

Aus dem Institut für Umwelttoxikologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktorin: Prof. Dr. H. Foth)

und dem

Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund

(Direktor: Prof. Dr. Dr. H.M. Bolt)

**Risikofaktoren von Harnblasenkarzinompatienten
aus einer Industrieregion in Sachsen-Anhalt**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Thilo Seidel

geboren am 05.01.1964 in Lutherstadt Wittenberg

Gutachter:

1. Frau Prof. Dr. H. Foth
2. Prof. Dr. P. Fornara
3. Prof. Dr. E. Hallier (Göttingen)

Verteidigung: 16.7.2003

urn:nbn:de:gbv:3-000005340

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005340>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Zielsetzung: Patienten mit einem histologisch gesicherten Urothelkarzinom der Harnblase waren, unter besonderer Berücksichtigung lokaler industrieller Strukturen, hinsichtlich beruflicher und außerberuflicher Risikofaktoren zu untersuchen.

Methoden: Die Patienten wurden mit einem Fragebogen zu allen mindestens 6 Monate lang ausgeübten Tätigkeiten sowie beruflichen und außerberuflichen Risikofaktoren befragt. Der Anteil der Genotypen der polymorphen fremdstoffmetabolisierenden Enzyme N-Acetyltransferase 2 (NAT2), Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1) und Glutathion-S-Transferase T1 (GSTT1) war in relevanten Teilkollektiven zu untersuchen.

Ergebnisse: Der Anteil der langsamen Acetylierer unter den 216 Harnblasenkarzinompatienten, darunter 77% Raucher und Exraucher, betrug 58% und lag somit im Bereich der mitteleuropäischen Normalbevölkerung. 63% der Raucher, 54% der Exraucher und 56% der Nichtraucher waren langsame Acetylierer. 32 der 216 Patienten (15%) waren im Laufe ihres Lebens an einem weiteren Malignom erkrankt. Kein Patient mit einem Befund T1G2 oder höher überlebte 10 Jahre. 15 der 34 gegen Farben exponierten Harnblasenkarzinompatienten (44%) und 8 der 14 in der Gummiindustrie tätigen Patienten (57%) waren langsame Acetylierer. 59% der 216 untersuchten Patienten waren GSTM1-negativ (mitteleuropäische Normalbevölkerung: 50%). Raucher wiesen einen höheren GSTM1-negativen Anteil (67%) auf als Exraucher (57%) und Nichtraucher (54%). Patienten, die mehr als 10 Jahre die Tumorerkrankung überlebt hatten, waren zu 78% GSTM1-negativ. 12 der 16 gegen Asbest exponierten Patienten (75%) waren GSTM1-negativ. Patienten mit Expositionen in der Gummiindustrie oder mit Farbstoffexposition wiesen in 64% bzw. 62% den GSTM1-negativen Genotyp auf. Der Anteil der GSTT1-negativen Patienten betrug 18% und lag somit im Bereich der mitteleuropäischen Normalbevölkerung. Raucher waren zu 16%, Nichtraucher zu 14% GSTT1-negativ. Auffällige Verteilungen bei Teilkollektiven mit beruflichen Risiken wurden nicht beobachtet.

Schlußfolgerung: Der GSTM1-negative Genotyp hat den langsamen Acetyliererstatus als wichtigsten genetisch für ein Urothelkarzinom der Harnblase prädisponierenden Risikofaktor abgelöst.

Seidel, Thilo, Risikofaktoren von Harnblasenkarzinompatienten aus einer Industrieregion in Sachsen-Anhalt

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2002

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1	Einleitung	1
2	Aufgabenstellung	3
3	Pathologie und Klinik von Harnblasentumoren	4
4	Berufliche Risikofaktoren für urotheliale Harnblasenkarzinome	6
4.1	Aromatische Amine und Azofarbstoffe	6
4.2	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe	13
4.3	Kühlschmierstoffe	13
4.4	Nitrosamine	14
4.5	Chlorierte Kohlenwasserstoffe	14
5	Außerberufliche Risikofaktoren für urotheliale Harnblasenkarzinome	15
5.1	Nikotinabusus	15
5.2	Medikamente	17
5.3	Radiotherapie im Bereich des kleinen Beckens	19
5.4	Chronische Infekte	20
5.5	Ernährungsfaktoren	20
6	Die polymorphen fremdstoffmetabolisierenden Enzyme NAT2, GSTM1 und GSTT1 und Harnblasenkarzinome	21
6.1	N-Acetyltransferase 2 (NAT2)	21
6.2	Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1)	25
6.3	Glutathion-S-Transferase T1 (GSTT1)	26
7	Methoden und untersuchtes Kollektiv	27
8	Ergebnisse	29
8.1	N-Acetyltransferase 2 (NAT2) Genotyp, Harnblasenkarzinom und außerberufliche Faktoren	29
8.2	N-Acetyltransferase 2 (NAT2) Genotyp, Harnblasenkarzinom und berufliche Faktoren	35
8.3	Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1) Genotyp, Harnblasenkarzinom und außerberufliche Faktoren	38
8.4	Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1) Genotyp, Harnblasenkarzinom und berufliche Faktoren	44
8.5	Glutathion-S-Transferase T1 (GSTT1) Genotyp, Harnblasenkarzinom und außerberufliche Faktoren	46
8.6	Glutathion-S-Transferase T1 (GSTT1) Genotyp, Harnblasenkarzinom und berufliche Faktoren	51
9	Diskussion	53
10	Schlußfolgerungen	62
11	Zusammenfassung	63
12	Literaturverzeichnis	65
13	Thesen	80
14	Lebenslauf	81
15	Selbständigkeitserklärung, Hinweis auf Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit und Erklärung über frühere Promotionsversuche	82
16	Danksagungen	84

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

BCG	Bacillus Calmette-Guerin
BK-Nr.	Berufskrankheiten-Nummer
CN	China
D	Deutschland
DK	Dänemark
E	Spanien
ET	Ägypten
G	Grading
GB	Großbritannien
GR	Griechenland
GSTM1	Glutathion-S-Transferase M1
GSTT1	Glutathion-S-Transferase T1
I	Italien
IARC	International Agency for Research on Cancer
IND	Indien
J	Japan
KI	Konfidenzintervall
LA	Langsamer Acetylierer
ROK	Korea
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
N	Nodus
NAT1	N-Acetyltransferase 1
NAT2	N-Acetyltransferase 2
M	Metastase
O/E	Observed/Expected
OR	Odds ratio
PAH	Polycyclic aromatic hydrocarbons
PCR	Polymerase chain reaction
PL	Polen
RFLP	Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus
RR	Relatives Risiko
S	Schweden
SA	Schneller Acetylierer
SD	Standardabweichung
SLO	Slowenien
SMR	Standardized mortality ratio
SRR	Standardized rate ratio
T	Tumorkategorie
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VEB	Volkseigener Betrieb

1 Einleitung

Das urotheliale Karzinom der Harnblase ist, nach dem Prostatakarzinom, bei Männern der zweithäufigste maligne urologische Tumor. Bei Frauen ist dieser Tumor das häufigste urologische Malignom.

1995 erkrankten in Deutschland 12.500 Männer und 5.100 Frauen an einem Malignom der Harnblase (BUNDESMINISTER FÜR GESUNDHEIT, 1998). Die Inzidenz betrug 31/100.000 bei Männern und 12/100.000 bei Frauen.

In der früheren DDR starben im Jahre 1995 852 Männer und 427 Frauen an einem Harnblasenkarzinom. Die standardisierte Mortalitätsrate betrug 7,5/100.000 für Männer und 1,8/100.000 für Frauen. Im Vergleichszeitraum starben in den alten Bundesländern 3.363 Männer und 1.802 Frauen an Harnblasenkarzinom. Die Standardmortalität betrug 6,0/100.000 für Männer und 1,6/100.000 für Frauen (BECKER UND WAHRENDORF, 1997).

Das Harnblasenkarzinom gehört zu denjenigen Karzinomen, die erhebliche regionale Unterschiede in der Inzidenz zeigen. Harnblasenkarzinome treten in Städten (OLSEN UND JENSEN, 1987) und insbesondere in Industrieregionen (ZINGG UND WALLACE, 1985; CLAUDE ET AL., 1988) häufiger auf als in ländlichen Regionen.

Das Harnblasenkarzinom weist weltweit bei Männern eine deutlich höhere Mortalität auf als bei Frauen. Dies ist unabhängig davon, ob in dem entsprechenden Land eine hohe oder eine niedrigere Mortalität für das Harnblasenkarzinom vorliegt. Weiterhin fällt auf, daß die Schwankungen von Land zu Land für Frauen geringer ausfallen als für Männer. Als ursächlich für die niedrigere Mortalität von Frauen werden exogene Faktoren angenommen. Dies gilt sowohl für eine geringere Exposition gegen harnblasenkarzinomauslösende Stoffe am Arbeitsplatz als auch insbesondere für das abweichende Rauchverhalten der Frauen.

Urotheliale Harnblasenkarzinome, nicht jedoch andere im Bereich der Harnblase lokalisierte maligne Tumoren wie Plattenepithelkarzinome, Sarkome, Melanome u.ä., die in Deutschland einen Anteil von <5 % an den diagnostizierten Tumoren im Bereich der Harnblase haben, können durch aromatische Amine und durch Verbindungen, wie z.B. lösliche Azofarbstoffe, die im menschlichen Organismus aromatische Amine freisetzen können, verursacht werden. So wurden von 1969 bis 1978 107 und von 1978 bis 1997 weitere 728 Harnblasenkarzinome in Deutschland als Berufskrankheit anerkannt und entschädigt (HAUPTVERBAND DER GEWERBLICHEN BERUFSGENOSSENSCHAFTEN, 1999).

Für die frühere DDR ist bekannt, daß in den Jahren 1982 bis 1990 insgesamt 10 Harnblasenkarzinome aufgrund einer Exposition gegen aromatische Nitro- und Aminoverbindungen als Berufskrankheit (BK-Nr. 91) anerkannt und entschädigt wurden. Hinzu kommen 1 Fall nach Exposition gegen Stickstoffverbindungen (aliphatisch, alizyklisch) sowie 1 Fall nach Exposition

gegen Gummichemikalien sowie Teer, Bitumen im Rahmen der Herstellung von Kabeln (BRÄUNLICH ET AL., 1994). Außerdem wurden insgesamt 4 Harnblasenkarzinome aufgrund von Sonderentscheiden als Berufskrankheit anerkannt: 2 Fälle nach Exposition gegen Teer und zwei Fälle nach Exposition gegen PAH (BRÄUNLICH ET AL., 1996).

Zwischen der Anzahl der als Berufskrankheit angezeigten bzw. anerkannten Fälle von Harnblasenkarzinomen und der aufgrund der wissenschaftlichen Literatur zu erwartenden Fallzahl besteht eine erhebliche Diskrepanz (GOLKA ET AL., 1994). So schätzten DOLL UND PETO (1981) den Anteil der durch Exposition am Arbeitsplatz bedingten Harnblasenkarzinome bei Männern auf 10 % und bei Frauen auf 5 %. Diese Schätzung ist bis auf den heutigen Tag als zutreffend anzusehen und wurde daher im Harvard Report on Cancer Prevention (COLDITZ ET AL., 1996) übernommen.

Die Diskrepanz zwischen den angezeigten und den zu erwartenden Fällen von beruflich bedingten Harnblasenkarzinomen deutet darauf hin, daß bislang noch nicht als Harnblasenkarzinogene identifizierte Arbeitsstoffe und/oder Verhaltensweisen am Arbeitsplatz ebenfalls an der Auslösung von Harnblasenkarzinomen beteiligt sind.

Seit der grundlegenden Arbeit von CARTWRIGHT ET AL. (1982) ist bekannt, daß das Risiko an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken durch polymorphe fremdstoffmetabolisierende Enzyme moduliert wird. CARTWRIGHT ET AL. konnten an einem Kollektiv von 23 Harnblasenkarzinompatienten, die gegen aromatische Amine einstmals exponiert waren, zeigen, daß 22 der Erkrankten eine geringere Stoffwechselaktivität der N-Acetyltransferase 2 (NAT2) aufwiesen. Dieses Enzym nimmt eine Schlüsselposition bei der Verstoffwechslung krebserzeugender aromatischer Amine ein.

Im Jahre 1992 konnten BELL ET AL. zeigen, daß Harnblasenkarzinompatienten mit einer Raucher-Anamnese vermehrt eine Deletion des für das Enzym Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1) kodierenden Gens aufwiesen. Später konnte gezeigt werden, daß das für dieses Enzym kodierende Gen bei Harnblasenkarzinompatienten aus einer Montanregion ebenfalls vermehrt eine Deletion (0/0 Genotyp) aufweist (KEMPKES ET AL., 1996, GOLKA ET AL., 1997).

Das vermehrte Auftreten des GSTM1-negativen Genotyps bei Harnblasenkarzinompatienten weist darauf hin, daß Substrate dieses Enzyms, wie z.B. Stoffwechselprodukte polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe, ebenfalls an der Auslösung von urothelialen Harnblasenkarzinomen beteiligt sind.

2 Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit den folgenden Aufgaben:

1. Es waren 216 ambulante und stationäre Patienten der urologischen Abteilung der Paul-Gerhardt-Stiftung Wittenberg, die an einem urothelialen Karzinom der Harnblase erkrankt waren, zunächst mittels eines Fragebogens zu untersuchen. Bei der Erhebung mittels des Fragebogens waren gesicherte und bislang nicht hinreichend gesicherte berufliche und außerberufliche Risikofaktoren für diese Tumorart zu erfassen. Dabei wurden aufgrund der lokalen Gegebenheiten speziell potentielle berufliche Risiken aus den Bereichen Farbstoffindustrie, Gummiindustrie und Exposition gegen Lösemittel erfaßt. Weiterhin war die histologische Beurteilung des Tumors zu dokumentieren.
2. Den Patienten war nach entsprechender Aufklärung eine Blutprobe zu entnehmen, um eine Genotypisierung der Patienten hinsichtlich der polymorphen fremdstoffmetabolisierenden Enzyme N-Acetyltransferase 2 (NAT2), Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1) und Glutathion-S-Transferase T1 (GSTT1) zu ermöglichen. Es war zu untersuchen, ob in bestimmten Teilkollektiven eine auffällige Verteilung einer oder mehrerer dieser drei polymorphen fremdstoffmetabolisierenden Enzyme zu beobachten war.

3 Pathologie und Klinik von Harnblasentumoren

Maligne Tumore der Harnblase sind bösartige Neubildungen, die in Mitteleuropa histopathologisch zu 95 % dem Übergangsepithel (Urothel) entstammen (RÜBBEN, 2001). Für diese Tumore werden die Begriffe Harnblasenkarzinom, Übergangszellkarzinom der Harnblase, urotheliales Karzinom der Harnblase, Urothelkarzinom sowie, vor allem in der internationalen Literatur, der Begriff Transitionalzellkarzinom synonym verwendet. Außer im Bereich der Harnblase (92,5% aller Urotheltumoren) finden sich urotheliale Tumoren auch im Nierenbecken (4,6%) und im Ureter (2,9%; RÜBBEN, 2001).

Außer diesem Tumortyp werden in der Harnblase in Mitteleuropa vereinzelt Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, Sarkome, Melanome u.a. als primäre Tumore in der Harnblase beobachtet. Gelegentlich infiltrieren auch Tumore benachbarter Organe, wie z.B. der Prostata, des Dickdarms sowie der Gebärmutter die Harnblase und imponieren klinisch aufgrund der Symptomatik zunächst als Harnblasentumore.

Neubildungen papillomatöser Wachstumsformen werden aufgrund der neueren Nomenklatur nur noch dann histopathologisch als Papillom klassifiziert, wenn die Zahl der Zellschichten nicht mehr als 7 beträgt (RIEDE ET AL., 1995). Diese Änderung in der Nomenklatur ist von erheblicher Bedeutung, da sich dadurch in neueren Arbeiten, verglichen mit älteren Arbeiten, ein wesentlich geringerer Anteil an Papillomen ergibt.

Der Krankheitsverlauf von Harnblasenkarzinomen kann sehr unterschiedlich sein. Einige Tumoren wachsen oberflächlich, während andere in die Tiefe infiltrieren. Metastasen werden vor allem in den benachbarten Lymphknoten, Fernmetastasen vor allem in Lunge und Leber gefunden. Charakteristisch für das Harnblasenkarzinom sind lokale Rezidive und multilokuläres Auftreten in der Harnblase, vor allem bei oberflächlichen Tumoren.

Harnblasenkarzinome werden gemäß der TNM-Klassifikation der INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (UICC) klassifiziert, die Infiltrationstiefe, Metastasierung in die Lymphknoten sowie Fernmetastasen berücksichtigt. Die TNM-Klassifikation wurde zuletzt im Jahre 1997 in der 5. Auflage (UICC, 1997) modifiziert. Die Änderungen betrafen die Zuordnung zu den Tumorkategorien T2, T3a und T3b.

T2 wurde in T2a [Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)] und T2b [Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)] unterteilt (siehe Abb. 1). In der 4. Auflage (UICC, 1987) war T2 wie folgt definiert: Tumor infiltriert bis in innere Muskularis.

T3 ist in der 5. Auflage (UICC, 1997) definiert als Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe. Es erfolgt eine Unterteilung in T3a (mikroskopische Infiltration) und T3b [makroskopische Infiltration, extravesikale Masse (siehe Abbildung 1)]. In der 4. Auflage (UICC, 1987) war T3a definiert als Tumor infiltriert äußere Muskularis, T3b als Tumor infiltriert in das Perivesikalgewebe.

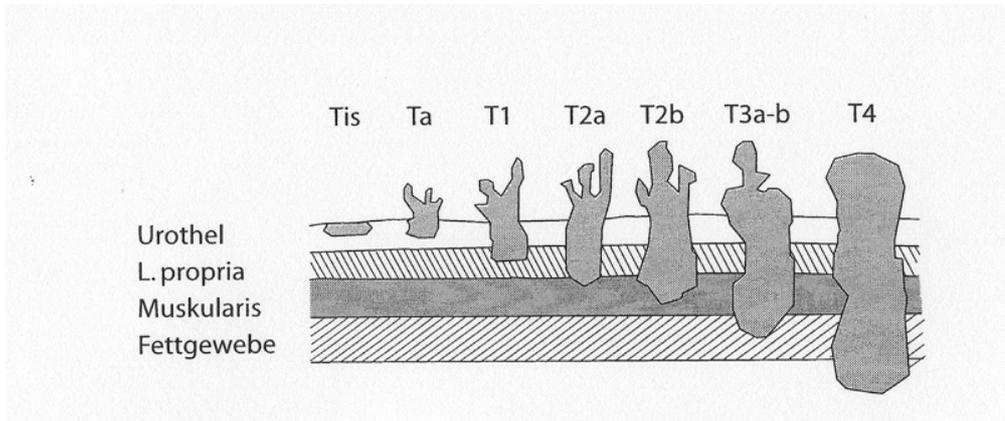


Abb. 1: TNM-Klassifikation von Harnblasenkarzinomen, gemäß der 5. Auflage (UICC, 1997) (aus RÜBBEN, 2001)

Das therapeutische Vorgehen orientiert sich an Leitlinien, die von der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Urologie aufgestellt wurden (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, 2002). Dabei wird zunächst zwischen einer Therapie oberflächlicher (Ta, T1, T in situ) und einer Therapie invasiver Harnblasenkarzinome (\geq T2a) unterschieden.

Beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom steht die Entfernung des Tumors durch eine transurethrale Elektroresektion im Vordergrund. Zumindest bei Tumoren der Kategorie T1 ist eine Nachresektion erforderlich. In Abhängigkeit von den prognostischen Kriterien wird nach der transurethralen Tumorresektion die Indikation zur adjuvanten Instillationstherapie gestellt. Die derzeit gültigen Leitlinien (Stand: August 2002) sehen bei einem Rezidiv eines G1-Tumors sowie bei primären Tumoren des Grades G2 und höher und entsprechenden Rezidiven eine adjuvante Instillationstherapie vor. Derzeit lautet die Empfehlung bei Tumoren mit niedrigem Progressionsrisiko alternativ eine Chemo- oder Immuntherapie durchzuführen, während bei Tumoren mit hohem Progressionsrisiko (G3, Rezidiv) eine Behandlung mit BCG empfohlen wird. Bei den besonders problematischen Tumoren der Kategorie T1G3 ist aufgrund des hohen Progressionsrisikos nach einem Rezidiv die radikale Zystektomie anzustreben. Eine radikale Zystektomie ist ebenfalls bei Patienten mit rezidivierendem Carcinoma in situ anzustreben.

Bei den invasiven Harnblasenkarzinomen ist, soweit es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt, die radikale Zystektomie das Standardtherapieverfahren. In speziellen Fällen, wenn eine radikale Zystektomie abgelehnt wird oder der Zustand des Patienten einen solchen Eingriff nicht zulässt, kann, nach vorausgegangener transurethraler Resektion, auch eine Strahlentherapie oder eine simultan durchgeführte Radio- und Chemotherapie erwogen werden.

Das metastasierte Harnblasenkarzinom stellt eine Indikation für die Polychemotherapie dar. Derzeit stellt eine Chemotherapie mit Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cis-platin (M-VAC) oder eine Therapie mit Gemcitabin und Cisplatin die Therapie der Wahl dar.

Wie eine Analyse der Zahlen des Harnwegstumorregisters Essen zeigt (RUTT, 1985), hängt die Überlebensrate sehr stark von der T-Kategorie, d.h. von der Infiltrationstiefe, und dem Tu-

morgrading, d. h. dem Differenzierungsgrad, des Harnblasentumors bei Erstdiagnose ab. Während bei Tumoren der Tumorkategorie Ta nach 7 Jahren noch über 90% der Patienten am Leben waren, betrug der Anteil der überlebenden Patienten der T-Kategorie T1 nur 60%. Alle Patienten der Kategorie T4 waren bereits nach 6 Jahren verstorben. Ähnlich bedeutsam für das Überleben ist das Tumorgrading bei Erstdiagnose. Patienten mit einem Grading G0 überlebten fast alle 7 Jahre. Bereits bei einem Grading G1 waren nach diesem Zeitraum nur noch 80% der Patienten am Leben. Während die Überlebenswahrscheinlichkeit mit G2 klassifizierter Patienten nur wenig schlechter ist als die mit G1 klassifizierter Patienten, sinkt die 7 Jahresüberlebensrate mit G3 klassifizierter Patienten auf 40%. Patienten mit undifferenziertem Karzinom haben eine deutlich schlechtere Prognose.

MALMSTROM ET AL. (1993) untersuchten 29.055 Harnblasenkarzinompatienten in Schweden in den Jahren 1960-1986. Im Zeitraum 1960 bis 1964 lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 60%, im Zeitraum 1980 bis 1984 bei 71%.

Eine Auswertung von 2.812 Harnblasentumorfällen des Essener Harnblasenkarzinomregisters ergab, daß eine günstige Tumorkategorie häufig mit einem günstigen Grading assoziiert ist. Mit Zunahme der Infiltrationstiefe des Tumors nimmt auch der Differenzierungsgrad ab. So weisen 65% der Harnblasentumore ohne Infiltration in die Tiefe (pTa) ein Grading von G0/G1 auf. Andererseits wiesen 85% der tief infiltrierenden Tumore der Kategorie T3b-T4 ein Grading G3 auf (RÜBBEN, 2001).

4 Berufliche Risikofaktoren für urotheliale Harnblasenkarzinome

4.1 Aromatische Amine und Azofarbstoffe

Im Jahre 1895 wurde von dem Chirurgen LUDWIG REHN erstmals ein vermehrtes Auftreten von „Blasengeschwülsten bei Fuchsin-Arbeitern“ vorgetragen und publiziert. REHN führte das vermehrte Auftreten von „Blasengeschwülsten“ auf das aromatische Amin Anilin zurück, das bei der Herstellung des Farbstoffs Fuchsin verwendet wurde.

Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, daß Anilin nur ein vergleichsweise geringes krebsauslösendes Potential hinsichtlich der Auslösung von Harnblasenkarzinomen hat. Es wird daher gegenwärtig lediglich der Kategorie 3 des Abschnitts III der MAK-Liste (Stand: 2000) zugeordnet. In dieser Kategorie sind Stoffe zusammengeführt, „die wegen möglicher krebserzeugender Wirkungen beim Menschen Anlaß zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig bewertet werden können“. Dennoch ist der Ausdruck „Anilinkrebs“ bis in die Gegenwart als Synonym für durch aromatische Amine ausgelöste Harnblasenkarzinome erhalten geblieben.

In den folgenden Jahren wurden auch von anderen Autoren vermehrt chemisch bedingte Harnblasenentzündungen und auch Tumoren der Harnblase beschrieben. Dies führte dazu, daß in entsprechenden Betrieben Maßnahmen ergriffen wurden, um die Exposition gegen aromatische Amine zu verhindern. Bereits im Jahre 1935 wurde von KOELSCH in dem Kapitel „Erkrankungen der Harnwege“ in seinem „Handbuch der Berufskrankheiten“ notiert, daß die Zahl der Erkrankten stark abgenommen habe.

Im Jahre 1925 wurde durch die erste Berufskrankheitenverordnung eine gesetzliche Grundlage geschaffen, „Erkrankungen durch Nitro- und Aminoverbindungen der aromatischen Reihe“ zu entschädigen. Im Jahre 1936 wurde im Rahmen der 3. BK-Verordnung dieser Titel durch „Erkrankungen durch Krebs oder andere Neubildungen sowie Schleimhautveränderungen der Harnblase durch aromatische Amine“ ersetzt, der bis auf den heutigen Tag (d.h. Berufskrankheitenverordnung, in Kraft getreten am 01.12.1997) gültig ist (BUNDESGESETZBLATT, 1997).

Trotz dieser arbeitsmedizinischen Beobachtungen trat die experimentelle Untersuchung von aromatischen Aminen hinsichtlich ihrer harnblasenkarzinogenen Wirkung über viele Jahre auf der Stelle, da sich in Tierexperimenten bei den gebräuchlichen Tierspezies (Ratte, Maus) bis auf den heutigen Tag bei Gabe von aromatischen Aminen zwar Tumore im Bereich der Leber, nicht aber Harnblasentumore auslösen lassen. Die tierexperimentelle Arbeit von HUEPER ET AL. (1938) brachte für die experimentelle Harnblasentumorforschung einen Durchbruch. Die Autoren hatten das aromatische Amin β -Naphthylamin in hohen Dosen oral und subkutan an Hunde verabreicht, worauf 13 der 16 untersuchten Tiere Tumore im Bereich der Harnblase entwickelten. Die Spezies-abhängige Organotropie der ausgelösten Tumore beruht auf der unterschiedlichen Verstoffwechslung in den untersuchten Spezies. Bis auf den heutigen Tag ist der Hund neben dem Mensch das einzige Lebewesen, bei dem sich üblicherweise durch die Gabe von aromatischen Aminen Harnblasentumore auslösen lassen. Interessanterweise ergaben neuere Untersuchungen, daß Hunde keine nachweisbare Aktivität der N-Acetyltransferase 2 haben (SHARER ET AL., 1995) und somit extrem langsame Acetylierer sind.

Fünf Jahre nach der Publikation von Hueper wurde die Herstellung von β -Naphthylamin in Deutschland eingestellt. Andere Länder stellten die Produktion von β -Naphthylamin, das insbesondere als Alterungsschutzmittel für Gummi verwendet wurde, in den folgenden Jahren ebenfalls ein. 1972 wurde schließlich die β -Naphthylaminherstellung in Japan eingestellt.

CHECKOWAY ET AL. (1981) berichteten, daß es nach dem Verwendungsverbot für β -Naphthylamin zu einer starken Abnahme von Harnblasenkarzinomen in der britischen Kabelindustrie kam. Eine von CLAUDE ET AL. (1988) publizierte Arbeit zeigt jedoch, daß zumindest in Deutschland das erhöhte Harnblasenkarzinomrisiko nicht in allen Bereichen der Gummiindustrie vollständig beseitigt werden konnte.

Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von BOLM-AUDORFF ET AL. (1993), die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Harnblasenkarzinome für Gummihersteller und Vulkaniseure beschreiben (Raucheradjustiertes OR 5,1; 95 % KI 0,6-43,6).

Eine Studie von STRAIF ET AL. (1998) an einer Kohorte von 11.633 deutschen Arbeitern aus der Gummiindustrie ergab für die Bereiche Lagerung und Versand (SMR 253; 95 % KI 93-551) und Allgemeine Arbeiten (SMR 159; 95 % KI 92-279) eine erhöhte Mortalität des Harnblasenkarzinoms. Auch SORAHAN ET AL. (2000), die 2.160 männliche Produktionsarbeiter eines Chemiebetriebes in Nord-Wales untersuchten, fanden ein signifikant erhöhtes Risiko an Harnblasenkarzinom zu versterben (SMR 277; 95 % KI 127-526). Dieses Risiko war besonders hoch ausgeprägt für diejenigen, die bereits 1955 in diesem Betrieb beschäftigt waren (SMR 560; 95 % KI 225-1154). Die Autoren sehen als einfachste Erklärung die Exposition gegen Phenyl- β -Naphthylamin an.

Die Exposition in der Gummiindustrie ist dadurch charakterisiert, daß zahlreiche Substanzen verwendet werden, deren chemische Struktur teilweise noch nicht aufgeklärt ist, die zum Teil hoch reaktiv sind oder deren Rezeptur ein Betriebsgeheimnis darstellt. Eine Übersicht über diese Materie gibt SCHUNK (1995) in seinem Buch „Arbeits- und Gewerbetoxikologie“. Der Autor gibt eine Übersicht über mehr als 300 Gefahrstoffe, die in der Gummiindustrie verwendet werden, so z.B. auch verschiedene Derivate des Phenyl-Naphthylamins sowie des Diphenylamins. Seit Jahren wird außerdem kontrovers diskutiert, inwiefern auch Nitrosamine, die sich in tierexperimentellen Untersuchungen als starke Karzinogene erwiesen haben und die in der Gummiindustrie in relativ hohen Konzentrationen nachweisbar sind, als Auslöser für Harnblasenkarzinome anzusehen sind.

CASE ET AL. publizierten 1954 eine Untersuchung an britischen Arbeitern in der Farbstoffproduktion, die mit 60 Erkrankungsfällen für ehemals gegen β -Naphthylamin Exponierte ein ungefähr 200-fach erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko zeigten.

Das aromatische Amin 4-Aminodiphenyl wurde früher sowohl als Zwischenprodukt bei der Farbherstellung als auch als Alterungsschutzmittel für Gummi verwendet. MELICK ET AL. (1955) fanden bei 19 von 171 Beschäftigten eines Betriebes, in dem 4-Aminodiphenyl in erheblichen Mengen hergestellt worden war, tumoröse Neubildungen der Harnblase, die histologisch auch Zeichen von Malignität aufwiesen. Auffällig war, daß 5 der 19 Fälle nur für relativ kurze Zeit, d.h. weniger als 2 Jahre, Umgang mit 4-Aminodiphenyl hatten. Die Herstellung von 4-Aminodiphenyl wurde in Deutschland 1953 eingestellt.

Das aromatische Amin Benzidin ist eines der stärksten Harnblasenkarzinogene. Benzidin wurde als Härtungsmittel für Gummi sowie insbesondere bei der Farbstoffherstellung verwendet. LEWALTER UND MIKSCH (1992) publizierten eine Untersuchung an 331 Arbeitern einer 1967

geschlossenen Produktionsanlage der Bayer-Werke in Leverkusen. Bis 1991 waren 92 der 331 Arbeiter an einem Harnblasenkarzinom erkrankt.

Aufgrund der enormen Bedeutung von Benzidin bei der Farbstoffherstellung sind auch Untersuchungen aus Ländern der Dritten Welt publiziert worden.

BI ET AL. (1992) publizierten eine Untersuchung an nahezu 2.000 chinesischen Arbeitern. In diesem Kollektiv fanden sich 30 Fälle von Harnblasenkarzinomen, was im Vergleich zu einer gleich großen Kontrollgruppe von Nicht-Exponierten einer Risikoerhöhung um den Faktor 30 entspricht. Weiterhin fand sich in dieser Studie eine Korrelation des Erkrankungsrisikos mit der Höhe und der Dauer der Exposition. Raucher wiesen ein höheres Erkrankungsrisiko auf als Nichtraucher.

Auch in einer neueren chinesischen Arbeit aus Shanghai (LIN ET AL., 2001) fand sich ebenfalls ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko für Arbeiter, die ehemals gegen aromatische Amine und/oder Azofarbstoffe exponiert waren. Bislang sind 26 Arbeiter aus dem untersuchten Kollektiv von 700 Personen an einem Harnblasenkarzinom erkrankt.

STASIK (1988) berichtete erstmals über ein vermehrtes Auftreten von Harnblasenkarzinomfällen bei Beschäftigten, die gegen das aromatische Amin 4-Chlor-o-Toluidin exponiert waren. Diese Substanz war bis 1986 bei der Herstellung von Schädlingsbekämpfungsmitteln und von Farbstoffen bei der Firma Hoechst verwendet worden. 8 von 116 Personen der untersuchten Gruppe waren an einem Harnblasenkarzinom erkrankt. Bezogen auf die Daten des Saarländischen Krebsregisters berechneten die Autoren eine 72-fach höhere Erkrankungshäufigkeit. Dem Artikel ist zu entnehmen, daß offensichtlich die quantitative Exposition, verglichen mit der Exposition gegen andere aromatischen Amine, relativ gering war. Kürzlich berichteten STASIK ET AL. (2000) über eine Follow-up Untersuchung dieses Kollektivs. Zwischenzeitlich erkrankten 4 weitere, ehemals exponierte Mitarbeiter an einem Harnblasenkarzinom. Die Autoren berechneten eine Standardinzidenzrate von 38,5 (95% KI 19,46-63,87). Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit einer Arbeit von POPP ET AL. (1992), die eine Gruppe von 49 Arbeitern, die in einem Zeitraum von 1982 bis 1990 gegen 4-Chlor-o-Toluidin im Rahmen der Synthese des Insektizids Chlordimeform exponiert waren, untersucht haben. 7 dieser Arbeiter waren zum Zeitpunkt der Publikation an einem Harnblasenkarzinom erkrankt. Dies entspricht, bezogen auf die Krebsregister der ehemaligen DDR bzw. des Saarlandes, einer Risikoerhöhung für Harnblasenkrebs um den Faktor 89,7 bzw. 53,8.

Die karzinogene Potenz im Blick auf das Zielorgan Harnblase ist innerhalb der Gruppe der aromatischen Amine unterschiedlich stark ausgeprägt. Derzeit (MAK-LISTE, 2000) werden durch die SENATSKOMMISSION DER DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT ZUR PRÜFUNG GESUNDHEITSSCHÄDLICHER ARBEITSSTOFFE 4 aromatische Amine in die Kategorie 1 (Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, daß sie einen nennens-

werten Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Epidemiologische Untersuchungen geben hinreichende Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen einer Exposition beim Menschen und dem Auftreten von Krebs. Andernfalls können epidemiologische Daten durch Informationen zum Wirkungsmechanismus beim Menschen gestützt werden) des Abschnitts III der MAK-Liste eingestuft:

2-Naphthylamin (β -Naphthylamin)
 4-Aminodiphenyl
 Benzidin
 4-Chlor-o-toluidin (4-Chlor-2-Methylanilin)

In die Kategorie 2 - dies sind Stoffe, „die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweise aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen davon auszugehen ist, daß sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Andernfalls können Daten aus Tierversuchen durch Informationen zum Wirkungsmechanismus und aus In-vitro- und Kurzzeittierversuchen gestützt werden“- sind 23 weitere Amine eingestuft.

6-Amino-2-ethoxynaphthalin
 o-Aminoazotoluol
 2-Amino-4-nitrotoluol
 Auramin
 p-Chloranilin
 2,4-Diaminoanisol
 4,4'-Diaminodiphenylmethan
 3,3'-Dichlorbenzidin
 3,3'-Dimethoxybenzidin (o-Dianisidin)
 3,3'-Dimethylbenzidin (o-Tolidin)
 3,3'-Dimethyl-4,4'-diaminodiphenylmethan
 Hydrazobenzol
 p-Kresidin
 2-Methoxyanilin (o-Anisidin)
 4,4-Methylen-bis-(2-chloranilin)
 4,4'-Methylen-bis-(N,N-dimethylanilin)
 Michlers Keton [bis-4-(dimethylamino)phenylmethanon]
 4,4'-Oxydianilin
 4,4'-Thiodianilin
 o-Toluidin
 2,4-Toluyldiamin
 2,4,5-Trimethylanilin
 2,4-Xylidin

Schließlich sind 19 aromatische Amine der Kategorie 3 des Abschnitts III der MAK-Liste zugeordnet. In dieser Gruppe sind Stoffe aufgeführt, „die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlaß zur Besorgnis geben, aber auf Grund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können. Die Einstufung ist vorläufig“.

Unter 3A sind Stoffe klassifiziert, „bei denen die Voraussetzungen erfüllt wären, sie der Kategorie 4 oder 5 zuzuordnen. Für die Stoffe liegen jedoch keine hinreichenden Informationen vor, um einen MAK-Wert abzuleiten.“

4-Nitroanilin
 2,3-Xylidin
 2,5-Xylidin
 3,4-Xylidin
 3,5-Xylidin

Unter 3B werden Stoffe klassifiziert, die für die aus In-vitro- oder aus Tierversuchen Anhaltspunkte für eine krebserzeugenden Wirkung vorliegen, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen. Zur endgültigen Entscheidung sind weitere Untersuchungen erforderlich. Sofern der Stoff oder seine Metaboliten keine genotoxischen Wirkungen aufweisen, kann ein MAK-Wert festgelegt werden.

3-Amino-9-ethylcarbazol
 Anilin
 5-Chlor-o-toluidin
 3,3'-Diaminobenzidin und sein Tetrahydrochlorid
 N,N-Dimethylanilin
 N-Methyl-N,2,4,6-tetranitroanilin
 2-Nitro-4-aminophenol
 2-Nitro-p-phenylendiamin
 m-Phenylendiamin
 o-Phenylendiamin
 p-Phenylendiamin
 Phenylhydrazin
 N-Phenyl-2-naphthylamin
 p-Toluidin

Auf internationaler Ebene erfolgt die Klassifikation hinsichtlich krebserzeugender Eigenschaften durch die INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC), eine Organisation der Weltgesundheitsorganisation (WHO). IARC stufte 1993 sieben aromatische Amine in die Gruppe I ein (“Sufficient evidence of carcinogenicity to humans”) bzw. in die Gruppe IIa (“Limited evidence of carcinogenicity to humans”).

Zusätzlich wurde eine Gruppe von Industrieprodukten (Azofarbstoffe auf Benzidin-Basis: "direct black 38", "direct blue 6", "direct brown 95" sowie die Herstellungsprozesse, nicht aber die Endprodukte, für die Farbstoffe Auramin und Magenta) als für den Menschen krebserzeugend eingestuft. Eine Übersicht über die Klassifizierung von aromatischen Aminen durch verschiedene Institutionen findet sich bei ZENZ (ANONYMOUS, 1994).

Krebsauslösende aromatische Amine können im Organismus auch durch Stoffwechselforgänge aus Fremdstoffen gebildet werden. DEWAN ET AL. (1988) konnten zeigen, daß aromatische Amine im Harn von Arbeitern nachweisbar waren, die gegen bioverfügbare Azofarbstoffe exponiert waren. Die Freisetzung des aromatischen Amins, das bei der Synthese des Farbstoffs als Kupplungskomponente verwendet wurde, erfolgt durch reduktive Spaltung der Azobindung.

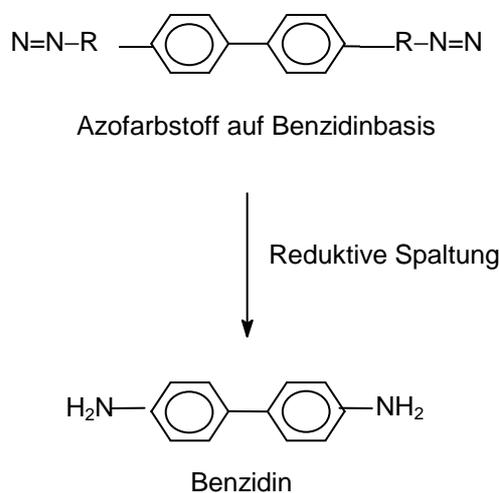


Abb. 2: Freisetzung eines aromatischen Amins durch Verstoffwechslung eines Azofarbstoffs

Während die Freisetzung von aromatischen Aminen aus wasserlöslichen, d.h. bioverfügbaren Azofarbstoffen sowohl tierexperimentell als auch durch Untersuchungen von exponierten Personen belegt ist (Übersicht bei MYSLAK ET AL., 1991), liegen bislang keinerlei Hinweise vor, daß nicht lösliche Azofarbstoffe, die auch als Pigmente bezeichnet werden, aromatische Amine im Organismus freisetzen können (BOLT UND GOLKA, 1993).

Azofarbstoffe wurden zum Färben von vielerlei Gebrauchsgütern wie Textilien, Leder, Kunststoffe usw. sowie bei der Herstellung des Insektizids Chlordimeform verwendet. Es wird diskutiert, inwiefern nicht nur die Hersteller dieser Produkte, sondern auch die kommerziellen Anwender ein erhöhtes Risiko haben, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken. Bislang haben sich in mehreren epidemiologischen Studien für den Beruf des Malers Hinweise auf ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko ergeben (u.a. MYSLAK ET AL., 1991; BETHWAITE ET AL., 1990; BOLM-AUDORFF ET AL., 1993; SORAHAN ET AL., 1998), die durch das Überwiegen des langsamen Acetyliererstatus bei 16 an Harnblasenkrebs erkrankten Malern molekularepidemiologisch gestützt werden (GOLKA ET AL., 2001).

Weiterhin können harnblasenkrebserzeugende aromatische Amine im menschlichen Organismus durch Reduktion von aromatischen Nitrogruppen entstehen. Dies gilt z. B. für als Sprengstoff verwendete Nitrotoluole. So ist z. B. Dinitrotoluol (DNT), das in der früheren DDR aus ökonomischen Gründen anstelle des Trinitrotoluols als Sprengstoff verwendet wurde (Handelsname: Donarit[®]) als krebserzeugend eingestuft (MAK-LISTE 2001; DFG 2001). Im Mansfelder Kupferschieferbergbau fanden sich bei Bergleuten, die den Sprengstoff Donarit[®] verwendet hatten, vermehrt Urothelkarzinome (BRÜNING ET AL., 1999). Kürzlich wurde jedoch auch bei einem Bergmann der Wismut-AG, der nach jahrelanger erheblicher Exposition gegen den DNT enthaltenden Sprengstoff Donarit[®] exponiert war, ein Harnblasenkarzinom berichtet (RÖMER ET AL., 2002).

4.2 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

Als weitere Stoffgruppe, die Harnblasenkarzinome auszulösen vermag, werden polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe angesehen, die bei Verbrennungsprozessen, insbesondere bei Sauerstoffmangel, entstehen. Arbeitsmedizinisch von erheblichem Interesse ist, daß diese Stoffe auch dann freigesetzt werden, wenn Kohle oder Teer erhitzt wird. Dies spielt z.B. eine Rolle, wenn alte Teerprodukte, wie z.B. Dachpappe oder alte Asphaltstraßenbeläge, entfernt werden. Aufgrund des hohen Gehaltes an polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen wird z.B. davon abgesehen, entsprechend belastete Schwarzdecken zu recyceln und im Straßenbau wieder zu verwenden.

Erste Hinweise auf die krebsauslösende Wirkung von Verbrennungsprodukten wurden von POTT (1775) beschrieben, dem in London ein vermehrtes Auftreten von Tumoren des Hodensackes bei Schornsteinfegern aufgefallen war. In neuerer Zeit wurde eine Reihe von Arbeiten publiziert, die ein vermehrtes Auftreten von Harnblasenkarzinomen bei Beschäftigten beschreiben, die gegen Verbrennungsprodukte exponiert waren, wie z.B. Schornsteinfeger (GUSTAVSSON ET AL., 1988), Ofenblockarbeiter in Kokereien (MANZ, 1976; DOLL ET AL., 1972), Dachdecker (HAMMOND ET AL., 1976; STERN ET AL., 2000), gegen Teer oder Asphalt Exponierte (RISCH ET AL., 1988) und bei Arbeitern in der Elektrolyse nach dem Söderberg-Verfahren (Übersicht bei RONNEBERG UND LANGMARK, 1992). Neuere Arbeiten zeigen ebenfalls ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko bei Arbeitern in der Aluminium-Elektrolyse (ROMUNDSTAD ET AL., 2000; MOULIN ET AL., 2000).

4.3 Kühlschmierstoffe

In einigen Studien, die an Arbeitern durchgeführt wurden, die gegen Kühlschmierstoffe exponiert waren, wurde über ein vermehrtes Auftreten von Harnblasenkarzinomen berichtet (HOURS ET AL., 1994; SIEMATYCKI ET AL., 1987). Andere Studien, wie z.B. eine in Hamburg durchgeführte Studie (NOWAK ET AL., 1998) zeigten jedoch kein erhöhtes Risiko. Als mögliche Auslöser wären aromatische Amine, die in der Vergangenheit als Antioxidans zugesetzt wurden (JÄRVHOLM ET AL., 1986), sowie Nitrosamine zu diskutieren.

4.4 Nitrosamine

In Tierversuchen werden nach Exposition gegen verschiedene Vertreter der Nitrosamine bösartige Tumoren in den verschiedensten Organen beobachtet (SCHMÄHL, 1981). Nitrosamine können im menschlichen Organismus aus Nitrit gebildet werden, sie können jedoch auch insbesondere in verbrauchten Kühlschmierstoffen entstehen. Bemerkenswert ist, daß durch bakterielle Besiedelung von Kühlschmierstoffen Nitrit gebildet werden kann. Bislang kann ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Tumore der Harnblase bei entsprechend gegen Kühlschmierstoffe Exponierten nicht ausgeschlossen werden (JÄRVHOLM ET AL., 1981, 1986; PARK ET AL., 1988; STEINECK ET AL., 1990).

4.5 Chlorierte Kohlenwasserstoffe

Ein weiterer Risikofaktor, der möglicherweise Harnblasenkarzinome auszulösen vermag, ist die Exposition gegen chlorierte Lösemittel. In früheren Jahrzehnten herrschten insbesondere in chemischen Reinigungen hohe Expositionen gegen Tetrachlorethylen (Synonyme: Tetrachlorethen, Perchlorethylen, PER). Die Besonderheit der Exposition an diesen Arbeitsplätzen liegt darin, daß es neben der relativ hohen Raumluftbelastung regelmäßig zusätzlich zu Spitzenbelastungen kam, die durch Reinigungs- und Reparaturarbeiten sowie durch die Herausnahme bzw. Bearbeitung lösemittelfeuchter Kleidungsstücke verursacht wurden.

BLAIR ET AL. (1990) fanden bei gewerkschaftlich organisierten US-amerikanischen chemischen Reinigern (n=5.365) für das Harnblasenkarzinom eine Standardmortalitätsrate von 1,7. KATZ UND JOWETT (1981) untersuchten anhand von Todesbescheinigungen ein Kollektiv von verstorbenen US-amerikanischen chemischen Reinigern (n=671). Sie fanden für das Harnblasenkarzinom eine 1,89-fach erhöhte Mortalität. BROWN UND KAPLAN (1987) beobachteten in ihrer Studie an chemischen Reinigern (n=1.690) eine erhöhte Standardmortalitätsrate für das Harnblasenkarzinom von 3,0.

SCHÖNBERG ET AL. (1984) fanden in einer Fall-Kontroll-Studie in New Jersey/USA für chemische Reiniger ein relatives Risiko von 2,4 (12 Fälle, 5 Kontrollen, 95 % KI 0,8 - 6,9).

AXELSON ET AL. (1994) fanden in Schweden in einem Kollektiv von Trichlorethylen-exponierten (1.421 Männer, 249 Frauen) kein erhöhtes Risiko, an Harnblasenkrebs zu erkranken (8 Fälle, SMR 1,02; 95 % KI 0,44 - 2,00). Allerdings wird in dem Artikel ausgeführt, daß die Exposition nur kurz und/oder nur gegen niedrige Konzentrationen von Trichlorethylen gegeben war.

STEINECK ET AL. (1989) fanden bei beruflich gegen chlorierte Kohlenwasserstoffe Exponierten in Schweden ebenfalls kein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko.

Ein Industriezweig, in dem in Fall-Kontroll-Studien ebenfalls ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko wiederholt berichtet wurde, ist der Kohlebergbau. WYNDER ET AL. (1963) berichteten in einer in der Stadt New York durchgeführten Fall-Kontroll-Studie ein erhöhtes Harnblasenkarzi-

nomrisiko für Bergleute im Kohlebergbau (7 Fälle, jedoch nur 1 Kontrolle hatten den Beruf des Bergmanns ausgeübt). Später berichteten SCHIFFLERS ET AL. (1987) in Belgien (OR 1,9) sowie CORDIER ET AL. (1993) in Nord-Frankreich (OR 2,4) über ein erhöhtes Risiko für Bergleute, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken. GOLKA ET AL. (1998) fanden für Steinkohlebergleute unter Tage in einer Fall-Kontroll-Studie im Großraum Dortmund ein signifikant erhöhtes, raucheradjustiertes Odds Ratio von 2,5. GREISER UND MOHLZAHN (1997) fanden in einer multizentrischen Studie in Deutschland für Bergleute ein raucheradjustiertes Odds Ratio von 8,8.

Für weitere Berufe, wie z.B. Gießereiarbeiter, Arbeiter in Ö raffinerien oder gegen Asbest-exponierte Arbeiter wird über ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko in einzelnen Arbeiten berichtet (Übersicht s. MYSLAK UND BOLT, 1988; STEINECK ET AL., 1990).

5 Außerberufliche Risikofaktoren für urotheliale Harnblasenkarzinome

Für urotheliale Harnblasenkarzinome sind mehrere Risikofaktoren bekannt, die in der Klinik unterschiedliche Bedeutung haben.

5.1 Nikotinabusus

Der mit Abstand wichtigste außerberufliche Risikofaktor für das Harnblasenkarzinom ist das Rauchen. Es wird geschätzt (IARC, 1986), daß in einzelnen Gebieten Harnblasenkarzinome bei Männern bis zu 50 % und bei Frauen bis zu 25 % durch das Rauchen bedingt sind. Für Männer, die Zigaretten rauchen, ist das Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, in Italien am höchsten und in England am niedrigsten. Eine mögliche Erklärung ist die unterschiedliche Behandlung des Tabaks in den verschiedenen Ländern. CLAVEL ET AL. (1989) berichteten, daß „schwarzer“, d.h. luftgetrockneter Tabak, einen stärkeren Risikofaktor für das Harnblasenkarzinom darstellt als „heller“ Tabak. In Süd-Europa wird erfahrungsgemäß „schwarzer“ Tabak geraucht.

Im Tabakrauch wurden bisher mehrere tausend Inhaltsstoffe nachgewiesen, die bisher nur zum Teil auch chemisch identifiziert wurden. Von besonderem Interesse hinsichtlich der Auslösung von Harnblasentumoren sind polyzyklische Kohlenwasserstoffe, verschiedene aromatische Amine, wie die erwiesenermaßen beim Menschen krebsauslösenden aromatischen Amine β -Naphthylamin und 4-Aminodiphenyl, sowie Spuren von Nitrosaminen. Die Konzentrationen der einzelnen Stoffe im Tabakrauch sind u.a. von der verwendeten Tabaksorte und dem Herstellungsverfahren abhängig. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß der exakte Nachweis aromatischer Amine im Tabakrauch erst seit einigen Jahren möglich ist (LUCERI ET AL., 1994).

CLAVEL ET AL. (1989) untersuchten den Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und Erkrankungsrisiko für ein Harnblasenkarzinom. Für einen Zigarettenkonsum von weniger als 20 Zigaretten pro Tag wurde ein relatives Erkrankungsrisiko von 3,3, für 20 bis 40 Zigaretten pro Tag von 4,4 und von mehr als 40 Zigaretten pro Tag von 6,9 ermittelt. Weiter fanden die Autoren bei einer Rauchdauer von 10 bis 20 Jahren eine Verdoppelung und bei einer Rauchdauer von 30 bis 40 Jahren eine Verfünffachung des Risikos, an einem Harnblasenkrebs zu erkranken. Für starke Pfeifenraucher und Inhalierer wurde ebenfalls ein erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko ermittelt. Nach Beendigung des Rauchens sank das Risiko wieder ab und entsprach in der von CLAVEL ET AL. (1989) untersuchten Gruppe nach 15 bis 20 Jahren nahezu dem Erkrankungsrisiko eines Nichtraucherers.

Von besonderer Bedeutung hinsichtlich der Beurteilung des Risikos, an einem durch Rauchen bedingten Harnblasenkarzinom zu erkranken, ist die gepoolte Analyse von 11 Fall-Kontroll-Studien, in die Informationen hinsichtlich des Rauchverhaltens von 2.600 männlichen Harnblasenkrebspatienten und 5.524 männlichen Kontrollen eingeflossen sind (BRENNAN ET AL., 2000).

In dieser Studie wurde die Länge des Zeitraumes, in der geraucht wurde, die pro Tag gerauchten Zigaretten sowie bei Ex-Rauchern die seit Aufgabe des Rauchens verstrichene Zeit erhoben. Es zeigte sich ein linearer Zusammenhang des Risikos, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, mit der Länge des Zeitraumes, in dem geraucht wurde: Das Odds Ratio betrug nach 20jährigem Nikotinabusus 1,96 (95 % KI 1,48 - 2,61) und stieg nach 60 Jahren auf 5,57 (95 % KI 4,18 - 7,44) an. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten und dem Risiko, an einem Harnblasenkrebs zu erkranken, wurde nur bis zu einem Bereich von 15 bis 20 Zigaretten pro Tag beobachtet. In diesem Bereich betrug das Odds Ratio 4,5 (95 % KI 3,81 - 5,33). Ein Anstieg bei höheren Dosen wurde nicht beobachtet. Nach Beendigung des Rauchens wurde ein Abfallen des Risikos um über 30 % innerhalb der ersten ein bis vier Jahre beobachtet (OR 0,65; 95 % KI 0,53 - 0,79), das um über 60 % nach einer Rauchabstinenz von 25 Jahren abfiel (OR 0,37; 95 % KI 0,30 - 0,45). Allerdings war nach 25 Jahren Rauchabstinenz das Risiko immer noch höher als das von denjenigen, die niemals geraucht hatten (OR 0,20; 95 % KI 0,17 - 0,24).

Eine von SHAPIRO ET AL. (2000) durchgeführte Untersuchung an US-amerikanischen Zigarrenrauchern (n=137.243) ergab, daß aktuell zigarrenrauchende Personen kein erhöhtes Harnblasenrisiko aufweisen (RR 1,0; 95 % KI 0,4 - 2,3), es sei denn, sie inhalieren den Rauch (RR 3,6; 95 % KI 1,3 - 9,9).

Die Frage, ob das Rauchen von Filterzigaretten mit einem geringeren Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, verbunden ist als das Rauchen von Zigaretten ohne Filter ist unklar (IARC, 1986). Für Passivraucher wurde bislang kein erhöhtes Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, beobachtet (BURCH ET AL., 1989).

5.2 Medikamente

Phenacetin ist ein Arzneistoff, der zum Zeitpunkt des Entzuges der Zulassung durch das Bundesgesundheitsamt im April 1986 noch in über 1.000 zum Teil frei verkäuflichen Arzneipräparaten enthalten war. Langjähriger Phenacetinabusus kann zu einer chronisch-interstitiellen Nephritis führen, die letztlich im Nierenversagen enden kann. Bei diesen Patienten treten vermehrt Karzinome des Urothels im Nierenbecken und im Harnleiter und, wenn auch deutlich weniger häufig, in der Harnblase auf. MIHATSCH UND KNÜSLI (1982) ermittelten in einem Schweizer Patientenkollektiv für die Auslösung eines Harnblasenkarzinoms eine mittlere Einnahme von 16 kg Phenacetin über einen durchschnittlichen Zeitraum von 27 Jahren.

JOHANSSON UND WAHLQVIST (1977) beobachteten, daß an Harnblasenkarzinom erkrankte männliche Patienten mit einem Phenacetinabusus 4 bis 5 Jahre, weibliche Patienten 9 bis 10 Jahre bei der Erstdiagnose jünger waren als entsprechende Patienten ohne Phenacetinabusus.

1987 stufte die INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) Phenacetin in die Gruppe IIa („probably carcinogenic to humans“) und Phenacetin enthaltende Mischpräparate in die Gruppe I („sufficient evidence of carcinogenicity in humans“) ein.

DERBY UND JICK (1996) untersuchten Harnblasenkarzinompatienten (n=504) und Kontrollen (n=2.009) hinsichtlich des Harnblasenkarzinomrisikos bei Einnahme von Acetaminophen (Synonym: Paracetamol). Dabei zeigte sich ein leicht erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko nur bei Patienten mit starkem Acetaminophengebrauch (OR 1,3; 95 % KI 0,6 - 2,8).

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid (Endoxan[®]) ist ein Arzneistoff, der seit Jahrzehnten in der Humanmedizin eingesetzt wird. Derzeitige Indikationen sind Leukämien, maligne Lymphome, solide Tumoren wie z.B. Mammakarzinom und kleinzelliges Bronchialkarzinom, bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, wie z.B. bestimmte Formen der Glomerulonephritis, sowie die immunsuppressive Behandlung bei Organtransplantation (ROTE LISTE, 2002).

Eine charakteristische Nebenwirkung bei der Cyclophosphamid-Therapie ist die akute hämorrhagische Zystitis, die durch einen renal ausgeschiedenen Metaboliten, das Acrolein, ausgelöst wird. Diese toxisch bedingte Zystitis kann durch die Gabe von Mesna (Uromitexan[®]) verhindert werden. Mesna wird dabei parenteral oder parenteral und oral appliziert. Die therapeutische Wirkung von Cyclophosphamid wird dadurch nicht beeinträchtigt. Das Wirkprinzip von Mesna besteht in der Bildung eines nichttoxischen Additionsproduktes mit Acrolein im Harn.

Eine Cyclophosphamid-Behandlung führt zu einem vermehrten Auftreten von weiteren Primärtumoren. Das Risiko, später an einem therapiebedingten Malignom zu erkranken, korreliert nicht mit dem Auftreten einer durch die Cyclophosphamid-Therapie bedingten hämorrhagischen Zystitis.

Das vermehrte Auftreten von metachronen Primärtumoren wurde erstmals von WORTH (1971) beschrieben. Es folgten eine Vielzahl von Fallbeschreibungen und meist kleineren Studien. FAIRCHILD ET AL. (1979) analysierten anhand von Krankenblattaufzeichnungen von 19.082 Patienten das Auftreten von Harnblasenkrebs bei Tumorpatienten mit und ohne Cyclophosphamid-Therapie. Die Autoren beobachteten eine 9-fach erhöhte Inzidenz bei Patienten mit Cyclophosphamid-Therapie.

SCHMÄHL (1988) berichtete in seiner Übersichtsarbeit über 583 durch Chemotherapie bedingte Malignome. Von 148 nach Cyclophosphamid-Therapie beobachteten Zweittumoren waren 55 % Leukämien und 21 % Harnblasenkarzinome. Im Mittel betrug die Latenzzeit 52 Monate, im Durchschnitt wurden 52 g Cyclophosphamid verabreicht.

Mesna (Uromitexan[®]) verringert zumindest im Tierexperiment das therapiebedingte Auftreten von Harnblasenkarzinomen.

Später wurde von TRAVIS ET AL. (1995) eine Studie an 6.171 Patienten publiziert, bei denen im Zeitraum Januar 1965 bis Dezember 1980 ein Non-Hodgkin-Lymphom erstmals als Primärtumor diagnostiziert wurde. Es wurden nur die Patienten in die Studie aufgenommen, die länger als zwei Jahre überlebten und die rezidivfrei blieben. 31 der Patienten erkrankten an einem urothelialen Harnblasenkarzinom. Das Auftreten der Harnblasenkarzinome zeigte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung hinsichtlich der verabreichten Cyclophosphamid-Gesamtdosis. Patienten, die weniger als 20 g Cyclophosphamid erhalten hatten, wiesen ein 2,4-faches Risiko, Patienten mit 20 bis 49 g ein 6,3-faches und Patienten mit mehr als 50 g Cyclophosphamid als Gesamtdosis ein relatives Risiko von 14,5 auf, wobei die beiden letzteren Ergebnisse signifikant sind.

1996 wurde von FERNANDES ET AL. eine Arbeit publiziert, die sich mit der Histologie von Harnblasenkarzinomen bei Patienten, die eine Cyclophosphamid-Behandlung in der Anamnese aufwiesen, beschäftigte. Alle 12 untersuchten Patienten wiesen urotheliale Tumoren mit dem Grading G3 bis G4 auf. Da vier der fünf ursprünglich mit einer transurethralen Resektion behandelten Patienten, aber nur zwei der sechs mit einer frühen radikalen Zystektomie behandelten Patienten verstarben, folgerten die Autoren, daß die frühe radikale Zystektomie die Therapie der Wahl ist, da es sich bei den durch Cyclophosphamid-bedingten Harnblasenkarzinomen um Tumore mit ungünstiger Prognose handelt.

Chlornaphazin

Chlornaphazin wurde bis 1963 zur Behandlung der Polyzythämie verwendet. Dieser Arzneistoff, der ein zweifach an der Aminogruppe substituiertes β -Naphthylamin darstellt, kann beim Menschen Harnblasenkarzinom auslösen (THIEDE UND CHRISTENSEN, 1969; BUDAVARI ET AL., 1989). Chlornaphazin löst nach SCHMÄHL (1981) bei 30 % der so behandelten Polyzythämie-Patienten ein Harnblasenkarzinom aus. Es ist jedoch davon auszugehen, daß zumindest in Deutschland

die durch diese Substanz ausgelösten Harnblasenkarzinome nur noch von historischer Bedeutung sind.

5.3 Radiotherapie im Bereich des kleinen Beckens

Maligne Tumoren im Bereich des kleinen Beckens, wie kolorektale Tumore und insbesondere gynäkologische Tumore, werden häufig strahlentherapeutisch behandelt. Neben den gefürchteten akuten, durch die Strahlentherapie bedingten Nebenwirkungen, kann es auch bei günstigem Verlauf der Tumorerkrankung zur späteren Manifestation strahleninduzierter Tumore im Bereich der Harnblase kommen. Aufgrund des hohen Anteils durch Strahlentherapie kurativ behandelter Zervixkarzinome stellt das Auftreten von Harnblasenkarzinomen bei dieser Patientengruppe eine medizinische Herausforderung bei der Tumornachsorge dar.

DUNCAN ET AL. beschrieben 1977 bei erfolgreich strahlentherapeutisch behandelten Zervixkarzinom-Patienten ein vermehrtes Auftreten von Harnblasenkarzinomen. Acht von 2.476 Patientinnen, die zwischen 1950 und 1975 strahlentherapeutisch behandelt worden waren, erkrankten an einem malignen Tumor der Harnblase (5 Urothelkarzinome, 2 Plattenepithelkarzinome, 1 Spindelzellsarkom). Sieben der acht malignen Tumore traten innerhalb von 12 Jahren nach Strahlentherapie auf. Die Patientinnen hatten keine Chemotherapie erhalten. Die Autoren ermittelten eine Harnblasentumorinzidenz von 299,9/100.000. Damit sind Harnblasentumoren in diesem Kollektiv 57,6 mal häufiger als in der Normalbevölkerung.

1985 wurde von BOICE ET AL. eine Studie publiziert, in der, unter Federführung der INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 182.040 Frauen, die wegen eines Zervixkarzinoms behandelt worden waren, untersucht wurden. Nach Radiotherapie eines invasiven Zervixkarzinoms wurden 196 Fälle von Harnblasenkarzinomen beobachtet. Zu erwarten waren 74 Fälle (O/E 2,7, $p \leq 0,01$). Bei Patientinnen ohne Strahlentherapie fanden sich 16 Harnblasenkarzinome. Zu erwarten waren 9,3 (O/E 1,7, $p \leq 0,05$). Im Teilkollektiv derjenigen Patientinnen, die erst mehr als 10 Jahre nach der Radiotherapie des Zervixkarzinoms ein Harnblasenkarzinom entwickelt hatten, befanden sich 115 Patientinnen. Zu erwarten waren 33 Patientinnen (O/E 3,5, $p \leq 0,01$). Bei nicht strahlentherapeutisch behandelten Patientinnen fanden sich 5 Harnblasenkarzinome. Zu erwarten waren 4,3 Fälle.

BRENNER ET AL. (1990) untersuchten 4.468 Patientinnen, die zwischen 1968 und 1987 wegen eines Karzinoms im Bereich der Zervix im Saarländischen Krebsregister registriert waren. 13 dieser Frauen entwickelten ein Harnblasenkarzinom. Zu erwarten waren 4,51 Fälle (SMR 2,88; 95 % KI 1,53 - 4,93). Insgesamt lag die Rate der beobachteten Zweittumore mit 149 Fällen im Bereich der für die Normalbevölkerung zu erwartenden Anzahl von 150 Fällen.

In einer Krebsregister-basierten Studie an 86.193 wegen eines Zervixkarzinoms radiotherapeutisch behandelte Frauen einer multinationalen Studie fanden sich 7.543 Zweittumore. Zu erwarten waren 6.015 Zweittumore. Nach Strahlentherapie wurden 377 Harnblasenkarzinome

beobachtet. Erwartet wurden 110,2 (O/E 3,4; 95% KI 3,1- 3,8). Bei Patientinnen ohne Strahlentherapie wurden 47 Harnblasentumore beobachtet und 25,2 erwartet (O/E 1,9; 95% KI 1,4- 2,5) (KLEINERMANN ET AL., 1995).

5.4 Chronische Infekte

Ein Zusammenhang zwischen Harnblasenkarzinom und Harnwegsinfektion wurde von KANTOR ET AL. (1984) untersucht. Männer mit ein bis zwei anamnestisch bekannten Harnwegsinfektionen wiesen ein relatives Risiko für ein Urothelkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Harnblase von 1,5 (95 % KI 1,3 - 1,8), Männer mit drei und mehr anamnestisch bekannten Harnwegsinfekten in der Anamnese ein relatives Risiko von 2,0 (95 % KI 1,6 - 2,6) auf. Für Frauen fanden sich vergleichbare Ergebnisse. Auch Harnblasensteine in der Anamnese stellten ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko dar (RR 1,8; 95 % KI 1,1 - 2,8), nicht jedoch Nierensteine in der Anamnese. Das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom der Harnblase zu erkranken, lag mit 1,9 für ein bis zwei Harnwegsinfekte in der Anamnese und mit 4,8 für drei und mehr anamnestisch bekannte Harnwegsinfektionen etwas höher. Als Vergleichsgruppe dienten in diesem Fall Plattenepithelkarzinom-Patienten ohne anamnestischen Harnwegsinfekt.

Auch KUNZE ET AL. (1992) fanden in Niedersachsen bei 131 Harnblasenkarzinompatienten ein erhöhtes Risiko für Patienten mit chronischen Harnwegsinfekten (OR 1,5; 95 % KI 1,1 - 7,2). In einer Studie an 388 dänischen Patienten fanden jedoch KJAER ET AL. (1989) kein erhöhtes Risiko für Patienten mit Infektionen in der Harnblase oder der Niere.

5.5 Ernährungsfaktoren

Der Einfluß von Ernährungsfaktoren auf das Harnblasenkarzinomrisiko wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. LA VECCHIA UND NEGRI (1996) gingen in einer Übersichtsarbeit, der 10 Fall-Kontroll- und 3 Kohorten-Studien zugrundelagen, die in den Jahren 1979 bis 1994 in englischer Sprache publiziert worden waren, der Frage nach, inwiefern die Ernährung einen Einfluß auf das Harnblasentumorrisiko hat. Es ergaben sich Hinweise, daß eine an frischen Früchten und Gemüse reiche Ernährung mit einem erniedrigten Harnblasenkarzinomrisiko korreliert. Vitamin A und insbesondere Karotinoide zeigten in vier Studien eine negative Assoziation mit Harnblasenkrebs, in zwei Studien jedoch nicht.

TAVANI UND LA VECCHIA (2000) untersuchten in einer Übersichtsarbeit den Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und Harnblasenkrebs. Ein Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und Harnblasenkrebs wird kontrovers diskutiert, obwohl in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Studien zu diesem Thema publiziert wurden. In den meisten Studien weisen Kaffeetrinker ein höheres Harnblasenkrebsrisiko auf als diejenigen, die keinen Kaffee trinken. Der Effekt ist jedoch moderat und es zeigt sich weder eine Abhängigkeit von der Dosis noch von der Dauer des Kaffeekonsums.

6 Die polymorphen fremdstoffmetabolisierenden Enzyme NAT2, GSTM1 und GSTT1 und Harnblasenkarzinome

Im Laufe der letzten Jahre haben sowohl die Arbeitsmedizin als auch die Urologie zunehmend von Forschungsergebnissen auf dem Gebiet polymorpher fremdstoffmetabolisierender Enzyme profitiert, das ursprünglich eine Domäne der klinischen Pharmakologen war.

Gerade im Bereich des Harnblasenkarzinoms überschneiden sich die Interessen der klinischen Forschung dieser beiden o.g. Fächer, wenn es z.B. um die Ursachen von Harnblasenkarzinomen geht, bei denen polymorphe fremdstoffmetabolisierende Enzyme eine erhebliche Rolle spielen.

Definitionsgemäß werden Mutationen, die bei mindestens 1 % der Bevölkerung in einem Gen auftreten, das für ein fremdstoffmetabolisierendes Enzym kodiert, als Polymorphismus bezeichnet. Polymorphismen bzw. seltene genetische Varianten sind bei fremdstoffmetabolisierenden Enzymen häufig anzutreffen. Hinsichtlich der Aktivierung bzw. Inaktivierung von Fremdstoffen, die Urothelkarzinome auslösen können, sind insbesondere die polymorphen Enzyme NAT2, GSTM1 sowie, mit gewissen Abstrichen, GSTT1 von Bedeutung.

6.1 N-Acetyltransferase 2 (NAT2)

Die NAT2 katalysiert im Organismus die Acetylierung von Fremdstoffen. Diese Reaktion dient in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle der Verringerung der biologischen Aktivität des Fremdstoffs. In Einzelfällen kann es allerdings auch zu einer Steigerung der Aktivität kommen. Zudem wird die Wasserlöslichkeit verändert. Die NAT2 ist vorzugsweise in der Leber exprimiert. Sie wird, im Unterschied zur NAT1, nicht in Leukozyten exprimiert. Der Polymorphismus der NAT2 wird durch zwei Allele, die sich auf dem kurzen Arm des Chromosom 8 befinden, bestimmt. Das nicht mutierte Allel kodiert für den „schnellen“ Acetyliererphänotyp. Der „schnelle“ Acetyliererphänotyp ist dadurch charakterisiert, daß das Enzym relativ große Mengen von Substrat pro Zeiteinheit umsetzen kann. Bislang sind 14 Allele bekannt (WORMHOUDT ET AL., 1999), die, bedingt durch Mutationen, für ein Enzym kodieren, das pro Zeiteinheit weniger Substrat umsetzt. Der entsprechende Geno- bzw. Phänotyp wird international als „langsamer“ Acetylierer geno- bzw. -phänotyp bezeichnet.

Der bei „langsamen“ Acetylierern geringere Substratumsatz pro Zeiteinheit hat zur Folge, daß ein anderer Stoffwechselweg vermehrt in Anspruch genommen wird. Bei diesem alternativen Stoffwechselweg wird das Substrat oxidiert. Dies hat bei der Verstoffwechslung von aromatischen Aminen zur Folge, daß der Anteil der über den Harn ausgeschiedenen acetylierten Muttersubstanz bzw. ihrer Metabolite sich verringert und stattdessen vermehrt Produkte des oxidativen Stoffwechselweges, wie z.B. Arylnitreniumionen, ausgeschieden werden. Arylnitreniumionen sind hoch reaktiv und es ist davon auszugehen, daß sie mit der DNA im Urothel reagieren

und dadurch letztlich den Tumor auslösen. Die Grundzüge der Metabolisierung aromatischer Amine sind in Abb. 3 dargestellt.

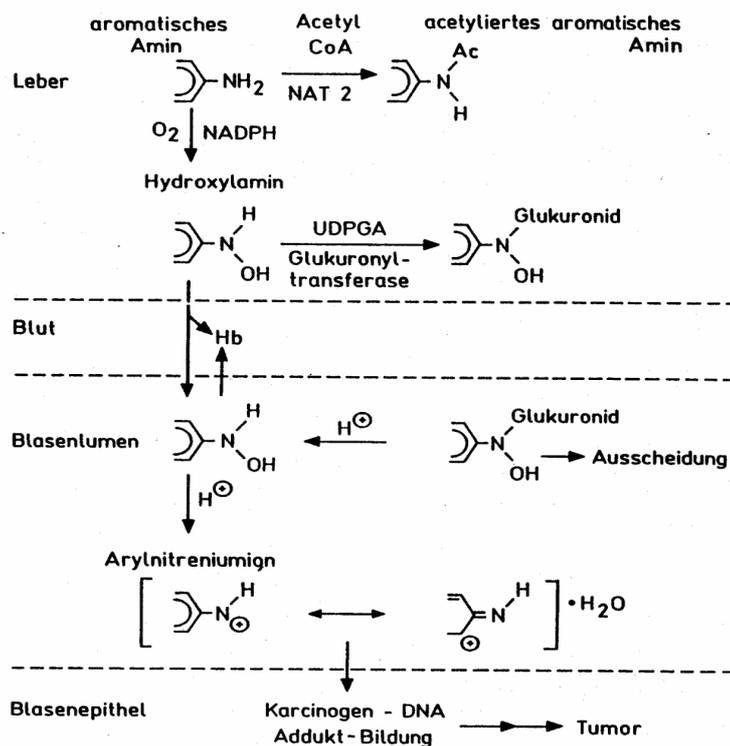


Abb. 3: Aromatische Amine – Grundzüge ihrer Metabolisierung und des Mechanismus der Auslösung eines urothelialen Karzinoms (modifiziert nach LANG UND KADLUBAR, 1991)

Der Anteil der schnellen und langsamen Acetylierer variiert zwischen ethnischen Gruppen erheblich. Dem asiatischen Raum zuzuordnende Völker weisen einen geringen Anteil an langsamen Acetylierern auf, afrikanische Völker hingegen einen hohen. 5 % der Eskimos, 6,4 % der Japaner, 15 bis 22 % der Chinesen, 50 bis 65 % der Mitteleuropäer, ca. 83 % der Ägypter und ca. 90 % der Marokkaner weisen den langsamen Acetyliererstatus auf.

In über 90 % der Fälle stimmen die Ergebnisse der Genotypisierung und der Phänotypisierung überein, so daß Studien, die mit Genotypisierung durchgeführt worden sind, mit Studien verglichen werden können, die auf einer Phänotypisierung beruhen. Allerdings weist das relativ große Spektrum des für bestimmte Allelkonfigurationen zur Phänotypisierung herangezogenen Quotienten des Verhältnisses zweier im Harn ausgeschiedener Koffeinmetabolite darauf hin, daß auch andere Faktoren die Verstoffwechslung des Koffeins zu den beiden Metaboliten beeinflussen können (GOLKA UND BLASZKEWICZ, 2001).

Der Genotyp der NAT2 wird mit entsprechend der von CASCORBI ET AL. (1995) publizierten Methode mittels allelspezifischer PCR sowie Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus (RFLP) aus genomischer DNA bestimmt.

Urotheliale Karzinome

Eine unterschiedliche Verteilung von schnellen und langsamen Acetylierern bei Harnblasenkarzinompatienten wurde erstmals von LOWER ET AL. (1979) beschrieben. In Kopenhagen waren 46 der 71 Patienten (65 %) langsame Acetylierer im Vergleich zu 38 der 74 Kontrollen (51 %). In Lund waren 80 der 115 Harnblasenkarzinompatienten (70 %) und 79 der 118 Kontrollen (67 %) langsame Acetylierer. Im Laufe der Jahre wurden zahlreiche weitere Studien veröffentlicht, die die Geno- und/oder Phänotypisierung von Harnblasenkarzinompatienten zum Inhalt hatten (s. Tabelle 1).

Tab. 1: Die Prävalenz der langsamen Acetylierer bei Harnblasenkarzinompatienten und Kontrollgruppen aus europäischen und nordamerikanischen Studien ("Kaukasier"): Ergebnisse der Phänotypisierung. Beruflich exponierte Teilkollektive sind in Klammern dargestellt.

Autoren/Land der Studie	% LA Fälle	% LA Kontr.	Fälle (n)	Kontrol. (n)
Lower et al. (1979) DK	65%	51%	71	74
Lower et al. (1979) S	70%	67%	115	118
Lower und Bryan (1979) USA	59%	49%	34	41
Wolf et al. (1980) DK	65%	51%	71	74
Cartwright et al. (1982) GB	67% (96%)	57%	111 (23)	95
Woodhouse et al. (1982) GB	70%	59%	30	27
Evans et al. (1983) GB	66%	60%	100	852
Miller und Cosgriff (1983) USA	46%	69%	26	26
Mommsen et al. (1985) DK	64%	54%	228	100
Hanssen et al. (1985) D	62%	43%	105	42
Ladero et al. (1985) E	64%	57%	130	157
Hanke u. Krajewska (1990) PL	61% (88%)	45%	43 (24)	22
Lewalter u. Miksche (1992)* D	82%	48%	92	331
Golka et al. (1996) D	55% (65%)	-	196 (40)	-
Golka et al. (1997) D	59%	-	179	-

* von den jemals 331 in der Anlage Beschäftigten erkrankten 92 an Harnblasenkrebs

Tab. 2: Die Prävalenz der langsamen Acetylierer bei Harnblasentumorpatienten und Kontrollgruppen aus europäischen und nordamerikanischen Studien ("Kaukasier"): Ergebnisse der Genotypisierung. Beruflich exponiertes Teilkollektiv in Klammern

Autoren/Land der Studie	% LA Fälle	% LA Kontr.	Fälle (n)	Kontrollen (n)
Cascorbi et al. (1994) D	66%	61%	160	460
Risch et al. (1995) GB	67% (71%)	44%	189 (62)	59
Gabbani et al. (1996) I	73%	-	45	-
Peluso et al. (1998) I	67%	57%	114	46
Schnakenberg et al. (2000) D	73%	66%	157	223
Martone et al. (2000) I	80%	-	44	-

Im asiatischen Raum kommt dem Acetyliererstatus bei Harnblasenkarzinompatienten offensichtlich eine differenzierte Rolle zu.

Tab. 3: Die Prävalenz der langsamen Acetylierer bei Harnblasentumorpatienten und Kontrollgruppen in Studien an asiatischen Kollektiven: Ergebnisse der Phäno- und/oder Genotypisierung

Autoren/Land der Studie	% LA Fälle	% LA Kontr.	Fälle (n)	Kontrollen (n)
Hayes et al. (1993) CN ¹	8%	24%	37	43
Hayes et al. (1993) CN ²	13%	23%	38	43
Ishizu et al. (1995) J	28%	14%	71	91
Rothmann et al. (1996) IND	-	69%	-	48
Kim et al. (2000) ROK	7%	11%	113	221

¹ Phänotypisierung, ² Genotypisierung des gleichen Kollektivs

Dabei zeigte sich, daß offensichtlich in Teilkollektiven von Harnblasenkarzinompatienten, die beruflich gegen aromatische Amine exponiert waren, bei Kaukasiern der Anteil der langsamen Acetylierer deutlich höher ist als bei nichtexponierten Harnblasenkarzinompatienten (CARTWRIGHT ET AL., 1982; LEWALTER UND MIKSCHKE, 1992; HANKE UND KRAJEWSKA, 1990; RISCH ET AL., 1995; GOLKA ET AL., 1996). Weiterhin fällt auf, daß mit Ausnahme der allerdings sehr kleinen Studie von MILLER UND COSGRIFF (1983) in den Harnblasenkarzinomkollektiven der Anteil der langsamen Acetylierer zum Teil deutlich höher als in der Normalbevölkerung ist.

Allerdings zeigen drei neuere Studien aus DEUTSCHLAND (CASCORBI ET AL., 1994; GOLKA ET AL., 1996, 1998; SCHNAKENBERG ET AL., 2000), daß der Unterschied in der Verteilung der schnellen und langsamen Acetylierer zwischen dem Kollektiv der Harnblasenkarzinompatienten und der Normalbevölkerung nicht mehr signifikant ist.

6.2 Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1)

Die Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1), ebenfalls ein polymorphes fremdstoffmetabolisierendes Enzym der Phase 2, katalysiert die Übertragung von Glutathion auf hochreaktive elektrophile Moleküle. Ein bedeutsames Substrat dieses Enzyms sind reaktive Metabolite polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe. BELL ET AL. (1993) beschrieben erstmals bei Harnblasenkarzinompatienten, die Nikotinabusus betrieben hatten, ein vermehrtes Auftreten des GSTM1-negativen Genotyps. Später wurde eine Überrepräsentation des GSTM1-negativen Genotyps bei Harnblasenkarzinompatienten mit Exposition gegen polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe beschrieben (GOLKA ET AL., 1997). Derzeit können der GSTM1-positive und der GSTM1-negative Genotyp bestimmt werden. Die Bestimmung erfolgt mit der von BELL ET AL. (1993) beschriebenen Methode bzw. deren Modifikation, die eine parallele Bestimmung des Genotyps der GSTT1 erlaubt (KEMPKES ET AL., 1996).

Tab. 4: Die Prävalenz des GSTM1-negativen Genotyps bei Harnblasentumorpatienten und Kontrollgruppen aus europäischen, nordamerikanischen Studien ("Kaukasier") und asiatischen Studien

Autoren/Land der Studie	% GSTM1-neg. Fälle	% GSTM1-neg. Kontr.	Fälle (n)	Kontrollen (n)
Zhong et al. (1993) GB	40%	42%	97	222
Daly et al. (1993) GB	85%	60%	53	52
Lafuente et al. (1993) E	67%	45%	75	75
Bell et al. (1993) USA	44%	38%	229	211
Lin et al. (1994) USA	55%	49%	114	1104
Brockmöller et al. (1994) D	59%	51%	296	400
Katoch et al. (1995) J*	61%	43%	83	101
Brockmöller et al. (1996) D	58%	52%	374	373
Okkels et al. (1996) DK	57%	50%	234	202
Kempkes et al. (1996) D	68%	54%	113	170
Gabbani et al. (1996) I	61%	-	46	-
Golka et al. (1997) D	70%	-	89	-
Peluso et al. (1998) I	52%	59%	114	46
Abdel-Rahman et al. (1998) ET	65%	44%	26	34
Salagovic et al. (1998) SLO	60%	50%	67	248
Salagovic et al. (1999) SLO	60%	50%	76	248
Schnakenberg et al. (2000) D	59%	58%	157	223
Kim et al. (2000) ROK	70%	56%	112	220
Georgiou et al. (2000) GR	63%	38%	89	147
Martone et al. (2000) I	56%	-	45	-

*Urothelkarzinome in Blase und oberem Harntrakt

6.3 Glutathion-S-Transferase T1 (GSTT1)

Die Glutathion-S-Transferase T1 (GSTT1), ebenfalls ein polymorphes fremdstoffmetabolisierendes Enzym der Phase 2, katalysiert die Übertragung von Glutathion auf Moleküle mit zu meist ein oder zwei Kohlenstoffatomen (PETER ET AL., 1989; HALLIER ET AL., 1990; SCHRÖDER ET AL., 1992). Bedeutsame Substrate sind das zur Begasung von Gewächshäusern und Getreidespeichern eingesetzte Methylbromid, Ethylenoxid, das sowohl an Arbeitsplätzen wie der Gassterilisation mit Ethylenoxid als auch im Zigarettenrauch vorhanden ist, sowie das Lösemittel Dichlormethan (Synonym: Methylenchlorid), das über viele Jahre in der Industrie u. a. zur Entfettung von Metall sowie als Treibgas in Spraydosen eingesetzt wurde. Der Genotyp der GSTT1 wird routinemäßig mittels PCR parallel mit dem GSTM1-Genotyp bestimmt (KEMPKE ET AL., 1996).

Bislang sind nur wenige Untersuchungen zum Genotyp der GSTT1 bei Harnblasenkarzinompatienten durchgeführt worden. Die Ergebnisse hinsichtlich des Anteils der beiden Genotypen der GSTT1 bei Harnblasenkarzinompatienten mit und ohne Nikotinabusus sind widersprüchlich. Insgesamt ist nach derzeitigem Stand der Genotyp der GSTT1, wenn überhaupt, nur ein schwacher Risikofaktor für das Harnblasenkarzinom.

Tab. 5: Die Prävalenz des GSTT1-negativen Genotyps bei Harnblasentumorpatienten und Kontrollgruppen aus europäischen, nordamerikanischen Studien ("Kaukasier") und asiatischen Studien

Autoren/Land der Studie	% GSTT1-neg. Fälle	% GSTT1-neg. Kontr.	Fälle (n)	Kontrollen (n)
Kempkes et al. (1996) D	18%	18%	113	170
Abdel-Rahman et al. (1998) ET	15%	46%	26	34
Salagovic et al. (1998) SLO	30%	17%	67	248
Salagovic et al. (1999) SLO	28%	17%	76	248
Schnakenberg et al. (2000) D	18%	22%	157	223
Kim et al. (2000) ROK	42%	46%	112	220
Georgiou et al. (2000) GR	6%	11%	89	147
Martone et al. (2000) I	9%	-	45	-

7 Methoden und untersuchtes Kollektiv

In die vorliegende Untersuchung, durchgeführt von Oktober 1995 bis Januar 1999, wurden 95 ambulant einbestellte und 121 stationäre Patienten der urologischen Abteilung der Paul-Gerhardt-Stiftung Lutherstadt Wittenberg einbezogen. In der Auswertung wurde später nicht zwischen ambulant einbestellten und stationär aufgenommenen Harnblasenkarzinompatienten unterschieden, da aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufes ein Teil der ambulanten Patienten im Untersuchungszeitraum zu einem späteren Zeitpunkt stationär aufgenommen werden mußte. Die Patienten waren im Zeitraum von Mai 1974 bis Januar 1999 erstmals an einem histologisch gesicherten urothelialen Karzinom der Harnblase erkrankt und unterschiedlichen Behandlungskonzepten unterzogen worden.

Ausschlußkriterien waren allein das Vorliegen anderer Tumoren der Harnblase, wie z.B. Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder in der Harnblase lokalisierte Metastasen anderer Tumoren sowie die fehlende schriftliche Einwilligung des Patienten in die Untersuchung.

Bei allen Patienten wurde anhand des Fragebogens ein standardisiertes Interview durch den Verfasser durchgeführt. Dieser Fragebogen wurde zunächst für eine Harnblasenkarzinomstudie in Leverkusen entwickelt (GOLKA ET AL., 1996) und später für die lokalen Besonderheiten der Harnblasenkarzinomstudie in Dortmund adaptiert (GOLKA ET AL., 1997). Für die hier vorgestellte Untersuchung wurde der Fragebogen weiterentwickelt. Dabei wurde stets darauf geachtet, daß die Formulierung der einzelnen Items des Fragebogens eine spätere gemeinsame Auswertung aller drei Studien ermöglicht.

Bei allen 216 Patienten wurden 20 ml EDTA-Blut zur Bestimmung der Genotypen der polymorphen Enzyme NAT2, GSTM1 und GSTT1 entnommen. Die Bestimmung der Genotypen erfolgte in enger Kooperation mit der Dortmunder Arbeitsgruppe.

Die DNA-Isolierung erfolgte aus 10 ml EDTA Vollblut mit einem kommerziellen Kit (QIAamp-Kit, Qiagen). Das EDTA-Blut wurde zunächst mit einem Puffer lysiert und mit Protease inkubiert. Danach wurde das Lysat mit Ethanol versetzt und auf eine Silica-Säule aufgegeben. Die an die Säule gebundene DNA wurde dann eluiert und ohne weitere Aufarbeitung für die Polymerase Kettenreaktion (PCR) weiter verwendet.

Genotypisierung der NAT2

Aus der isolierten Lymphozyten-DNA wurden mit Hilfe der PCR zwei DNA-Fragmente aus dem NAT2-Exon von der Größe 442 bp (Basenpaare) und 559 bp amplifiziert. Für die PCR des 442 bp großen Amplifikates wurden die Primer NAT2 P1 und NAT2 P2 (jeweils 10 µM), die entsprechenden Desoxynukleotidtriphosphate (dNTPs; 25 mM) sowie DNA Taq Polymerase (5 U/µL) eingesetzt. Das Thermocycler-Programm umfaßte 35 Zyklen. Insgesamt bestand ein Ansatz aus 5 µL DNA-Probe (entsprechend 100 ng/µL) und 45 µL Reagenzien.

Nach der Zugabe von Ethidiumbromid erfolgte eine Elektrophorese bei 160 Volt für ca. 60-80 Minuten. Unmittelbar nach der Gelelektrophorese erfolgte die Anwendung der Restriktionsenzyme Msp I, Fok I und Dde I.

Analog wurde für das 2. Amplifikat mit 559 bp ein weiterer PCR Ansatz gefahren, in dem jedoch nun die Primer NAT2 P3 und NAT2 P4 (anstatt NAT2 P1 und NAT2 P2) eingesetzt wurden.

Das Thermocycler-Programm der 2. PCR umfaßte ebenfalls 35 Zyklen. Nach Zugabe von Ethidiumbromid und der elektrophoretischen Auftrennung analog dem 1. Ansatz erfolgte der Einsatz der Restriktionsenzyme Kpn I, Taq I, Dde I und BamH I ebenfalls unmittelbar nach der elektrophoretischen Trennung.

Unmittelbar danach wurde das noch feuchte Gel auf einen UV-Transilluminator gelegt, um bei 312 nm das in die Basenstapel interkalierende Ethidiumbromid zur Fluoreszenz anzuregen. Die Bandenmuster werden fotografisch dokumentiert und anschließend mit Hilfe einer Schablone ausgewertet.

Die Sequenzen der verwendeten Primer für NAT2 lauteten:

NAT2 P1: 5'-GTCACACGAGGAAATCAAATGC-3'

NAT2 P2: 5'-ACCCAGCATCGACAATGTAATTCCTGCCCTCA-3'

NAT2 P3: 5'-ACACAAGGGTTTATTTTGTTC-3'

NAT2 P4: 5'-AATTACATTGTCGATGCTGGGT-3'

Zur Kontrolle der Amplifikate wurde eine 1kbp DNA-Leiter, zur Kontrolle nach den Restriktionsschnitten eine 100 bp DNA-Leiter verwendet.

Genotypisierung der GSTM1 und GSTT1

Die Bestimmung der GSTM 1 und GSTT 1 Genotypen erfolgte nach der von der Dortmunder Arbeitsgruppe publizierten Methode (KEMPKE ET AL., 1996). Das Duplex-Verfahren ermöglicht die simultane Bestimmung der beiden Genotypen in einem Arbeitsschritt ohne Restriktionsenzyme. Zur Kontrolle wurden Primer für das β -Globin Gen und das γ -Interferon Gen verwendet. Die PCR-Reaktion umfaßte 30 Zyklen.

Die Sequenzen der verwendeten Primer für GSTM1 und GSTT1 lauteten:

GSTM1 G5: 5'-GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C-3'

GSTM1 G6: 5'-GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G-3'

GSTT1 F1143: 5'-TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC-3'

GSTT1 F1144: 5'-TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA-3'

Nach der Amplifikation erfolgte eine elektrophoretische Trennung und eine Sichtbarmachung der Banden durch das zugefügte Ethidiumbromid unter UV-Licht.

8 Ergebnisse

8.1 N-Acetyltransferase 2 (NAT2) Genotyp, Harnblasenkarzinom und außerberufliche Faktoren

Im Gesamtkollektiv der in die Auswertung einbezogenen 216 Patienten mit einem Harnblasenkarzinom waren 58 % langsame Acetylierer (Tab. 6). Der Anteil der Harnblasenkarzinompatienten mit einem langsamen Acetylierergenotyp liegt somit in einem Bereich, wie er für die mitteleuropäische Normalbevölkerung zu erwarten ist.

Altersverteilung

11 der untersuchten Patienten waren jünger als 50 Jahre. Die beiden größten Altersgruppen sind die 65 bis 69jährigen (n=43) und die 70 bis 74jährigen (n=40). Hinsichtlich der Verteilung des Acetylierergenotyps zeigte sich keine Abhängigkeit vom Lebensalter.

Tab. 6: Alter bei Aufnahme in die Studie und Acetylierergenotyp

Alter in Jahren	Anzahl	schnelle Acetylierer	langsame Acetylierer	indifferente Acetylierer
20-24	1	1	0	0
25-29	1	1	0	0
30-34	0	0	0	0
35-39	1	1	0	0
40-44	3	1	2	0
45-49	5	3	2	0
50-54	3	1	2	0
55-59	27	13	14	0
60-64	35	14	21	0
65-69	43	21	21	1
70-74	40	10	27	3
75-79	29	7	22	0
80-84	18	9	9	0
85-89	9	3	5	1
90-94	1	0	1	0
Gesamtzahl	216	85	126	5

Geschlechterverteilung

Unter den untersuchten Harnblasenkarzinom-Patienten waren 186 Männer. Dies entspricht einem Anteil von 86 %. Hinsichtlich des Acetyliererstatus bei Männer und Frauen zeigten sich

keine relevanten Unterschiede: 58 % der erkrankten Männer und 57 % der erkrankten Frauen waren langsame Acetylierer.

Tab. 7: Geschlecht der Harnblasenkarzinompatienten und Acetylierergenotyp

Geschlecht	Anzahl	schnelle Acetylierer	langsame Acetylierer	indifferente Acetylierer
Männer	186	73	109	4
Frauen	30	12	17	1
Gesamtzahl	216	85	126	5

Rauchgewohnheiten

Die 216 Harnblasenkarzinompatienten wurden aufgrund der Angaben in den ausgeteilten Fragebögen den Gruppen „Raucher“, „Ex-Raucher“ und „Nichtraucher“ zugeordnet. Eine Person wurde der Gruppe der Raucher zugeordnet, wenn sie seit mehr als 5 Jahren pro Tag mehr als 5 Zigaretten, 2 Pfeifen oder 3 Zigarren geraucht hatte. Eine Person wurde als Ex-Raucher bezeichnet, wenn sie zum Zeitpunkt der Untersuchung angab, nicht mehr zu rauchen. Als Nichtraucher wurde eine Person bezeichnet, die angab, nie geraucht zu haben.

Der Anteil der Raucher und Ex-Raucher (n=166) bei den Harnblasenkarzinom-Patienten betrug 77 %. Hinsichtlich des Acetyliererstatus zeigten sich Unterschiede in den einzelnen Teilkollektiven. Der Anteil der langsamen Acetylierer bei denjenigen Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung angaben, Raucher zu sein, betrug 63 %. Somit lag der Anteil der langsamen Acetylierer in diesem Teilkollektiv deutlich höher als bei den Ex-Rauchern (54 %) und den Nichtrauchern (56 %).

Tab. 8: Rauchverhalten der Harnblasenkarzinompatienten und Acetylierergenotyp

Raucherstatus	Anzahl	schnelle Acetylierer	langsame Acetylierer	indifferente Acetylierer
Raucher	61	22	39	0
Exraucher	105	42	59	4
Nichtraucher	50	21	28	1
Gesamtzahl	216	85	126	5

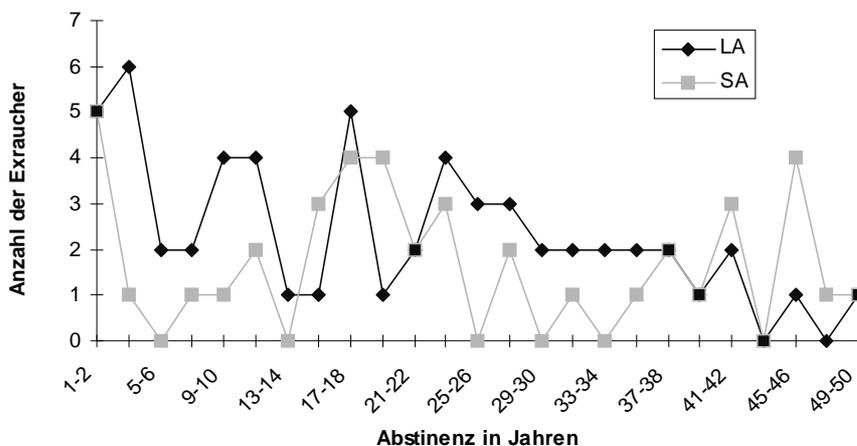


Abb. 4: Dauer der Rauchabstinenz der Exraucher aufgeschlüsselt in 2-Jahresintervallen und Acetyliererstatus

Bei denjenigen 24 Patienten, die angaben, vor dem 20. Lebensjahr mit dem Rauchen begonnen zu haben, waren 50 % langsame Acetylierer. Bei den Patienten, die angaben, nach dem 20. Lebensjahr mit dem Rauchen begonnen zu haben, war der Anteil der langsamen Acetylierer höher: 10 der 14 Patienten, die zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr mit dem Rauchen begonnen hatten und 12 der 15 Patienten, die nach dem 25. Lebensjahr mit dem Rauchen begonnen hatten, waren langsame Acetylierer. Dies entspricht einem Anteil von 71 bzw. 80 %.

Tab. 9: Häufigkeit von Harnblasenkarzinomen bei Rauchern und Lebensalter bei Beginn des Rauchens sowie Acetyliererstatus

Alter bei Beginn des Rauchens	Gesamtheit aller Raucher	schnelle Acetylierer	langsame Acetylierer
< 20 Jahre	24	12	12
20-25 Jahre	14	4	10
> 25 Jahre	15	3	12
ohne Angabe	8	3	5
Gesamtzahl	61	22	39

Tumorinvasivität

Die Verteilung der langsamen und schnellen Acetylierergenotypen zeigt keine Korrelation zur T-Klassifikation. Faßt man die mit Ta und T1 klassifizierten Urotheltumore zur in der Klinik relevanten Gruppe der oberflächlichen Urothelkarzinome zusammen, so sind 160 der 216 Fälle dieser prognostisch eher günstigen Gruppe zuzuordnen. Der Anteil der langsamen Acetylierer beträgt in diesem Teilkollektiv 56 %. Die Gruppe der invasiven Urothelkarzinome der Klassifika-

tionen T2 bis T4 umfaßt 53 Patienten. In diesem Teilkollektiv beträgt der Anteil der langsamen Acetylierer 62 %. Somit findet sich ein leichtes Überwiegen des langsamen Acetylierergenotyps bei den invasiven Harnblasenkarzinomen.

Tab. 10: Tumorinvasivität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie und Acetylierergenotyp

T-Klassifikation	schnelle Acetylierer	langsame Acetylierer	indifferente Acetylierer	Gesamtzahl
Ta	37	36	2	75
T1	29	55	1	85
T2	3	6	0	9
T3	15	27	2	44
T4	0	0	0	0
Tis	0	1	0	1
Tx	0	1	0	1
Tpu	1	0	0	1
Gesamtzahl	85	126	5	216

Grading

Bei der Verteilung des Acetylierergenotyps in Abhängigkeit vom histopathologischen Grading fand sich bei Harnblasenkarzinomen mit eher geringer Entdifferenzierung (G1) der geringste prozentuale Anteil von langsamen Acetylierern (43 %). Allerdings zeigten sich keine Unterschiede zwischen dem Anteil der langsamen Acetylierer bei Patienten mit einem G2-Karzinom (63 %) und einem G3-Karzinom (62 %).

Tab. 11: Entdifferenzierung zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie und Acetylierergenotyp

Grading	schnelle Acetylierer	langsame Acetylierer	indifferente Acetylierer	Gesamtzahl
G1	31	26	1	58
G2	26	49	2	77
G3	28	49	2	79
G4	0	1	0	1
Gx	0	1	0	1
Gesamtzahl	85	126	5	216

Zweitumore

Insgesamt waren 32 der 216 Patienten in ihrem Leben noch an einem weiteren Malignom erkrankt. Dies entspricht einem Anteil von 15 %. Somit liegt der Anteil der Harnblasenkarzinom-

Patienten mit einem Zweittumor nicht höher als für Deutschland zu erwarten war. NOLTENIUS (1987) beobachtete bei 3317 autopsierten Tumortodesfällen des Allgemeinen Krankenhauses Sankt Georg in Hamburg 339 Zweittumore, d.h. 12,3% der 1822 untersuchten Frauen und 10,3% der 1595 untersuchten Männer. HÖLZEL ET AL. (1996) beschreiben für das Kollektiv des Tumorregisters in München einen Zweittumoranteil bei 3272 Harnblasenkarzinompatienten von 18,4%. Der Anteil der Zweittumore zeigte keine auffälligen Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Zwei der Patienten mit einem weiteren Malignom waren in der Vorgeschichte mit einem Zytostatikum behandelt worden. Der Anteil der langsamen Acetylierer im Teilkollektiv der Harnblasenkarzinompatienten mit Zweittumor war mit 50 % unauffällig. Bei den betroffenen Organlokalisationen fällt auf, daß 10 der 32 Patienten an einem Prostatakarzinom erkrankt waren. 3 der Patienten wiesen in der Anamnese ein Karzinom des Ureters bzw. des Nierenbeckens auf. Hierzu ist anzumerken, daß Tumore des Ureters bzw. des Nierenbeckens keine Zweittumore im engeren Sinne darstellen, da auch diese Tumore urotheliale Karzinome sind.

Tab. 12: Lokalisation anamnestisch angegebener weiterer primärer maligner Tumore und Acetylierergenotyp

Tumorlokalisation	schnelle Acetylierer	langsame Acetylierer	indifferente Acetylierer	Gesamtzahl
Hirn	2	0	0	2
Kehlkopf	0	1	0	1
Lunge	1	0	0	1
Mamma	1	0	0	1
Magen	2	0	0	2
Darm	2	1	0	3
Niere	0	1	0	1
Ureter/Nierenbecken	1	2	0	3
Prostata	2	7	1	10
Penis	0	1	0	1
Hoden	1	0	0	1
Uterus	0	2	1	3
Lymphom	0	1	0	1
Liposarkom	0	1	0	1
Melanom	1	0	0	1
Gesamtzahl	13	17	2	32

Von den 3 Patientinnen, die sowohl an einem Karzinom der Gebärmutter als auch an einem Harnblasenkarzinom im Laufe ihres bisherigen Lebens erkrankt waren, ist eine Radiotherapie der Gebärmutter in 2 der 3 Fälle angegeben worden.

Zeitraum Erstdiagnose - Aufnahme in die Studie

Hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der Erstdiagnose und des seit Aufnahme in die Studie verstrichenen Zeitraumes ergaben sich keine Auffälligkeiten bezüglich des Acetyliererstatus. So betrug der Anteil der langsamen Acetylierer bei Patienten, bei denen die Erstdiagnose weniger als 1 Jahr zurücklag, 57 % und bei den 18 Patienten, deren Erstdiagnose mehr als 10 Jahre zurücklag, 56 %.

Tab. 13: Zeitraum zwischen der Erstdiagnose eines Harnblasenkarzinoms und der Aufnahme in die Studie und Acetyliererstatus

Erstdiagnose vor	schnelle Acetylierer	langsame Acetylierer	indifferente Acetylierer	Gesamtzahl
< 1 Jahr	35	54	5	94
1-2 Jahren	16	21	0	37
2-3 Jahren	9	8	0	17
3-4 Jahren	6	8	0	14
4-5 Jahren	4	6	0	10
5-6 Jahren	2	4	0	6
6-7 Jahren	3	5	0	8
7-8 Jahren	2	7	0	9
8-9 Jahren	1	0	0	1
9-10 Jahren	0	2	0	2
> 10 Jahren	7	11	0	18
Gesamtzahl	85	126	5	216

Bei den 18 Patienten, die ein Harnblasenkarzinom um mehr als 10 Jahre überlebt hatten, findet sich keine Auffälligkeit hinsichtlich des Anteils des langsamen Acetylierergenotyps. 14 der 18 Patienten wiesen bei Erstdiagnose ein Papillom, 3 weitere Patienten einen T1G1 Tumor auf. Bei einem auswärtigen Patienten konnte der Befund der Erstdiagnose nicht mehr eruiert werden. Dies bedeutet, daß im untersuchten Kollektiv kein Patient mit einem histologischen Befund T1G2 oder höher

Tab. 14: Merkmale der Patienten mit einer mehr als 10 Jahre zurückliegenden Erstdiagnose (Harnblasenpapillom gemäß alter, seinerzeit gebräuchlicher Nomenklatur)

Erstdiagnose vor	Alter* (in Jahren)	Acetylierer-genotyp	Raucher-status	Histologie*	Histologie bei Erstdiagnose
22,4 Jahren	62	LA	R	T2G2	Harnblasenpapillom
21,6 Jahren	78	SA	Ex	T3G2	Harnblasenpapillom
17,3 Jahren	58	SA	R	TaG1	Harnblasenpapillom
16,7 Jahren	76	LA	Ex	TaG1	Harnblasenpapillom
16,4 Jahren	68	SA	N	TaG1	Harnblasenpapillom
14,3 Jahren	75	LA	Ex	TaG1	Harnblasenpapillom
13,8 Jahren	57	LA	R	TaG3	Harnblasenpapillom
13,3 Jahren	73	LA	Ex	T1G2	Harnblasenpapillom
11,6 Jahren	49	LA	Ex	T1G2	Harnblasenpapillom
11,5 Jahren	73	SA	N	TaG1	Harnblasenpapillom
11,5 Jahren	70	LA	Ex	T1G3	Harnblasenpapillom
11,2 Jahren	79	SA	Ex	T1G2	T1G1
11,1 Jahren	41	SA	R	T1G3	T1G1
10,7 Jahren	76	LA	N	TaG1	liegt nicht vor**
10,6 Jahren	74	SA	Ex	TaG2	Harnblasenpapillom
10,5 Jahren	64	LA	Ex	TaG2	Harnblasenpapillom
10,3 Jahren	67	LA	R	T3G3	Harnblasenpapillom
10,2 Jahren	84	LA	R	T3G3	T1G1

* bei Aufnahme in die Studie; ** externer Pathologiebefund; LA langsamer Acetylierer-genotyp
SA schneller Acetylierer-genotyp; R aktueller Raucher; EX Ex-Raucher; N Nichtraucher

10 Jahre überlebt hat. 3 dieser 18 Patienten waren Nichtraucher, 9 Ex-Raucher und 6 aktuelle Raucher. 4 dieser Langzeitüberlebenden waren im Laufe ihres Lebens an einem weiteren Malignom erkrankt.

8.2 N-Acetyltransferase 2 (NAT2) Genotyp, Harnblasenkarzinom und berufliche Faktoren

Bei der Auswertung der Angaben aller beruflichen Tätigkeiten, die länger als 6 Monate ausgeübt worden waren, wurden von den 216 Patienten insgesamt 542 Berufe genannt.

In der nachfolgenden Tabelle sind die in größerer Anzahl im untersuchten Kollektiv anzutreffenden potentiellen Risikoberufe bzw. –expositionen aufgelistet. Von besonderem Interesse sind die Befunde der 14 Personen, die in der Gummiindustrie beschäftigt waren. 8 dieser 14 Personen waren langsame Acetylierer, was einem Anteil von 57 % entspricht. Auch bei den 54 Patienten, die angaben in der chemischen Industrie beschäftigt gewesen zu sein, lag der Anteil

der langsamen Acetylierer mit 56 % in einem Bereich, wie er in Mitteleuropa auch in der Normalbevölkerung anzutreffen ist. Gleiches gilt für die 8 untersuchten Maler und Lackierer, von denen 50 % langsame Acetylierer waren sowie für die 5 Tischler mit Exposition gegen Farben, von denen 2 langsame Acetylierer waren. Auch für das Fragebogenitem „Exposition gegen Farbe“ fand sich keine auffällige Verteilung der Acetylierergenotypen: 15 der 34 Harnblasenkarzinompatienten, d.h. 44 %, waren langsame Acetylierer.

Tab. 15: Der Acetylierergenotyp bei Harnblasenkarzinompatienten aus Risikoberufen bzw. mit beruflicher Exposition gegen potentielle Harnblasenkarzinogene und bei Harnblasenkarzinompatienten aus kaufmännischen und Verwaltungsberufen, für die eine berufliche Exposition nicht anzunehmen war.

Berufliche Tätigkeiten	Anzahl	davon Raucher	davon Nicht- bzw. Exraucher	schnelle Acetylierer	davon Raucher	davon Nicht- bzw. Exraucher	langsame Acetylierer	davon Raucher	davon Nicht- bzw. Exraucher	indifferente Acetylierer	davon Raucher	davon Nicht- bzw. Exraucher
Wismut-AG	6	2	4 Ex	2	0	2 Ex	4 (67%)	2	2 Ex	0	0	0
Braunkohleabbau	16	5	8 Ex/3 N	8	3	3 Ex/2 N	5 (32%)	2	2 Ex/1 N	3	0	3 Ex
Gummiindustrie	14	5	6 Ex/3 N	6	2	2 Ex/2 N	8 (57%)	3	4 Ex/1 N	0	0	0
Chemische Industrie	54	18	25 Ex/11 N	24	9	9 Ex/5 N	30 (56%)	9	15 Ex/6 N	1	0	1 Ex
Landwirtschaft	23	9	4 Ex/10 N	7	0	3 Ex/4 N	16(70%)	9	1 Ex/6 N	0	0	0
Maler und Lackierer	8	3	5	4	2	2 Ex	4(50%)	1	3 Ex	0	0	0
Tischler gesamt	11	4	6 Ex/1 N	6	0	5 Ex/1 N	5 (45%)	4	1 Ex	0	0	0
- mit Farbexposition	5	2	2 Ex/1 N	3	0	2 Ex/1 N	2 (40%)	2	0	0	0	0
Schlosser	51	13	34 Ex/3 N	19	7	12 Ex	32(63%)	6	23 Ex/3 N	0	0	0
Exposition gegen chlorierte Kohlenwasserstoffe	29	6	15 Ex/8 N	15	4	7 Ex/4 N	14 (48%)	2	8 Ex/4 N	0	0	0
Exposition gegen Asbest	16	6	9 Ex/1 N	6	2	4 Ex	10(63%)	4	5 Ex/1 N	0	0	0
Exposition gegen Farben	34	12	18 Ex/4 N	19	7	9 Ex/3 N	15 (44%)	5	9 Ex/1 N	0	0	0
Kaufmänn. und Verwaltungsberufe	30	4	18 Ex/8 N	9	0	6 Ex/3 N	20 (67%)	4	11 Ex/5 N	1	0	1 Ex

Eine weitere Aufschlüsselung der beruflichen und außerberuflichen Risikofaktoren bei Malern und Lackierern sowie bei Tischlern mit Farbstoffexposition und verwandten Berufen ergab keine zusätzlichen Erkenntnisse.

Tab. 16: Berufliche und außerberufliche Risikofaktoren bei Malern und Lackierern sowie bei Tischlern und vergleichbaren holzverarbeitenden Berufen mit Exposition gegen Farben

Mögliche Risikofaktoren	Maler/Lackierer 8 Fälle	Tischler mit Farbexpo. 5 Fälle
Mittleres Alter bei Erstdiagnose (ED)	63,9 Jahre (SD 13,7)	63,8 Jahre (SD 3,7)
Acetylierergenotyp	4LA/4SA	2LA/3SA
Rauchverhalten		
- Raucher bis 10 J. vor ED	5	2
- Exraucher seit >10 J.	3	2
- Nichtraucher	0	1
- keine Angabe	0	0
- Packungsjahre	32,3 (15,0 SD)	28,2 (14,3 SD)
Alter bei der ersten Farbexposition	15,6 Jahre (1,5 SD)	15,9 Jahre (2,2 SD)
Arbeitsjahre in der Holzverarbeitung mit Farbstoffexposition im Mittel	29,4 Jahre (19,0 SD)	11,6 Jahre (3,92 SD)
Beginn der Exposition gegen Farben	1946 (13,3 SD)	1946 (5,68 SD)
vor 1960 gegen Farbstoffe exponier- te Personen	6	5
Zahl der Berufsnennungen im Mittel	1,75 (0,75 SD)	2,9 (0,4 SD)

8.3 Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1) Genotyp, Harnblasenkarzinom und außerberufliche Faktoren

Bei den ausgewerteten 216 Patienten mit einem Harnblasenkarzinom waren 59 % GSTM1-negativ. Der Anteil der GSTM1-negativen Harnblasenkarzinompatienten liegt somit oberhalb des Bereiches, der für die mitteleuropäische Normalbevölkerung zu erwarten ist.

Altersverteilung

Hinsichtlich der Altersverteilung zeigen sich keine Auffälligkeiten bezüglich des GSTM1-Genotyps. So sind 7 der 11 Patienten unter 50 Jahren GSTM1-negativ (64 %). In der Altersgruppe 80 Jahre und älter sind 16 der 28 Patienten GSTM1-negativ (57 %).

Tab. 17: Alter bei Erstdiagnose eines Harnblasenkarzinoms und GSTM1-Genotyp

Alter in Jahren	Anzahl	GSTM1-pos.	GSTM1-neg.
20-24	1	0	1
25-29	1	1	0
30-34	0	0	0
35-39	1	1	0
40-44	3	1	2
45-49	5	1	4
50-54	3	2	1
55-59	27	9	18
60-64	35	11	24
65-69	43	17	26
70-74	40	19	21
75-79	29	14	15
80-84	18	8	10
85-89	9	4	5
90-94	1	0	1
Gesamtzahl	216	88	128

Geschlechterverteilung

Bei den untersuchten 186 Männern betrug der Anteil des GSTM1-negativen Genotyps 61 %, während bei den 30 Patientinnen mit Harnblasenkarzinom 47 % GSTM1-negativ waren.

Tab. 18: Geschlecht der Harnblasenkarzinompatienten und GSTM1-Genotyp

Geschlecht	Anzahl	GSTM1-pos.	GSTM1-neg.
Männer	186	72	114
Frauen	30	16	14
Gesamtzahl	216	88	128

Rauchgewohnheiten

Raucher* (n=61) wiesen mit 67 % einen deutlich höheren GSTM1-negativen Anteil auf als Ex-Raucher* (n=105) mit 57 % und Nichtraucher* (n=50) mit 54 %.

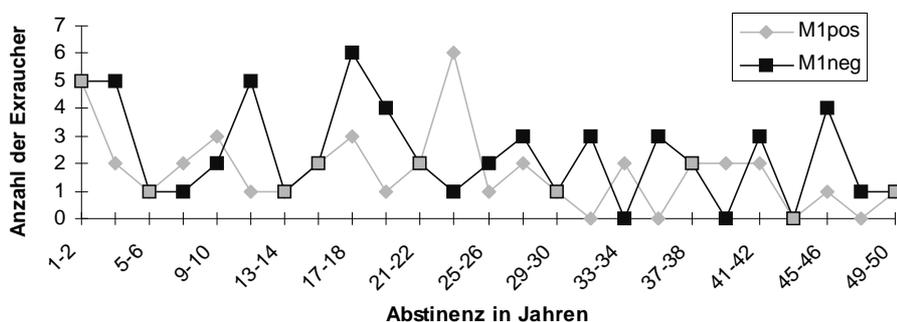
* Definition siehe Seite 30

Somit liegt der Anteil von Harnblasenkarzinompatienten, die nicht geraucht haben, sehr nahe dem Bereich, wie er für Gesunde zu erwarten ist, während der Anteil für Raucher deutlich erhöht ist.

Tab. 19: Rauchverhalten der Harnblasenkarzinompatienten und GSTM1-Genotyp

Raucherstatus	Anzahl	GSTM1-pos.	GSTM1-neg.
Raucher	61	20	41
Exraucher	105	45	60
Nichtraucher	50	23	27
Gesamtzahl	216	88	128

Abb. 5: Dauer der Rauchabstinenz der Exraucher aufgeschlüsselt in 2-Jahresintervallen und GSTM1-Genotyp



Die Ergebnisse hinsichtlich einer Korrelation des GSTM1-Genotyps mit dem Beginn des Rauchens sind inkonsistent.

Tab. 20: Häufigkeit von Harnblasenkarzinomen bei Rauchern in Abhängigkeit zum Lebensalter bei Beginn des Rauchens sowie des GSTM1-Genotyps

Alter bei Beginn des Rauchens	Gesamtheit aller Raucher	GSTM1-pos.	GSTM1-neg.
< 20 Jahre	24	9	15
20-25 Jahre	14	3	11
> 25 Jahre	15	6	9
ohne Angaben	8	2	6
Gesamtzahl	61	20	41

Tumorinvasivität

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem GSTM1-negativen Genotyp und der Tumorinvasivität.

Für die Gruppe der 160 Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom (Ta, T1), die klinisch eine günstige Prognose aufweist, betrug der Anteil des GSTM1-negativen Genotyps 58 %. In der Gruppe der invasiven Urothelkarzinome (T2 bis T4) betrug der Anteil des GSTM1-negativen Genotyps 62 %.

Tab. 21: Tumorinvasivität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie und GSTM1-Genotyp

T-Klassifikation	GSTM1-pos.	GSTM1-neg.	Gesamtzahl
Ta	30	45	75
T1	37	48	85
T2	2	7	9
T3	18	26	44
T4	0	9	0
Tis	0	1	1
Tx	0	1	1
Tpu	1	0	1
Gesamtzahl	88	128	216

Grading

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Grading der Tumoren und dem GSTM1-negativen Genotyp.

Tab. 22: Entdifferenzierung zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie und GSTM1-Genotyp der Harnblasenkarzinompatienten

Grading	GSTM1-pos.	GSTM1-neg.	Gesamtzahl
G1	23	35	58
G2	36	41	77
G3	29	50	79
G4	0	1	1
Gx	0	1	1
Gesamtzahl	88	128	216

Zweitumore

Der Anteil des GSTM1-negativen Genotyps bei Harnblasenkarzinompatienten, die in der Anamnese einen weiteren malignen Tumor angaben, betrug 62 %. Somit unterscheidet sich dieses Teilkollektiv nicht wesentlich von dem Gesamtkollektiv der Harnblasenkarzinompatienten, bei dem der Anteil des GSTM1-negativen Genotyps 59 % betrug. Auffälligkeiten hinsichtlich des Genotyps bei einzelnen Tumorlokalisationen ergaben sich nicht.

Tab. 23: Lokalisation anamnestisch angegebener weiterer primärer maligner Tumore und GSTM1-Genotyp

Tumorlokalisation	GSTM1-pos.	GSTM1-neg.	Gesamtzahl
Hirn	1	1	2
Kehlkopf	0	1	1
Lunge	0	1	1
Mamma	0	1	1
Magen	0	2	2
Darm	2	1	3
Niere	0	1	1
Ureter/Nierenbecken	2	1	3
Prostata	5	5	10
Penis	0	1	1
Hoden	0	1	1
Uterus	1	2	3
Lymphom	0	1	1
Liposarkom	1	0	1
Melanom	0	1	1
Gesamtzahl	12	20	32

Zeitraum Erstdiagnose - Aufnahme in die Studie

Der Anteil des GSTM1-negativen Genotyps bei den 94 Harnblasenkarzinompatienten, bei denen die Erstdiagnose weniger als ein Jahr zurücklag, betrug 61 %. Bei den 18 Patienten, bei denen die Erstdiagnose mehr als 10 Jahre zurücklag, betrug der Anteil der GSTM1-negativen Patienten 78 %.

Tab. 24: Verstrichene Zeit zwischen der Erstdiagnose eines Harnblasenkarzinoms und der Aufnahme in die Studie und GSTM1-Genotyp

Erstdiagnose vor	GSTM1-pos.	GSTM1-neg.	Gesamtzahl
< 1 Jahr	37	57	94
1-2 Jahren	19	18	37
2-3 Jahren	6	11	17
3-4 Jahren	8	6	14
4-5 Jahren	6	4	10
5-6 Jahren	2	4	6
6-7 Jahren	2	6	8
7-8 Jahren	3	6	9
8-9 Jahren	0	1	1
9-10 Jahren	1	1	2
> 10 Jahren	4	14	18
Gesamtzahl	88	128	216

Tab. 25: Merkmale der Patienten mit einer mehr als 10 Jahre zurückliegenden Erstdiagnose (Harnblasenpapillom gemäß alter, seinerzeit gebräuchlicher Nomenklatur)

Erstdiagnose vor	Alter (in Jahren)	GSTM1-Genotyp	Raucherstatus	Histologie	Histologie bei Erstdiagnose
22,4 Jahren	62	neg	R	T2G2	Harnblasenpapillom
21,6 Jahren	78	neg	Ex	T3G2	Harnblasenpapillom
17,3 Jahren	58	pos	R	TaG1	Harnblasenpapillom
16,7 Jahren	76	neg	Ex	TaG1	Harnblasenpapillom
16,4 Jahren	68	neg	N	TaG1	Harnblasenpapillom
14,3 Jahren	75	neg	Ex	TaG1	Harnblasenpapillom
13,8 Jahren	57	neg	R	TaG3	Harnblasenpapillom
13,3 Jahren	73	neg	Ex	T1G2	Harnblasenpapillom
11,6 Jahren	49	neg	Ex	T1G2	Harnblasenpapillom
11,5 Jahren	73	neg	N	TaG1	Harnblasenpapillom
11,5 Jahren	70	neg	Ex	T1G3	Harnblasenpapillom
11,2 Jahren	79	neg	Ex	T1G2	T1G1
11,1 Jahren	41	pos	R	T1G3	T1G1
10,7 Jahren	76	neg	N	TaG1	liegt nicht vor**
10,6 Jahren	74	pos	Ex	TaG2	Harnblasenpapillom
10,5 Jahren	64	neg	Ex	TaG2	Harnblasenpapillom
10,3 Jahren	67	neg	R	T3G3	Harnblasenpapillom
10,2 Jahren	84	pos	R	T3G3	T1G1

* bei Aufnahme in die Studie; ** externer Pathologiebefund; R Raucher; Ex Ex-Raucher; N Nichtraucher

Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß es sich bei den Langzeitüberlebenden im allgemeinen um Patienten mit Rezidiven handelt. Bei diesen Patienten fand sich bei 78% bei Erstdiagnose ein Harnblasenpapillom (gemäß der alten, seinerzeit gebräuchlichen Klassifikation).

Bei den Patienten, die ihre Tumorerkrankung mehr als 10 Jahre überlebt hatten, ist der Anteil des GSTM1-negativen Genotyps mit 78 % erhöht. Es finden sich jedoch bei einer genaueren Analyse dieses Teilkollektivs keine relevanten zusätzlichen Informationen.

8.4 Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1) Genotyp, Harnblasenkarzinom und berufliche Faktoren

Bei der Verteilung des GSTM1-negativen Genotyps bei potentiellen Risikoberufen und -expositionen, die vermehrt unter den Patienten anzutreffen sind, fällt auf, daß bei nahezu allen diesen Teilkollektiven der Anteil der GSTM1-negativen Personen deutlich höher ist als in der Normalbevölkerung.

Zwei Berufsgruppen mit einer größeren Anzahl von Nennungen zeigen auffällige Ergebnisse. Bei den 23 in der Landwirtschaft tätigen Personen beträgt der Anteil der GSTM1-negativen Harnblasenkarzinompatienten 48 %. Dies entspricht der Verteilung in der Normalbevölkerung. Bei den kaufmännischen und Verwaltungsberufen (n=30) beträgt der Anteil GSTM1-negativer Personen 70 %. Dies legte zunächst den Verdacht nahe, daß andere zuvor ausgeübte Risikoberufe hierfür verantwortlich sind, denn die Rauchgewohnheiten dieses Teilkollektivs von 30 Personen erklären den hohen Anteil GSTM1-negativer Personen nicht hinreichend. Allerdings zeigt die Auswertung von 12 Harnblasenkarzinompatienten der Berufsgruppe der kaufmännischen und Verwaltungsberufe, die keine Risikoberufe in der Anamnese aufweisen, mit 83 % GSTM1-negativer Patienten keinen geringeren Prozentsatz.

Tab. 26: Der GSTM1-Genotyp bei Harnblasenkarzinompatienten aus Risikoberufen bzw. mit beruflicher Exposition gegen potentielle Harnblasenkarzinogene und Harnblasenkarzinompatienten aus kaufmännischen und Verwaltungsberufen, für die eine berufliche Exposition nicht anzunehmen ist

Berufliche Tätigkeiten	Anzahl	davon Raucher	davon Nicht- bzw. Exraucher	GSTM1-pos.	davon Raucher	davon Nicht- bzw. Exraucher	GSTM1-neg.	davon Raucher	davon Nicht- bzw. Exraucher
Wismut-AG	6	2	4 Ex	4	1	3 Ex	2 (33%)	1	1 Ex
Braunkohleabbau	16	5	8 Ex/3 N	6	1	4 Ex/1 N	10 (63%)	4	4 Ex/2 N
Gummiindustrie	14	5	6 Ex/3 N	5	2	2 Ex/1 N	9 (64%)	3	4 Ex/2 N
Chemische Industrie	54	18	25 Ex/11 N	22	6	12 Ex/4 N	32 (59%)	12	13 Ex/7 N
Landwirtschaft	23	9	4 Ex/10 N	12	3	3 Ex/6 N	11 (48%)	6	1 Ex/4 N
Maler und Lackierer	8	3	5 Ex	4	1	3 Ex	4 (50%)	2	2 Ex
Tischler gesamt	11	4	6 Ex/1 N	3	1	2 Ex	8 (73%)	3	4 Ex/1 N
- mit Farbexposition	5	2	2 Ex/1 N	0	0	0	5 (100%)	2	2 Ex/1 N
Schlosser	51	13	35 Ex/3 N	18	2	15 Ex/1 N	33 (65%)	11	20 Ex/1 N
Exposition gegen chlorierte Kohlenwasserstoffe	29	6	15 Ex/8 N	12	1	8 Ex/3 N	17 (59%)	5	7 Ex/5 N
Exposition gegen Asbest	16	6	9 Ex/1 N	4	1	3 Ex	12 (75%)	5	6 Ex/1 N
Exposition gegen Farben	34	12	18 Ex/4 N	13	1	10 Ex/2 N	21 (62%)	11	8 Ex/2 N
Kaufmänn. und Verwaltungsberufe	30	4	18 Ex/8 N	9	3	4 Ex/2 N	21 (70%)	1	14 Ex/6 N

8.5 Glutathion-S-Transferase T1 (GSTT1) Genotyp, Harnblasenkarzinom und außerberufliche Faktoren

Im Gesamtkollektiv der in die Auswertung einbezogenen 216 Harnblasenkarzinompatienten betrug der Anteil der GSTT1-negativen Patienten 18 %. Somit liegt der Anteil der GSTT1-negativen Harnblasenkarzinompatienten in einem Bereich, wie er für die mitteleuropäische Gesamtbevölkerung zu erwarten ist.

Altersverteilung

Bei der Analyse der Altersgruppen in 5-Jahresintervallen zeigten sich keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Verteilung des GSTT1-Genotyps.

Tab. 27: Alter bei Erstdiagnose eines Harnblasenkarzinoms und GSTT1-Genotyp

Alter in Jahren	Anzahl	GSTT1-pos.	GSTT1-neg.
20-24	1	1	0
25-29	1	0	1
30-34	0	0	0
35-39	1	1	0
40-44	3	2	1
45-49	5	5	0
50-54	3	2	1
55-59	27	24	3
60-64	35	28	7
65-69	43	32	11
70-74	40	34	6
75-79	29	23	6
80-84	18	15	3
85-89	9	9	0
90-94	1	1	0
Gesamtzahl	216	177	39

Geschlechterverteilung

Der Anteil des GSTT1-negativen Genotyps betrug bei den 186 erkrankten Männern 17 % und bei den 30 erkrankten Frauen 27 %. Somit finden sich beide Geschlechter im untersten (Männer) bzw. im obersten (Frauen) Bereich für die mitteleuropäische Normalbevölkerung.

Tab. 28: Geschlecht der Harnblasenkarzinompatienten und GSTT1-Genotyp

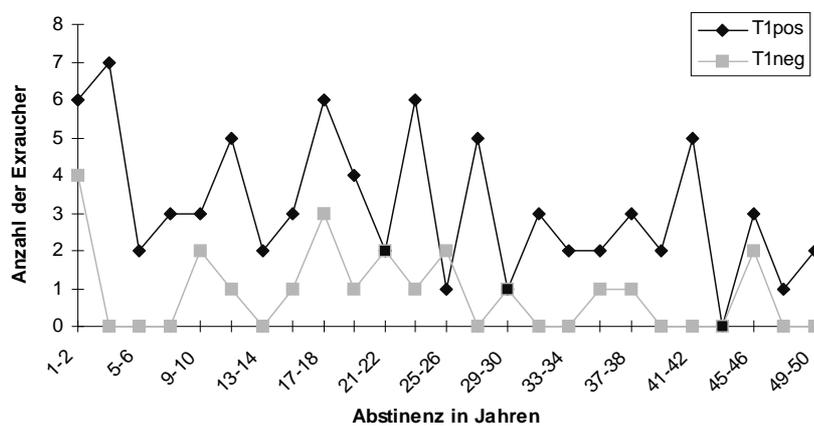
Geschlecht	Anzahl	GSTT1-pos.	GSTT1-neg.
Männer	186	155	31
Frauen	30	22	8
Gesamtzahl	216	177	39

Rauchgewohnheiten

Der Anteil des GSTT1-negativen Genotyps war bei den Nichtrauchern mit 14 % am geringsten. Jedoch ergaben sich keine relevanten Unterschiede zur Gruppe der Raucher (16 %). In der heterogenen Gruppe der Ex-Raucher betrug der Anteil GSTT1-negativer Patienten 21 %.

Tab. 29: Rauchverhalten der Harnblasenkarzinompatienten und GSTT1-Genotyp

Raucherstatus	Anzahl	GSTT1-pos.	GSTT1-neg.
Raucher	61	51	10
Exraucher	105	83	22
Nichtraucher	50	43	7
Gesamtzahl	216	177	39

**Abb. 6: Dauer der Rauchabstinenz der Exraucher aufgeschlüsselt in 2-Jahresintervalle und GSTT1-Genotyp**

Der Anteil des GSTT1-negativen Genotyps bei denjenigen Patienten, die vor dem 20. Lebensjahr bzw. nach dem 25. Lebensjahr mit dem Rauchen begonnen hatten, war mit 21 % bzw. 20 % vergleichbar.

Tab. 30: Häufigkeit von Harnblasenkarzinomen bei Rauchern in Abhängigkeit zum Lebensalter bei Beginn des Rauchens sowie zum GSTT1-Genotyp

Alter bei Beginn des Rauchens	Gesamtheit aller Raucher	GSTT1-pos.	GSTT1-neg.
< 20 Jahre	24	19	5
20-25 Jahre	14	13	1
> 25 Jahre	15	12	3
ohne Angabe	8	7	1
Gesamtzahl	61	51	10

Tumorinvasivität

Hinsichtlich der Tumorinvasivität ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem GSTT1-negativen Genotyp und der Gruppe der oberflächlichen Urothelkarzinome (Ta, T1), die 160 Patienten umfaßte (17 % GSTT1-negativ) und der Gruppe der prognostisch weniger günstigen infiltrierenden Harnblasenkarzinome (T2 bis T4), die 53 Patienten umfaßte (21 % GSTT1-negativ).

Tab. 31: Tumorinvasivität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie und GSTT1-Genotyp

T-Klassifikation	GSTT1-pos.	GSTT1-neg.	Gesamtzahl
Ta	55	20	75
T1	78	7	85
T2	8	1	9
T3	34	10	44
T4	0	0	0
Tis	1	0	1
Tx	0	1	1
Tpu	1	0	1
Gesamtzahl	177	39	216

Grading

Tab. 32: Entdifferenzierung zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie und GSTT1-Genotyp

Grading	GSTT1-pos.	GSTT1-neg.	Gesamtzahl
G1	42	16	58
G2	66	11	77
G3	69	10	79
G4	0	1	1
Gx	0	1	1
Gesamtzahl	177	39	216

Bei den Harnblasenkarzinompatienten mit eher geringer Entdifferenzierung des Tumors (G1) betrug der Anteil des GSTT1-negativen Genotyps 28 %. In den beiden Gruppen mit höherer Entdifferenzierung (G2, G3) war der Anteil der GSTT1-negativen Patienten mit 14 % für G2 und 13 % für G3 deutlich geringer.

Zweitumore

Bei dem Patientenkollektiv mit einem weiteren malignen Tumor in der Anamnese (n=32) betrug der Anteil des GSTT1-negativen Genotyps 16 %.

Tab. 33: Lokalisation anamnestisch angegebener weiterer primärer maligner Tumore und GSTT1-Genotyp

Tumor-lokalisierung	GSTT1-pos.	GSTT1-neg.	Gesamtzahl
Hirn	2	0	2
Kehlkopf	1	0	1
Lunge	1	0	1
Mamma	1	0	1
Magen	2	0	2
Darm	2	1	3
Niere	1	0	1
Ureter/Nierenbecken	2	1	3
Prostata	8	2	10
Penis	1	0	1
Hoden	1	0	1
Uterus	3	0	3
Lymphom	0	1	1
Liposarkom	1	0	1
Melanom	1	0	1
Gesamtzahl	27	5	32

Zeitraum Erstdiagnose - Aufnahme in die Studie

War bei Patienten seit Erstdiagnose eines Harnblasenkarzinoms weniger als ein Jahr verstrichen, betrug der Anteil des GSTT1-negativen Genotyps 20 %. Bei Patienten, bei denen die Erstdiagnose mehr als 10 Jahre zurücklag, betrug der Anteil des GSTT1-negativen Genotyps 28 %.

Tab. 34: Verstrichene Zeit zwischen der Erstdiagnose eines Harnblasenkarzinoms und der Aufnahme in die Studie und GSTT1-Genotyp

Erstdiagnose vor	GSTT1-pos.	GSTT1-neg.	Gesamtzahl
< 1 Jahr	75	19	94
1-2 Jahren	33	4	37
2-3 Jahren	15	2	17
3-4 Jahren	9	5	14
4-5 Jahren	8	2	10
5-6 Jahren	6	0	6
6-7 Jahren	8	0	8
7-8 Jahren	8	1	9
8-9 Jahren	1	0	1
9-10 Jahren	1	1	2
> 10 Jahren	13	5	18
Gesamtzahl	177	39	216

Eine weitere Aufschlüsselung der Langzeitüberlebenden ergab keine zusätzlichen Erkenntnisse.

Tab. 35: Merkmale der Patienten mit einer mehr als 10 Jahre zurückliegenden Erstdiagnose

Erstdiagnose vor	Alter* (in Jahren)	GSTT1-Genotyp	Raucherstatus	Histologie*	Histologie bei Erstdiagnose
22,4 Jahren	62	pos.	R	T2G2	Harnblasenpapillom
21,6 Jahren	78	neg.	Ex	T3G2	Harnblasenpapillom
17,3 Jahren	58	pos.	R	TaG1	Harnblasenpapillom
16,7 Jahren	76	pos.	Ex	TaG1	Harnblasenpapillom
16,4 Jahren	68	neg.	N	TaG1	Harnblasenpapillom
14,3 Jahren	75	pos.	Ex	TaG1	Harnblasenpapillom
13,8 Jahren	57	pos.	R	TaG3	Harnblasenpapillom
13,3 Jahren	73	pos.	Ex	T1G2	Harnblasenpapillom
11,6 Jahren	49	pos.	Ex	T1G2	Harnblasenpapillom
11,5 Jahren	73	pos.	N	TaG1	Harnblasenpapillom
11,5 Jahren	70	pos.	Ex	T1G3	Harnblasenpapillom
11,2 Jahren	79	pos.	Ex	T1G2	T1G1
11,1 Jahren	41	pos.	R	T1G3	T1G1
10,7 Jahren	76	pos.	N	TaG1	liegt nicht vor**
10,6 Jahren	74	neg.	Ex	TaG2	Harnblasenpapillom
10,5 Jahren	64	pos.	Ex	TaG2	Harnblasenpapillom
10,3 Jahren	67	neg.	R	T3G3	Harnblasenpapillom
10,2 Jahren	84	neg.	R	T3G3	T1G1

- bei Aufnahme in die Studie; ** externer Befund; R Raucher; Ex Ex-Raucher; N Nicht-Raucher

8.6. Glutathion-S-Transferase T1 (GSTT1) Genotyp, Harnblasenkarzinom und berufliche Faktoren

Bei der Auswertung der in größerer Zahl im untersuchten Kollektiv anzutreffenden potentiellen Risikoberufe bzw. –expositionen finden sich zwei auffällige Befunde. Zum einen war nur eine von 14 erkrankten Personen, die ehemals in der Gummiindustrie tätig waren, GSTT1-negativ (7 %). Zum anderen waren lediglich drei von 30 ehemals in kaufmännischen und Verwaltungsberufen tätigen Harnblasenkarzinompatienten GSTT1-negativ. Dies entspricht 10 %. Berücksichtigt man nur die 12 Harnblasenkarzinompatienten aus dem Kollektiv der kaufmännischen und Verwaltungsberufe, die zuvor keine Risikoberufe ausgeübt hatten, so weist keiner dieser Patienten einen GSTT1-negativen Genotyp auf.

Tab. 36: Der GSTT1-Genotyp bei Harnblasenkarzinompatienten aus Risikoberufen bzw. mit beruflicher Exposition gegen potentielle Harnblasenkarzinogene und Harnblasenkarzinompatienten aus kaufmännischen und Verwaltungsberufen, für die eine berufliche Exposition nicht anzunehmen ist

Berufliche Tätigkeiten	Anzahl	davon Raucher	davon Nicht- bzw. Exraucher	GSTT1-pos.	davon Raucher	davon Nicht- bzw. Exraucher	GSTT1-neg.	davon Raucher	davon Nicht- bzw. Exraucher
Wismut-AG	6	2	4 Ex	5	2	3 Ex	1 (17%)	0	1 Ex
Braunkohleabbau	16	5	8 Ex/3 N	13	3	7 Ex/3 N	3 (19%)	2	1 Ex
Gummiindustrie	14	5	6 Ex/1 N	13	5	6 Ex/2 N	1 (7%)	0	1 N
Chemische Industrie	54	18	25 Ex/11 N	46	16	21 Ex/9 N	8 (15%)	2	4 Ex/2 N
Landwirtschaft	23	9	4 Ex/10 N	17	7	3 Ex/7 N	6 (26%)	2	1 Ex/3 N
Maler und Lackierer	8	3	5 Ex	5	2	3 Ex	3 (38%)	1	2 Ex
Tischler gesamt	11	4	6 Ex/1 N	10	3	6 Ex/1 N	1 (9%)	1	0
- mit Farbexposition	5	2	2 Ex/1 N	5	2	2 Ex/1 N	0	0	0
Schlosser	51	13	35 Ex/3 N	42	10	29 Ex/3 N	9 (18%)	3	6 Ex
Exposition gegen chlorierte Kohlenwasserstoffe	29	6	15 Ex/8 N	23	6	12 Ex/5 N	6 (21%)	0	3 Ex/3 N
Exposition gegen Asbest	16	6	9 Ex/1 N	12	4	7 Ex/1 N	4 (25%)	2	2 Ex
Exposition gegen Farben	34	12	18 Ex/4 N	29	12	13 Ex/4 N	5 (15%)	0	5 Ex
Kaufmänn. und Verwaltungsberufe	30	4	18 Ex/8 N	27	3	16 Ex/8 N	3 (10%)	1	2 Ex

9 Diskussion

In die vorliegende Studie wurden 216 Harnblasenkarzinompatienten, die aus einem früheren Zentrum der Chemieindustrie der DDR stammten, einbezogen, um den Einfluß genetisch bedingter prädisponierender Faktoren bei diesen Patienten in Hinblick auf berufliche und außerberufliche Risikofaktoren für das urotheliale Harnblasenkarzinom zu untersuchen.

Der bislang bedeutendste, für das urotheliale Harnblasenkarzinom prädisponierende genetisch bedingte Faktor ist die N-Acetyltransferase 2. Personen mit einer verminderten Stoffwechselkapazität der N-Acetyltransferase 2 („langsame“ Acetylierer) entwickeln bei Expositionen gegen aromatische Amine eher ein Harnblasenkarzinom als Patienten mit einer hohen Stoffwechselkapazität („schnelle“ Acetylierer) dieses Enzyms. Dies ist für Untersuchungen an Harnblasenkarzinompatienten aus mehreren Gründen von erheblicher Bedeutung.

Bei Harnblasenkarzinompatienten mit beruflicher Exposition gegen aromatische Amine wurde zuerst von CARTWRIGHT ET AL. (1982) ein Überwiegen des langsamen Acetyliererstatus beobachtet. 22 der 23 untersuchten, ehemals beruflich gegen aromatische Amine exponierten Harnblasenkarzinompatienten waren langsame Acetylierer. Die Untersuchungsergebnisse von CARTWRIGHT ET AL. waren lange Zeit umstritten, bis Studien von LEWALTER UND MIKSCHKE (1992) und GOLKA ET AL. (1996) diese Ergebnisse an größeren Patientenkollektiven erhärteten. Auch eine Reihe zwischenzeitlich durchgeführter kleinerer Studien zeigte bei beruflich exponierten Harnblasenkarzinompatienten mitteleuropäischer Abstammung zumindest ein vermehrtes Auftreten des langsamen Acetyliererstatus (Übersicht: GOLKA ET AL., 2002).

Da Vertreter der aromatischen Amine eine unterschiedlich starke harnblasenkarzinogene Wirkung aufweisen, was sich z.B. in der Einstufung durch verschiedene Fachgremien zeigt (Übersicht: Anonymous, 1994), war aus arbeitsmedizinischer, toxikologischer und urologischer Sicht von erheblichem Interesse, ob beruflich exponierte Patienten aus dem Chemiedreieck der ehemaligen DDR vermehrt den langsamen Acetyliererstatus der NAT2 aufweisen.

Eine berufliche Exposition gegen aromatische Amine ist im untersuchten Kollektiv vor allem für Personengruppen mit beruflicher Tätigkeit in der Gummiindustrie (aromatische Amine als Alterungsschutzmittel), mit Exposition gegen Farben (aromatische Amine freigesetzt aus Azofarbstoffen durch metabolische Prozesse im menschlichen Organismus) und, mit gewissen Abstrichen, bei einer Tätigkeit in der chemischen Industrie anzunehmen.

Ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko für die Berufsgruppe der Maler und Lackierer wurde in einer Vielzahl von Studien gezeigt. Die INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) stufte die Tätigkeit als Maler und Lackierer im Jahre 1989 als krebserregend ein. Einige der in die Untersuchung einbezogenen Fallkontrollstudien zeigten auch ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko für Maler und Lackierer. Dennoch wurde das Thema weiterhin kontrovers diskutiert, bis Ende der 90er Jahre zwei große Studien erschienen, die ein erhöhtes Harnbla-

senkarzinomrisiko für Maler und Lackierer bestätigten. CHEN UND SEATON (1998) fanden für Maler bei einer Metaanalyse von 17 Kohortenstudien eine Standard Mortalität Ratio (SMR) von 1,30, an Harnblasenkrebs zu sterben. STEENLAND UND PALU (1999) fanden bei einer Mortalitätsstudie an 42.170 amerikanischen Malern eine SRR für Harnblasenkrebs von 1,23 (95% KI 1,05-1,43), die auf ein SRR von 1,77 (95% KI 1,13-2,77) anstieg, wenn man statt der Normalbevölkerung eine Kontrollgruppe von mehr als 14.000 gewerkschaftlich organisierten Nicht-Malern heranzog. Bei der Bewertung von Mortalitätsstudien ist jedoch bei Tumoren die, wie das Harnblasenkarzinom, eine relativ günstige Prognose und somit eine niedrige Tumormortalität aufweisen, zu berücksichtigen, daß das Risiko erheblich unterschätzt wird. In Deutschland zeigten alle 4 bislang durchgeführten klinik-basierten Studien (CLAUDE ET AL. 1988; BOLM-AUDORFF ET AL., 1993; GOLKA ET AL., 1998; GOLKA ET AL., 1999) ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko für Maler und Lackierer. Es lag zwischen 1,25 für die Gesamtgruppe der Maler (CLAUDE ET AL., 1988) und 2,88 für die Gruppe der Spritzlackierer (CLAUDE ET AL., 1988)

Für die vorliegende Arbeit ist von besonderem Interesse, daß kürzlich gezeigt werden konnte (GOLKA ET AL., 2001), daß an Harnblasenkrebs erkrankte Maler, die in früheren Jahrzehnten, meist vor 1960, ihre Lehre als Maler begonnen hatten, und die typische Expositionsmerkmale wie Anrühren der Farbe mit pulverförmigen Farbmitteln, mechanisches Entfernen von alten Lackschichten, Auftragen von Farben mit der Wickeltechnik usw. angaben, vermehrt den langsamen Acetyliererstatus aufwiesen. 14 von 16 an Harnblasenkrebs erkrankte Maler (88%), aber nur 17 der 26 nicht an Harnblasenkrebs erkrankten Maler (65%) wiesen den langsamen Acetyliererstatus auf.

In der vorgelegten Studie waren 4 der 8 an Harnblasenkrebs erkrankten Maler und Lackierer langsame Acetylierer. Auch bei 34 Personen, die eine Exposition gegen Farben angegeben hatten, lag der Anteil der langsamen Acetylierer mit 44% deutlich unterhalb des in der mitteleuropäischen Normalbevölkerung zu erwartenden Anteils von 50-65%. Gleiches gilt für die kleine Gruppe der Tischler, die eine berufliche Exposition gegen Farben angegeben hatte: 2 dieser 5 Tischler waren langsame Acetylierer. Die Ergebnisse aus den verschiedenen gegen Farben exponierten Teilkollektiven deuten stets in die gleiche Richtung. Dies ist als erster Hinweis dafür zu werten, daß das Risiko als Maler an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, im untersuchten Kollektiv aus den neuen Bundesländern, im Gegensatz zu Malern aus den alten Bundesländern, nicht durch den langsamen Acetyliererstatus erhöht wird.

Die Gummiindustrie ist ein Industriebereich, in dem bereits vor Jahrzehnten ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko beobachtet worden ist. CHECKOWAY ET AL. (1981) beobachteten, daß es nach dem Verwendungsverbot von β -Naphthylamin in der britischen Kabelindustrie zu einer starken Abnahme von Harnblasenkarzinomen kam. Offensichtlich ist β -Naphthylamin jedoch nicht der einzige Arbeitsstoff, der für die Auslösung von Harnblasenkarzinomen in der Gummiindustrie verantwortlich ist. CLAUDE ET AL. (1988) fanden für Arbeiter aus der Gummi- und Kunststoffindustrie in Deutschland ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko (OR 3,5; 95% KI 0,8-

15,27). In die gleiche Richtung weist die Studie von BOLM-AUDORFF ET AL. (1993), die für Gummihersteller und Vulkaniseure ein Raucher-adjustiertes Odds Ratio von 5,1 (95% KI 0,6-43,6) fanden. Eine neuere Untersuchung von STRAIF ET AL. (1998) an 11.633 deutschen Arbeitern aus der Gummiindustrie ergab für die Bereiche Lager und Versand (SMR 253; 95% KI 93-551) und allgemeine Arbeiten (SMR 159; 95% KI 92-279) eine erhöhte Harnblasenkarzinom-mortalität. In die gleiche Richtung weist eine kürzlich von SORAHAN ET AL. (2000) publizierte Studie, in der britische Arbeiter, die vor 1955 bereits beschäftigt waren, mit einer SMR von 560 (95% KI 225-1154) ein höheres Risiko aufweisen an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, als Arbeiter, die später eingestellt wurden (SMR 277; 95% KI 127-526).

Als Auslöser für ein vermehrtes Auftreten von Harnblasenkarzinomen bei Arbeitern der Gummiindustrie werden vor allem eine Exposition gegen aromatische Amine, die vor allem als Alterungsschutzmittel verwendet werden, Nitrosamine sowie hochreaktive, bei der Vulkanisation von Gummi verwendete Chemikalien, die zum Teil als Betriebsgeheimnis gehandhabt werden, angeschuldigt.

Im untersuchten Kollektiv fanden sich 14 Harnblasenkarzinompatienten, die ehemals in der Gummiindustrie, zumeist im VEB Gummiwerk Elbit, beschäftigt waren. 8 dieser 14 Personen (57%) waren langsame Acetylierer. Dies spricht dagegen, daß in diesem Betrieb harnblasenkarzinogene aromatische Amine wesentlich an der Auslösung von Harnblasenkarzinom beteiligt waren, da der Anteil der langsamen Acetylierer bei ehemals in der Gummiindustrie tätigen Harnblasenkarzinompatienten dem in der Normalbevölkerung anzutreffenden Anteil entspricht. Andererseits dürfte der Anteil der ehemals in der Gummiindustrie beschäftigten Personen bezogen auf das untersuchte Harnblasenkarzinomkollektiv, daß heißt 14 Personen von 216 Personen, höher sein als der Prozentsatz der ehemals in der Gummiindustrie beschäftigten Personen in den entsprechenden Altersgruppen der Normalbevölkerung im Einzugsgebiet der Klinik.

In älteren Studien lag der Anteil der langsamen Acetylierer in Harnblasenkarzinomkollektiven im allgemeinen deutlich oberhalb des Anteils der langsamen Acetylierer in der Normalbevölkerung. In neueren Studien, die in der Bundesrepublik durchgeführt worden waren (CASCORBI ET AL., 1994; GOLKA ET AL., 1996) konnte jedoch erstmals gezeigt werden, daß der Anteil der langsamen Acetylierer in den untersuchten Harnblasenkarzinomkollektiven nicht mehr wesentlich oberhalb des Anteils, der in der Normalbevölkerung zu erwarten ist, lag (GOLKA ET AL., 1996). Dies wird insbesondere dann deutlich, wenn man Patientenkollektive mit bekannter und/oder anzunehmender beruflicher Exposition gegen aromatische Amine aus der Gruppe der Harnblasenkarzinompatienten herausnimmt. So betrug in Leverkusen, einem Standort der Farbenchemie, der Anteil der langsamen Acetylierer in der Gruppe der Patienten ohne bekannte oder anzunehmende berufliche Risikoexposition 52% (GOLKA ET AL., 1996).

Im untersuchten Kollektiv aus dem Einzugsgebiet der urologischen Abteilung in der Lutherstadt Wittenberg lag der Anteil der langsamen Acetylierer bei 58%. Somit unterscheiden sich auch in

den neuen Bundesländern Harnblasenkarzinompatientenkollektive hinsichtlich des Anteils der langsamen Acetylierer nicht mehr wesentlich von der Normalbevölkerung. Dies deutet, wie in den Untersuchungen in den alten Bundesländern (CASCORBI ET AL., 1994; GOLKA ET AL., 1996), darauf hin, daß die Hintergrundbelastung der Normalbevölkerung gegen aromatische Amine abgenommen hat. In diesem Zusammenhang ist insbesondere darauf hinzuweisen, daß das Verbot der Verwendung von krebserzeugendem Benzidin Ende der 60er Jahre mit der Beobachtung, daß der Anteil der langsamen Acetylierer bei Harnblasenkarzinompatienten abnimmt, in Einklang steht, da die Latenzzeiten für die Auslösung von Harnblasenkarzinomen durch aromatische Amine mehrere Jahrzehnte, im Einzelfall 40 Jahre und länger, betragen.

Aromatische Amine sind auch im Zigarettenrauch enthalten (LUCERI ET AL., 1994). Allerdings ist die Literatur hinsichtlich des langsamen Acetyliererstatus bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern bzw. Nierauchern bei Harnblasenkarzinompatienten widersprüchlich. In der hier vorgelegten Arbeit betrug der Anteil der langsamen Acetylierer bei denjenigen Harnblasenkarzinompatienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung Raucher waren, 63%. Er lag somit oberhalb des Anteils der langsamen Acetylierer im Teilkollektiv der Exraucher (54%) und der Nichtraucher (56%). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Studie von VINEIS ET AL. (2001), einer gepoolten Analyse der Daten fast aller bislang publizierten Harnblasenkarzinomstudien, die sowohl den Acetyliererstatus als auch den Raucherstatus erfaßten: In der Studie an insgesamt 1.530 Harnblasenkarzinompatienten und 731 Kontrollen mitteleuropäischen Ursprungs betrug das Harnblasenkarzinomrisiko für einen schnellen Acetylierer und Nichtraucher 1,0 (Referenzgruppe), für einen langsamen Acetylierer und Nichtraucher 1,07 (95% KI 0,65-1,75), für einen schnellen Acetylierer und Raucher 1,19 (95% KI 0,78-1,81) und für einen langsamen Acetylierer und Raucher 1,93 (95% KI 1,32-2,82).

Es müssen an dieser Stelle auch die Gründe für die Auswahl der untersuchten Harnblasenkarzinompatienten und die dadurch möglicherweise bedingten Einschränkungen der erhaltenen Aussagen diskutiert werden.

Der Goldstandard wäre eine Untersuchung aller in einem definierten Zeitraum neu auftretenden Fälle von Harnblasenkarzinom, die zur Behandlung in die Paul-Gerhardt-Stiftung stationär aufgenommen wurden. Diese wären mit altersgematchten Kontrollen ohne maligne Grunderkrankung zu vergleichen.

Aufgrund der Erfahrung in vergleichbaren Studien sind Fallzahlen von 200 Fällen sowie 200 Kontrollen oder größere Kollektive anzustreben. Eine derart umfangreiche Studie wäre im Rahmen einer toxikologisch-molekularbiologisch orientierten Doktorarbeit aufgrund des Umfangs der anfallenden Arbeiten unter Berücksichtigung der zur damaligen Zeit zur Verfügung stehenden Kapazitäten zu aufwendig gewesen. Auf der anderen Seite stellten die Harnblasenkarzinompatienten im Einzugsbereich der urologischen Abteilung der Paul-Gerhardt-Stiftung ein aus toxikologischer Sicht hochinteressantes Patientenkollektiv dar, da im Einzugsbereich dieser

Klinik u.a. das Gummikombinat Elbe und die Filmfabrik ORWO Wolfen lagen. Ein besonderes toxikologisches Interesse war in der Tatsache begründet, daß erstmals Daten von Harnblasenkarzinompatienten gewonnen werden konnten, die im Bereich des ehemaligen COMECON in der Gummiindustrie bzw. gegen Farben exponiert waren. Auch gab es keine Informationen über den Anteil der langsamen Acetylierer bei Harnblasenkarzinompatienten aus der ehemaligen DDR.

Aufgrund der bei der Planung der Arbeit zu Verfügung stehenden personellen und apparativen Kapazitäten mußten bei der Anlage der Untersuchung Kompromisse geschlossen werden. Vor die Wahl gestellt, zu Gunsten von Kontrollen die Zahl der untersuchten Fälle zu reduzieren, entschieden wir uns, wie auch in den Studien in Leverkusen (GOLKA ET AL., 1996) und Dortmund (GOLKA ET AL., 1997), für eine alleinige Untersuchung von Fällen. Hintergrund dieser Entscheidung ist die Tatsache, daß in der Normalbevölkerung der Anteil der Personen, die langsame Acetylierer sind, in Mitteleuropa relativ konstant ist. BROCKMÖLLER ET AL. (1996) untersuchten 373 Kontrollpersonen. Der Anteil der langsamen Acetylierer betrug 58%. SCHNAKENBERG ET AL. (2000) publizierten eine Arbeit mit 223 Kontrollen. Der Anteil der langsamen Acetylierer betrug 66%. In einer Untersuchung der eigenen Arbeitsgruppe betrug der Anteil der langsamen Acetylierer bei 180 Patienten, die wegen verschiedener gutartiger Erkrankungen in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Dortmund operiert wurden, 61% (RÖMER ET AL., 2002).

Weiterhin ist zu diskutieren, ob die Aussagekraft der Studie dadurch beeinträchtigt wird, daß nicht inzidente Fälle untersucht wurden. Der prinzipielle Nachteil einer so angelegten Studie ist, daß keine Aussage über diejenigen Patienten möglich ist, die zwar ebenfalls an einem Harnblasenkarzinom erkrankt waren, zwischenzeitlich jedoch verstorben sind. Dadurch kann es zu einem Bias kommen. Dies gilt insbesondere dann, wenn die zu untersuchende Variable (im vorliegenden Fall der NAT2-Status bzw. der Status der beiden anderen untersuchten polymorphen Enzyme) einen Einfluß auf die Langzeitüberlebensrate hat. Für die NAT2 konnte ein Einfluß des langsamen Acetyliererstatus für Harnblasenkarzinome der Klassifikation T1G1 und T1G2 weder auf das histopathologische Grading noch auf den Krankheitsverlauf beobachtet werden (SCHÖPS ET AL., 1997). Für Harnblasenkarzinome mit einer Klassifikation T2 und höher und/oder einem Grading G2 und höher bei Erstdiagnosestellung liegen bislang keine Erfahrungen vor. Dies beruht vor allem darauf, daß letztere Tumorklassifikationen bei Erstdiagnose deutlich seltener sind. Somit erscheint eine relevante Beeinträchtigung der Ergebnisse hinsichtlich eines Zusammenhanges mit der NAT2 nicht wahrscheinlich, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Eine andere Frage, die sich aus der Zusammensetzung des untersuchten Harnblasenkarzinompatientenkollektivs ergibt, ist, ob andere Faktoren möglicherweise zu einer Selektion im Bereich des zu untersuchenden Kollektivs geführt haben könnten. Bislang konnte bei den Studien, die von verschiedenen Autoren zum Thema beruflich bedingte Harnblasenkarzinome

durchgeführt wurden, nicht gezeigt werden, daß Personen mit beruflicher Exposition einen schlechteren Verlauf ihrer Harnblasenkarzinomerkrankung haben. Auch gibt es keinerlei Hinweise darauf, daß Patienten mit beruflicher Exposition gegen harnblasenkarzinogene Stoffe bei Erstdiagnose einen ungünstigeren Befund aufweisen als Harnblasenkarzinompatienten ohne berufliche Exposition. Möglicherweise liegt das auch darin begründet, daß im Allgemeinen spätestens mit Beginn der Harnblasenkarzinomerkrankung auch die berufliche Exposition beendet ist und damit ein promovierender Effekt durch die berufliche Noxe in der Harnblase entfällt. Aus toxikologischer Sicht ist in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse, daß erste klinische Erfahrungen darauf hindeuten, daß die Beendigung des Zigarettenrauchens einen positiven Effekt auf den Verlauf der Tumorerkrankung der Harnblase hat.

Es muß jedoch konstatiert werden, daß in der vorliegenden Untersuchung Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom bei Erstdiagnose unterrepräsentiert sind. Dies liegt zum einen darin begründet ist, daß der Krankheitsverlauf kürzer ist und somit in dieser Studie z. B. weniger Patienten enthalten sind, die bereits vor einigen Jahren an einem fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom erkrankt waren. Diese urologische Erfahrung steht in Einklang mit dem in dieser Untersuchung erhobenen Befund, daß sich unter Patienten, die länger als 10 Jahre überlebt haben, nur Patienten befanden, die bei Erstdiagnose eine Tumorklassifikation T1G1 oder geringer aufwiesen. Ein solcher Bias wurde in der hier vorliegenden Arbeit bewußt in Kauf genommen, da anderenfalls die toxikologisch interessierenden Teilkollektive (nach Exposition gegen Farbe und nach Exposition in der Gummiindustrie) kleiner ausgefallen wären.

Aussagen hinsichtlich der Häufigkeit von Harnblasenkarzinomerkrankungen bei bestimmten beruflichen (Gummiindustrie, Farbstoffexposition usw.) oder außerberuflichen (Rauchgewohnheiten) Expositionen können aufgrund des Designs der vorgestellten Studie nicht beantwortet werden. Eine Beantwortung derartiger Fragestellungen wurde bei Zugrundelegung des Studiendesigns aufgrund der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten auch nicht angestrebt.

Vielmehr wurde zur Optimierung der eingesetzten Ressourcen angestrebt, die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse in übergeordnete Studien einzubringen. So wurde der hier vorgestellte Datensatz in das von PROF. VINEIS, Mailand und seiner Mitarbeiterin Frau DR. TAIOLI initiierte „International Project on Genetic Susceptibility to Environmental Carcinogens“, dessen Herzstück eine Datenbank für genotypisierte Patientenkollektive ist, eingebracht. Weiterhin wurden die Daten bislang in eine übergeordnete Studie eingebracht, in die von der eigenen Arbeitsgruppe erhobene Daten an Harnblasenkarzinompatienten aus Leverkusen (GOLKA ET AL., 1996), Dortmund (GOLKA ET AL., 1997) und der hier vorgestellte Datensatz hinsichtlich eines Zusammenhanges zwischen geringer außerberuflicher Exposition gegen aromatische Amine durch Rauchen und dem langsamen Acetyliererstatus untersucht wurden. Dabei zeigte sich, daß in allen drei untersuchten Kollektiven der Anteil der langsamen Acetylierer in den Teilgruppen der Harnblasenkarzinompatienten mit Raucheranamnese höher war als in den Teilkollektiven der Harnblasenkarzinompatienten ohne Raucheranamnese. Die Präsentation dieser Er-

gebnisse wurde auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin 2002 in München mit dem 1. Posterpreis ausgezeichnet. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit einer von VINEIS ET AL. (2001) publizierten poolbasierten Studie, in die auch die Daten bezüglich NAT2 genotypisierter Harnblasenkarzinompatienten der Dortmunder Studie eingeflossen sind.

Aus der "super family" der Glutathion-S-Transferasen ist aus der Klasse μ 1993 von BELL ET AL. ein vermehrtes Auftreten des Glutathion-S-Transferase M1-negativen Genotyps bei Harnblasenkarzinompatienten beschrieben worden.

Glutathion-S-Transferasen katalysieren als Enzyme der Phase 2-Reaktion die Konjugation mit Glutathion. Durch diese Konjugation wird die Bioaktivität des Fremdstoffes verändert, im Allgemeinen im Sinne eines Entgiftungsschrittes. Substrate der Glutathion-S-Transferase M1 sind im Allgemeinen hochreaktive elektrophile Substanzen oder Metabolite. Ein wichtiges Substrat der GSTM1 sind u.a. hochreaktive Metabolite polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe. Bei Personen mitteleuropäischen Ursprungs ("Kaukasier") beträgt der Anteil des GSTM1-negativen Genotyps in der Normalbevölkerung 50 % (siehe auch Tabelle 4).

Die hinsichtlich der NAT2 bereits zuvor ausführlich dargestellten Überlegungen gelten prinzipiell auch für die Glutathion-S-Transferasen M1 und T1. Hinsichtlich der GSTM1 kann jedoch ausgeführt werden, daß in der mitteleuropäischen Normalbevölkerung („Kaukasier“) der Anteil der GSTM1-negativen Kontrollpersonen in den bislang untersuchten Kollektiven nur in geringem Maße variiert. BROCKMÖLLER ET AL. (1996) fanden bei 400 Kontrollen einen Anteil GSTM1-negativer Personen von 51%. KEMPKE ET AL. (1996) fanden bei 170 Kontrollen einen Anteil von 54% GSTM1-negativen Personen. Der Anteil von GSTM1-negativen Kontrollpersonen betrug in der Studie von SCHNAKENBERG ET AL. (2000) 58%. Untersuchungen zum Einfluß des GSTM1-negativen Status hinsichtlich eines möglichen Zusammenhanges mit in der Diskussion im Abschnitt NAT2 bereits erwähnten Faktoren wie Krankheitsverlauf, Tumorklassifikation bei Erstdiagnose, bei Patienten mit beruflicher Exposition gegen harnblasenkarzinogene Stoffe usw. liegen für dieses polymorphe Enzym bislang nicht vor.

BELL ET AL. (1993) beschrieben in einer Untersuchung an Harnblasenkarzinompatienten für den GSTM1-negativen Genotyp, der gleichzeitig Raucher war, ein um 70 % erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko. In der in Dortmund durchgeführten Studie (GOLKA ET AL., 1997) waren jedoch die Unterschiede hinsichtlich des GSTM1-negativen Genotyps bei Rauchern (71%), Ex-Rauchern (68%) und Nichtrauchern (67%) deutlich geringer, wobei vor allem der hohe Anteil der GSTM1-negativen Patienten bei den nichtrauchenden Harnblasenkarzinompatienten auffällig ist.

In zahlreichen bislang publizierten Arbeiten wurde ein vermehrtes Auftreten des GSTM1-negativen Genotyps bei Harnblasenkarzinompatienten bestätigt (Literaturübersicht siehe Tabelle 4).

Hochreaktive elektrophile Metaboliten treten auch bei der Verstoffwechslung von am Arbeitsplatz aufgenommenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH) auf. Weiterhin ist von einer Exposition gegen hochreaktive elektrophile Substanzen bzw. deren Metabolite auch an einigen anderen Arbeitsplätzen auszugehen.

GOLKA ET AL. (1997) untersuchten den Anteil der GSTM1-negativen Harnblasenkarzinompatienten an einem Standort der Montanindustrie. 70 % der untersuchten Harnblasenkarzinompatienten wiesen den GSTM1-negativen Genotyp auf. Dies ist höher als in fast allen anderen bislang publizierten Harnblasenkarzinomstudien. Auffallend war insbesondere der hohe Anteil der GSTM1-negativen Harnblasenkarzinompatienten in Berufsgruppen, die gegen polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe exponiert waren.

In der hier vorliegenden Studie betrug der Anteil der GSTM1-negativen Raucher 67 %, der GSTM1-negativen Ex-Raucher 57 % und der GSTM1-negativen Nicht-Raucher 54%. Insgesamt betrug der Anteil der GSTM1-negativen Harnblasenkarzinompatienten 59 %.

Im untersuchten Kollektiv fand sich bei den 16 Personen, die früher im Braunkohleabbau tätig waren, ein GSTM1-negativer Anteil von 63 %. Der Anteil liegt somit deutlich niedriger als bei den an Harnblasenkarzinom erkrankten, ehemals unter Tage tätigen Steinkohlebergleuten in Dortmund, die in 84 % der Fälle den GSTM1-negativen Typ aufwiesen. Bei Harnblasenkarzinompatienten aus dem Bereich der Lutherstadt Wittenberg, die früher im Bereich der Gummiindustrie tätig waren, lag der Anteil des GSTM1-negativen Genotyps bei 64 %.

Den höchsten Anteil an GSTM1-negativen Personen wiesen Harnblasenkarzinompatienten auf, die gegen Asbest exponiert waren. 12 der 16 Patienten (75%) waren GSTM1-negativ. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß Asbestfasern, vermutlich durch Irritation des Gewebes, im Organismus zur Bildung von hochreaktiven Verbindungen führen. Die Überrepräsentation des GSTM1-negativen Genotyps bei ehemals asbestexponierten Harnblasenkarzinompatienten steht in Einklang mit Arbeiten von HIRVONEN ET AL. (1996) und KELSEY ET AL. (1997), die einen Zusammenhang zwischen dem GSTM1-negativen Genotyp und asbestbedingten Veränderungen der Lunge beschrieben hatten.

In der Gruppe der 23 in der Landwirtschaft tätigen Personen fand sich, wie zu erwarten, mit 48 % GSTM1-negativer Harnblasenkarzinompatienten ein Anteil, wie er auch in der Normalbevölkerung zu erwarten ist. Überraschenderweise zeigte sich jedoch bei den 30 an Harnblasenkrebs erkrankten Personen, die in kaufmännischen und Verwaltungsberufen tätig waren, in dem hier untersuchten Kollektiv ein Anteil von 70 % GSTM1-negativen Patienten. Auf Grund der Dortmunder Studie, die bei 41 Personen aus dem Bereich der kaufmännischen und Verwaltungsberufe einen GSTM1-negativen Anteil von 54 % aufgewiesen hatte, war eine unauffällige Verteilung erwartet worden, zumal in diesem Bereich nicht von einer Exposition gegen harnblasenkarzinogene Noxen auszugehen ist. Der auffällige Befund in der Lutherstadt Wittenberg

kann nicht durch die Rauchgewohnheiten erklärt werden. Inwieweit Einflüsse durch Emissionen von Ofenheizungen hier eine Rolle spielen, muß offen bleiben.

Hinsichtlich des Anteils der beiden Genotypen der Glutathion-S-Transferase T1 in Harnblasenkarzinompatientenkollektiven wurden bislang nur wenige Arbeiten publiziert (Übersicht: Tabelle 5). Die Glutathion-S-Transferase T1 verstoffwechselt vor allem Moleküle mit 1-2 Kohlenstoffatomen. In einigen Arbeiten (u.a. KEMPKE ET AL., 1996) wurde ein Zusammenhang zwischen dem GSTT1-Status und dem Risiko, als Raucher bzw. als Nichtraucher an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, untersucht. Die Ergebnisse sind jedoch widersprüchlich. In der hier vorgelegten Arbeit war der Anteil der GSTT1-negativen Nichtraucher mit Harnblasenkarzinom (14%) vergleichbar mit dem Anteil der GSTT1-negativen Raucher (16%). Auffällig war jedoch, daß bei den 58 gutdifferenzierten Harnblasenkarzinomen (G1-Tumore) der Anteil des GSTT1-negativen Genotyps 28% betrug, während er bei den 156 weniger differenzierten Harnblasenkarzinomen (G2, G3) nur 14% betrug. Dieser Unterschied ist signifikant (OR 2,32; 95% KI 1,12-4,82, $p=0,024$).

Untersuchungen, die den Anteil von GSTT1-negativen Patienten bei unterschiedlich differenzierten Harnblasenkarzinomen beschreiben, sind bislang nicht publiziert worden. Sollte sich die Überrepräsentation des GSTT1-negativen Genotyps bei gut differenzierten Urothelkarzinomen in weiteren Studien bestätigen, so wäre dies ein interessanter Aspekt für klinische Studien: Da sich Harnblasenkarzinompatienten in ihrer genetischen Ausstattung hinsichtlich der Genotypen für polymorphe fremdstoffmetabolisierende Enzyme unterscheiden, bietet sich an, neben den in der Arbeit untersuchten Zusammenhängen zwischen Genotyp und Auslösung eines Harnblasenkarzinoms zukünftig die therapeutische Wirkung von Zytostatika in Abhängigkeit vom Genotyp bzw. der Genotypkombination zu untersuchen, zumal bei der lokalen Instillation von Krebsbekämpfungsmitteln, wie sie bei der Behandlung von Harnblasenkarzinomen weit verbreitet ist, die Wirksamkeit der applizierten Krebsbekämpfungsmittel von der enzymatischen Ausstattung der Harnblase erheblich beeinflußt werden dürfte.

10 Schlußfolgerungen

Aus dieser Untersuchung wird geschlossen:

- 1) Der GSTM1-negative Genotyp hat den langsamen Acetyliererstatus als wichtigsten genetisch für ein urotheliales Harnblasenkarzinom prädisponierenden Risikofaktor abgelöst.
- 2) Die beiden Genotypen der GSTT1 stellen, wenn überhaupt, nur einen schwachen Risikofaktor für das urotheliale Harnblasenkarzinom dar.
- 3) Die NAT2 moduliert auch das Harnblasenkrebsrisiko bei Exposition gegen geringe Mengen aromatischer Amine, wie sie z. B. durch Rauchen von Tabak aufgenommen werden.
- 4) Der für ein Kollektiv von Harnblasenkarzinompatienten unauffällige Anteil der langsamen Acetylierer spricht gegen eine relevant erhöhte Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung der untersuchten Region gegen aromatische Amine.
- 5) Da aufgrund der Anzahl der untersuchten Fälle und des durch die limitierten Ressourcen bedingten Verzichts auf eine geeignete Kontrollgruppe einige interessante Aspekte zunächst nur deskriptiv untersucht werden konnten, erscheint eine größere Fallkontrollstudie an Harnblasenkarzinompatienten im Design der molekularen Epidemiologie unter Einbezug zusätzlicher Suszeptibilitätsfaktoren und biologischer Marker in der ehemaligen Industrieregion Halle-Wittenberg erfolgsversprechend.

11 Zusammenfassung

Urothelkarzinome der Harnblase können durch berufliche und außerberufliche Risikofaktoren ausgelöst werden. Das Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, wird zusätzlich durch verschiedene genetisch determinierte polymorphe fremdstoffmetabolisierende Enzyme moduliert.

Vor diesem Hintergrund wurden 216 Patienten mit histologisch gesichertem urothelialen Karzinom der Harnblase hinsichtlich der Risikofaktoren mittels eines Fragebogens befragt. Bei allen Patienten wurde der Genotyp der polymorphen fremdstoffmetabolisierenden Enzyme N-Acetyltransferase 2 (Substrat: aromatische Amine), Glutathion-S-Transferase M1 (Substrat: hochreaktive elektrophile Moleküle, z.B. Metabolite polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe) und Glutathion-S-Transferase T1 (Substrat: kleine Moleküle mit zumeist 1-2 Kohlenstoffatomen) aus genomischer DNA bestimmt.

Die Verteilung der Genotypen der 3 polymorphen Enzyme wurden mit den erhobenen beruflichen und außerberuflichen Risikofaktoren, sowie den histo-pathologischen Befunden korreliert. Von den untersuchten 216 Harnblasenkarzinompatienten waren 28% Raucher und 49% Exraucher. 186 der untersuchten Harnblasenkarzinompatienten (86%) waren Männer. 32 der 216 Patienten gaben an, an einem weiteren Malignom erkrankt zu sein. 2 der 3 Patientinnen, die ein Karzinom der Gebärmutter als Zweittumor angegeben hatten, waren strahlentherapeutisch behandelt worden. Die Altersgruppe der 65 bis 69jährigen (n=49) und der 70 bis 74jährigen (n=40) waren am stärksten vertreten. 3 der Patienten waren jünger als 40 Jahre.

Der Anteil der langsamen Acetylierer im Gesamtkollektiv der Harnblasenkarzinompatienten betrug 58% und lag somit im Bereich der mitteleuropäischen Normalbevölkerung. 63% der Raucher, 54% der Exraucher, und 56% der Nichtraucher waren langsame Acetylierer. Der Anteil der langsamen Acetylierer der beiden Geschlechter war mit 58% für Männer und 57% für Frauen vergleichbar.

Patienten mit bekannter Exposition gegen Farbe wiesen keinen erhöhten Anteil an langsamen Acetylierern auf. 15 der 34 gegen Farbe exponierten Harnblasenkarzinompatienten waren langsame Acetylierer. In den besonders interessierenden Berufsgruppen der Maler und Lackierer waren 4 von 8, bei Tischlern mit Exposition gegen Farben 2 von 5 Patienten langsame Acetylierer.

Im untersuchten Kollektiv waren 59% der Harnblasenkarzinompatienten GSTM1-negativ. Damit liegt der Anteil deutlich höher als in der mitteleuropäischen Normalbevölkerung (50%). Raucher wiesen mit 67% einen höheren GSTM1-negativen Anteil auf als Exraucher (57%) und Nichtraucher (54%). Von 18 Patienten, deren Erstdiagnose mehr als 10 Jahre zurücklag, waren 78% GSTM1-negativ.

Von den ehemals in der Gummiindustrie tätigen Patienten wiesen 64% den GSTM1-negativen Genotyp auf. Im Gesamtkollektiv der gegen Farbe exponierten 34% Patienten betrug der Anteil des GSTM1-negativen Genotyps 62%. Im Teilkollektiv der Maler und Lackierer waren 4 von 8, im Teilkollektiv der Tischler 8 von 11 Patienten GSTM1-negativ.

Der Anteil der GSTT1-negativen Patienten betrug im Gesamtkollektiv 18% und lag somit im Bereich der mitteleuropäischen Normalbevölkerung. Raucher waren zu 16%, Nichtraucher zu 14% GSTT1-negativ. Auffällige Verteilungen bei Teilkollektiven mit beruflichen Risiken wurden nicht beobachtet.

12 Literaturverzeichnis

1. Abdel-Rahman SZ, Anwar WA, Abdel-Aal WE, Mostafa HM, Au WW: GSTM1 and GSTT1 genes are potential risk modifiers for bladder cancer. *Cancer Detect Prev* 22 (1998) 129-138
2. Anonymous: Appendix D Overall evaluation of carcinogenicity to humans evaluated by IARC, National Toxicology Programm, ACHIH, and NIOSH. In: Zenz C, Dickerson OB, Horvath EP (Eds): *Occupational Medicine*. 3rd ed, Mosby, St Louis, 1994, S. 1204-1210
3. Anonymus: 1. BKVO vom 12.5.1925, in Kraft getreten am 1.7.1925. *Reichsgesetzblatt I* S. 69
4. Anonymus: 3. BKVO vom 16.12.1936, in Kraft getreten am 1.4.1937. *Reichsgesetzblatt I* S. 1117
5. Axelson O, Seldén A, Andersson K, Hogstedt C: Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk. *J Occup Med* 36 (1994) 556-562
6. Becker N, Wahrendorf J: *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland / Atlas of Cancer Mortality in the Federal Republic of Germany 1981-1990*. Springer, Berlin, 1997, S. 472-500
7. Bell DA, Taylor JA, Paulson DF, Robertson CN, Mohler JL, Lucier GW: Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 85 (1993) 1159-1164
8. Bethwaite P, Pearce N, Fraser J: Cancer risks in painters: study based on the New Zealand Cancer Registry. *Br J Ind Med* 47 (1990) 742-746
9. Bi W, Hayes RB, Feng P, Qi Y, You X, Zhen J, Zhang M, Qu B, Fu Z, Chen M, Chien HTC, Blot WJ: Mortality and incidence of bladder cancer in benzidine-exposed workers in China. *Am J Ind Med* 21 (1992) 481-489
10. Blair A, Stewart PA, Tolbert PE, Grauman D, Moran F, Vaught J, Rayner J: Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. *Br J Ind Med* 47 (1990) 162-168

11. Boice Jr JD, Day NE, Andersen A, Brintom LA, Brown R, Choi NW, Clarke EA, Coleman MP, Curtis RE, Flannery JT, Hakama M, Hakulinen T, Howe GR, Jensen OM, Kleinerman RA, Magnin D, Magnus K, Makela K, Malaker B, Miller AB, Nelson N, Patterson CC, Pettersen F, Pompe-Kirn V, Primic-Zakelj M, Prior P, Ravnihar B, Skeet RG, Skjerven JE, Smith PG, Sok M, Spengler RF, Storm HH, Stovall M, Tomkins GWO, Wall C: Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* 74 (1985) 955-975
12. Bolm-Audorff U, Jöckel K-H, Kilguss B, Pohlhabeln H, Siepenkothen T: Bösartige Tumoren der ableitenden Harnwege und Risiken am Arbeitsplatz. *Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven* 1993 (Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz, Dortmund, Forschungsbericht Nr. 697) (1993) S. 14-23
13. Bolm-Audorff U, Jöckel KH, Kilguss B, Pohlhabeln H, Siepenkothen T: Berufliche Risikofaktoren für Urothelkarzinome. *Verh Dt Ges Arbeitsmed* 33 (1993) 143-147
14. Bolt HM, Golka K: Zur früheren Exposition von Malern gegenüber Azofarbstoffen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 28 (1993) 417-421
15. Bräunlich A, Enderlein G, Heuchert G, Lorenz A, Stark H, Wolke P: Berufskrankheiten im Gebiet der neuen Bundesländer (1945-1990) Rechtsvorschriften, Vorgehensweisen, Statistische Angaben. *Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Sonderschrift 4, Berlin* (1994) S. 85-91
16. Bräunlich A, Enderlein G, Heuchert G, Lorenz A, Stark H, Wolke P: Berufskrankheiten im Gebiet der neuen Bundesländer (1973-1990) geordnet nach Wirtschaftszweigen und Tätigkeiten. *Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Sonderschrift 11, Berlin* (1996) S. 84-91
17. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jockel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T`Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P: Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 86 (2000) 289-294
18. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H: Untersuchungen zum Auftreten von Zweittumoren nach Zervixneoplasien im Saarland 1968-1987. *Geburtsh u Frauenheilk* 50 (1990) 614-618

19. Brockmüller J, Cascorbi I, Kerb R, Roots I: Combined analysis of inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1, microsomal epoxide hydrolase, and cytochrome P450 enzymes as modulators of bladder cancer risk. *Cancer Res* 56 (1996) 3915-3925
20. Brockmüller J, Kerb R, Drakoulis N, Staffeldt B, Roots I: Glutathione S-transferase M1 and its variants A and B as host factors of bladder cancer susceptibility: a case-control study. *Cancer Res* 54 (1994) 4103-4111
21. Brown DP, Kaplan SD: Retrospective cohort mortality study of dry cleaner workers using perchloroethylene. *J Occup Med* 29 (1987) 535-541
22. Brüning T, Chronz C, Thier R, Havelka J, Ko Y, Bolt HM: Occurrence of urinary tract tumors in miners highly exposed to dinitrotoluene. *J Occup Environ Med* 41 (1999) 144-149
23. Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman P: *The Merck Index, Eleventh Edition*. Merck & Co, Inc Rahway, NJ, USA 1989
24. 24. Bundesgesetzblatt I, S. 2623 (1997)
25. Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.) *Statistisches Taschenbuch Gesundheit* Bundesministerium für Gesundheit, Bonn 1998
26. Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.) *Daten des Gesundheitswesens Ausgabe 1997*. Baden-Baden, Nomos Verl-Ges (1997) (Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit, Band 91)
27. Burch JD, Rohan TE, Howe GR: Risk of cancer by source and type of tobacco exposure: a case control study. *Int J Cancer* 44 (1989) 622-628
28. Cartwright RA, Rogers HJ, Barham-Hall D, Glashan RW, Ahmad RA, Higgins E, Kahn MA: Role of N-acetyltransferase in bladder carcinogenesis: a pharmacogenetic epidemiological approach to bladder cancer. *Lancet* 2 (1982) 842-846
29. Cascorbi I, Drakoulis N, Brockmüller J, Maurer A, Mrozikiewicz P, Roots I: Polymorphisms of the human arylamine N-Acetyltransferase (NAT2) gene in German bladder cancer patients. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 349 Suppl (1994) R 132
30. Cascorbi I, Drakoulis N, Brockmüller J, Maurer A, Sperling K, Roots I: Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated Caucasian individuals: correlation to phenotype activity. *Am J Hum Genet* 57 (1995) 581-592

31. Chen R, Seaton A. A meta-analysis of painting exposure and cancer mortality. *Cancer Detect Prev* 22 (1998) 533-539
32. Case RAM, Hosker ME, Mc Donald DB and Pearson JT: Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. *Br J Ind Med* 11 (1954) 75-104
33. Checkoway H, Smith A, Mc Michael A, Jones F, Monson R and Tyroler H: A case-control study of bladder cancer in the United States rubber and tyre industry. *Br J Ind Med* 38 (1981) 240-246
34. Claude J, Kunze E, Frentzel-Beyme R: Occupation and risk of cancer of the lower urinary tract among men. A case-control study. *Int J Cancer* 41 (1988) 371-379
35. Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D: Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer* 44 (1989) 605-610
36. Colditz G, DeJong W, Hunter D, Trichopoulos D, Willet W (eds): Harvard report on cancer prevention Vol 1: Causes of human cancer. *Cancer Causes Control* 7, Suppl (1996) S. 3-59
37. Cordier S, Clavel J, Limasset JC, Boccon-Gibod L, Le Moual L, Mandereau L, Hemon D: Occupational risks of bladder cancer in France: a multicentre case-control study. *Int J Epidemiol* 22 (1993) 403-411
38. Daly AK, Thomas DJ, Cooper J, Pearson WR, Neal DE, Idle JR: Homozygous deletion of gene for glutathione S-transferase M1 in bladder cancer. *Br Med J* 307(1993) 481-482
39. Derby LE, Jick H: Acetaminophen and renal and bladder cancer. *Epidemiology* 7 (1996) 358-362
40. Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hrsg.): Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Wiley-VCH Verlagsges, Weinheim 2000 MAK- und BAT-Werte-Liste 2000 (Mitteilung XXXVI der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)
41. Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefaßte interdisziplinäre Leitlinien (2002) 3. Aufl. sowie <http://www.leitlinien.net>
42. Dewan A, Jani JP, Patel JS, Gandhi DN, Variya MR, Ghodasara B: Benzidine and its acetylated metabolites in the urine of workers exposed to direkt black 38. *Arch Environ Health* 43 (1988) 269-272

43. Doll R, Peto R: The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66 (1981) 1191-1308
44. Doll R, Vessey MP, Beasley RWR, Buckley AR, Fear EC, Fisher REW, Gammon EJ, Gunn W, Hughes GO, Lee K, Norman-Smith B: Mortality of gasworkers - final report of a prospective study. *Br J Ind Med* 29 (1972) 394-406
45. Duncan RE, Bennett DW, Evans AT, Aron BS, Schellhas HF: Radiation-induced bladder tumors. *J Urol* 118 (1977) 43-45
46. Evans DAP, Eze LC, Whibley EJ: The association of the slow acetylator phenotype with bladder cancer. *J Med Genetics* 20 (1983) 330-333
47. Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, Gangai MP: The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *J Urol* 122 (1979) 163-164
48. Fernandes ET, Manivel JC, Reddy PK, Ercole CJ: Cyclophosphamide associated bladder cancer - a highly aggressive disease: analysis of 12 cases. *J Urol* 156 (1996) 1931-1933
49. Gabbani G, Hou SM, Nardini B, Marchioro M, Lambert B, Clonfero E: GSTM1 and NAT2 genotypes and urinary mutagens in coke oven workers. *Carcinogenesis* 17 (1996) 1677-1681
50. Georgiou I, Filiadis IF, Alamanos Y, Bouba I, Giannakopoulos X, Lolis D: Glutathione S-transferase null genotypes in transitional cell bladder cancer: a case-control study. *Eur Urol* 37 (2000) 660-664
51. Golka K, Bandel T, Schlaefke S, Reich SE, Reckwitz T, Urfer W, Bremicker K-D, Neugebauer W, Soekeland J, Bolt HM: Urothelial cancer of the bladder in an area of former coal, iron, and steel industries in Germany: a case-control study. *Int J Occup Environ Health* 4 (1998) 79-84
52. Golka K, Blaszkewicz M: Genotypisierung und Phänotypisierung am Beispiel der NAT2. In: Deutsche Forschungsgemeinschaft „Biological Monitoring - Heutige und künftige Möglichkeiten in der Arbeits- und Umweltmedizin“ Weinheim: Wiley-VCH, 2001, S 98-104
53. Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Cascorbi I, Schöps W, Kierfeld G, Roots I, Bolt HM: Occupational history aspects and genetic N-acetyltransferase (NAT2) polymorphism in urothelial cancer patients in Leverkusen, Germany. *Scand J Work Environ Health* 22 (1996) 332-338

54. Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Bolt HM: The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines: a review considering ethnic differences. *Toxicol Lett* 128 (2002) 229-241
55. Golka K, Reckwitz T, Kempkes M, Cascorbi I, Blaszkewicz M, Reich SE, Roots I, Sökeland J, Schulze H, Bolt HM: N-Acetyltransferase 2 (NAT2) and glutathione S-transferase μ (GSTM1) in bladder cancer patients in a highly industrialized area. *Int J Occup Environ Health* 3 (1997) 105-110
56. Golka K, Schöps W, Kierfeld G, Bolt HM: Urothelerkrankungen als Berufskrankheit. *Versicherungsmedizin* 46 (1994) 158-161
57. Golka K, Weistenhöfer W, Jedrusik P, Geller F, Blaszkewicz M, Bolt HM: N-Acetyltransferase 2 phenotype in painters diseased from bladder cancer and controls. *Annals Acad Med Singapore* 30 (2001) 464-467
58. Greiser E, Mohlzahn M: Multizentrische Nieren- und Urothel-Carcinom-Studie. *Wirtschaftsverl. NW, Bremerhaven* 1997 (Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin, Forschung; Fb 780)
59. Gustavsson P, Gustavsson A, Hogstedt C: Excess of cancer in Swedish chimney sweeps. *Br J Ind Med* 45 (1988) 777-781
60. Hallier E, Deutschmann S, Reichel C, Bolt HM, Peter H: A comparative investigation of the metabolism of methyl bromide and methyl iodide in human erythrocytes. *Int Arch Occup Environ Health* 62 (1990) 221-225
61. Hammond EC, Selikoff IJ, Lawther PL, Seidman H: Inhalation of benzpyrene and cancer in man. *Ann NY Acad Sci* 271 (1976) 116-124
62. Hanke J, Krajewska B: Acetylation phenotypes and bladder cancer. *J Occup Med* 32 (1990) 917-918
63. Hanssen HP, Agarwal DP, Geodde HW, Bucher H, Huland H, Brachmann W, Ovenbeck R: Association of N-acetyltransferase polymorphism and environmental factors with bladder carcinogenesis. Study in a North German population. *Eur Urol* 11 (1985) 263-266
64. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) (Hrsg): Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 1997 anerkannten Berufskrankheiten. 7, überarbeitete und ergänzte Auflage, Selbstverlag, Sankt Augustin, 1999

65. Hayes RB, Bi W, Rothman N, Broly F, Caporaso N, Feng P, You X, Yin S, Woosley RL, Meyer UA: N-Acetylation phenotype and genotype and risk of bladder cancer in benzidine-exposed workers. *Carcinogenesis* 14 (1993) 675-678
66. Hirvonen A, Saarikoski ST, Linnainmaa K, Koskinen K, Husgafvel-Pursiainen K, Mattson K, Vainio H: Glutathione S-transferase and N-acetyltransferase genotypes and asbestos-associated pulmonary disorders. *J Natl Cancer Inst* 88 (1996) 1853-1856
67. Hölzel D, Klamert A, Schmidt M: Krebs: Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse. Perspektiven für die Krebsdiskussion und eine quantitative klinisch-epidemiologische Onkologie aus dem Tumorregister München. Zuckschwerdt, München 1996
68. Hours M, Dananche B, Fevotte J, Bergeret A, Ayzac L, Cardis E, Etard JF, Pallen C, Roy P, Fabry J: Bladder cancer and occupational exposures. *Scand J Work Environ Health* 20 (1994) 322-330
69. Hueper WC, Wiley FH, Wolfe HD: Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of beta-naphthylamine. *J Ind Hygiene Toxicol* 20 (1938) 46-84
70. International Agency for Research on Cancer (IARC) (Ed.): Tobacco Smoking. World Health Organisation, Lyon, 1986 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol 38)
71. International Agency for Research on Cancer (IARC) Occupational Exposures of Hairdressers and Barbers and Personal Use of Hair Colourants, some Hair Dyes, Cosmetic Colourants, Industrial Dyestuffs and Aromatic Amines. World Health Organisation, Lyon, 1993 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol 57)
72. Ishizu S, Hashida C, Hanaoka T, Maeda K, Ohishi Y: N-Acetyltransferase activity in the urine in Japanese subjects: comparison in healthy persons and bladder cancer patients. *Jpn J Cancer Res* 86 (1995) 1179-1181
73. Järholm B, Lavonius B and Sällsten G: Cancer morbidity in workers exposed to cutting fluids containing nitrites and amines. *Br J Ind Med* 43 (1986) 563-565
74. Järholm B, Lillienberg L, Sällsten G, Thiringer G and Axelson O: Cancer morbidity among men exposed to oil mist in the metal industry. *J Occup Med* 23 (1981) 333-337

75. Johansson S, Wahlqvist L: Tumors of urinary bladder and ureter associated with abuse of phenacetin-containing analgesics. *Acta Pathol Microbiol Scand (Sect A)* 85 (1977) 768-774
76. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF Jr: Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 119 (1984) 510-515
77. Karakaya AE, Cok I, Sardas S, Gogus O, Sardas OS: N-acetyltransferase phenotype of patients with bladder cancer. *Hum Toxicol* 5 (1986) 333-335
78. Katoh T, Inatomi H, Nagaoka A, Sugita A: Cytochrome P4501A1 gene polymorphism and homozygous deletion of the glutathione S-transferase M1 gene in urothelial cancer patients. *Carcinogenesis* 16 (1995) 655-657
79. Katz RM, Jowett D: Female laundry and dry cleaning workers in Wisconsin: a mortality analysis. *Am J Public Health* 71 (1981) 305-307
80. Kelsey KT, Nelson HH, Wiencke JK, Smith CM, Levin S: The glutathione S-transferase theta and mu deletion polymorphisms in asbestosis. *Am J Ind Med* 31 (1997) 274-279
81. Kempkes M, Golka K, Reich S, Reckwitz T, Bolt HM: Glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 null genotype as potential risk factors for urothelial cancer of the bladder. *Arch Toxicol* 71 (1996) 123-126
82. Kim WJ, Lee HL, Lee SC, Kim YT, Kim H: Polymorphisms of N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferase mu and theta genes as risk factors of bladder cancer in relation to asthma and tuberculosis. *J Urol* 164 (2000) 209-213
83. Kjaer SK, Knudsen JB, Sorensen BL, Moller Jensen O: The Copenhagen case-control study of bladder cancer. V. Review of the role of urinary-tract infection. *Acta Oncol* 28 (1989) 63-66
84. Kleinerman RA, Boice JD Jr, Storm HH, Soren P, Andersen A, Pukkala E, Lynch CF, Hankey BF, Flannery JT: Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer* 76 (1995) 442-452
85. Koelsch F: *Handbuch der Berufskrankheiten: Bd. 1 Erkrankungen der Harnwege*. Verlag G. Fischer, Jena, 1935, S. 442-445
86. Kunze E, Claude JC, Frentzel-Beyme R: Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. *Cancer* 69 (1992) 1776-1790

87. Ladero JM, Kwok CK, Jara C, Fernandez L, Silmi AM, Tapia D, Uson AC: Hepatic acetylator phenotype in bladder cancer patients. *Ann Clin Res* 17 (1985) 96-99
88. Lafuente A, Pujol F, Carretero P, Villa JP, Cuchi A: Human glutathione S-transferase mu (GST mu) deficiency as a marker for the susceptibility to bladder and larynx cancer among smokers. *Cancer Lett (Netherlands)* 68 (1993) 49-54
89. Lang NP, Kadlubar FF: Aromatic and heterocyclic amine metabolism and phenotyping in humans. In: Gledhill, B.L. (Ed.): *New horizons in biological dosimetry. Proc. of the International Symposium on Trends in Biological Dosimetry, held in Levici, Italy, Oct. 23-27, 1990, pp. 33-47 Wiley-Liss, New York 1991 (Progress in clinical and biological research, Vol 372)*
90. La Vecchia C, Negri E: Nutrition and bladder cancer. *Cancer Causes Control* 7 (1996) 95-100
91. Lewalter J, Mischke LW: Empfehlungen zur arbeitsmedizinischen Prävention expositions- und dispositionsbedingter Arbeitsstoff-Beanspruchungen. *Verh Dt Ges Arbeitsmed* 31 (1992) 135-139
92. Lin HJ, Han CY, Bernstein DA, Hsiao W, Lin BK, Hardy S: Ethnic distribution of the glutathione transferase Mu 1-1 (GSTM1) null genotype in 1473 individuals and application to bladder cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 15 (1994) 1077-1081
93. Lin GF, Ma QW, Chen JG, Shen JH, Xiang CQ, Golka K, Zhang DS: Dependence of Papanicolaou gradings of exfoliated urothelial cells upon GSTM1 and GSTT1 polymorphism in benzidine-exposed workers of the Shanghai dye industry. *Arch Toxicol* 75 (2001) 544-548
94. Lower GM Jr, Bryan GT: Etiology and carcinogenesis: natural system approaches to causality and control. In: Javadpour N (Ed): *Principles and management of urologic cancer. Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1979, S. 29-53.*
95. Lower GM Jr, Nilsson T, Nelson CE, Wolf H, Gamsky TE, Bryan GT: N-Acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer: approaches in molecular epidemiology: preliminary results in Sweden and Denmark. *Environ Health Perspect* 29 (1979) 71-79.
96. Luceri F, Moneti G, Pieraccini G: Bestimmung des Amingehaltes im Zigarettenrauch. *HP Peak* 1 (1994) 2-4

97. Malmstrom PU, Thorn M, Lindblad P, Bergstrom R, Adami HO: Increasing survival of patients with urinary bladder cancer. A nationwide study in Sweden 1960-1986. *Eur J Cancer* 29A (1993) 1868-1872.
98. Manz A: Harnwegskarzinome bei Beschäftigten der Gasindustrie. *Münch Med Wschr* 118 (1976) 65-68
99. Martone T, Vineis P, Malaveille C, Terracini B: Impact of polymorphisms in xeno(endo)biotic metabolism on pattern and frequency of p53 mutations in bladder cancer. *Mutat Res* 462 (2000) 303-309
100. Melick WF, Escue HM, Naryka JJ, Mezera RA and Wheeler EP: The first reported cases of human bladder tumors due to a new carcinogen-Xenylamine. *J Urol* 74 (1955) 760-766
101. Mihatsch M, Knüsli C: Phenacetin abuse and malignant tumors. *Klin Wochenschr* 60 (1982) 1339-1349
102. Miller ME, Cosgriff JM: Acetylator phenotype in human bladder cancer. *J Urol* 130 (1983) 65-66
103. Mommsen S, Barfod NM, Aagaard J: N-Acetyltransferase phenotypes in the urinary bladder carcinogenesis of a low-risk population. *Carcinogenesis* 6 (1985) 199-201.
104. Mommsen S, Aagaard J: Susceptibility in urinary bladder cancer: Acetyltransferase phenotypes and related risk factors. *Cancer Letters* 22 (1986) 199-203
105. Mommsen S, Aagaard J: Tobacco as a risk factor in bladder cancer. *Carcinogenesis* 4 (1983) 335-338
106. Moulin JJ, Clavel T, Buclez B, Laffitte-Rigaud G: A mortality study among workers in a French aluminium reduction plant. *Int Arch Occup Environ Health* 73 (2000) 323-330
107. Myslak ZW, Bolt HM: Berufliche Exposition gegenüber Azofarbstoffen und Harnblasenkarzinom-Risiko. *Zbl Arbeitsmed* 38 (1988) 310-321
108. Myslak ZW, Bolt HM, Brockmann W: Tumors of the urinary bladder in painters: a case-control study. *Am J Ind Med* 19 (1991) 705-713
109. Noltenius H: Tumorhandbuch, Pathologie und Klinik der menschlichen Tumoren, Band 3. 2. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München, 1987, S. 1366-1371
110. Nowak D, Poschadel B, Szadkowski D: Harnblasenkarzinome bei Beschäftigten in der Metallbearbeitung - eine Fall-Kontroll-Studie. *Verh Dt Ges Arbeitsmed* 38 (1998) 397-399

111. Okkels H, Sigsgaard T, Wolf H, Autrup H: Glutathion S-transferase mu as a risk factor in bladder tumours. *Pharmacogenetics* 6 (1996) 251-256
112. Olsen JH, Jensen O: Occupation and risk of cancer in Denmark. An analysis of 93810 cancer cases, 1970-1979. *Scand J Environ Health* 13, suppl 1 (1987) 43-51
113. Park RM, Wegman DH, Silverstein MA, Maizlish NA, Mirer FE: Causes of death in a bearing manufacturing plant. *Am J Ind Med* 13 (1988) 569-580
114. Peluso M, Airoidi L, Armelle M, Martone T, Coda R, Malaveille C, Giacomelli G, Terrone C, Casetta G, Vineis P: White blood cell DNA adducts, smoking, and NAT2 and GSTM1 genotypes in bladder cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 7 (1998) 341-346
115. Peluso M, Airoidi L, Magagnotti C, Fiorini L, Munnia A, Hautefeuille A, Malaveille C, Vineis P: White blood cell DNA adducts and fruit and vegetable consumption in bladder cancer. *Carcinogenesis* 21 (2000) 183-187
116. Peter H, Deutschmann S, Reichel C, Hallier E: Metabolism of methyl chloride by human erythrocytes. *Arch Toxicol* 63 (1989) 351-355
117. Popp W, Schmieding W, Speck M, Vahrenholz C, Norpoth K: Incidence of bladder cancer in a cohort of workers exposed to 4-chloro-o-toluidine while synthesising chlordimeform. *Br J Ind Med* 49 (1992) 529-531
118. Pott P: Chirurgische observations relative to the cataract, the polypus of the nose, the cancer of the scrotum, the different kinds of ruptures, and the mortification of the toes and feet. London: Hawkes, Clarke and Collins, 1775: S. 63-65 zitiert nach: Vainio H, Matos E, Boffetta P, Kogevinas M, Wilbourn J: Occupational cancer in developing and newly industrialised countries. *Ann Acad Med Sing* 22 (1993) 170-181
119. Rehn L: Blasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern. *Arch Klin Chir* 5 (1895) 588-600
120. Riede UN, Wehner H, Freudenberg N: Uropoetisches System In: Riede UN, Schaefer HE (Hrsg): *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Thieme, Stuttgart, 1995, S. 840
121. Risch A, Wallace DMA, Bathers S, Sim E: Slow N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer. *Hum Mol Genet* 4 (1995) 231-236
122. Risch HA, Burch JD, Miller AB, Hill GB, Steele R, Howe GR: Occupational factors and the incidence of cancer of the bladder in Canada. *Br J Ind Med* 45 (1988) 361-367

123. Römer HC, Golka K, Schulze H, Löhlein D: Two extrapulmonary neoplasms in a uranium miner. *J Roy Soc Med* 95 (2002) 302
124. Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T: Cancer incidence among workers in six Norwegian aluminum plants. *Scand J Work Environ Health* 26 (2000) 461-469
125. Ronneberg A, Langmark F: Epidemiologic evidence of cancer in aluminium reduction plant workers. *Am J Ind Med* 22 (1992) 573-590
126. Roots I, Drakoulis N, Brockmüller J: Polymorphic enzymes and cancer risk: Concepts, methodology and data review. In: Kalow W (Ed): *Pharmacogenetics of drug metabolism*. Pergamon, New York (NY), 1992, S. 815-841
127. Rote Liste[®] Service GmbH Frankfurt/Main (Hrsg): *Rote Liste 2002*, ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2002
128. Rothman N, Bhatnagar VK, Hayes RB, Zenser TV, Kashyap SK, Butler MA, Bell DA, Lakshmi V, Jaeger M, Kashyap R, Hirvonen A, Schulte PA, Dosemici M, Hsu F, Parikh DJ, Davis BB, Talaska G: The impact of interindividual variation in NAT2 activity on benzidine urinary metabolites and urothelial DNA adducts in exposed workers. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 (1996) 5084-5089
129. Rübber H: *Uroonkologie*. 3., vollständig überarbeitete Auflage, Springer, Berlin, 2001
130. RUTT (Registry for Urinary Tract Tumours): *Harnwegstumregister. Jahresbericht*. *Verh Dtsch Ges Urol* 37 (1985) 665
131. Salagovic J, Kalina I, Stubna J, Habalova V, Hrivnak M, Valansky L, Kohut A, Biros E: Genetic polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1 as a risk factor in lung and bladder cancers. *Neoplasma* 45 (1998) 312-317
132. Salagovic J, Kalina I, Habalova V, Hrivnak M, Valansky L, Biros E: The role of human glutathione S-transferases M1 and T1 in individual susceptibility to bladder cancer. *Physiol Res* 48 (1999) 465-471
133. Schiffers E, Jamart J, Renard V: Tobacco and occupation as risk factors in bladder cancer: a case-control study in southern Belgium. *Int J Cancer* 39 (1987) 287-292
134. Schmähl, D: *Maligne Tumoren*. Editio Cantor Verlag, Aulendorff, 1981
135. Schmähl D: Combination effects in chemical carcinogenesis. VCH-Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1988, S. 153-173

136. Schnakenberg E, Lustig M, Breuer R, Werdin R, Hubotter R, Dreikorn K, Schloot W: Gender-specific effects of NAT2 and GSTM1 in bladder cancer. *Clin Genet* 57 (2000) 270-277
137. Schönberg JB, Stemhagen A, Mogielnicki AP, Altman R, Abe T, Mason TJ: Case-control study of bladder cancer in New Jersey. I. Occupational exposures in white males. *J Natl Cancer Inst* 72 (1984) 973-981
138. Schöps W, Prior V, Golka K, Blaszkewicz M, Cascorbi I, Roots I, Bolt HM und Kierfeld G: Untersuchung zur klinischen Relevanz der Acetyliererphänotypisierung bei 196 Urothel-tumorpatienten. *Urologe [A]* 35 (1997) 64-67
139. Schröder KR, Hallier E, Peter H, Bolt HM: Dissociation of a new glutathione S-transferase activity in human erythrocytes. *Biochem Pharmacol* 43 (1992) 1671-1674
140. Schunk W: Arbeits- und Gewerbetoxikologie. ecomed Verlagsgesellschaft Landsberg 1995
141. Sharer JE, Shipley LA, Vandenbranden MR, Binkley SN, Wrighton SA: Comparisons of phase I and phase II in vitro hepatic enzyme activities of human, dog, rhesus monkey, and cynomolgus monkey. *Drug Metab Dispos* 23 (1995) 1231-1241
142. Shapiro JA, Jacobs EJ, Thun MJ: Cigar smoking in men and risk of death from tobacco-related cancers. *J Natl Cancer Inst* 92 (2000) 333-337
143. Siemiatycki J, Dewar R, Nadon L, Gerin M, Richardson L and Wacholder S: Association between several sides of cancer and twelve petroleum derived liquids *Scand. J Work Environ Health* 13 (1987) 486-492
144. Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR: A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-beta-naphthylamine and o-toluidine. *Occup Environ Med* 57 (2000) 106-115
145. Sorahan T, Hamilton L, Wallace DMA, Bathers S, Gardiner K, Harrington JM: Occupational urothelial tumours: a regional case-control study. *Br J Urol* 82 (1998) 25-32.
146. Sorahan T, Parkes HG, Veys CA, Waterhouse JAH, Straughan JK, Nutt A: Mortality in the British rubber industry 1946-85. *Br J Ind Med* 46 (1989) 1-10
147. Stasik MJ, Konietzko J, Godlewski A, Fortak W, Current studies of 4-Chloro-o-toluidine and chlordimeform carcinogenicity. 26th International Congress on Occupational Health 27th August bis 1st September 2000, Singapur

148. Stasik MJ: Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-toluidine cohort. *Int Arch Occup Environ Health* 60 (1988) 21-24
149. Statistisches Bundesamt (Hrsg) Klassifizierung der Berufe. Systematisches und alphabetisches Verzeichnis der Berufsbenennungen. Metzler-Poeschel-Verlag, Stuttgart 1992
150. Steenland K, Palu S. Cohort mortality study of 57 000 painters and other union members: a 15 year update. *Occup Environ Med* 56 (1999) 315-21
151. Steineck G, Plato N, Alfredsson L, Norell SE: Industry-related urothelial carcinogens: application of a job-exposure matrix to census data. *Am J Ind Med* 16 (1989) 209-224
152. Steineck G, Plato N, Norell SE, Hogstedt Ch: Urothelial cancer and some industry-related chemicals: An evaluation on the epidemiologic literature. *Am J Ind Med* 17 (1990) 371-391
153. Stern FB, Ruder AM, Chen G: Proportionate mortality among unionized roofers and waterproofers. *Am J Ind Med* 37 (2000) 478-492
154. Straif K, Weiland SK, Werner B, Chambless L, Mundt KA, Keil U: Workplace risk factors for cancer in the German rubber industry: Part 2. Mortality from non-respiratory cancers. *Occup Environ Med* 55 (1998) 325-332
155. Tavani A, La Vecchia C: Coffee and cancer: a review of epidemiological studies, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 9 (2000) 241-256
156. Thiede T, Christensen BC: Bladder tumours induced by chlornaphazine. A five-year follow-up study of chlornaphazine-treated patients with polycythaemia. *Acta Med Scand* 185 (1969) 133-137
157. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, Hagenbeck A, Stovall M, Banks PM, Adami J, Gospodarowicz MK, Wacholder S, Inskip PD, Tucker MA, Boice JD: Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 87 (1995) 524-530
158. UICC International Union Against Cancer. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Hrsg. und übers. von Hermanek P, Scheibe O, Spiess B, Wagner G: 4. Aufl. New York, Berlin, Heidelberg (usw): Springer-Verlag, 1987, S. 143-145
159. UICC International Union Against Cancer. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Hrsg. und übers. von Wittekind C, Wagner G: 5. Aufl. New York, Berlin, Heidelberg (usw): Springer-Verlag, 1997, S. 177-180

160. Vaziri SA, Hughes NC, Sampson H, Darlington G, Jewett MA, Grant DM: Variation in enzymes of arylamine procarcinogen biotransformation among bladder cancer patients and control subjects. *Pharmacogenetics* 11 (2001) 7-20
161. Vineis P, Bartsch H, Caporaso N, Harrington AM, Kadlubar FF, Landi MT, Malaveille C, Shields PG, Skipper P, Talaska G, Tannenbaum SR: Genetically based N-acetyltransferase metabolic polymorphism and low-level environmental exposure to carcinogens. *Nature* 369 (1994) 154-156
162. Vineis P, Marinelli D, Autrup H, Brockmoller J, Cascorbi I, Daly AJ, Golka K, Okkels K, Risch A, Rothman N, Sim E, Taioli E: Smoking, occupation, N-acetyltransferase-2 and bladder cancer: a pooled analysis of genotyped studies. *Cancer Epidemiol. Biomarker Prev.* 10 (2001) 1249-1252
163. Wolf H, Lower GM Jr, Bryan GT: Role of N-acetyltransferase phenotype in human susceptibility to bladder carcinogenic arylamines. *Scand J Urol Nephrol* 14 (1980) 161-165
164. Woodhouse KW, Adams PC, Clothier A, Mucklow JC, Rawlins M: N-acetylation phenotype in bladder cancer. *Human Toxicol* 1 (1982) 443-445
165. Wormhoudt LW, Commandeur JNM, Vermeulen NPE: Genetic polymorphisms of human N-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-S-transferase, and epoxide hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. *Crit Rev Toxicol* 29 (1999) 59-124
166. Worth PH: Cyclophosphamide and the bladder. *Br Med J* 3 (1971) 182
167. Wynder EL, Goldsmith R: The epidemiology of bladder cancer: a second look. *Cancer* 40 (1977) 1246-1268
168. Wynder E, Stellman S: Artificial sweetener use and bladder cancer: a case-control study. *Science* 207 (1980) 1214-1216
169. Wynder EL, Onderdonk J, Mantel N: An epidemiological investigation of cancer of the bladder. *Cancer* 16 (1963) 1388-1407
170. Zhong S, Wyllie AH, Barnes D, Wolf CR, Spurr NK: Relationship between the GSTM1 genetic polymorphism and susceptibility to bladder, breast and colon cancer. *Carcinogenesis* 14 (1993) 1821-1824
171. Zingg EJ, Wallace DMA: Bladder Cancer. *Clinical Practice in Urology*. New York, Berlin, Heidelberg (usw.) Springer-Verlag 1985

13 Thesen

- 1) Erkrankungsraten für urotheliale Harnblasenkarzinome zeigen regional deutliche Unterschiede.
- 2) Urotheliale Harnblasenkarzinome treten vermehrt bei Personen auf, die in früheren Jahrzehnten gegen krebserzeugende aromatische Amine exponiert waren.
- 3) Das Risiko, nach einer Exposition gegen aromatische Amine an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, kann durch die Stoffwechselkapazität der NAT2 moduliert werden.
- 4) Durch den Rückgang der Exposition der Allgemeinbevölkerung gegen stark krebserzeugende aromatische Amine durch Beendigung der Produktion in den 60er Jahren in Deutschland liegt der Anteil der langsamen Acetylierer im untersuchten Harnblasenkarzinomkollektiv im Bereich der mitteleuropäischen Normalbevölkerung.
- 5) Der Anteil der langsamen Acetylierer bei Harnblasenkarzinompatienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose Raucher waren, ist höher als bei den anderen Harnblasenkarzinompatienten und der Normalbevölkerung.
- 6) In der untersuchten Region Wittenberg-Bitterfeld ist der Anteil der langsamen Acetylierer bei Harnblasenkarzinompatienten mit bekannter Exposition gegen Farben nicht erhöht.
- 7) Der unauffällige Anteil der langsamen Acetylierer in einem Teilkollektiv von 14 Harnblasenkarzinompatienten, die in der ortsansässigen Gummiindustrie tätig waren, spricht gegen eine Auslösung von Harnblasentumoren in dieser Fabrikationsstätte durch aromatische Amine.
- 8) Der Anteil GSTM1-negativer Personen ist im untersuchten Harnblasenkarzinompatientenkollektiv höher als in der mitteleuropäischen Normalbevölkerung.
- 9) Im untersuchten Kollektiv war der Anteil der Harnblasenkarzinompatienten, bei denen das Gen für GSTM1 nicht angelegt war, bei Rauchern höher als bei Exrauchern und Nichtrauchern.
- 10) Für die Normalbevölkerung hat der GSTM1-negative Genotyp den langsamen Acetyliererstatus als wichtigsten genetischen Risikofaktor für das urotheliale Karzinom abgelöst.
- 11) Der Anteil der untersuchten Patienten mit Harnblasenkarzinom, bei dem das Gen für die Glutathion-S-Transferase T1 nicht angelegt ist, ist mit dem in der mitteleuropäischen Normalbevölkerung vergleichbar.
- 12) Patienten, die an einem Harnblasenkarzinom erkrankten, weisen, im Vergleich zu den meisten Patienten mit Tumorerkrankungen anderer Organe, vermehrt Erkrankungen an anderen Malignomen auf.
- 13) Urotheliale Harnblasenkarzinome der Klassifikation T1G2 oder höher hatten eine ungünstige Prognose hinsichtlich des Langzeitüberlebens.

14 Lebenslauf

Name:		Thilo Seidel
Geburtsdatum:		5. Januar 1964
Geburtsort:		Lutherstadt Wittenberg
Familienstand:		verheiratet, 1 Tochter, 1 Sohn
<u>Schulbildung:</u>	9/1970- 9/1978	Polytechnische Oberschule „Willy-Lohmann“ Apollensdorf
	9/1978- 9/1982	Erweiterte Oberschule „Lucas-Cranach“ Wittenberg
	11/1982- 4/1984	Grundwehrdienst
<u>Studium:</u>	9/1984- 9/1990	Studium der Humanmedizin an der Otto von Guericke Universität Magdeburg
	5/1989	Verteidigung der Diplomarbeit
	8/1990	Abschluß des Studiums als Diplommediziner
	8/1990	Approbation als Arzt
<u>Berufliche Weiterbildung:</u>	9/1990-8/1991	Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses „Paul-Gerhardt-Stift“ Lutherstadt Wittenberg
	9/1991-9/1998	Assistenzarzt in der Urologischen Abteilung des Krankenhauses „Paul-Gerhardt-Stift“ Lutherstadt Wittenberg seit 30.9.1998 Facharzt für Urologie in der Urologischen Abteilung des Krankenhauses „Paul-Gerhardt-Stift“ Lutherstadt Wittenberg

15 **Selbständigkeitserklärung, Hinweis auf Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit und Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich erkläre hiermit, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bislang wurden Ergebnisse dieser Arbeit auf mehreren Kongressen als Poster (Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Annual Meeting of the Society of Toxicology, USA, Congress of the European Societies of Toxicology, Jahrestagungen der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie, Congress „Risk assessment and management of large contamination sites“ sowie als Vortrag (Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Wissenschaftliche Tagung der Vereinigung der Mitteldeutschen Urologen, gemeinsam mit der Südostdeutschen und der Sächsischen Gesellschaft für Urologie) vorgestellt. Bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin im Jahre 1998 wurde in der Zeitschrift Symposium Medical (Heft 5/1998, Seite 22), in der die besten Kongreßbeiträge der Jahrestagung vorgestellt wurden, unter dem Titel „Berufliche und außerberufliche Risikofaktoren: Harnblasenkarzinompatienten in einem Industriegebiet der NBL“ über den Vortrag berichtet. Aus redaktionellen Gründen wurden bei den vorgestellten Arbeiten nur die Erstautoren genannt. Bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin 2002 wurde der Posterbeitrag, in den auch Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeit eingegangen waren, mit dem 1. Posterpreis ausgezeichnet.

1. Golka K, **Seidel T**, Rötzel C, Thier R, Geller F, Staude G und Bolt HM: Untersuchungen zu beruflichen und außerberuflichen Risikofaktoren an Harnblasenkarzinompatienten in einem Industriegebiet der neuen Bundesländer. In: Hallier E und Bünger J (Hrsg): Gesundheitsgefahren durch biologische Arbeitsstoffe. Neuro-, Psycho- und Verhaltenstoxizität. Dokumentationsband über die 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin in Wiesbaden vom 11.-14.05.1998, DGAUM, Lübeck, 1998, S. 407-410
2. **Seidel T**, Roetzel C, Thier R, Geller F, Bolt HM Staude G, Golka K: Polymorphic enzymes in bladder cancer cases in a former center of the German chemical industry in Sachsen-Anhalt. Proc Am Assoc Cancer Res 40 (1999) 248
3. Golka K, **Seidel T**, Roetzel C, Geller F, Bolt HM, Staude G, Thier R: Occupational and non-occupational risk factors in bladder cancer patients in an industrialized area in Eastern Germany. Toxicol Sci 48, Suppl 1 (1999) 239
4. Schmidt T, **Seidel T**, Römer HC, Reckwitz T, Dommermuth A, Dannappel D, Golka K, Thier R: Genotyping of the glutathione transferases hGSTM3 and hGSTM1 in urinary bladder cancer patients. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 361 (4) Suppl, (2000) R172, abstr no 674

5. Golka K, **Seidel T**, Roetzel C, Geller F, Bolt HM, Staude G, Foth H, Thier R: Occupational and non-occupational risk factors in bladder cancer patients in Lutherstadt Wittenberg. In: Foth H (ed.): Risk assessment and management of large contamination sites. Congress, 22-24 Febr. 2002, Halle (Saale) (p P18). Halle (Saale): Univ., 2002
6. Golka K, Weistenhöfer W, Prior V, Reckwitz T, **Seidel T**, Thier R, Blaszkewicz M, Bolt HM: NAT2 slow acetylation state as a susceptibility factor for bladder cancer in subjects exposed to small amounts of aromatic amines. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 365 (Suppl 1): R 158, abstr no 618 (2002)
7. Golka K, Weistenhöfer W, Prior V, Reckwitz T, **Seidel T**, Thier R, Blaszkewicz M, Bolt HM: Die Bedeutung der N-Acetyltransferase 2 als Prädispositionsfaktor für das Harnblasenkarzinom bei geringer Exposition gegen aromatische Amine. 42. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 10.-13.04.2002 in München. Lübeck: DGAUM 2002, -im Druck-
8. **Seidel T**, Golka K, Rötzel C, Geller F, Thier R, Dietrich H: Polymorphe Enzyme als Prädispositionsfaktor bei Harnblasenkarzinompatienten in einem Industriegebiet der neuen Bundesländer. Vortrag auf der 7. Wissenschaftlichen Tagung der Vereinigung der Mitteldeutschen Urologen, gemeinsam mit der Südostdeutschen und der Sächsischen Gesellschaft für Urologie, 6.-8. Juni 2002 in Erfurt
9. Golka K, **Seidel T**, Roetzel C, Geller F, Bolt HM, Dietrich H, Foth H, Thier R: Enzym polymorphisms and risk factors in bladder cancer patients in Lutherstadt Wittenberg. (Abstract) Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol Suppl 2002—angenommen-
10. Golka K, Farker K, Weistenhöfer W, Prior V, Reckwitz T, **Seidel T**, Thier R., Blaszkewicz M. and Bolt HM: N-Acetyltransferase 2 as susceptibility factor for bladder cancer in subjects exposed to small amounts of aromatic amines. (Abstract) Toxicol Lett Suppl 2002—angenommen-
11. Golka K, **Seidel T**, Roetzel C, Geller F, Bolt HM, Staude G, Dietrich H, and Thier R. Risk factors for bladder cancer in the former centre of the chemical industry in Eastern Germany. 27th Congress on Occupational Health, International Commission on Occupational Health, Iguassu Falls, Brasilien, 23.-28. Februar 2003 -angenommen-

Bisher wurden von mir keinerlei Promotionsversuche unternommen. Die vorliegende Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in dieser oder in einer ähnlichen Form bei einem Promotionsversuch verwendet.

Lutherstadt Wittenberg, im August 2002

Thilo Seidel

16 Danksagungen

Herrn MR Dr. med. Günter Staude danke ich für die Erlaubnis zur Untersuchung der Patienten.

Frau Prof. Dr. med. dent. Heidi Foth danke ich für die Vergabe des Themas und die gewährte Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Hermann M. Bolt danke ich für die Bereitstellung von Ressourcen.

Herrn PD Dr. med. Klaus Golka danke ich für die vorbildliche Betreuung der Arbeit.

Frau PD Dr. rer. nat. Ricarda Thier danke ich für die Unterstützung bei der Bestimmung des Genotyps der fremdstoffmetabolisierenden Enzyme.

Desweiteren gilt mein besonderer Dank den untersuchten Patienten der Urologischen Abteilung der Paul-Gerhardt-Stiftung Lutherstadt Wittenberg, ohne deren Mitwirkung eine Durchführung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.