

Die eigentlichen Ursachen der Nasenkrebskrankung von holzstaubexponierten Beschäftigten sind weiterhin ungeklärt

Von M. Ruetze¹, A. Frühwald² und D. Noack^{1,2}, Hamburg

Ausgangspunkt der Diskussion um die mögliche Kanzerogenität von Holzstaub waren Berichte über auffällige Häufungen von Nasenkrebsfällen in England, die ab dem Beginn der 50er Jahre insbesondere im Raum High Wycombe, Buckinghamshire, auftraten. Das Risiko, an dem sonst äußerst seltenen Adenokarzinom (Drüsenkrebs) der Nase zu erkranken, lag bei Beschäftigten aus möbelfertigenden Betrieben dieser Gegend etwa 500 mal höher als in der Normalbevölkerung (Acheson et al. 1988).

In den folgenden Jahren ergaben zahlreiche weitere epidemiologische Studien auch in anderen Ländern einen statistisch gesicherten Zusammenhang zwischen der Tätigkeit in bestimmten holzverarbeitenden Berufen und einem stark erhöhten Nasenkrebsrisiko (Acheson et al. 1984, Wolf 1988; Übersicht bei: Abendroth u. Laaser 1989; DFG 1983, 1985; Hausen 1981; IARC, 1981). Selbst unter Berücksichtigung einiger Studien mit abweichenden Ergebnissen (Stellmann u. Garfinkel 1984; Tola et al. 1980; Viren u. Imbus, 1989) und eventueller Fehlerquellen, z. B. hinsichtlich der Definition „Holzberuf“, ist die vorliegende epidemiologische Evidenz derart überzeugend, daß die Existenz dieses arbeitsmedizinischen Problems heute nicht bestritten werden kann.

Völlig ungeklärt ist dagegen bislang die Frage, welche Einzelfaktoren als Ursache der aufgetretenen Fälle verantwortlich gemacht werden können. Die Einstufung von Eichen- und Buchenholzstaub in den Anhang III/A1 der MAK-Werteliste („Eindeutig als krebserzeugend ausgewiesene Arbeitsstoffe“) erfolgte daher allein aufgrund des epidemiologischen Kenntnisstandes, verbunden mit dem Hinweis, daß das krebserregende Prinzip hierbei nicht identifiziert sei. Ferner wurde in der zugehörigen Begründung die Wahrscheinlichkeit einer Verursachung durch Holzinhaltstoffe oder durch holzfremde Begleit-substanzen als gleichrangig bezeichnet (DFG 1985).

Natürliche Holzinhaltstoffe als Ursache?

Holzstaubexpositionen stellen für den Kreis der erkrankten Personen die auffälligste gemeinsame berufliche Belastung dar. Es überrascht daher nicht, daß Arbeitsmediziner und Epidemiologen die kanzerogene Noxe zunächst im Holzstaub vermuteten und sich bei der Überprüfung dieser Hypothese insbesondere auf die Auswer-

tung von Holzstaubanamesen konzentrierten. Das verwendete Datenmaterial über Expositionsdauer/-intensität und verarbeitete Holzarten wurde durch Befragung der betroffenen Personen, deren Angehörigen oder von Berufskollegen ermittelt. Bedingt durch die lange Latenzzeit des nasalen Adenokarzinoms (mittlerer Wert rd. 40 Jahre) konnte diese retrospektive Aufnahme der Daten oft erst Jahrzehnte nach der tatsächlichen Exposition erfolgen. Ein weiterer Unsicherheitsfaktor bei der Beurteilung der Arbeitsbedingungen im Einzelfall, ergab sich aus der Übertragung allgemeiner Erfahrungswerte über mögliche Holzstaubbelastungen in bestimmten Betriebs- bzw. Fertigungsbereichen.

Mutagenitätstests an Bakterienkulturen . . .

Neben den rein epidemiologischen Studien wurde in mehreren Forschungsvorhaben versucht, experimentelle Hinweise auf eine mögliche kanzerogene Wirkung natürlicher (genuiner) Holzinhaltstoffe zu finden. Mutagenitätstests von Holzextrakten an Bakterienkulturen (z. B. Ames-Test) können dabei als erste Indizien für ein kanzerogenes Potential liefern. Im Ergebnis lassen die bisher durchgeführten Untersuchungen keine eindeutigen Schlußfolgerungen zu. Norpoth (1989a) wies im angesäuerten methanolischen Buchenholzextrakt eine dosisabhängige Mutagenität nach, jedoch bleibt unklar, inwieweit die angewendete Extraktionsmethode ihrerseits eine Veränderung der Holzinhaltstoffe bewirkt hatte. Ames-Tests mit Eichen-, Buchen- und Fichtenextrakten, die auf schonende Weise mit Lösungsmitteln steigender Polarität gewonnen wurden, zeigten keine mutagene Aktivität (Kubel et al. 1988; Weißmann et al. 1989).

. . . und durch Tierexperimente

In einer tierexperimentellen Pilotstudie konnte durch Bepinselung von Mäusehaut (n=280) mit der mutagenen Fraktion aus dem o. e. methanolischen Buchenholzextrakt eine signifikant erhöhte Tumorbildungsrate (n=19) nachgewiesen werden, wobei im Bepinselungsareal neben Plattenepithelkarzinomen auch Sarkome, Papillome und Adenokarzinome der Mamma auftraten (Norpoth 1989a). Bei der Interpretation dieses Befundes muß ebenfalls auf die fragliche Identität bzw. Genuinität der geprüften Substanz(en) hingewiesen werden. Angesichts der großen Anzahl „natürlicher Chemikalien“, die im Tierversuch kanzerogene Wirkung zeigten, wird zudem insbesondere von amerikanischen Toxikologen in jüngster Zeit die Aussagekraft derartiger Ergebnisse generell in Frage gestellt (Ames u. Gold 1990). Keine Tumorbildung waren in Experimenten zu verzeichnen, bei denen Holzstaub in

Versuchstiere implantiert oder injiziert wurde (Pott et al. 1989).

Indizien sprechen gegen alleinige Krebsverursachung durch Holzstaub

Zusätzlich zur geringen bzw. widersprüchlichen experimentellen Evidenz sprechen wesentliche epidemiologische Feststellungen eher gegen eine Kanzerogenität des Holzstaubes per se, wobei es unerheblich ist, ob eine chemische oder mechanische Wirkungsweise unterstellt wird. Zu erwähnen ist das äußerst seltene Vorkommen von Adenokarzinomen der Nase bei Holzstaubexponierten vor dem Zweiten Weltkrieg. Acheson (1976) betont ausdrücklich, daß dieses Phänomen nicht mit einer unzureichenden Registrierung aufgetretener Fälle erklärt werden kann. Auch bei der von Wolf (1988) in der Bundesrepublik durchgeführten Studie waren erste Krankheitsfälle erst um das Jahr 1950 zu verzeichnen.

Regelmäßige und intensive berufliche Holzstaubexpositionen (inkl. Feinstaub) traten bei einer großen Anzahl von Beschäftigten jedoch mit Sicherheit seit erheblich längerer Zeit auf, so daß Erkrankungsfälle zumindest auch in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts evident geworden sein müßten. Als weiteres Indiz gegen eine alleinige Verursachung von Nasenkrebs durch Holzstaub ist zu werten, daß von den zahlreichen Berufen mit möglicher Holzstaubexposition fast ausschließlich der Bereich der handwerklich tätigen Schreiner betroffen ist (Wolf 1988, Acheson et al. 1968; Cecchi et al. 1980; Engzell u. Englund 1978; Rüttner u. Marek 1985). Unter den Erkrankten befinden sich dagegen keine Personen, die während ihres gesamten Berufslebens in Industriebetrieben oder z. B. in Sägewerken holzstaubexponiert gewesen waren. Desgleichen traten weltweit keine Erkrankungsfälle im Zusammenhang mit der Bearbeitung reinen, unbehandelten Holzes auf.

Holzfremde Substanzen stehen im Verdacht

Im Arbeitsbereich der Hauptrisikogruppe „Handwerksschreiner“ treten neben oder gemeinsam mit Holzstaub erfahrungsgemäß Expositionen gegenüber zahlreichen weiteren Arbeitsstoffen auf. Eine Literaturstudie im Auftrag des BML über die früher im Zusammenhang mit der Holzbe- und -verarbeitung verwendeten Fremdstoffe (Hilfs-, Begleit-, Arbeitsstoffe) ergab, daß sich in einer Reihe von Leimen, Klebern, Lacken, Polituren, Füll- und Farbstoffen sowie Holzschutzmitteln Substanzen finden, die nachgewiesenermaßen krebserzeugend sind oder im Verdacht stehen, ein krebserzeugendes Potential zu besitzen (Noack u. Ruetze 1990). Für die mei-

¹Bundesforschungsanstalt für Forst und Holzwirtschaft Hamburg, Institut für Holzphysik und mechanische Technologie des Holzes

²Universität Hamburg, Ordinariat für Holztechnologie

der arbeitsmedizinischen Literatur als Verursacher von Nasenkrebs, u. a. auch Adenokarzinomen genannt werden (Übersicht bei: Redmond et al. 1982; Schroeder 1989). Nach der „Chromathypothese“ wird der Deposition reinen Holzstaubs in der Nase keine primär kreberzeugende Wirkung zugeschrieben. Erwiesenermaßen können langjährige Holzstaubexpositionen jedoch zu einer Beeinträchtigung der Selbstreinigungsfunktion der Nase führen, so daß eventuell aufgenommene kanzerogene Substanzen für längere Zeit in der Schleimhaut verweilen. Eine indirekte Mitwirkung von Holzstaub an der Krankheitsentwicklung könnte somit – neben der Trägerfunktion – allenfalls in einer mechanisch bedingten Prädisposition der Nasenschleimhaut bestanden haben.

Weitere Untersuchungen laufen an der BFH in Hamburg

Zur experimentellen Ergänzung der „Chromathypothese“ werden gegenwärtig am Institut für Holzphysik und mechanische Holztechnologie sowie am Institut für Holzbiologie und Holzschutz der Bundesforschungsanstalt für Forst- und Holzwirtschaft, Hamburg, mehrere Einzelaspekte untersucht. Besonderes Interesse ist dabei auf das chemische Verhalten von Chromaten an

der Holzoberfläche gerichtet. Erfahrungsgemäß werden Chrom-VI-Verbindungen durch organisches Material zu nicht-kanzerogenen Chrom-III-Verbindungen reduziert. Aus der Holzschutzforschung ist jedoch bekannt, daß dieser Vorgang nicht vollständig abläuft und sechswertiges Chrom auch noch nach Monaten nachzuweisen ist. Für die Beurteilung der biologischen Verfügbarkeit von Chrom-VI-Ionen in der Nasenschleimhaut erfolgen daher Analysen von Holzstaub/Chromatgemischen, die Aufschluß über das Reduktionsverhalten von Cr-VI unter Temperatur- und pH-Bedingungen der inneren Nase geben sollen. Weitere Untersuchungen beschäftigen sich mit möglichen Wechselwirkungen verschiedener Metallsalzkomponenten in Mischbeizen. Ferner wird versucht, durch Anwendung historischer Beizrezepturen und Arbeitsvorschriften frühere Expositionsbedingungen zu rekonstruieren.

Zeitliche Hinweise in der Literatur über die Verwendung von chromhaltigen Beizen wurden bereits durch Elementanalyse an 228 Möbelstücken aus dem Zeitraum von 1850 bis 1960 tendenziell bestätigt. Chromathaltige Proben fanden sich regelmäßig erst in Möbeln, die nach der Jahrhundertwende hergestellt worden waren (Ruetze et al. 1990b). Diese orientierenden Be-

funde sollen demnächst an einer erheblich größeren Probenzahl (rd. 5000) abgesichert und hinsichtlich Holzarten und Herkunftsgebiet weiter differenziert werden.

Als weitere Quelle möglicher Chromatverunreinigungen im Holz wird neuerdings auch der Abrieb von chromlegierten Werkzeugschneiden diskutiert. Mit empfindlicher Analysentechnik konnte in bearbeitetem Buchenholz eine Verdoppelung des natürlichen Chromgehalts nachgewiesen werden (Norpoth 1989b). Neben der Frage der toxikologischen Relevanz der absolut sehr geringen Chrom VI-Konzentration sprechen aber vor allem die epidemiologischen Feststellungen hinsichtlich Berufs- und Holzartenspezifität gegen eine ursächliche Beteiligung des Schneidenabriebs an den aufgetretenen Nasenkrebsfällen.

Die Holz-Berufsgenossenschaft führt derzeit ein umfangreiches Forschungsvorhaben durch, in dem – in Zusammenarbeit u. a. mit dem Krebsforschungszentrum Heidelberg – die genotoxische Wirkung verschiedener Gefahrstoffe in Kombination mit Holzstaub untersucht wird. Im Zusammenhang mit einer möglichen Vorbehandlung verarbeiteter Hölzer mit Holzschutzmitteln findet dabei die Chrom III- bzw. Chrom VI-

1823

Komponente wasserlöslicher Schutzsalze besondere Beachtung (Wolf 1989).

Heutige Befunde sprechen tendenziell eher gegen kanzerogene Wirksamkeit von Holzinhaltstoffen

Gesundheitsschädliche Wirkungen von Stäuben der verschiedensten einheimischen und tropischen Nutzhölzer sind seit langem bekannt (Hausen 1981). Schon die Störung der Selbstreinigungsfunktion durch mechanische Überlastung der Nasenschleimhaut stellt eine gesundheitliche Beeinträchtigung dar, die ebenso wie holzstaubbedingte Haut- und obstruktive Atemwegserkrankungen arbeitshygienische Maßnahmen zum Schutz der Arbeitnehmer gegen übermäßige Holzstaubbelastungen überzeugend rechtfertigt. Im Gegensatz zu den bekannten und wissenschaftlich nachgewiesenen Gesundheitsschäden liegen jedoch kaum konkrete Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung reinen Holzstaubs vor.

Befunde zahlreicher epidemiologischer Studien, die zur Aufnahme von Holzstaub in die MAK-Anhänge geführt haben, belegen zwar einen gesicherten Zusammenhang zwischen der Tätigkeit in bestimmten Holzberufen und einem stark erhöhten Nasenkrebsrisiko (Adenokarzinom), zur Frage einer möglichen Kanzerogenität von Holzstaub besitzen sie dagegen lediglich suggestierenden Charakter.

Hinsichtlich der Ursache(n) der aufgetretenen Krankheitsfälle sind die beiden z. Z. hauptsächlich diskutierten Hypothesen „Chromate“ oder „Holzinhaltsstoffe“ weder bewiesen noch widerlegt. Angesichts der Tatsache, daß vorliegende experimentelle und epidemiologische Befunde tendenziell eher gegen eine kanzerogene Wirksamkeit von Holzinhaltstoffen sprechen, andererseits aber gerade Angehörige der Hauptrisikogruppe „Handwerksschreiner“ eine (nasen-) kreberzeugende Substanz (Chromate) in konzentrierter Form auf ihren Werkstoff auftragen, kann die Diskussion um die Kanzerogenität von Holzstaub nur auf Verdacht basieren. Gemäß Definition der Kategorie B im Anhang III der MAK-Werte-Liste erscheint bei dieser Sachlage, aus wissenschaftlicher Sicht eine Einstufung von Eichen- und Buchenholzstäuben allenfalls als „krebsverdächtig“ gerechtfertigt.

Literatur

- Abendroth, R. R.; Laaser, U., 1989: Gesundheitliche Gefährdung durch Holzstaub (mit Bibliographie). Arbeitsmedizin – Sonderheft 1, Institut für Dokumentation und Information, Sozialmedizin u. öffentl. Gesundheitswesen (IDIS), Bielefeld. 172 S.
- Acheson, E. D.; 1976: Nasa cancer in the furniture and boot and shoe manufacturing industries. *Preventive Medicine* 5, 295-315
- Acheson, E. D.; Cowdell, R. H.; Hadfield, E.; Macbeth, R. G., 1968: Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. *Br. Med. J.* 2: 587-596
- Acheson, E. D.; Pippard, E. C.; Winter, P. D., 1984: Mortality of english furniture makers. *Scand. J. Environ. Health* 10, 211-217
- Ames, B. N.; Gold, L. S., 1990: Too many carcinogens: Mitogenesis increases mutagenesis. *Science* 249: 970-971
- Cecchi, F.; Buiatti, E.; Kriebel, D.; Nastasi, L.; Santucci, M., 1980: Adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses in shoemakers and woodworkers in the province of Florence, Italy (1963-77). *Br. J. Ind. Med.* 37: 222-225
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1983: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. „Holzstaub“ VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1985: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Nachtrag, „Holzstaub-Eiche/Buche“ VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim
- Engzell, U.; Englund, A.; Westerholm, P., 1978: Nasal Cancer associated with occupational exposure to organic dust. *Acta. Otolaryngol.* 86: 437-442
- Hausen, B., 1981: Woods injurious to human health. De Gruyter, Berlin u. New York
- IARC, International Agency for Research on Cancer, 1981: IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 25; Wood, leather and some associated industries. IARC, Lyon
- Kubel, H.; Weißmann, G.; Lange, W., 1988: Untersuchungen zur Kanzerogenität von Holzstaub. Die Extraktstoffe von Buche und Fichte. *Holz als Roh- und Werkstoff* 46: 215-220
- Noack, D.; Ruetze, M., 1990: Mögliche Beteiligung von kreberzeugenden Arbeitsstoffen an der Entstehung von Nasenkrebs bei Beschäftigten im holzverarbeitenden Gewerbe. I. Leime, Holzschutzmittel, Oberflächenbehandlungsmittel. *Holz als Roh- und Werkstoff* 48, 5, 179-184
- Norpoth, K. 1989a: Nachweis und Identifizierung genotoxischer kreberzeugender Holzinhaltstoffe. *Staub Reinhaltung der Luft* 49.
- Norpoth, K., 1989b: Kreberzeugende Wirkung von Holzstaub – Wirkungsmechanismus und Einstufungskriterien. Fachgespräch Holzstaub, 5. Oktober 1989, Hofheim/Taunus, Hess. Landesanstalt für Umwelt, Umweltschutz, Arbeits- und Umweltschutz Heft Nr. 103: 34-41.
- Pott, F.; Roller, M.; Ziem, U.; Reiffer, F.-J.; Bellmann, B.; Rosenbruch, M.; Hutz, 1989: Carcinogenicity studies on natural and man-made fibres with the intraperitoneal test in rats. In: Bignon, J.; Peto, J.; Saracci (Hrsg.) Non-occupational Exposures to Mineral Fibres. IARC Scientific Publications No. 90.
- Redmond, C. K.; Sass, R. E.; Roush, G. C., 1982: Nasal cavity and paranasal sinuses; in: Schottenfeld u. Fraumeni, *Cancer epidemiology and prevention*. W. B. Sanders, Philadelphia S. 519-535
- Ruetze, M.; Noack, D.; Schumacher, C., 1990a: Mögliche Beteiligung von kreberzeugenden Arbeitsstoffen an der Entstehung von Nasenkrebs bei Beschäftigten im holzverarbeitenden Gewerbe. II. Beizen. *Holz als Roh- und Werkstoff* 48, 6, 229-235
- Ruetze, M.; Noack, D.; Schumacher, C.; Hartung, M., 1990b: Chromathaltige Beizen als Mitursache beim Nasenkrebs der Holzhandwerker? *Arbeitsmed., Sozialmed., Präventivmed.* 25, 5, 95-98
- Rüttner, J. R.; Marek, M., 1985: Mucinöse Adenokarzinome der Nasen- und Nasennebenhöhlen, eine Berufskrankheit? *Schweiz. Med. Wochenschrift* 115: 1838-1842
- Schroeder, H. G., 1989: Adenokarzinome der inneren Nase und Holzstaubexposition. Klinische, morphologische und epidemiologische Aspekte. *Forschungsbericht Holzstaub; Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften e. V., Sankt Augustin*, 100 S.
- Tola, S.; Hernberg, S.; Collan, Y.; Linderborg, H.; Korhala, M. L.: A case control study of the etiology of nasal cancer in Finland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 46 (1980) 79-85 (1980)
- Weißmann, G.; Kubel, H.; Lange, W., 1989: Untersuchungen zur Kanzerogenität von Holzstaub. Die Extraktstoffe von Eichenholz (*Quercus robur* L.). *Holz-forschung* 43: 75-82
- Viren, J. R.; Imbus, H. R.: Case-control study of nasal cancer in workers employed in wood-related industries. *J. Occupational Med.* 31 (1989) 35-40
- Wolf, J., 1988: Untersuchung über bösartige Tumoren der Nase und ihre Beziehung zur Holzstaubexposition in der BRD – sicherheitswissenschaftlich-arbeitsmedizinische Systemanalyse mit Auswertung von 233 Erkrankungs-meldg. *Sicherheitswissenschaftliche Monographien, Gesellschaft für Sicherheitswissenschaft (GfS), Diss. Bergische Universität, GSH Wuppertal*, 213 S.
- Wolf, J., 1989: Nasenkrebs bei Beschäftigten in der Holzwirtschaft – Sicherheitswissenschaftliche Lösungsansätze und Ergebnisse. *Fachgespräch Holzstaub; Holz-Berufsgenossenschaft*, 9. Juni 1989, Stuttgart S. 61-86.