

Tobias Felix Urban  
Dr. med.

Eine epidemiologische Validierungsstudie im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie zu Risiken des Larynxkarzinoms durch Zement und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

Geboren am 03.11.1977 in Berlin  
Reifeprüfung am 18.06.1997 in Waldshut-Tiengen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1999 bis SS 2006  
Physikum am 28.8.2001 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Dublin / Irland, Kapstadt / Südafrika, Heidelberg  
Staatsexamen am 14.06.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene

Doktorvater: Hr. Prof. Dr. rer. nat. Heiko Becher (Uni Heidelberg, Institut für Tropenhygiene und öffentliches Gesundheitswesen)

Das Larynxkarzinom stellt den bösartigsten Tumor des oberen Aerodigestivtraktes des Menschen dar. Nach Europa-Standard besitzt es in Deutschland eine Inzidenz von 5,9 (Männer) und 1,0 (Frauen) und eine Sterblichkeit von 3,4 (Männer) und 0,3 (Frauen). Da die Ätiologie des Larynxkarzinoms ein multifaktorielles Geschehen darstellt werden in der aktuellen Literatur Tabak- und Alkoholkonsum, Ernährung, Infektionen, berufliche Faktoren, Umweltfaktoren, soziodemographische Faktoren und die persönliche genetische Prädisposition als Hauptrisikofaktoren genannt. Die Berufsgruppe der Straßenbau-, Tiefbau-, Bauhilfs- und Bauarbeiter trägt durch ihren täglichen Kontakt mit karzinogen wirkenden Substanzen ein hohes Risikopotential für eine Larynxkarzinom-Entstehung. Die vorliegende Dissertation basiert auf der Heidelberger Rhein-Neckar-Larynxstudie 2000, einer im Rhein-Neckar-Raum durchgeführten populationsbasierten, häufigkeitsgematchten Fall-Kontroll-Studie mit molekulargenetischen und toxikologischen Zusatzuntersuchungen zur Entstehung des Larynxkarzinoms durch berufliche Risikofaktoren und weitere Confounder. Hierbei stellen polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) und Zement unabhängige, eigenständige Risikofaktoren dar. Zur Validierung der gewonnenen Daten von 2000 sowie einer genaueren Risikoabschätzung bezüglich der Kehlkopfkarzinom-Entstehung im Rahmen einer PAH- und / oder Zement-Exposition wurde eine Wiederholungsbefragung der PAH- und / oder Zement-exponierten Personen der Rhein-Neckar-Larynxstudie 2000 im Rahmen der Validierungsstudie 2002 der vorliegenden Dissertation durchgeführt. Hierfür wurden zwei Fragebögen zum Thema PAH und Zement entworfen. Die Fälle und Kontrollen mit einer PAH- und / oder Zement-Exposition der Rhein-Neckar-Larynxstudie 2000 wurden erneut

kontaktiert und es wurden persönliche Telefoninterviews durchgeführt. Der expositionsspezifische Fragebogen zu PAH verfolgte die Fragestellung nach PAH-Kontakt bei „Abdichtungs-, Isolier-, Straßen- und Estricharbeiten“. Hierbei war die Unterscheidung der zwei Arbeitsstoffe Teer und Bitumen von besonderer Bedeutung. Der expositionsspezifische Fragebogen bezüglich Zement untersuchte den beruflichen Kontakt zu Zement / Zementstaub bei „Putzarbeiten, Zementarbeiten und Kalkarbeiten“. Es wurde versucht die Substanzen Zement und Kalk noch genauer als im Erstinterview von einander getrennt zu betrachten. Es gelang mit 33 als PAH-exponiert eingestuften Personen (10 Fälle, 23 Kontrollen) und 95 als Zement-exponiert registrierten Probanden (15 Fälle, 80 Kontrollen) erfolgreiche Interviews durchzuführen. Bei der Befragung nach einer PAH-Exposition zeigte sich im Durchschnitt eine höhere Exposition der Fälle mit den PAH- enthaltenden Substanzen Teer und Steinkohlenteer/-pech/-öl. Hingegen hatten die Kontrollen einen prozentual häufigeren Kontakt mit wenig PAH enthaltenden Stoffen wie Bitumen, Teerbitumen, Asphalt und Gussasphalt. Bei der Berechnung der Gesamt PAH-Lebensexposition der einzelnen Personen hatten die Fälle prozentual eine höhere PAH-Exposition in ihrem Leben als die Kontrollen. Der Vergleich der PAH-Angaben der Einzelpersonen von 2000 und 2002 zeigte oftmals größere Schwankungen. Die PAH-Expositionszeiten von 2000 wurden aufgrund der genaueren Nachfrage oft durch eine Bitumen-Exposition ersetzt. Das durch die Rhein-Neckar-Larynxstudie 2000 berechnete Odds Ratio von 2,6 bezüglich einer PAH-Exposition konnte korrigiert werden. Die erneuten Berechnungen der vorliegenden Validierungsstudie 2002 ergaben nun eine Risikoerhöhung um das 3,5fache nach einer PAH-Exposition an einem Larynxkarzinom zu erkranken. Bei der Befragung nach Zement-Kontakt bestätigten alle 15 Fälle (100%) eine Zement-Exposition. Nur 69 der ursprünglich 80 Kontrollpersonen (86,3%) gaben wiederholt einen Zement-Kontakt an. Dies bedeutet, dass eine Zement-Exposition in der Kontrollgruppe bei der Erstbefragung in der Rhein-Neckar-Larynxstudie 2000 wahrscheinlich überschätzt und das berechnete Odds Ratio für ein Larynxkarzinom nach Zement-Exposition zu niedrig geschätzt wurde. Dies hätte eine Risikosteigerung zugunsten der Fallgruppe zur Folge. Bei der Berechnung der Lebensexpositionsdauer hatten prozentual mehr Fälle als Kontrollen hohe Zement-Expositionen, hingegen aber mehr Kontrollen als Fälle keine Zement-Exposition. Der detaillierte Vergleich der Expositionsangaben der Probanden in den Studien 2000 und 2002 zeigte nur teilweise eine Korrelation. Bei der Untersuchung der Zement-Konsistenz wurde bei den Zement-exponierten Personen am häufigsten der Gebrauch von trockenem und nassem Zement angegeben. Bezüglich der untersuchten Probanden konnte der Zementarbeit der Kollegen in unmittelbarer Umgebung

keine Risiko erhöhende Wirkung nachgewiesen werden. Die neu erhobenen Daten der Validierungsstudie 2002 wurden dazu benutzt das durch die Rhein-Neckar-Larynxstudie 2000 berechnete Odds Ratio von 2,39 bezüglich einer Zement-Exposition zu korrigieren. Die neue Risikoschätzung ergab für Zement-exponierte Personen ein Odds Ratio von 2,7 hinsichtlich einer Tumorentstehung im Larynx-Bereich. Bei der Untersuchung einer Kalk-Exposition zeigte die Gruppe der Fälle bei der Berechnung der Kalk-Lebensexposition höhere Werte als die Gruppe der Kontrollen. Auch hier galt die Stoffkonsistenz „trocken und nass“ bei den Kalk-exponierten Personen als meist verwendete Kalkkonsistenz. Den Kalkarbeiten von Arbeitskollegen in der unmittelbaren Umgebung der Probanden konnte kein Einfluss auf die Risikoerhöhung zugewiesen werden. Es konnte beobachtet werden, dass insgesamt mehr Fälle (60%) als Kontrollen (42,5%) zusätzlich zu ihrer Zement-Exposition eine Kalk-Exposition angaben. Dies könnte eine additionalere karzinogene Wirkung von Kalk in Bezug auf eine Zement-Exposition bedeuten. Die Fall- und Kontrollzahlen sind aber zu klein um definitive Aussagen treffen zu können. Zusammenfassend lässt sich noch einmal herausheben, dass die vorliegende Validierungsstudie 2002 auf der Basis der Rhein-Neckar-Larynxstudie 2000 ein erhöhtes Larynxkarzinom-Risiko für PAH- / bzw. Zement-exponierte Personen schätzen konnte. Den erfolgten Berechnungen nach beträgt das alkohol- und tabakadjustierte Odds Ratio bezüglich eines Langzeitkontaktes gegenüber PAH 3,5 und hinsichtlich einer Zement- / Zementstaub-Exposition 2,7.