

# Zur Frage einer kanzerogenen Wirkung von Dinitrotoluol im Mansfelder Kupferschiefer-Bergbau der ehemaligen DDR

von

Thomas Brüning, Ricarda Thier und Hermann M. Bolt

## Zusammenfassung

Anlass der hier vorgestellten Studie war ein vermutetes gehäuftes Auftreten urologischer Tumoren bei ehemaligen Beschäftigten des Mansfelder Kupferschieferbergbau der DDR, die jahrelang intensiven Umgang mit technischem Dinitrotoluol (DNT) hatten, der dort als Sprengstoff unter Tage verwendet worden war. Die Beobachtung wurde von Seiten der ehemaligen Betriebsärzte an die Bergbau-Berufsgenossenschaft und von dieser an das *IfADo* herangetragen. Bei den untersuchten Bergleuten traten teilweise sehr hohe DNT-Expositionen auf, dies ist u. a. gestützt durch das Auftreten manifester pharmakologischer Effekte. Ein clusterartiges Auftreten von 14 Nieren- und 6 Urotheltumorpatienten unter ca. 500 DNT-exponierten Bergleuten war auffällig. In der retrospektiven Analyse der Expositionshöhen waren die Urotheltumorfälle auf den hohen Expositionsbereich konzentriert. Alle beobachteten Urotheltumorfälle waren genetisch Langsam-Acetylierer in Bezug auf die NAT2. Insgesamt verdichtet sich damit der aus dem Tierexperiment abgeleitete Verdacht einer kanzerogenen Wirkung von technischem Dinitrotoluol auch für beruflich hochbelastete Personen.

## Einleitung

Die Frage einer möglichen humankanzerogenen Wirkung von Dinitrotoluol ist z. Z. von besonderer umwelttoxikologischer und arbeitsmedizinischer Relevanz. Es handelt sich hierbei um einen Stoff, der aufgrund seiner eindeutig krebserzeugenden Wirkung im Tierversuch in der MAK-Liste eingestuft ist (DFG 1985). Befunde zur Humankanzerogenität fehlen bislang. Dinitrotoluol wird in der Praxis üblicherweise als technisches Gemisch verschiedener Isomere verwendet,

sog. technisches DNT (t-DNT). Hauptkomponenten sind insbesondere 2,4- und 2,6-DNT.

Verwendet wird und wurde DNT in beträchtlichem Umfang als Bestandteil von Sprengstoff in der Rüstungsindustrie und im Bergbau (IARC 1996). Auch in der Herstellung von Polyurethanschaum und Farbstoffen ist es ein wichtiges Ausgangs-Produkt. Die Belastung der Böden ehemaliger Rüstungsbetriebe mit Dinitrotoluol und weiteren Nitroaromaten ist aufgrund möglicher Gefahren für Grund- und Oberflächenwasser von erheblicher umweltmedizinischer Bedeutung (Koss et al. 1989). Untersuchungen aus dem Bereich der Rüstungsindustrie haben gezeigt, dass es unter erhöhter Exposition zu typischem Nitrokopfschmerz, hämatotoxischen Wirkungen (z. B. Methämoglobinämie) sowie toxischen Effekten bezüglich des Herz-Kreislaufsystems und des ZNS kommen kann (McGee et al. 1942).

Die verschiedenen DNT-Isomere wurden in zahlreichen Langzeit-Tierversuchen auf ihre kanzerogene Wirkung überprüft; insbesondere 2,4-DNT erwies sich sowohl bei Maus als auch bei der Ratte als stark kanzerogen (IARC 1996; NCI 1978). Zahlreiche Kurzzeittests auf gentoxische Wirkungen sind als positiv beschrieben und ergänzen die vorliegenden Tierversuche (IARC 1996), so dass eine krebserzeugende Wirkung auch für den Menschen vermutet werden kann.

## Fragestellung

Anlass der hier vorgestellten Studie war ein vermutetes gehäuftes Auftreten urologischer Tumoren bei ehemaligen Beschäftigten des Mansfelder Kupferschieferbergbaus, die jahrelang intensiven Umgang mit techni-

schem DNT hatten. Im Mansfelder Kupferschieferbergbau waren bis zur Schließung im Jahre 1990 ca. 5000 Werktätige beschäftigt, davon ca. 3000 unter Tage, und ca. 500 von diesen Bergleuten hatten jahrelang intensiven Umgang mit dem DNT-haltigen Sprengstoff Donarit®.

## Material und Methoden

Mit Hilfe archivierter Gesundheitsakten wurden innerhalb eines Gesamtkollektives von ca. 500 DNT-exponierten Bergleuten die Personen, die an einem Urothel- bzw. Nierentumor erkrankt waren, identifiziert. Von diesen Personen konnte eine repräsentative Stichprobe von 340 angeschrieben werden, und 183 Personen erklärten sich zur Mitarbeit bereit. Sie wurden ausführlich arbeitsanamnestisch befragt und klinisch untersucht. Auf der Grundlage der Arbeitsanamnese wurde eine semiquantitative Abschätzung der Exposition gegenüber DNT und eine Einteilung in 4 Expositionsklassen mittels eines Punktesystems vorgenommen. Berücksichtigt wurden Dauer und Häufigkeit der Exposition bzgl. Hautkontakt und inhalativer Aufnahme.

Bei den ermittelten Tumorpatienten wurde eine Genotypisierung bezüglich der polymorphen Enzyme NAT2, GSTM1 und GSTT1 mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus Lymphozyten-DNA vorgenommen (Bell et al. 1993; Pemble et al. 1994; Cascorbi et al. 1995).

## Ergebnisse

Die Erhebungen ergaben, dass innerhalb des Gesamtkollektives von 500 DNT-exponierten Bergleuten 14 Bergleute an einem Nierentumor und 6 Bergleute an einem Urotheltumor erkrankten, darunter 5 Blasen- und 1 Nierenbeckentumor. Die Tumoren wurden in einem Zeitraum von 1984-1997 diagnostiziert. Verglichen mit den entsprechenden auf die Gesamtbevölkerung bezogenen Inzidenzraten der ehemaligen DDR ergeben sich überschlagsweise für die Nierentumoren eine ca. 10fach erhöhte Rate und für die

Urotheltumoren eine etwa 4fach erhöhte Inzidenzrate (Becker & Wahrendorf 1998).

Alle untersuchten Bergleute hatten jahrelang intensiven Kontakt mit Donarit® gehabt. Die Art und Dauer des Kontaktes sowie damit assoziierte Beschwerden wurden unterschiedlich angegeben. 90 % der befragten Personen gaben an, so genannte Sprengschwaden eingeatmet zu haben, 60 % der Befragten tagtäglich während ihrer Tätigkeit unter Tage. Bei den 183 untersuchten Bergleuten ließen sich im Rahmen der Arbeitsplatz-Erhebungen die für DNT beschriebenen typischen pharmakologischen Effekte (Nitrokopfschmerz unter Exposition) in Abhängigkeit vom Expositionsgrad mehr oder weniger ausgeprägt feststellen.

Die Verteilung der ermittelten DNT-exponierten Tumorpatienten und des untersuchten Gesamtkollektives auf die 4 Expositionsklassen ist in **Tab. 1** dargestellt. Die Verteilung der Nierentumorpatienten entsprach dabei in etwa der Verteilung des untersuchten Gesamtkollektives. Hingegen ließ sich bei den identifizierten Urotheltumoren eine Häufung in den beiden höchsten Expositionsklassen feststellen.

**Tab. 1:** Verteilung DNT exponierter Bergleute und Tumorpatienten auf die 4 Expositionsklassen

Expositionsklasse	Gesamtkollektiv n = 183		Nierentumorpatienten n = 14		Urotheltumorpatienten n = 6	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Niedrige Exposition	23	12,5	2	14,3	-	-
Mittlere Exposition	78	42,6	6	42,9	1	16,7
Hohe Exposition	52	28,4	4	28,6	4	66,7
Sehr hohe Exposition	30	16,4	2	14,3	1	16,7

Die Verteilung der NAT2, GSTM1 und GSTT 1-Genotypen bei den DNT-exponierten Tumorpatienten ist in **Tab. 2** den bekannten Genotyp-Verteilungen der deutschen Normalbevölkerung gegenübergestellt (Cascorbi et al. 1995; Kempkes et al. 1996).

**Tab. 2:** Verteilung der NAT2-, GSTM1- und GSTT1-Genotypen bei DNT-exponierten Tumorpatienten im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung (L.A.: „Langsam-Acetylierer“, S.A.: „Schnell-Acetylierer“).

Genotyp	DNT-exponierte Nierenzellkarzinom-Patienten (n=14)	DNT-exponierte Urothelkarzinom-Patienten (n=6)	Genotyp Verteilung in der deutschen Normalbevölkerung (Cascorbi et al. 1995; Kempkes et al. 1996)
GSTM1 +	6 (43 %)	3 (50 %)	46 %
GSTM1 -	8 (57 %)	3 (50 %)	54 %
GSTT1 +	11 (79 %)	5 (83 %)	82 %
GSTT1 -	3 (21 %)	1 (17 %)	18 %
NAT2 (L.A.)	9 (64 %)	6 (100 %)	58 %
NAT2 (S.A.)	5 (36 %)	0 (0 %)	42 %

Auffällig ist, dass alle 6 identifizierten Urotheltumor-Patienten genotypisch als Langsam-Acetylierer identifiziert werden konnten, während die 14 identifizierten Nierentumor-Patienten vergleichbar der deutschen Normalbevölkerung verteilt sind. Bezüglich der polymorphen Enzyme GSTM 1 und GSTT1 ließ sich bei allen identifizierten Tumorpatienten eine unauffällige Genotyp-Verteilung feststellen.

Die ersten Ergebnisse des orientierenden Screenings auf p53-Mutationen im Tumorgewebe mittels SSCP-Analyse zeigten bei allen 20 Tumorfällen Abweichungen im DNA-Bandenmuster. Bei 4 Urothel- und 5 Nierentumoren ließen sich in mehr als einem Exon abweichende Bandenmuster feststellen, dies weist auf multiple Mutationen hin. Mittels Sequenzanalyse werden die verdächtigen DNA-Abschnitte derzeit auf mögliche somatische Mutationen hin untersucht.

## Schlussfolgerungen

(siehe auch Brüning et al. 1999, 2001)

Bei den untersuchten Bergleuten des Mansfelder Kupferschiefer-Bergbaus traten teilweise sehr hohe DNT-Expositionen auf, dies ist u. a. gestützt durch das Auftreten manifester pharmakologischer Effekte. Ein clusterartiges Auftreten von 14 Nieren- und 6 Urotheltumorpatienten unter ca. 500 DNT-exponierten Bergleuten ist auffällig. Die retrospektive Analyse der Expositionshöhen

zeigte keinen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang mit den Nierentumoren, jedoch mit den Urotheltumoren. Diese waren auf den hohen Expositionsbereich konzentriert. Alle Urotheltumorfälle waren Langsam-Acetylierer. Die daraus abgeleitete Vermutung einer humankanzerogenen Wirkung (zumindest auf das Urothel) wird durch Mutationsanalysen weiter gestützt. Insgesamt verdichtet sich somit der aus dem Tierexperiment abgeleitete Verdacht einer kanzerogenen Wirkung von technischem Dinitrotoluol auch für hochbelastete und langjährig Exponierte.

## Literatur

Becker N, Wahrendorf J (1998). Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. Atlas of cancer mortality in the Federal Republic of Germany 1981-1990. 3. neubearb. Aufl. Berlin: Springer-Verlag.

Bell DA, Taylor JA, Paulson DF, Robertson CN, Mohler JL, Lucie GW (1993). Genetic risk and carcinogen exposure. J Natl Cancer Inst 85: 1159-1164.

Brüning T, Chronz C, Thier R, Havelka J, Ko Y, Bolt HM(1999). Occurrence of urinary tract tumors in miners highly exposed to dinitrotoluene. J Occup Environ Med 41: 144-149.

Brüning T, Thier R, Mann H, Melzer H, Bröde P, Dallner G, Bolt HM (2001). Pathological excretion patterns of urinary proteins in miners highly exposed to dinitrotoluene. J Occup Environ Med 43: 610-615.

Cascorbi I, Drakoulis N, Brockmüller I, Maurer A, Sperling K, Roots I (1995). Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated Caucasian individuals. *Am J Hum Genet* 57: 581-592.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1985). Dinitrotoluole (alle Isomere in technischen Gemischen). In: Greim H, Henschler D (Hrsg.): *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. Weinheim: VCH-Verlagsgesellschaft.

IARC, International Agency for Research on Cancer (1996). *Printing processes and printing inks, carbon black and some nitro compounds*. Lyon: IARC. (IARC monographs, Vol. 65).

Kempkes M, Golka K, Reich S, Reckwitz T, Bolt HM (1996). Glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 null genotypes as potential risk factors for urothelial cancer of the bladder. *Arch Toxicol* 71: 123-126.

Koss G, Lommel A, Ollrogge I, Tesseraux I, Haas R, Kappos AD (1989). Zur Toxikologie der Nitrotoluole und weiterer Nitroaromaten aus rüstungsbedingten Altlasten. *Bundesgesundheitsblatt* 32: 527-536.

McGee LM, McCausland A, Plume CA, Marlett NC (1942). Metabolic disturbances in workers exposed to dinitrotoluene. *Am J Digest Dis* 9: 329-332.)

NCI, National Cancer Institute/US Dept. Health, Education & Welfare (1978). *Bioassay of 2,4-dinitrotoluene for possible carcinogenicity*. Bethesda, MD. DHEW Publication No. (NIH) 78-1360. (Technical Report Series, No. 54).

Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, Ketterer B, Taylor JB (1994). Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 300: 271-276.

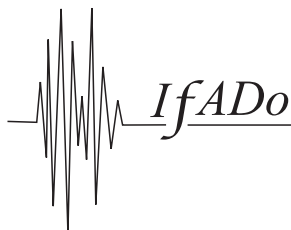
# Arbeitsphysiologie *heute*

## Bd. 4 (2002)

*Themenband „Toxikologie“*

Herausgegeben von

H.M. Bolt  
B. Griefahn  
H. Heuer



**Dortmund**

---

ISBN 3-9808342-0-4

Alle Rechte vorbehalten.

© 2002 *IfADo*

Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund  
Ardeystr. 67, D-44139 Dortmund  
Tel.: 0231/1084-0  
Fax: 0231/1084-308  
<http://www.ifado.de>

Druck: Koffler-Druck, Dortmund

Printed in Germany

---

# Vorwort

Der Jahresband 2002 von *Arbeitsphysiologie heute* soll einen aktuellen Einblick über Forschungsarbeiten der toxikologischen Projektbereiche des *IfADo* mit ihren Bezügen zu Grundlagen und Anwendungen dokumentieren.

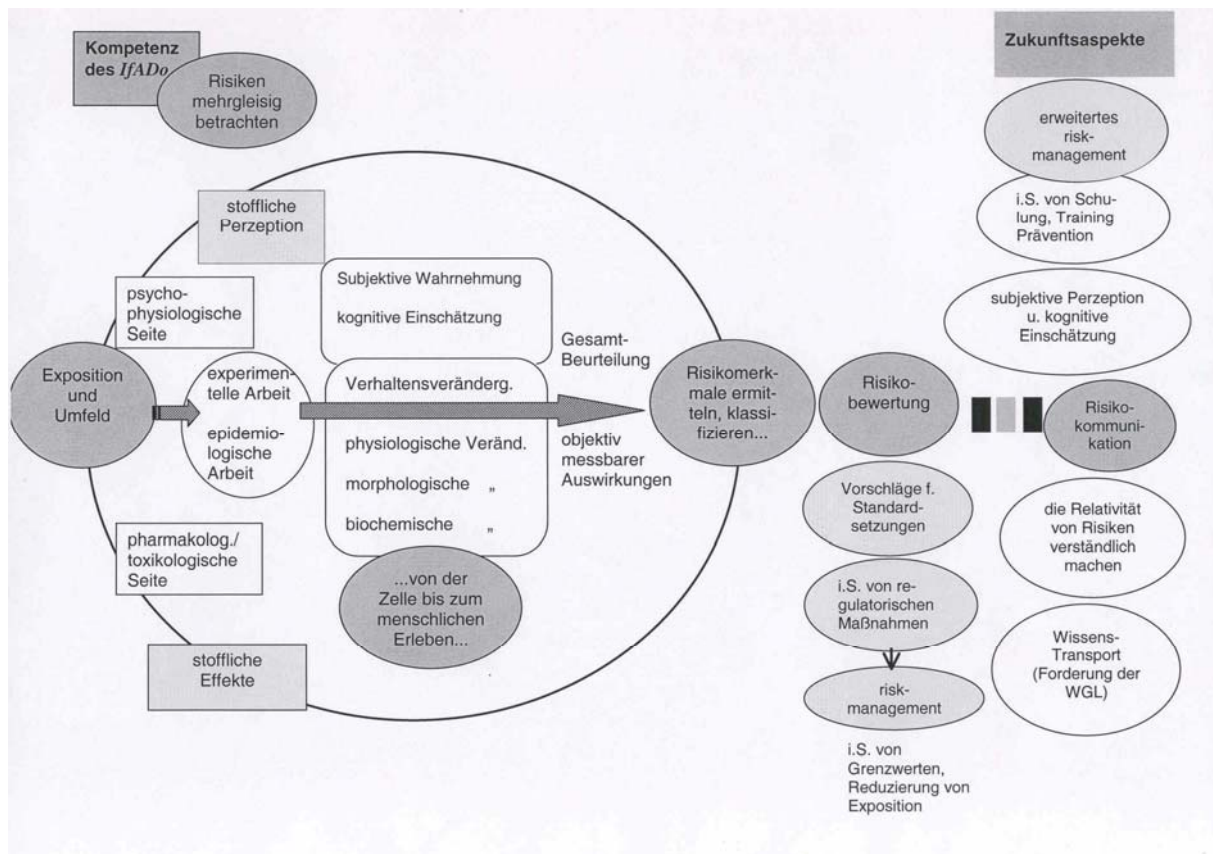
In Bezug auf die Forschungsplanung des *IfADo* wurde mehrfach darauf verwiesen, dass ein Paradigmenwechsel in der Zielrichtung der angewandten Toxikologie zu beobachten ist. Während bislang die Erkennung und Prophylaxe manifester Berufserkrankungen durch chemische Stoffe im Zentrum des Interesses standen, gehen sich abzeichnende Entwicklungen in die sehr viel generellere Richtung einer für Menschen umweltverträglichen Chemie. So entfalten sich unter dem Stichwort '*Green Chemistry*' in den USA an Universitäten, Forschungsinstituten und Industrieunternehmen neue Aktivitäten, die die Entwicklung verträglicher Chemikalien, aber auch die Entwicklung neuer verträglicher chemischer Prozesse zum Inhalt haben. In diesen Kontext einzuordnen ist auch die Gesamtproblematik der so genannten „Ersatzstoffe“. '*Green Chemistry*' wird dabei als wichtiger Beitrag zur zukünftigen Sicherung eines Innovationsvorsprunges der deutschen und europäischen chemischen Industrie angesehen.

Die europäische Kommission hat in diesem Zusammenhang im Februar 2001 ein Weißbuch „Strategie für eine zukünftige Chemiewirtschaft“ vorgelegt, welches derzeit in weiten Bereichen von Wissenschaft, Behörden und Industrie sowie im sozialpolitischen Raum diskutiert wird.

Das Weißbuch der EU enthält unter anderem dezidierte Aussagen zum längerfristigen Forschungsbedarf, der insbesondere in Richtung der Entwicklung neuer toxikologischer Methoden und Verfahren zur Risikobeurteilung zielt. Besonders wird dabei auch auf die Notwendigkeit der Beurteilung von potenziell schädlichen Wirkungen von Chemikalien auf das Hormonsystem von Mensch und Tier abgehoben. Forschungen über Chemikalien mit endokriner Wirkung sollten auch die Wirkung niedriger Dosen langfristiger Expositionen und Exposition gegenüber Chemikaliengemischen sowie die Auswirkungen der hormonellen Veränderungen auf die Krebsentstehung beinhalten.

Auf den damit angesprochenen Feldern hat das *IfADo* in den letzten Jahren seine Grundkompetenzen erheblich verstärkt. Eine Neuorientierung der toxikologischen Forschung am *IfADo* trägt daher den Erfordernissen auf europäischer Ebene mit Vorrang Rechnung; der Diskurs über ihre mittel- und langfristige Entwicklung wurde auf einer öffentlichen Vortragsveranstaltung anlässlich der Jahressitzung des Kuratoriums des *IfADo* am 26.03.2001 eröffnet und im Oktober 2001 mit dem wissenschaftlichen Beirat fortgesetzt. In einem abschließenden moderierten Workshop am 07.11.2001 wurden die bislang erarbeiteten Einzelelemente zu einem Gesamtkonzept zusammengefügt. Dieses ist in der nachfolgenden **Abb. 1** dargestellt.

Das toxikologische Aufgabenfeld umfasst die Bewertung des Expositionsumfeldes des Menschen, der Wirkungsseite und des sich für den Menschen ergebenden Risikos auf einem Felde, das biochemische, morphologische, physiologische und Verhaltensveränderungen in einer ganzheitlichen Weise einschließt.



**Abb. 1:** Gesamtkonzept toxikologischer Forschung am *IfADo* (schematisch)

Die Ansätze zur Risikobewertung gehen in behördliche Umsetzungen des Risikomanagements - wie Vorschläge für Standardsitzungen und von Grenzwerten – ein. Die Mitarbeit von Wissenschaftlern des *IfADo* in Kommissionen auf nationaler und supranationaler Ebene, in deren Aufgabenbereich die Bewertung toxikologischer Stoffeigenschaften im Hinblick auf regulatorische Belange fällt, stellt daher einen sehr wesentlichen und direkten Umsetzungsweg für toxikologische Arbeitsergebnisse des Instituts dar.

Unter diesem Aspekt sind Wissenschaftler des *IfADo* in folgenden Gremien tätig (Stand: 01.04.2002):

- *Scientific Committee on Occupational Exposure Limits* bei der Generaldirektion V der EU in Luxemburg (1 Mitglied),
- *Interministerielle Kommission zur Neuordnung der Verfahren und Strukturen der Risikobewertung und Standardsetzung im gesundheitlichen Umweltschutz der Bundesrepublik Deutschland*, die im Jahre 2001 vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit sowie vom Bundesgesundheitsministerium gemeinsam eingesetzt wurde (1 Mitglied),
- *Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe* (3 Mitglieder) mit den Arbeitsgruppen „Aufstellung von MAK-Werten“, „Grenzwerte in biologischem Material“, „Analytische Chemie“ und mit unterschiedlich wechselnden ad-hoc-Arbeitsgruppen,

- *Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS)* beim Bundesminister für Arbeit und Sozialordnung (1 Mitglied) mit dem zuarbeitenden „*Beraterkreis Toxikologie*“ (2 Mitglieder).

Schon in der Vergangenheit hat die Mitarbeit von Wissenschaftlern des *IfADo* in Gremien, die der Regulation zuarbeiten, die Forschungstätigkeit des Instituts stark beeinflusst und beflügelt. Die Auswahl der Beiträge des nun vorgelegten Jahresbandes 2002 von ***Arbeitsphysiologie heute*** soll zeigen, dass hiermit auch in Zukunft neue Akzente gesetzt werden.

Dortmund, im April 2002

Die Institutsleitung des *IfADo*