industrie aufstellen, um eine sichere Handhabung dieser toxischen Stoffe zu gewährleisten.

Es ist besonders darauf zu achten, dass nicht nur die Betriebsleitung, sondern auch die Arbeitnehmer den Sinn der Massnahmen voll verstehen. Für besonders anfällige Gruppen wie z.B. Schwangere müssen evtl. besondere Vorsichtsmassnahmen ergriffen werden. Massnahmen dieser Art und die pflichtmässige Anbringung von Warnhinweisen müssen allen Betroffenen erklärt werden.

Selbstverständlich sind nicht in allen Mitgliedstaaten die erforderlichen Voraussetzungen gegeben; es wird deshalb empfohlen, Ausbildungsprogramme für die jeweiligen Spezialisten einzurichten. In dieser Verbindung ist eine internationale Zusammenarbeit von besonderer Bedeutung.

Die spezifischen Massnahmen zum Schutz der Arbeitnehmer vor Spätfolgen verursachenden Chemikalien sind bisher von verschiedenen Mitgliedstaaten und internationalen Gremien behandelt worden. Nach einer sorgfältigen Beurteilung der einzelnen Fälle bieten sich u.a. folgende Möglichkeiten an:

- a) Verbot der Chemikalie,
- b) Verwendung der Chemikalie mit Einschränkung, d.h. gemäss strenger Kontrollmassnahmen,
- c) Ersatz durch weniger gefährliche Chemikalie,
- d) Verwendung ausschliesslich in abgeschirmten Verfahren,
- e) begrenzte Exposition einer begrenzten Anzahl Arbeitnehmer innerhalb eines begrenzten Zeitraums,
- f) Überwachung in Verbindung mit Abhilfemassnahmen zu bestimmten Zeitpunkten,
- g) bestimmte Massnahmen zur Einschränkung der Exposition, z.B. durch Filter, Nassprozesse und gute punktförmige sowie allgemeine Entlüftung,
- h) Schutzkleidung und -ausrüstung.

7. Ausbildung

Auf der Tagung wurde betont, dass

- a) es interdisziplinäre Kurse geben müsste für das Personal, das die arbeitsmedizinischen Dienste in der Praxis verwaltungsmässig betreut,
- b) in grösserem Umfang Sonderkurse für Spezialgebiete benötigt werden, z.B. Laboratoriumstätigkeiten, analytische Epidemiologie usw.,
- c) die WGO einen allgemeinen Leitfaden über epidemiologische Methoden im Arbeitsschutz ausarbeiten sollte,
- d) auf diesem Gebiet mehr finanzielle Mittel für die Ausbildung aufgebracht werden sollten; die Behörden der Länder sollten die Industrie dazu bewegen, sich an Austauschstipendien und spezialisierten Ausbildungskursen zu beteiligen, die ihrerseits an spezialisierten Zentren in Zusammenarbeit mit der WGO ausgearbeitet werden sollten,
- e) das IARC (Internationales Krebsforschungszentrum) angeregt werden sollte, sein Monographieangebot um zusätzliche Bulletins zu erweitern, damit die Behörden des öffentlichen Gesundheitswesens mit den neuesten Informationen über karzinogene Arbeitsstoffe versorgt werden,
- f) internationale Organisationen ihre Aktivitäten zur Unterstützung der Länder in bezug auf die Einschränkung von Chemikalienrisiken weiterführen und ausbauen sollten,
- g) dem verantwortlichen Personal Ausbildungsprogramme zugänglich gemacht werden sollten, die sich mit allen Aspekten der Bekämpfung und Verhütung von Gefahren befassen, die durch Chemikalien mit toxischen Spätwirkungen entstehen,
- h) in diesem Bereich weitere spezialisierte und allgemeine Ausbildungsprojekte entwickelt werden sollten, die als Grundlage für internationale Lehrgänge, Symposien und sonstige Schulungsaktivitäten dienen können,
- i) weitere Grundwerke und Handbücher über wichtige Aspekte dieses sich in der Entwicklung befindlichen Wissensgebietes ausgearbeitet und veröffentlicht werden sollten.

8. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

8.1 Schlussfolgerungen

1. Es ist notwendig, kompetente staatliche Behörden einzurichten, um die Verwendung der Chemikalien zu überwachen, die bei den Arbeitnehmern Spätwirkungen und chronische Folgen hervorrufen können.

2. Es sind die Chemikalien festzustellen, die Spät- und Dauerschadwirkungen hervorrufen; die Anwendung dieser Chemikalien sollten genehmigungs- und kontrollpflichtig sein.
3. Diese Chemikalien sollten unter Auswertung der neuesten Informationen und technischen Feststellungsverfahren kontinuierlich ermittelt werden. Die grundlegenden Informationen könnten zur Einrichtung eines Registersystems verwandt werden, wobei Vorkehrungen zur Festlegung von Zertifikationsklassen für Chemikalien getroffen werden können, die toxische Spätfolgen nach sich ziehen.
4. Die Forderungen in bezug auf den sicheren Umgang mit neu auftauchenden Chemikalien sollten genau festgelegt sein. Die bestehenden Industrieverfahren sollten sachgemäss überwacht und bestehende Gefährdungen festgestellt werden.
5. Embryotoxizitäts- und Genotoxizitätstests an Nichtsäugern können einen wichtigen Teil der Evaluierung potentieller toxischer Spätfolgen bei einer Chemikalienexposition der Arbeitnehmer ausmachen.
6. Die biologische Überwachung einschliesslich zytogenetischer Studien stellt u.U. eine gangbare Methode dar, um nach erfolgter Exposition der Arbeitnehmer gegenüber genotoxischer Chemikalien Folgebeobachtungen durchzuführen.
7. Die generellen Grundsätze zur Evaluierung des karzinogenen Risikos von Chemikalien, wie sie in den IARC-Monographien angewandt werden, werden als eine ausreichende Grundlage zur Definition der karzinogenen Chemikalien angesehen. Diese Grundsätze eignen sich als Leitlinien für die zuständigen Behörden, um die Arbeitnehmerschaft in ausreichendem Masse vor Chemikalien zu schützen, bei denen ein karzinogenes Potential nur dem Tierversuch nachgewiesen worden ist.

8.2 Empfehlungen

1. Die einzelnen Mitgliedstaaten sollten die jeweilige Gesundheitsgefährdung feststellen und Vorschriften zur Einschränkung der Produktion und Anwendung der Chemikalien erlassen, die evtl. bei den Arbeitnehmern zu Spätfolgen führen.
2. Die Mitgliedstaaten sollten die erforderlichen Forschungs- und Überwachungsdienste einrichten und für die arbeitsmedizinische Infrastruktur sorgen, um zu gewährleisten, dass die genannten Chemikalien identifiziert und unter Kontrolle gehalten werden.
3. Die Risikogruppen müssen genauer definiert werden; es sind zusätzliche Personalangaben über sie notwendig.
4. Die für Chemikalien mit Spätfolgen angegebenen Sicherheitshinweise sollten genauestens beachtet werden.
5. Die Einführung eines "Belastungspasses" für den Arbeiter, worin Einzelheiten über alle Beschäftigungsarten angegeben werden, wird befürwortet. Es sollten auch genaue Angaben über die Arbeitsumgebung enthalten sein.
6. Die biologische Überwachung der Arbeiterexposition gegenüber genotoxischen Chemikalien sollte weiter erforscht werden.
7. Um effektive Programme zur Prävention und Überwachung der Chemikalien mit toxischer Spätwirkung aufstellen zu können, müssen die Mitgliedstaaten dafür sorgen, dass entsprechende Laboreinrichtungen und spezielle Überwachungsdienste zur Verfügung stehen. Mit Hilfe der Einrichtungen sollten sich mutagene, teratogene, embryotoxische und karzinogene Wirkungen feststellen lassen.
8. Alle Arbeitnehmer, die an der Herstellung oder Anwendung von Chemikalien beteiligt sind, die toxische Spätwirkungen nach sich ziehen können, sollten regelmässig ärztlich untersucht werden und einer epidemiologischen Überwachung unterliegen.
9. In Anbetracht der Komplexität des Gebiets sollte ein multidisziplinäres Expertenteam verfügbar sein, das Ärzte, Biochemiker, Biologen, Ingenieure, Fachleute der Biometrie und Epidemiologen umfasst.
10. Der Austausch und die Verbreitung von Informationen ist eine Grundvoraussetzung für ein effektives Programm auf diesem Gebiet. Die zuständigen Behörden sollten von den Herstellern von Chemikalien mit toxischen Spätwirkungen wichtige Informationen anfordern können, die zur Bekämpfung von Gesundheitsproblemen notwendig sind.

11. Der Informationsaustausch zwischen Gesundheitsbehörden und Instituten der Grundlagenforschung sollte aufrechterhalten werden.
12. Die Behörden sollten die Industrie fortlaufend über die sichere Handhabung von toxischen Chemikalien informieren.
13. Behördlicherseits sollte man dafür sorgen, dass Arbeitnehmer, die mit toxischen Spätfolgen hervorgerufenen Chemikalien umgehen, über sachgemässe Verfahren und Vorsichtsmassnahmen informiert werden.
14. Chemikalien mit toxischen Langzeitwirkungen sollten mit entsprechenden Warnhinweisen versehen sein; hierfür sollten gesetzlich bindende Vorschriften bestehen.
15. Zum Schutze besonders gefährdeter Arbeitnehmergruppen wie z.B. Schwangerer sollten Sondervorschriften erlassen werden.
16. Alle Mitgliedstaaten sollten dafür sorgen, dass zur Verhinderung und Bekämpfung der Spät- und Dauerfolgen von Chemikalien die entsprechenden Ressourcen zur Verfügung stehen, einschliesslich finanzieller Mittel, Personal, Hilfsmittel und Einrichtungen.
17. Als vorbeugende Massnahme zum Schutze der Arbeitnehmer kann auch die Anwendung eines Stoffs eingeschränkt werden.
18. Es muss mehr Forschung betrieben werden, um den Nutzen der Nichtsäuger-Tests zur Bestimmung der Genotoxizität und Embryotoxizität von Chemikalien zu evaluieren, denen die Arbeitnehmer ausgesetzt werden.
19. Alle verantwortlichen Personen sollten in allen Aspekten der Bekämpfung und Verhütung der durch Chemikalien mit toxischer Spätwirkung verursachten Gefährdung ausgebildet werden; in diesem Zusammenhang wird empfohlen:
 - a) weitere spezialisierte und allgemeine Projekte auszuarbeiten, die als Grundlage für internationale Lehrgänge, Symposien und sonstige Ausbildungstätigkeiten dienen sollen,
 - b) weitere Grundlehrbücher und Handbücher über wichtige Aspekte dieses Bereichs auszuarbeiten und zu veröffentlichen,
 - c) für die verwaltungsmässig mit den relevanten arbeitsmedizinischen Diensten befassten Personen sollten interdisziplinäre Lehrgänge durchgeführt werden,
 - d) es besteht ein Bedarf an spezialisierten Lehrgängen für Personen, die im Laborbereich und in der analytischen Epidemiologie beschäftigt sind,
 - e) die WGO sollte einen allgemeinen Leitfaden über epidemiologische Methoden in Verbindung mit dem Arbeitsschutz aufstellen,
 - f) es werden mehr finanzielle Mittel zu Ausbildungszwecken benötigt,
 - g) die Behörden der Länder sollten sich für eine Finanzierung durch die Industrie, Austauschstipendien und spezialisierte Ausbildungskurse einsetzen, die in Zusammenarbeit mit der WGO an spezialisierten Zentren in internationale Kurse umgeformt werden können.
20. Die Mitgliedstaaten sollten angeregt werden, Register für Berufskrankheiten anzulegen, die eine Folge der Exposition gegenüber Chemikalien mit Spätwirkung sind.
21. Das IARC sollte angehalten werden, sein Memographieangebot um zusätzliche Bulletins zu erweitern, damit die Behörden des öffentlichen Gesundheitswesens mit den neuesten Informationen über karzinogene Arbeitsstoffe versorgt werden.
22. Internationale Organisationen, einschliesslich WGO und IAO, sollten ihre Aktivitäten zur Unterstützung der Länder in bezug auf die Einschränkung von Chemikalienrisiken weiterführen und auswerten.

Anhang 1

AUSBAU DER ARBEITSMEDIZINISCHEN DIENSTE ZUR VERHINDERUNG DER SPÄTWIRKUNGEN GEFÄHRDENDER ARBEITSTOFFE

Y.I. Kundiev^a

In den verflorenen Jahren hat man in einem grossen Teil der Industrieländer in bezug auf die Verhinderung akuter und chronischer Berufskrankheiten beachtliche Fortschritte erzielt. Der arbeitsmedizinische Einsatz staatlicher Einrichtungen ist beträchtlich. Die WGO und gemeinsame Projekte der WGO und IAO haben auf dem Gebiet der Arbeitsmedizin in grossem Umfang zu den Leistungen der Mitgliedstaaten beigetragen. Die entsprechende Gesetzgebung wurde erweitert; ausserdem wurden medizinische und technische Massnahmen verwirklicht, um schädliche Auswirkungen von Umgebungsfaktoren auf die Arbeitnehmerschaft zu vermeiden. Durch eine weitere Verbesserung dieser Massnahmen und eine gründlichere Kontrolle der Arbeitsbedingungen wird es möglich sein, die berufsbedingte Expositionshäufigkeit gegenüber gesundheitsgefährdenden Einflüssen zu vermindern.

Andererseits können chemische und physikalische Faktoren in der Arbeitsumgebung sogar bei niedrigen Expositionswerten pathologische Prozesse hervorrufen, die sich beim Arbeiter erst nach monate-, jahre- oder jahrzehntelanger Exposition zeigen. Die Manifestationen solcher Prozesse sind verzögert und treten evtl. sogar in späteren Generationen zutage. Veränderungen in den feinen Strukturen und Mechanismen der metabolischen Prozesse auf zellulärer, subzellulärer und molekularer Ebene können genetische Wirkungen hervorrufen, die den Regenerationsprozess beeinträchtigen.

Nach unserem heutigen Erkenntnisstand können wir die Relation zwischen der mutagenen, karzinogenen und teratogenen Wirkung der verschiedenen Stoffe in der Arbeitsumgebung abschätzen. Jedoch ist noch nicht ausreichend nachgewiesen, dass ein Stoff, der eine Art von Wirkung zeigt, ebenfalls eine weitere Wirkung aufweist. Zahlreiche Wissenschaftler setzen ein breiteres Spektrum an pathologischen Veränderungen und Krankheiten in bezug zu Spätwirkungen. Solche Veränderungen sind: Pneumokoniose, frühzeitige sklerotische Veränderungen von Organen und Gewebereichen, kardiotoxische und neurotoxische (paralytische) Wirkungen von Industriegiften, Präsenilität und verkürzte Lebenszeit.

Die Verhütung schädlicher Spätfolgen in vielen Ländern der Welt entwickelte sich zu einer extrem wichtigen Aufgabe, nicht nur in Verbindung mit der Exposition gegenüber Arbeitsplatzfaktoren, sondern auch im Zusammenhang mit der Umweltverschmutzung sowie einer unzureichenden Einschränkung von Arzneimittelverbrauch und Lebensmittelzusätzen. Bei der Bewältigung der arbeitsmedizinischen Probleme müssen zahlreiche Faktoren mit berücksichtigt werden.

Die arbeitsmedizinischen Dienste in einer Reihe von europäischen Ländern haben eine gewisse Erfahrung in der Verhütung von Spätfolgen, die durch Umweltfaktoren hervorgerufen werden. Dies gilt aber hauptsächlich nur für karzinogene Chemikalien. Die gesetzlichen Vorschriften der verschiedenen Länder in bezug auf Karzinogene zeigen, dass es an einem gemeinsamen Vorgehen mangelt, was u.a. auf die unterschiedliche wirtschaftliche Bedeutung der verschiedenen Industriezweige zurückzuführen ist (1).

Der Ausbau der arbeitsmedizinischen Dienste zwecks Verhinderung von Spätfolgen einer Exposition gegenüber industriellen Faktoren ist eine dringende Aufgabe, wie die WGO und IAO bereits wiederholt betont haben (2,3); dieser Aufgabenbereich kann mit Recht als eine Komponente der WGO-Strategie "Gesundheit für alle bis zum Jahr 2000" angesehen werden.

Gegenwärtige Lage

In den meisten Mitgliedstaaten wird nicht nur von den Gesundheitsdiensten, sondern auch von der Öffentlichkeit eingesehen, dass eine Verhütung der Spätwirkungen, besonders wenn sie auf berufliche Ursachen zurückzuführen sind, sehr wichtig ist. Zu dieser Sensibilisierung haben zahlreiche Publikationen beigetragen, die den Anstieg der malignen Tumoren, Spontanaborte, der perinatalen Mortalität, kongenitalen Defekte und Missbildungen dokumentieren. Es liegen Anzeichen dafür vor, dass sich Spezialisten aus den verschiedensten Bereichen wie Genetik, Onkologie, Teratologie, Obstetrik/Gynäkologie usw. für diese Problematik interessieren. Wissenschaftliche Einrichtungen verschiedener Kategorien befassen sich mit dem Schutz der Umwelt, einschliesslich der Arbeitsumgebung. Es ist nur natürlich, dass die arbeitsmedizinischen Dienste mit dieser Entwicklung zufrieden

^a Leiter des Forschungsinstituts für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten in Kiew, UdSSR.

sind und ihre Unterstützung anbieten; die arbeitsmedizinischen Dienste können dadurch ihr Leistungspotential vermehren und die wissenschaftlichen Ergebnisse zur Verfeinerung des theoretischen Ansatzes zur Problemlösung heranziehen.

Andererseits werden die karzinogenen, mutagenen, embryotoxischen und teratogenen Wirkungen der Umwelteinflüsse nicht im Zusammenhang mit anderen Schädigungen untersucht, da es an der Koordination mangelt. Die untersuchten Expositionswerte (Dosen und Konzentrationen) liegen weit höher als die unter praktischen Arbeitsverhältnissen tatsächlich vorkommenden Werte. Bedauerlicherweise werden auch selten die Zusammenhänge zwischen Dosis (Konzentration), Zeit und Wirkung definiert (4,5).

Dieses primäre "Screening" bewirkt, dass Substanzen, die in weit geringeren Dosen (Konzentration) in der Praxis vorkommen als bei den Untersuchungen, in Verzeichnisse für Karzinogene, Mutagene und Teratogene aufgenommen werden. Unter diesem Gesichtspunkt werden frühere Schlussfolgerungen in Verbindung mit einer Reihe von Stoffen in Frage gestellt, so z.B. die Karzinogenität von Ammoniak, Äthylalkohol, Laktose und Glutaminsäure bzw. die mutagene Wirkung von Albumin, Koffein, Zystein, Glukose und weiterer Substanzen.

Obwohl also der Informationsumfang über die Spätwirkung einer Exposition gegenüber Umweltfaktoren zunimmt, wird die Gefährdung (hauptsächlich genetischer Art) nicht ausreichend evaluiert - dies, obwohl in den meisten Fällen das erforderliche Wissen vorhanden ist. Der Hauptmangel vieler Untersuchungen besteht darin, dass nicht zwischen einer potentiellen Gefährdung und einer tatsächlichen unterschieden wird. Die Resultate haben dementsprechend oft nur einen "Sensationswert".

Die Forscher sind sich darin einig, dass im wesentlichen der Nachweis für Spätwirkungen der Arbeitsumgebung aus epidemiologischen Studien und Experimenten abgeleitet werden kann, die der Ermittlung der pathogenen Hauptfaktoren dienen. Leider gibt es nur wenige Studien dieser Art. Signifikantes Erfahrungsmaterial wurde bei der Untersuchung der somatischen und reproduktiven Schäden von schwedischen Arbeitern gewonnen, die Chemikalien ausgesetzt waren (L. Beckman, unveröffentlichte Angaben, 1980).

In diesem Zusammenhang haben kürzlich mehrere Autoren (6-8) die Notwendigkeit unterstrichen, Personengruppen genetisch (epidemiologisch) zu überwachen, die zufällig oder beruflich mit mutagenen Chemikalien in Berührung kamen. Folgende Parameter werden vorgeschlagen: mutagene Metaboliten im Urin (Ermittlung vermittelt bakteriologischer Tests), Chromosomenaberrationsziffern und Schwesterchromatid-Austausch in somatischen Zellen. In Forscherkreisen werden nachstehende Parameter als für die epidemiologische Überwachung geeignet angesehen: Häufigkeit der malignen Tumoren bei Kindern, Häufigkeit kongenitaler Missbildungen bei Populationen, die beruflich oder nichtberuflich exponiert wurden, Spontanaborte und chromosomale sowie strukturelle Schadensrate im abortiven Material.

In verschiedenen Wissenschaftsbereichen wird die Meinung vertreten, dass die Spätfolgen gesundheitsgefährdender Stoffe für die jetzigen und zukünftigen Generationen nur vermieden werden können, indem die labortechnische Ermittlung der Mutagene, Karzinogene und Teratogene mit einer Überwachung bestimmter Berufsgruppen gekoppelt wird.

Andererseits sollte man auch die Meinung der Kreise gelten lassen, die den Standpunkt vertreten, dass die Epidemiologie zu spät Daten liefert (9). Es sind bei bisherigen Präventionsmassnahmen schon oft signifikante Fehler festgestellt worden. Deshalb wird darauf Wert gelegt, dass Tierversuche im Labor durchgeführt werden, bevor eine ausgedehnte Exposition am Arbeitsplatz erfolgt. Unter bestimmten Voraussetzungen kann man anhand der Ergebnisse technologische Prozesse und Chemikalien auswählen, vorläufige Werte für eine Expositionskonzentration festlegen, die als unbedenklich gelten kann, und weitere Präventionsmassnahmen ausarbeiten. In der UdSSR werden epidemiologische Daten und die Resultate regelmässiger ärztlicher Untersuchungen ausgewertet, um die bestehenden unbedenklichen Expositionswerte zu revidieren und das System der Präventivmassnahmen zu verbessern.

In den europäischen Ländern besteht die Tendenz, sich auf die Abwehr der karzinogenen Wirkung chemischer Substanzen zu konzentrieren. Derartige Studien gehören zu den nationalen Krebsbekämpfungsprogrammen. Tätigkeiten jeglicher Art in dieser Richtung sind von den Regierungen und internationalen Organisationen wie IARC, IAO und WGO unterstützt worden. Die Konvention 139 und die Empfehlung 147 vom 24. Juni 1974 (2) über die Prävention und Bekämpfung gesundheitsgefährdender karzinogener Arbeitsstoffe haben einen grossen Stellenwert. Die meisten europäischen Länder haben inzwischen diese Instrumente ratifiziert und übernommen.

In den meisten europäischen Ländern gibt es eine nationale Gesetzgebung über Karzinogene. Montesano u. Tomatis (1) stellten die Gesetzesvorschriften von 14 Industrieländern (davon 11 in Europa) zusammen. Es wurden dabei zwei Typen von Gesetzeswerken berücksichtigt, die Gesetzgebung über karzinogene chemische Arbeitsstoffe und die Entschädigungsvorschriften für berufsbedingte Krebserkrankungen. In Tab. 1 erhält der Leser einen Eindruck davon, wie vollständig die Gesetzgebung in den einzelnen Ländern ist. Auch die IAO (10) hat für 11 Industrieländer (davon neun in Europa) nationale Verzeichnisse der Karzinogene herausgegeben.

In allen Industrieländern ist der Lungenkrebs eine Haupttodesursache. Obwohl das Zigarettenrauchen als der Hauptrisikofaktor angesehen wird, ist die Exposition gegenüber Arbeitsplatzfaktoren ebenfalls ein wichtiges Anliegen.

In den letzten zehn Jahren ist umfangreiches Datenmaterial über die zunehmenden Lungenkrebs- und Mesotheliomfälle bei den Personen zusammengetragen worden, die im Asbestabbau und der Verarbeitung von Asbest bzw. Asbestprodukten tätig sind. Das Entstehen des Mesothelioms hängt vom Fasertypus ab (11,12).

Tab. 1: Die Gesetzgebung über industrielle Karzinogene in einigen Ländern

Land	Allgemeine Gesetzgebung über chemische Substanzen	Gesetzgebung über die Herstellung und Anwendung von Karzinogenen	Gesetzliches Verbot der Herstellung und Einfuhr von Karzinogenen
Australien	+ ^a	-	-
Belgien	+	-	-
Deutsche Demokratische Republik	+ ^a	-	-
Deutschland, Bundesrepublik	+	-	-
Frankreich	+ ^a	-	-
Irland	+	+	+
Italien	+ ^a	-	-
Japan	+	+	+
Niederlande	+ ^a	-	-
Schweden	+	-	-
Schweiz	+ ^a	-	-
UdSSR	+	+	+
USA	+	+	-
Vereinigtes Königreich	+	+	+

^a In diesen Gesetzesvorschriften werden Karzinogene nicht ausdrücklich erwähnt.

Der Lungenkrebs tritt nachweisbar bei Bergarbeitern öfter auf als in der allgemeinen Bevölkerung (13). Hand in Hand gehen damit oft Pneumokoniose, Siderose und anthrakotische Tuberkulose. Eisentrioxid und radioaktives Erz sind allgemein als ätiologische Faktoren der Krankheit anerkannt (14). Auch die Wirkung der Abgase von Verbrennungs- und anderen Motoren im Bergbau sollte nicht übersehen werden.

Es sind bisher epidemiologische Studien in der Nickel-, Chrom- und Aluminiumindustrie sowie einigen anderen Bereichen durchgeführt worden. Besonders aktiv wird die karzinogene Wirkung der Chrom- und Nickelverbindungen untersucht (15).

In bezug auf Substanzen mit andersartigen Spätwirkungen zeigt es sich, dass die Gesetzeswerke diese nicht berücksichtigen; nur in einigen wenigen Ländern wird bei Festsetzung der maximalen Arbeitsplatz-Konzentrationen (MAK-Werten) auf spezifische Wirkungen eingegangen, z.B. Embryotoxizität und Teratogenität. In der UdSSR wird offiziell gefordert, dass für alle neuen Substanzen in

der Industrie und Landwirtschaft hinsichtlich der karzinogenen, mutagenen, embryotoxischen und teratogenen Wirkungen Grenzwerte eingeführt werden. Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind 150 Industriechemikalien auf potentielle Spätwirkungen hin untersucht worden.

Physikalische Faktoren in der Arbeitsumgebung spielen in der Ätiologie der Spätwirkungen ebenfalls eine Rolle. In diesem Zusammenhang sind die ionisierende und nichtionisierende Strahlung sowie die radioaktiven Substanzen zu erwähnen. Zur Verhütung berufsbedingter Krebserkrankungen infolge ionisierender Strahlung und radioaktiver Substanzen werden maximal zulässige Dosen für ionisierende Strahlung angewandt, die, im Gegensatz zu den MAK-Werten für chemische Substanzen, in allen Ländern gleich sind und von der Internationalen Kommission für Strahlenschutz (ICRP) laufend aktualisiert werden.

Die Vorbeugung gegen berufsbedingte Krebserkrankungen, die durch ultraviolette Strahlung hervorgerufen werden, ist noch nicht genügend erforscht. Es ist bekannt, dass ultraviolettes Licht mit einer Wellenlänge von 260 nm eine relativ hohe karzinogene Wirkung ausübt. Die maximale mutagene Wirkung liegt im Spektralbereich von 260-280 nm. Wenn man davon ausgeht, dass die Sonne eine natürliche UV-Strahlenquelle ist, könnte man annehmen, dass eine langfristige Exposition nicht geschützter Körperteile gegenüber Sonnenstrahlen zu malignen Hauttumoren führen würde. Studien (16-18) über Hautkrebs von Personen, die verschiedene Tätigkeiten im Freien ausüben, haben eine relativ niedrige Inzidenz ergeben; dies könnte mit der Blockierung der UV-Strahlung mit weniger als 290 nm durch die Atmosphäre zusammenhängen. Eine Interaktion des UV-Lichts, besonders zwischen 320 und 400 nm, mit chemischen Substanzen, kann zur Fotokarzinogenese führen.

Die wichtigsten Grundsätze für die Untersuchung und Abschätzung der Spätwirkungen von Arbeitsplatzfaktoren

Die Tätigkeit der WGO basiert auf dem Grundsatz, dass die Gesundheit des Menschen die Hauptvoraussetzung für sein Wohlbefinden ist. Nun hängt der Gesundheitszustand in hohem Grad auch von den Arbeitsbedingungen ab. Deshalb gilt, dass man bei der normenmässigen Festsetzung von Schadfaktoren in der Arbeitswelt, einschliesslich solcher, die Spätwirkungen hervorrufen, nicht nur technische Kriterien beachten muss, wie selbstverständlich sie auch sein mögen, sondern ebenso die medizinischen und biologischen Kriterien. Die Aufstellung solcher Standards zur Verminderung des Spätwirkungsrisikos wirkt sich von Generation zu Generation in stärkerem Ausmass auf die Gesellschaft und die Wirtschaft aus. Der öffentliche Gesundheitssektor, insbesondere hier die arbeitsmedizinischen Dienste, spielen eine wichtige Rolle in bezug auf die Festlegung einer Strategie in diesem Bereich und damit hinsichtlich der Priorisierung medizinischer Kriterien.

Frühzeitige Vorbeugung

Nach dem Grundsatz der frühzeitigen Vorbeugung sollten die Spätwirkungen abgeschätzt werden, bevor der Mensch auf breiter Basis mit den Faktoren in der Arbeitsumgebung in Berührung kommt.

Eine solche Frühprävention hängt natürlich vom Entwicklungsstand der Forschung ab. Die jetzige Forschung in bezug auf die Spätwirkungen sollte in den sukzessiven (onkologischen, mutagenen, teratogenen usw.) Phasen der experimentellen Forschung mit der technologischen Entwicklung in der Industrie synkron verlaufen (9, 19).

Biologische Tierversuchsmodelle zur Untersuchung der Spätwirkungen

Zur Ermittlung der Spätwirkungen von physikalischen und chemischen Faktoren in der Umgebung können zwei Wege eingeschlagen werden: a) epidemiologische Forschung und b) biologische Tierversuchsmodelle. Beide Vorgehensweisen haben ihre Schwierigkeiten. Die epidemiologischen Methoden lassen sich erst anwenden, nachdem neue Substanzen bereits längere Zeit im Verkehr sind und eine Exposition gegenüber den Faktoren in der Arbeitsumgebung stattgefunden hat. Das widerspricht dem Prinzip der frühzeitigen Vorbeugung, wonach die Prognose und Abschätzung der Spätwirkungen erfolgen sollte, bevor ein massiver Kontakt eingetreten ist. Ausserdem liegt normalerweise unter industriellen Bedingungen ein ganzer Faktorenkomplex vor; es ist deshalb nicht immer möglich, den Hauptfaktor festzustellen. Daraus ergibt sich die Bedeutung der Tierversuchsmodelle als der einzigen Möglichkeit, die Spätwirkungen neuer Umweltfaktoren zu entdecken.

Es sei bemerkt, dass Tierversuchsmodelle zur Untersuchung karzinogener, mutagener, teratogener und anderer Arten von Spätwirkungen sehr kompliziert sind. Auch wenn die Prinzipien in gewissem Umfang erläutert worden sind (20,21), steht die Aussagekraft der Versuchsmodelle in bezug auf die Spätwirkungen, und die Extrapolation der ermittelten Daten auf den Menschen steht immer noch zur Diskussion.

Laboratoriumsverfahren zur Feststellung der karzinogenen Eigenschaften von Industriestoffen können je nach Versuchsmodell vorläufig in zwei Gruppen unterteilt werden: a) Modelle für den Gesamtorganismus und b) Modelle mit Zell- bzw. Gewebekulturen und Untersuchungen auf der Molekularebene. Bei der Untersuchung der karzinogenen Wirkungen ist auf folgendes zu achten: Auswahl der Versuchstiere, Dosierungen und Eintrittspfade sowie Dauer der Exposition und Beobachtung.

Bei Versuchen am Gesamtorganismus lassen sich die Ergebnisse auch auf den Menschen anwenden, was jedoch 3-5 Jahre dauert; angesichts der rasanten technischen Entwicklung stellt dies ein ernstes Problem dar.

Hier ist zu erwähnen, dass in den letzten Jahren Schnellverfahren unter Benutzung von Zell- und Gewebekulturen in grossem Umfang zur Prognose der Karzinogenese und Mutagenese verwendet worden sind. Der Ausgangspunkt ist hier die enge Verbindung zwischen Mutagenese und Karzinogenese sowie die Möglichkeit, eine normale Zelle in eine Tumorzelle zu verwandeln und mit Hilfe von Mutagenitätstests die Ätiologie der berufsbedingten Krebserkrankungen zu bestimmen (22-25). Es gibt eine Reihe von Screening-Tests für Arbeitsumgebungsfaktoren; die bekanntesten sind: der Ames-Test, der Zelltransformationstest, der Williams-and-Rubin-Test sowie der Implantationstest. Vor kurzem wurde ein zytospektrofluorometrisches Verfahren vorgeschlagen (26).

Da dem Krebsausbruch eine Schädigung des DNS-Reparatursystems zugrunde liegt, ist es angebracht, zwecks Prognose der Karzinogenität verschiedene Ansätze zur Beurteilung dieses Phänomens zu benutzen.

Da praktisch das genetische Gefahrenpotential von Hunderten von Chemikalien und physikalischen Faktoren in der Arbeitsumgebung im Schnellverfahren bewertet werden müssen, ist die Möglichkeit einer umfassenden Untersuchung in Form von Kurzzeitversuchssystemen ausgeschlossen. Hier wird die Entscheidung zugunsten relativ einfacher Testsysteme relevant. Mit ihnen lässt sich nämlich die genetische Gefährdung einer Verbindung oder eines Faktors der Arbeitsumgebung vorläufig abschätzen. Nach Dubinin (27) erfordert eine genaue qualitative Abschätzung der Mutationsgefahr beim Menschen die Anwendung der nachstehenden vier Systeme:

- a) Punktmutation mit metabolischer Aktivierung in Mikroorganismen,
- b) dominante Lethalmutation bei Mäusen,
- c) Chromosomenänderungen im Knochenmark von Säugern,
- d) Chromosomenänderungen in menschlichen Leukozyten.

Normalerweise werden zur Untersuchung der Embryogenese kleine Nager benutzt, wobei wir zwischen den teratogenen und den embryotoxischen Wirkungen unterscheiden (9,28). Die Embryogenese kann geschädigt werden durch eine Exposition gegenüber Chemikalien (19), physikalischen Faktoren oder beiden zusammen (29). Auch wenn biologische Versuchsmodelle zur Untersuchung der Spätwirkungen bei Versuchstieren ziemlich kompliziert sind, stellt dies doch die wichtigste Vorgehensweise zur Erforschung und Prognostizierung der menschlichen Gefährdung durch Spätwirkungen dar.

Schwellenwertproblematik

Das Problem der Belastungsgrenzwerte für chemische und physikalische Schadfaktoren in der Arbeitsumgebung ist eng mit der Festlegung von unbedenklichen Expositionswerten verknüpft. Bei der Betrachtung dieses Problems muss zunächst zwischen dem Konzept der Schwellenwerte für biologische Reaktionen und dem Schwellenwert für schädliche (toxische, karzinogene, mutagene usw.) Expositionen unterschieden werden. Es ist praktisch notwendig, die Expositionsniveaus für Umweltnoxen zu bestimmen, unterhalb derer keine Schadenswirkungen auftreten. Sanotsky u. Ulanova (30) vertreten die Auffassung, dass die Schwellenexposition gegenüber allen Wirkungsarten (einschliesslich der mutagenen und karzinogenen Wirkung) das Hauptprinzip der Hygiene und präventiven Toxikologie darstellen sollten. Obwohl in bezug auf die Schwellenexposition gegenüber toxischen Substanzen keine besonderen Einwände bestehen, stimmen zahlreiche Wissenschaftler in bezug auf Karzinogene bzw. Mutagene hier nicht zu. Doch ist man sich allgemein darüber klar, dass eine Standardisierung erforderlich ist. Die Befürworter eines Konzepts ohne Schwellenwerte vertreten den Standpunkt, dass experimentell ermittelte Schwellenwerte für karzinogene und/oder mutagene Wirkungen keine echte Bedeutung haben, da sie sich auf eine begrenzte Anzahl von Versuchstieren beziehen, bei denen sich nur schwer ein seltenes Phänomen feststellen lässt. Epidemiologische Daten über neue Substanzen können aber nicht über einen kurzen Zeitraum hinweg gewonnen werden; deshalb bietet sich als einzige Möglichkeit an, die Dosis/Wirkungsbeziehung festzustellen und die resultierenden Werte auf kleine, praktisch relevante Dosen zu extrapolieren. Vermittels der Extrapolierung kann man das Risiko (d.h. die Wahrscheinlichkeit der Wirkung) für die realistischen Dosen abschätzen. Die Vertreter eines Konzepts ohne Schwellenwerte folgern, dass die voraussichtlichen Null-Effekt-Dosen (no effect doses) ermittelt werden müssen. Es ist wichtig, dass bei der Lösung dieses Problems ein Wahrscheinlichkeitsgrad festgelegt wird. Bei der Festlegung der Nulleffektdosen von Karzinogenen

muss also die Wahrscheinlichkeit, dass bei dieser Dosis keine Tumoren entstehen, sehr hoch liegen (bei mindestens 0,997). Das bedeutet, dass bei einem Vergleich der Versuchsdaten mit den entsprechenden Kontrolldaten die Differenzen beachtet werden müssen, die mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit ermittelt werden, als dies für biologische Studien üblich ist. Die Feststellung von Schwellen- und Null-Effekt-Konzentrationen setzt voraus, dass die Gesamtdosis/Wirkungsbeziehung im gesamten Bereich, von den hohen Dosen bis zu den ungefähren realistischen Dosen, untersucht wird.

Spezifische Exposition

Die Spezifität ist ein grundlegendes Prinzip bei der Beurteilung der Wirkung chemischer und physikalischer Schadfaktoren im Organismus. Wenn man den Schadeffekt bewertet, sollte man nicht nur die übergreifenden Schäden im Organismus untersuchen, sondern auch die empfindlichste Stelle im Körper ausfindig machen, die für die Exposition gegenüber einem bestimmten Arbeitsumgebungsfaktor ein begrenzendes Kriterium darstellt. Dementsprechend ist es erforderlich, die Umgebungsfaktoren zu definieren, die im Fetus einen spezifischen Schaden hervorrufen. Wenn eine Substanz bereits schon einen embryotoxischen Effekt hervorruft, wenn die Dosis für die Mutter noch nicht toxisch ist, ist die Substanz als stark toxisch zu betrachten. Dies gilt auch für andere Arten von Spätwirkungen. Im Hinblick auf die Spezifität bei der Bewertung von Faktoren mit spezifischen Spätwirkungen ist es empfehlenswert, die Zone der spezifischen Wirkung festzustellen, d.h. die Beziehung zwischen der Dosis, die eine allgemeine toxische Wirkung bewirkt und der Dosis, die eine spezifische Wirkung verursacht.

Bisher war die zytogenetische Überwachung der Arbeitnehmer, die industriellen Schadstoffen ausgesetzt sind, unzureichend. In der Zwischenzeit können die Resultate der zytogenetischen Überwachung der Arbeiter, die potentiellen chemischen bzw. physikalischen Mutagenen ausgesetzt sind, den experimentellen Nachweis bezüglich des genotoxischen Potentials dieser Substanzen ergänzen und eine echte Basis für wissenschaftliche Vorhersagen bilden (6). Hierbei ist wichtig, dass die absorbierten Dosen der chemischen und physikalischen Agenzien sorgfältig registriert werden. Zu diesem Zweck müssen die Konzentrationen der chemischen oder radioaktiven Substanzen in der Arbeitsumgebungsluft sowie die Strahlungsintensität genau dokumentiert werden; ausserdem müssen chemische oder radiochemische Methoden und biologische Tests durchgeführt werden, um die aufgenommene Dosis genauer im Urin und im Blut zu bestimmen.

Der Vergleich der Dosisbelastung des Organismus mit zytogenetischen Untersuchungen, wobei die am häufigsten angewandte Methode in der Feststellung der Häufigkeit der Chromosomenaberrationen der Lymphozyten im peripheren Blut der Arbeiter ist, spielt eine besonders wichtige Rolle für die Überwachung der genetischen Gefährdung und die zytogenetischen Screening-Untersuchungen zur Früherkennung der Spätwirkungen.

Ausweitung der arbeitsmedizinischen Dienste

Eine Ausweitung der arbeitsmedizinischen Dienste im Hinblick auf die Verhütung von Spätwirkungen sollte auf der Erfahrung der verschiedenen Länder fussen. Besonders beachten sollte man die Primärprävention, d.h. einen Katalog von Massnahmen zur Einschränkung des Umgangs mit Stoffen, die Spätwirkungen hervorrufen. Dies lässt sich bereits in der Entwicklungsphase neuer Technologien unter Anwendung der wissenschaftlichen und technologischen Erkenntnisse verwirklichen. Geschlossene Verfahrenssysteme und abfallfreie Technologien bieten gute Möglichkeiten und wirtschaftliche Vorteile. Durch Automatisierung gefährlicher Arbeitsverfahren kann der Kontakt mit schädlichen Stoffen ganz ausgeschlossen oder doch weitgehend eingeschränkt werden.

Um die obigen Massnahmen verwirklichen zu können, sollte das arbeitsmedizinische Personal gezielt die Hauptquellen der Kontamination ermitteln, die Spätwirkungen hervorrufen. Das Ausmass der Exposition gegenüber diesen Kontaminationsquellen hängt von der Art des Rohstoffs, der Be- und Verarbeitung, den technologischen Prozessen, der Leistungskapazität der Einrichtungen und anderen Faktoren ab, die zu berücksichtigen sind, wenn gemeinsam mit den Verantwortlichen in der Industrie die erforderlichen hygienischen und technischen Massnahmen ausgearbeitet werden.

Präventive arbeitshygienische Gesetzesvorschriften auf staatlicher Ebene erfüllen einigermassen den Zweck der Primärprävention und beziehen sich auf neue Herstellungsverfahren, Technologien, Substanzen und Einrichtungen. Die Umsetzung effektiver Empfehlungen für die industrielle Produktion bereits in der Konstruktionsphase verursacht geringere Kosten als Investitionen und sonstigen Aufwand für betriebliche Änderungen; ausserdem wird meist eine grössere Wirkung erzielt. Wenn man nach einem umfassenden Konzept vorgeht, brauchen die medizinischen Belange nicht mit den wirtschaftlichen zu kollidieren.

Eine präventive Kontrolle kann nur ausgeführt werden, wenn eine zweckmässige gesetzliche Grundlage besteht. Zum jetzigen Zeitpunkt reichen die wissenschaftlichen Voraussetzungen aus, um die Gesetzeswerke effektiver zu gestalten. Sie müssen sich in erster Linie mit der Primärprävention der Spätwirkungen befassen und sollten alle Aspekte einschliessen, sowohl Herstellung, Verwendung und Vertrieb im eigenen Land, als auch die Einfuhr von Chemikalien und Technologien.

Die Expositionsschwellenwerte für mutagene, karzinogene, embryotoxische und teratogene Effekte der Arbeitsplatzfaktoren sollten gesetzlich festgelegt sein. Die zulässigen Werte für die Exposition gegenüber Stoffen mit Spätwirkungen müssen unter Einbeziehung der Ergebnisse neuer (epidemiologischer und experimenteller) Erhebungen systematisch überarbeitet werden.

Eine Kontrolle der Arbeitsbedingungen ist im Hinblick auf die Primärprävention sehr wichtig, die Arbeitsplätze sollten einer wirksamen gesetzlichen Überwachung unterliegen. Dazu benötigt man zweckmässige Verfahren zur Überwachung und Bewertung der Schadstoffe. Die Effizienz der Überwachung hängt ab von dem Zuverlässigkeitsgrad und der Empfindlichkeit der Luftprobenahmeverfahren und Analyse, sowie von weiteren Methoden der quantitativen Feststellung schädlicher Stoffe. Eine Standardisierung der analytischen Methoden und aller Prüfbedingungen zur Ermittlung von Schadstoffen am Arbeitsplatz sollte als obligatorisch betrachtet werden.

Ausserdem ist der persönliche Schutz (Schutzkleidung, Schuhe, Atemschutzgeräte) zu berücksichtigen.

Die gesetzlichen Entschädigungsvorschriften für Arbeitnehmer, die schädlichen Stoffen ausgesetzt werden, sollten auch Bestimmungen zur Primärprävention enthalten, d.h. den Umgang mit Schadstoffen einschränken. In einigen Ländern wurde für die Arbeiter in der Anilin-Farbstoffindustrie ein kürzerer Arbeitstag, ein längerer Jahresurlaub und ein früherer Eintritt in den Ruhestand festgesetzt. In manchen Fällen wird gesetzlich vorgeschrieben, dass der berufsbedingte Kontakt mit Karzinogenen nur für Personen über 40 Jahre zulässig ist, um die Krebsgefahr in der Nachkommenschaft einzuschränken.

Die arbeitsmedizinischen Dienste sollten sich laufend um eine systematische und gründliche Unterweisung der Arbeitnehmer in Sicherheitsfragen kümmern. In einer Reihe von Ländern werden auf breiter Basis und mit gutem Erfolg für bestimmte Tätigkeiten und Arbeitsplätze spezifische Sicherheitsvorschriften erlassen.

Die zweite zusammenhängende Gruppe von Arbeitsschutzmassnahmen zur Verhütung der Spätwirkungen besteht in der ärztlichen Überwachung des Arbeiters, um die Anzeichen einer Schädigung frühzeitig zu erkennen. Tumore und andere Gesundheitsfolgen treten nicht plötzlich auf; sie sind nur das letzte Glied in einer langen Kette von Veränderungen. Dass zur Verhütung des Krebses ein Früherkennungsdienst für präkanzeröse Erkrankungen und Zustände betrieben werden muss, wird voll akzeptiert. In bezug auf die embryotoxischen und teratogenen Wirkungen ist diese Frage noch nicht ausreichend untersucht worden.

Die WGO legt grosses Gewicht auf die Früherkennung von berufsbedingten Gesundheitsschäden (31). Im Vordergrund steht hier die Aufstellung von Kriterien anhand von frühzeitigen reversiblen Veränderungen, die den offensichtlichen Anzeichen und Symptomen vorausgehen. Gleichzeitig wurde festgestellt, dass in bezug auf die Früherkennung von präkanzerösen Veränderungen ein Datendefizit besteht und die medizinische Bedeutung von Chromosomenveränderungen noch nicht genügend untersucht worden ist.

Bezüglich der Präventivmassnahmen ist zu fordern, dass für die Industriezweige und Tätigkeiten, die den Umgang mit evtl. Spätwirkungen nach sich ziehenden Stoffen einschliessen, medizinische Kontraindikationen ausgearbeitet werden. In der UdSSR zum Beispiel bestehen für die Arbeitnehmer, die in der Gewinnung und Verwendung von Steinkohlen- und Schiefernteer, Pech, Anthrazit und Kreosotöl folgende Kontraindikationen: Hautkrankheiten, die durch eine hohe Fotosensibilität gekennzeichnet sind, präkanzeröse Hautkrankheiten, fettige Seborrhoe, Hautfollikelerkrankungen sowie chronische Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts.

Eine entscheidende Präventivmassnahme stellen gewerbliche und Arbeitsschutzvorschriften dar, in denen regelmässige ärztliche Untersuchungen verlangt werden. Hier ist Voraussetzung, dass genau die Untersuchungsintervalle festgelegt und unter Berücksichtigung der spezifischen Erscheinungsformen der potentiellen Spätwirkungen offiziell entsprechende Spezialisten hinzugezogen werden.

Die arbeitsmedizinischen Dienste sollten ihre Arbeit zur Verhinderung der berufsbedingten Spätwirkungen kontinuierlich mit Spezialisten anderer medizinischer Bereiche koordinieren. Eine breitere Kontaktbasis mit solchen Spezialisten würde dazu beitragen, dass die Ansätze, Methoden und Kriterien zur Abgrenzung der verschiedenen Spätwirkungstypen vereinheitlicht würden, der Informationsaustausch besser würde und die Ausarbeitung gemeinsamer effektiver Präventionsmassnahmen gefördert würde.

Die Problematik der Verhütung von berufsbedingten Spätwirkungen ist eng mit Fragen des Umweltschutzes verknüpft, so dass man ohne eine Zusammenarbeit zwischen diesen beiden Bereichen nicht auskommt.

Aktuelle Aufgaben

Zum jetzigen Zeitpunkt werden in der Welt über 60 000 Chemikalien benutzt und jedes Jahr tauchen in der Industrie und Landwirtschaft ungefähr 1000 neue Verbindungen auf. Neue technologische Verfahren schliessen oft auch verschiedene Arten von Strahlungen (ionisierende und nicht-ionisierende) und radioaktive Substanzen ein. Ausserdem werden in grossem Umfang neue biologische Präparate hergestellt und verwendet. Die Erforschung ihrer schädlichen Wirkungen und ihres Spätwirkungspotentials bei realistischen Expositionswerten sowie die Aufstellung von zulässigen Sicherheitswerten stellen sehr komplizierte Vorhaben dar. In zahlreichen Ländern liegt die Untersuchung der berufsbedingten Spätwirkungen ausserhalb des Bereichs einer Gesundheitsbewertung. Wie effektiv solche Studien sind, hängt davon ab, wie vielschichtig das Problem ist und ob mangelhafte Methoden oder Tests angewandt werden. Die wichtigste Schwachstelle in diesem Bereich ist das Fehlen einer breit angelegten internationalen Zusammenarbeit. Die Bemühungen von WGO, IAO und IARC sowie anderer internationaler Stellen sind lobenswert, reichen aber angesichts des wachsenden Problemumfangs nicht aus.

Das Hauptanliegen ist also die internationale Harmonisierung der wichtigsten Grundprinzipien und Ansätze. Es wäre ratsam, nicht nur die Ansätze und Methoden, sondern auch die Kriterien zur Bewertung der resultierenden Daten zu harmonisieren. Dadurch erhielte man die Möglichkeit, in verschiedenen Ländern erzielte Resultate zu vergleichen, damit zuverlässige theoretische Schlüsse gezogen und effektivere realitätsbezogene Massnahmen festgelegt werden können. Eigentlich sollte die WGO in bezug auf Methoden zur Festlegung zulässiger Werte für die Exposition gegenüber Gefahren am Arbeitsplatz (3) tätig werden bzw. ihre Tätigkeiten fortsetzen.

Selbstverständlich sollte eine Harmonisierung der Methoden nicht ausschliessen, dass nach neuen Bewertungsansätzen, -methoden und -kriterien geforscht wird. Eine Harmonisierung würde sogar gute Ausgangsbedingungen für eine solche Arbeit schaffen und eine Ausweitung der Forschung in bezug auf die Spätwirkungen von Arbeitsplatzfaktoren fördernd wirken, es würden z.B. neue Laboratorien, Spezialisten aus verschiedenen Wissenschaftszweigen usw. hinzugezogen werden. Dieser Trend zeigt sich in den Ländern, wo bereits eine derartige Harmonisierung stattfindet.

Eine Hauptaufgabe der Toxikologen besteht darin, die Verbindung zwischen Struktur, physikalischen und chemischen Eigenschaften der Stoffe und ihrer biologischen, toxischen Wirkung usw. herzustellen. Dann könnte man die Toxizität und das Gefahrenpotential neuer Substanzen voraussagen und bei ihrer Synthese verwerten. Für bestimmte Stoffgruppen ist eine Verbindung zwischen den Schwellenwerten definiert und mit Erfolg zur Vorhersage unbedenklicher Expositionswerte benutzt worden. Das reicht jedoch nicht aus, um Spätwirkungen zu prognostizieren. Es ist auch der Versuch unternommen worden, eine Beziehung zwischen der karzinogenen Wirkung von Substanzen, der Elektronenkonfiguration und der Fähigkeit zur Bildung von freien Radikalen herzustellen. Dies führte jedoch nur zum Nachweis einer gewissen Übereinstimmung von biologischer Wirkung und physikalischen bzw. chemischen Eigenschaften. Dubinin (27) und Santosky u. Formenko (9) haben Chemikaliengruppen zusammengestellt, bei denen Karzinogene, Mutagene und Teratogene am häufigsten vertreten sind.

Zweifellos lässt sich feststellen, dass noch keine ausreichenden Kenntnisse über die Beziehungen zwischen karzinogenen, mutagenen, embryotoxischen und teratogenen Wirkungen einerseits und der Molekularstruktur einer Substanz andererseits vorliegen. Wir wissen nicht genug über das Spätwirkungspotential zahlreicher biologischer Faktoren. Das vorliegende Datenmaterial über Aflotoxine, Antibiotika, Hormone, Vitamine, einige Alkaloide und andere von Schimmelpilzen und Pflanzen produzierte Stoffe zeigt, besonders in Anbetracht der zunehmenden biologischen Gefährdung im Produktionssektor, dass auf diesem Gebiet noch viel zu tun übrigbleibt.

Die Arbeitsbedingungen in der Industrie und Landwirtschaft sind durch eine simultane, kombinierte und vielschichtige Wirkung der Arbeitsumgebungsfaktoren gekennzeichnet. Dadurch stellt sich die Frage des Synergismus (oder der Potenzierung) und der Häufigkeit des Auftretens von Spätwirkungen bei einer Exposition gegenüber den verschiedenen Faktoren. Da hier ein Informationsdefizit besteht, besteht ein Bedarf an weiterer Forschung auf diesem Gebiet.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Montesano, R. & Tomatis, L. Legislation concerning chemical carcinogens in several industrialized countries. *Cancer research*, 37:310-316 (1977)
2. International Labour Conference on Labour. Convention 139. Convention concerning prevention and control of occupational hazards caused by carcinogenic substances and agents. Genf, IAO, 1974
3. WHO Technical Report Series, Nr. 601, 1977 (Methods used in establishing permissible levels in occupational exposure to harmful agents)
4. Kagan, Y.S. Complex and qualitative approach to study of harmful action in pesticides. In: Hygiene of application, toxicology of pesticides and treatment of poisonings, Part 6. Kiev, VNIIGINTOX, 1968, S. 81-93
5. Medved, L.I. Classification of pesticides. In: Conference on modern trends in the prevention of pesticide intoxications. Kopenhagen, WGO Regionalbüro für Europa, 1972, S. 25-27
6. Bochkov, N.P. Method for registration of chromosomal aberrations as a biological indicator of exposure to environmental factors (methodological regulations). Moskau, Gesundheitsministerium, 1974
7. Bridges, B.A. et al. Genetic monitoring of human populations accidentally exposed to a suspected mutagenic chemical. *Mutation research*, 64:57-60 (1979)
8. Hemminki, K. et al. Genetic risks caused by occupational chemicals: use of experimental methods and occupational risk group monitoring in the detection of environmental chemicals causing mutations, cancer and malformations. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 5:307-327 (1979)
9. Sanotsky, I.V. & Fomenko, V.N. Delayed effects of chemicals on the organism. Moskau, Medicina, 1979
10. International Labour Conference on Labour. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. Genf, IAO, 1977 (Occupational Safety and Health Series, Nr. 37)
11. Blokhin, N.N. & Schneiderman, M.A. The epidemiology of cancer in the USSR and USA. Moskau, Medicina, 1979
12. Bogovski, P. et al. Biological effects of asbestos. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1973 (IARC Scientific Publications, Nr. 8)
13. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Vol. 3. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1973
14. Saffiotti, U. et al. A method for the experimental induction of bronchogenic carcinoma. *Cancer research*, 28:104-124 (1968)
15. Stern, R.M. et al. Mutagenicity of fume particles from metal arc welding on stainless steel in the salmonella/microsome test. *Mutation research*, 56:235-243 (1978)
16. Belinsky, V.A. & Guslitser, L.N. Sun ultraviolet radiation and skin cancer. In: Problems of modern oncology. Moskau, Staatsuniversität Moskau, 1968, Teil I, S. 39-49
17. Gordon, D. & Silverstone, N. World wide epidemiology of premalignant and malignant cutaneous lesions. In: *Cancer of the skin*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1976, S. 405-434
18. Swanbeck, G.A. & Hillström, L. Analysis of etiological factors of squamous cell skin cancer of different locations. *Acta dermato-venereologica*, 51:151-156 (1971)
19. Fomenko, V.N. et al. Some experimental data on adaptation and its ranges under the exposure to poisons possessing mutagenic and embryotropic action. In: *Adaptation and compensation during chronic exposures: scientific and technical results*. Moskau, VINITI, 1973, S. 128-145

20. Krasovsky, G.N. & Sobinyakova, O.R. Comparative sensitivity of man and animals to the action of different substances according to the indices of acute toxicity. *Gigijena i sanitariya*, 1:29-34 (1970)
21. Roll, D.P. Problem of extrapolation of toxicological data from laboratory animals to man. *Gigijena i sanitariya*, 4:73-77 (1973)
22. Ames, B.N. et al. Methods for detecting carcinogens and mutagens with salmonella (mammalian-microsome mutagenicity test). *Mutation research*, 31:347-364 (1975)
23. Pilinskaya, M.A. Cytogenetic action of zineb and ziram on human somatic cells. In: *Genetics and selection in Ukrainian SSR*. Kiev, Naukova Dumka, 1971, Teil II, S. 11-21
24. Pogosyants, E.E. Main trends and tasks of genetic researches in oncology. *Voprosy onkologiji*, 8:8-15 (1972)
25. Rapoport, I.A. *Toxicokinetics: scientific results*. Moskau, VINITI, 1966, S. 3-16
26. Trachtenberg, I.M. et al. Application of microspectral analysis of cultured cells for the assessment of the comparative toxicity of new chemicals. *Gigijena i sanitariya*, 10:54-56 (1976)
27. Dubinin, N.P. *Molecular mechanisms of genetic processes: mutagenesis and repair*. Moskau, Nauka, 1976
28. Warkany, S. Congenital malformations. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 66(1):73-76 (1973)
29. Dobrovolsky, L.A. et al. Chronic combined effect of radioactive and temperature (or chemical) factor on fertility in rats. In: *All-Union conference on delayed effects and estimation of risk of exposure to radiation*. Moskau, Gesundheitsministerium, 1978, S. 138-140
30. Sanotsky, I.V. & Ulanova, I.P. *Criteria of harmful effects for hygiene and toxicology in assessment of the danger of chemicals*. Moskau, Medicina, 1975
31. WHO Technical Report Series, Nr. 571, 1975 (Early detection of health impairment in occupational exposure to health hazards).

Anhang 2

TEILNEHMERVERZEICHNIS

BERATER AUF ZEIT

- Dr. I. Chernozemski
Institute of Oncology, Sofia, Bulgarien
- Dr. K.P. Duncan
Director of Medical Services, Health and Safety Executive, London, Vereinigtes Königreich
- Professor D. Furon
Institute of Occupational Health, Lille, Frankreich
- Dr. K.I. Hemminki
Institute of Occupational Health, Helsinki, Finnland (Stellvertretender Vorsitzender)
- Professor J. Indulski
Director, Institute of Occupational Medicine, Lodz, Polen
- Professor N.F. Izmerov
Director, Institute of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Moskau, UdSSR
(Vorsitzender)
- Dr. V. Kevshilo
Chief, Department of Hygiene, Ministry of Health of the USSR, Moskau, UdSSR
- Dr. G. Konetzke
Zentralinstitut für Arbeitsmedizin der Deutschen Demokratischen Republik, Berlin-Lichtenberg,
Deutsche Demokratische Republik
- Professor Y.I. Kundiev
Director, Scientific Research Institute of Labour Hygiene and Occupational Diseases, Kiew,
UdSSR
- Dr. V. Mathies
Henkel GmbH, Haan, Bundesrepublik Deutschland
- Dr. G. Ungvary
Head, Section of Toxicology, National Institute of Occupational Health, Budapest, Ungarn
- Professor P. Shubik
Krebsforschungszentrum, Institut für Toxikologie und Chemotherapie, Heidelberg, Bundesrepublik
Deutschland (Berichterstatler)
- Dr. R.J. Sram
Institute of Hygiene and Epidemiology, Prag, Tschechoslowakei
- Professor R.M. Stern
Danish Welding Institute, Glostrup, Dänemark
- Dr. H.H. Tjønn
Directorate of Labour Inspection, Oslo, Norwegen
- Dr. L. Tomatis
International Agency for Research on Cancer, Lyon, Frankreich
- Dr. V. Vicente Martin
Ministry of Public Health and Social Security, Madrid, Spanien

VERTRETER ANDERER ORGANISATIONEN

Dr. M. Stilon de Piro
International Labour Office, Genf, Schweiz

WELTGESUNDHEITSORGANISATION

Regionalbüro für Europa

Dr. M.I. Mikheev
Regionalbeauftragter für die Gesundheit der arbeitenden Bevölkerung (Tagungssekretär)