

Was ist gesichert an reproduktionstoxischen Wirkungen von Arbeitsstoffen?

Robert Winker

AKH Wien

Abteilung für Arbeitsmedizin



Reproduktionstoxizität: Ausgangssituation

Infertilität: ca. 15% aller Paare sind ungewollt kinderlos

Abortrate: 50 - 70% aller Conceptiones führen nicht zu einem lebend geborenen Kind

Entwicklungsstörungen: ca. 4% aller lebend geborenen Kinder haben eine ernstzunehmende Fehlbildung

Sind Einflüsse am Arbeitsplatz dafür quantitativ bedeutsam? Welche?

Reproduktionstoxikologie

- I. Toxische Einflüsse – Auswirkung auf Fertilität und Laktation
- II. Teratogene Effekte (Aborte, Fehlbildungen, Entwicklungsstörungen und postnatale Minderleistung)
- III. Erbgutverändernde Wirkungen

Reproduktionstoxikologie

- I. Toxische Einflüsse – Auswirkung auf Fertilität und Laktation
- II. Teratogene Effekte (Aborte, Fehlbildungen, Entwicklungsstörungen und postnatale Minderleistung)
- III. Erbgutverändernde Wirkungen

Methodische Probleme I -Confounder

bei der Frau:

- Ovulatorische Dysfunktion
- Hyperandrogenismus
- Hormonelle Störungen
- Endometriose
- Genitale Entzündungen
- Uterine Faktoren
- Cervikale Faktoren
- Erhöhte Abortrate
- Ursachen von Seiten des Feten

beim Mann:

- Drogen
- Anatomische Varianten der Genitalien
- Kryptorchismus auch nach operativer Korrektur
- Mumps
- Diabetes mellitus
- Hormonelle Dysfunktion

Methodische Probleme II

Verfälschung von Studienergebnissen durch

- Alter der Probanden
- Entzündungen im Genitalbereich
- Latenz zwischen Exposition und gametotoxischem Effekt
- Andere Einflüsse am Arbeitsplatz
- „infertile worker effect“

Methodische Probleme III: Fallzahlen

- Endpunkt: **Infertilitätsrate**
1/3 Risikoerhöhung (ungewollt kinderlos
Paare 15 % –↑ 20%)
-> 1104 Paare in VG und KG
- Verdopplung des Risikos 15%-30%
-> 289 Paare

Tabelle 1 Substanzen mit Verdacht auf Fertilitätsminderung
Quelle: US-General Accounting Office

Substanz	♂	♀
Äthylalkohol	+	
Blei	+	+
Cadmium	+	
Schwefelkohlenstoff	+	+
Chlordecon	+	+
Chloropern	+	
DDT	+	
DBCP	+	+
Ethylendibromid	+	+
Ethoxyethanol	+	+
Methoxyethanol	+	+
Ethylenoxid	+	+
Hexachlorbenzol		+
Mangan	+	+
Quecksilber	+	+
Bromierte Biphenyle (PBB's)		+
Chlorierte Biphenyle (PCB's)		+
TCDD	+	
Toluol	+	
Vinylchlorid	+	+

Arbeitsstoffe mit gesicherter Wirkung auf die Fertilität beim Menschen in arbeitsplatzrelevanten Konzentrationen

Blei

Organische Hg – Verbindungen

Mangan

Schwefelkohlenstoff

**Verminderung der sexuellen
Aktivität (Libido, Potenz)**

2-Bromopropan

Dibromochlorpropan (DBCP)

Glykoläther mit Methyl- oder Ethylgruppe?!

Arbeitsstoffe mit gesicherter Wirkung auf die Fertilität beim Menschen in arbeitsplatzrelevanten Konzentrationen

**Nur 10% (von 80) positive Assoziationen
ohne schwerwiegende methodische Fehler**

Quelle: B. Baranski, Environm. Health Perspect 1993

**Konsistenz der positiven Assoziationen nur für wenige
Substanzen erwiesen**

Quelle: E. Castilla, Mutation Research 2001

Nimmt die Sperma – Qualität ab?

Schottische Studie

S.Irvine et.al., BMJ 312: 467- 471 (1996) – retrospektive Analyse von Spendersamen

171 Männer, geboren vor 1959

120 Männer, geboren zwischen 1959 und 1964

171 Männer, geboren zwischen 1965 und 1969

115 Männer, geboren zwischen 1970 und 1974

Abnahme von Spermien- Zahl und Motilität

Französische Studie

L.Bujan et.al., BMJ 312: 471-473 (1996)

**Untersuchung von 302 gesunden Samenspendern
zwischen 21a und 45a von 1977 – 1992**

Keine Abnahme von Zahl und Motilität in diesem Zeitraum

Reproduktionstoxikologie

- I. Toxische Einflüsse – Auswirkung auf Fertilität und Laktation
- II. Teratogene Effekte (Aborte, Fehlbildungen, Entwicklungsstörungen und postnatale Minderleistung)
- III. Erbgutverändernde Wirkungen

II. Teratogene Effekte

Bewertung aller Stoffe der MAK- und BAT-Wert-Liste hinsichtlich ihrer fruchtschädigenden Wirkung bei Einhaltung der MAK-Werte und BAT-Werte

- **Gruppe A:** Risiko der Fruchtschädigung sicher nachgewiesen
- **Gruppe B:** Risiko der Fruchtschädigung wahrscheinlich
- **Gruppe C:** kein Risiko der Fruchtschädigung bei Einhaltung des MAK-Wertes
- **Gruppe D:** Einstufung in A, B oder C noch nicht möglich
- **Gruppe IIc:** *Stoffe, zu denen bisher keine Untersuchungen vorliegen*



Katze	0,5
Mensch	1,0
Kaninchen	2,5
Affe	10
Ratte	10
Maus	31
Hund	100
Hamster	350

Thalidomid

Phokomelien bei
Exposition
zwischen dem 28. und
30.
Tag der
Schwangerschaft

Dosis (mg / kg)

MAK und Schwangerschaft (Stand 2004)

Gruppe A

Derzeit leer

Gruppe B – 14 Substanzen

- 2-Brom-2chlor-1,1,1-trifluorethan
- Chlorierte Biphenyle
- Chlormethan
- Diethylenglykoldimethylether
- Dimethylformamid
- 2-Ethoxyethanol
- 2-Ethoxyethylacetat
- Kohlenmonoxid
- Methoxyessigsäure
- 2-Methoxyethanol
- 2-Methoxyethylacetat
- 2-Methoxypropanol
- 2-Methoxypropylacetat
- Schwefelkohlenstoff

KURIER

Artikel vom 15.08.2004 |apa |rf

US-Gericht lässt Fehlgeburtklage gegen IBM zu



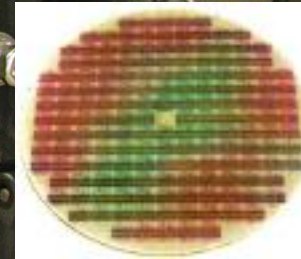
Ein kalifornischer Richter hat [eine Klage](#) von ehemaligen [IBM](#)-Mitarbeitern zugelassen...

- 83' DEC – Digital Equipment Corporation: Hudson – 1. Verdacht
- 86' Untersuchung ausgedehnt -> Fehlgeburtenrate 20% vs 37%
Diffusions-Arbeiter und Photolithographie (12 von 31 Schwangere)

Plasmaätzverfahren

Chips: 64MB-Speicher Standard

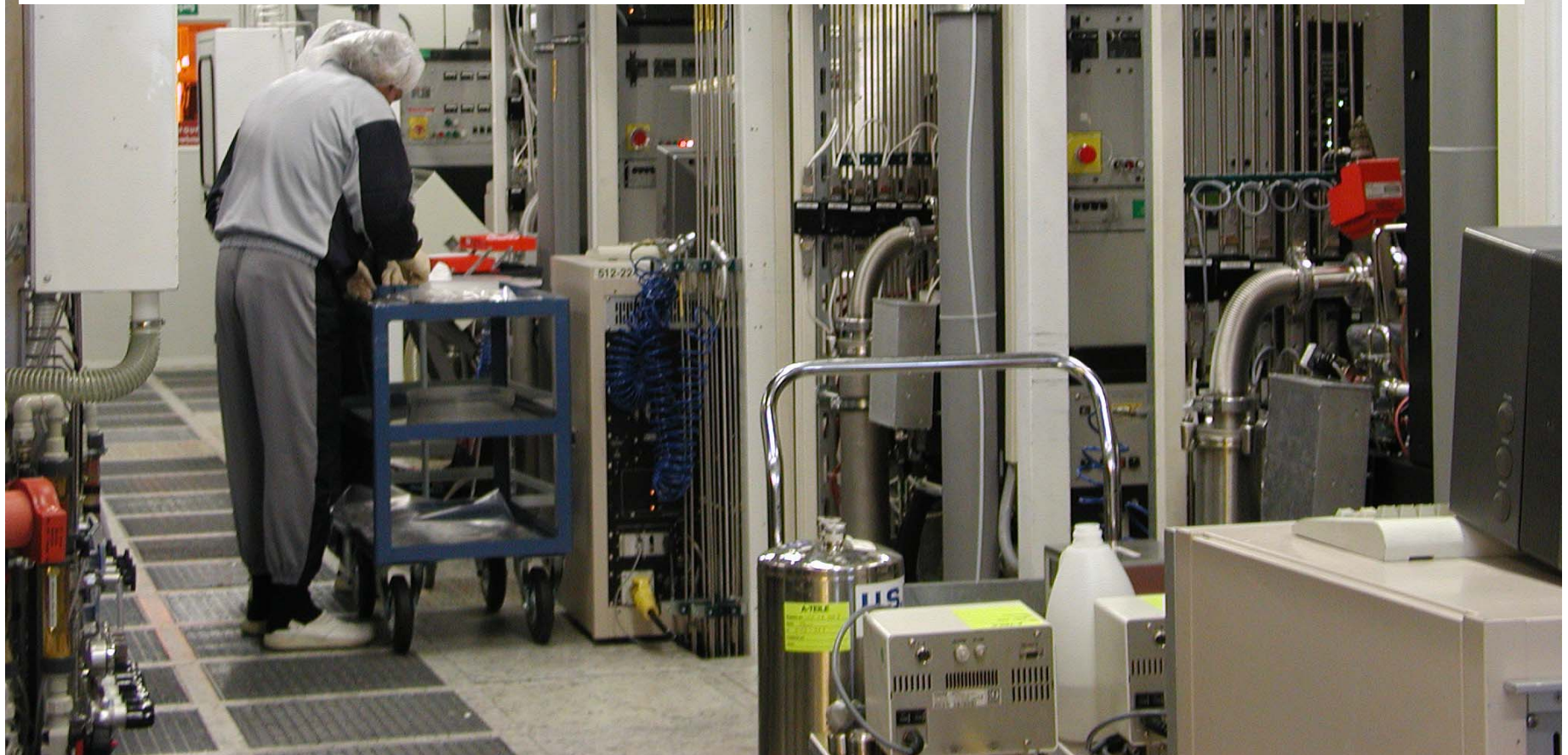
71.264 Mio. Speicherzellen auf einer Fläche von 45 mm²



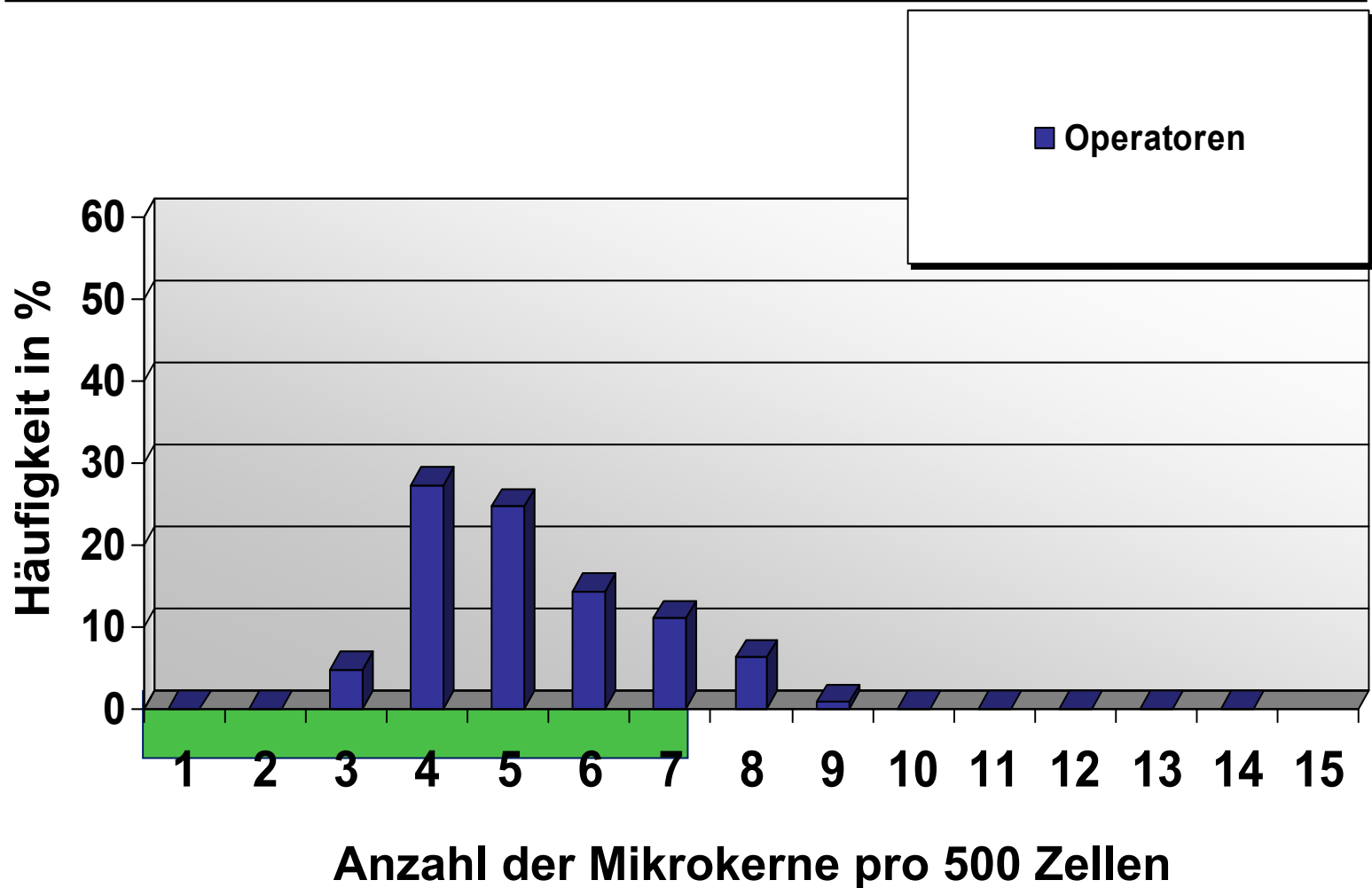
Operator: keine Exposition



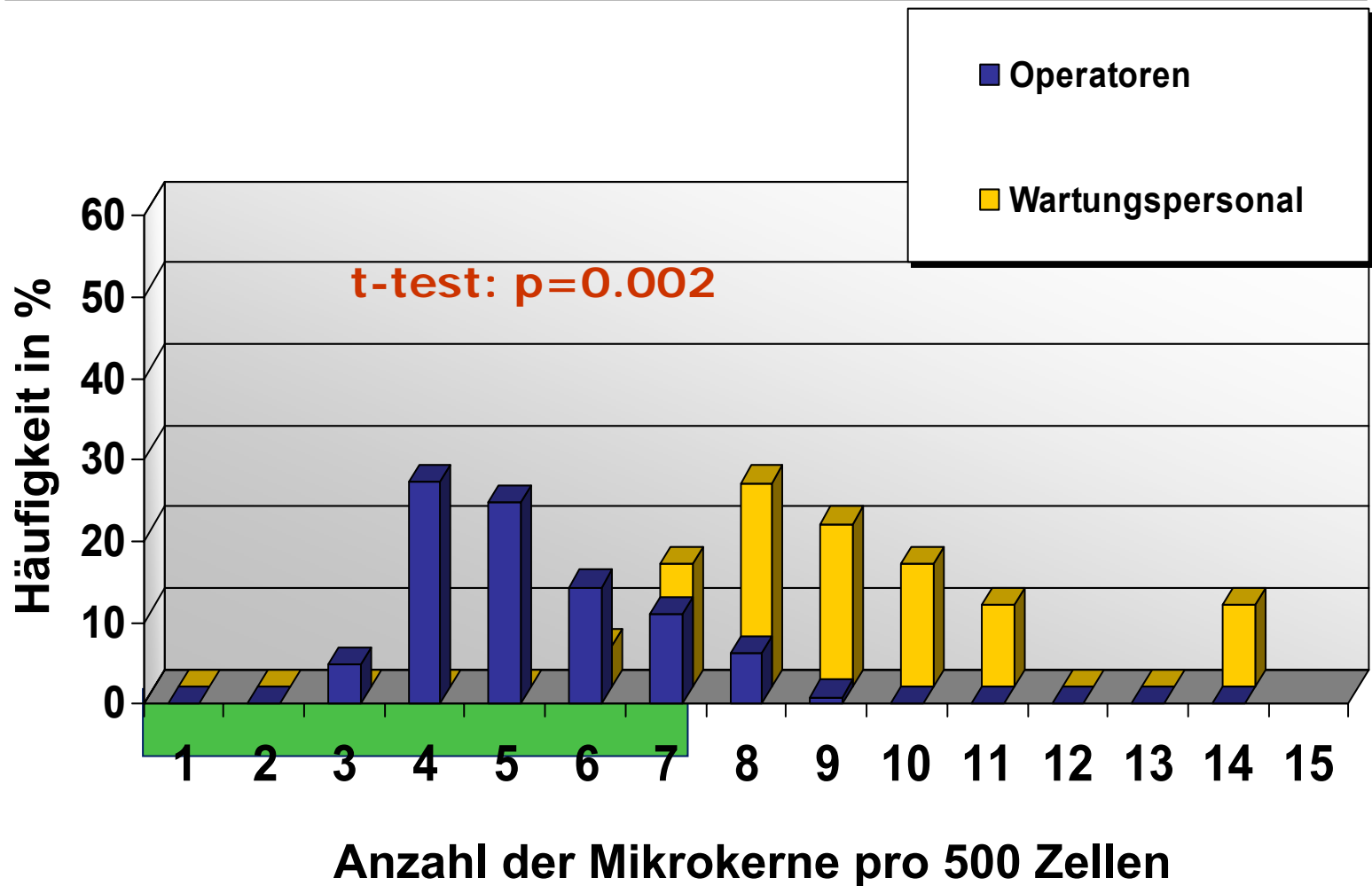
Höchst belastete Untergruppe von Personal: Ölwechsel, Wartung, Reparatur von Vakuumpumpen



Mikrokernraten „Aluätzen“ 1991



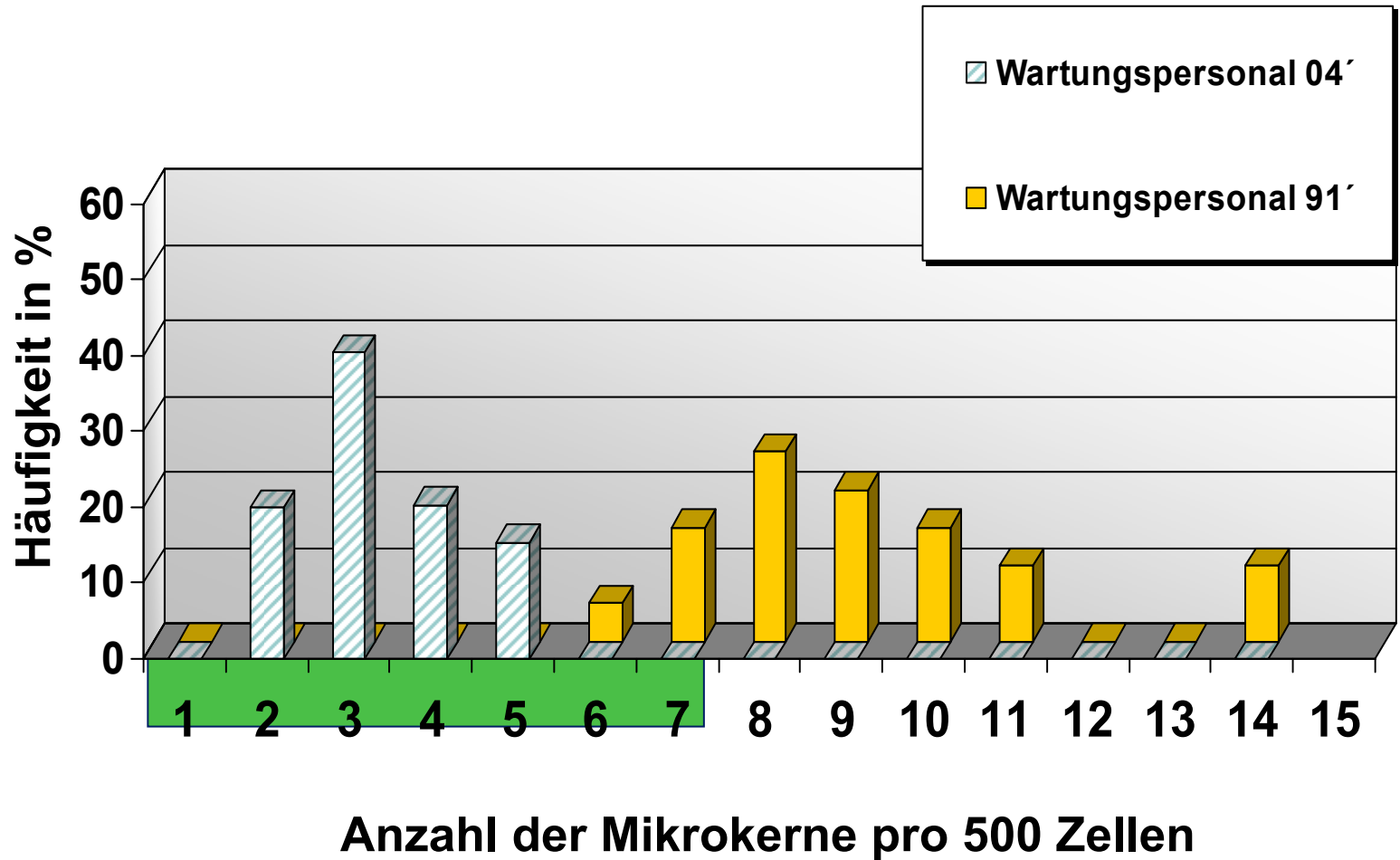
Mikrokernraten „Aluätzen“ 1991



Interventionen

- Mobile Absaugungen installiert
- Bei Arbeiten an offenen Reaktorkammern erfolgte Umstellung auf Atemschutz
- Spezielle Handschuhe
- Prozeßrückstände vor dem Öffnen der Anlage durch Reinigungsplasma abgebaut

Nach Intervention!



Reproduktionstoxikologie

- I. Toxische Einflüsse – Auswirkung auf Fertilität und Laktation
- II. Teratogene Effekte (Aborte, Fehlbildungen, Entwicklungsstörungen und postnatale Minderleistung)
- III. **Erbgutverändernde Wirkungen**

III. Erbgutverändernde Wirkungen

- ⇒ Schädigungen der Keimzellen
- ⇒ genetisch bedingte Erkrankungen der Nachkommen
- ⇒ 5 Kategorien zur Klassifizierung von Arbeitsstoffen hinsichtlich Gefährdungspotenzial für die Keimbahn

Keimzellmutagene (Stand 2004)

Kategorie 1

⇒ Keimzellmutagene, deren Wirkung unter Nachkommen exponierter **Personen** nachgewiesen wurde

Kategorie 1 (derzeit leer)

Keimzellmutagene (Stand 2004)

Kategorie 2 – 13 Keimzellmutagene

⇒ Keimzellmutagene, deren Wirkung unter Nachkommen exponierter **Säugetiere** nachgewiesen wurde

Kategorie 2

- Acrylamid
- Benzo-a-pyren
- Butadien
- Butoxy-2,3-epoxy-propan
- Dibrom-3-chlorpropan
- Diepoxybutan
- Diethylsulfat
- Ethylenimin
- Ethylenoxid
- Methyl-2-chinoxalin-carboxamid-1,4-dioxid
- N-Methyl-bis-2-clor-ethylamin
- Nitrotoluol
- Trimethylphosphat

Ausgangsfragen

- **ca.15% aller Paare ungewollt kinderlos**
- **50-70% aller Conzeptiones führen nicht zu einem lebenden Kind**
- **ca.4% connatale Fehlbildungen**

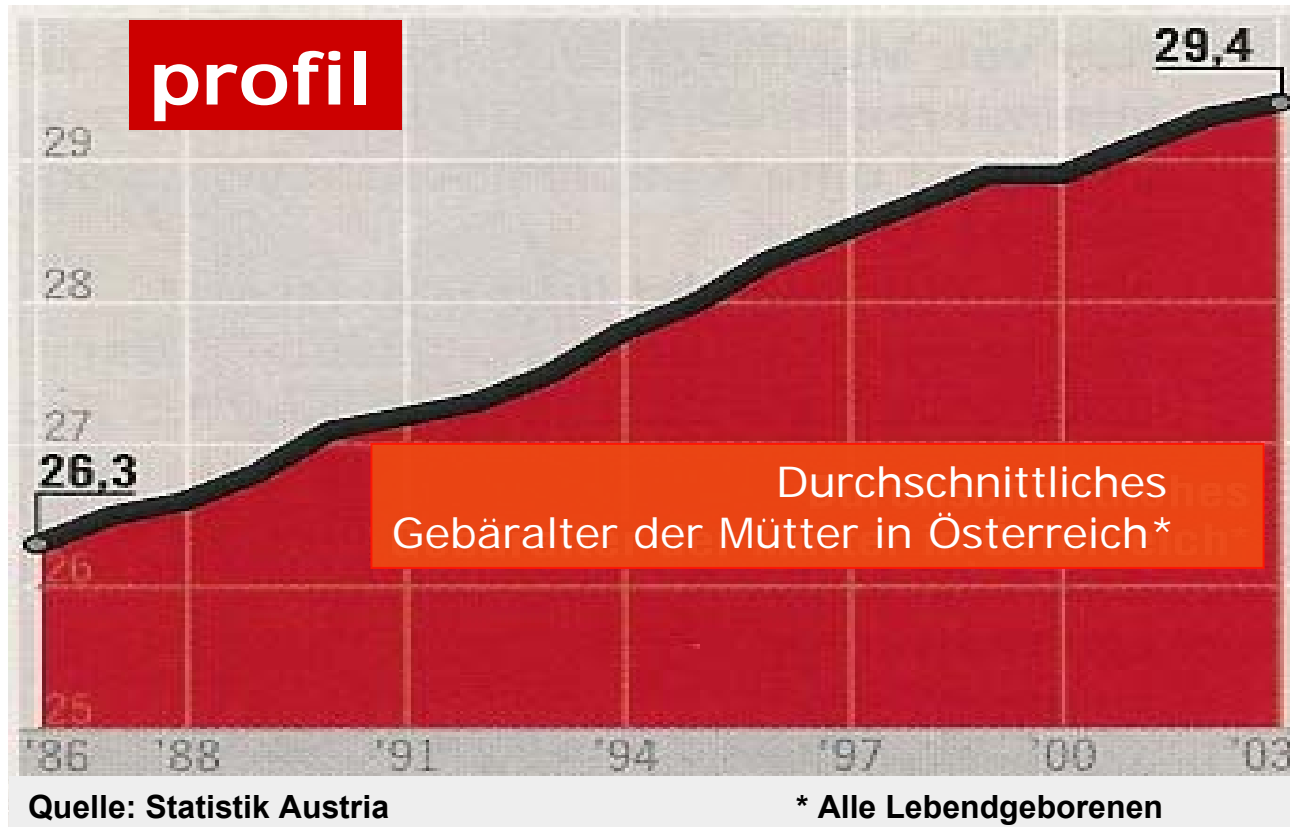
Sind Einflüsse am Arbeitsplatz dafür quantitativ bedeutsam? Welche?

Ausgangsfragen

Weibliche Fertilität in Industrieländern sinkt deutlich (15% vs 5%)

Gebäralter der Mütter

Artikel vom 14.02.2005 |apa|rf



Ausgangsfragen



**Weibliche Fertilität in Industrieländern sinkt deutlich (15% vs 5%)
wesentliche Ursache: Steigendes weibliches Fortpflanzungsalter**

**Eine Abnahme der männlichen Fertilität (Sperma-Parameter) ist
zumindest zweifelhaft**

**Keine Belege, daß toxische Einflüsse einen nennenswerten Anteil
an der reduzierten Fertilität, der hohen Abort-Rate oder an der
Anzahl connataler Fehlbildungen haben.**