

Die arbeitsmedizinische Risikobeurteilung bei Gefährdung durch Vinylchlorid umfaßt: Arbeitsplatzanalyse, arbeitsmedizinisch relevante tierexperimentelle Stoffwechseluntersuchungen, Vinylchlorid als karzinogene Substanz, vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen des Vinylchlorid-Stoffwechsels, Untersuchungen zum Stoffwechsel von Vinylchlorid beim Menschen, Vinylchlorid-Krankheit, Risikobeurteilung und Vorschläge zur Prävention.

FORSCHUNGSBERICHTE DES LANDES NORDRHEIN-WESTFALEN

Herausgegeben

vom Minister für Wissenschaft und Forschung

Nr. 2813

Fachgruppe Medizin

Privatdozent Dr. med. Axel Buchter

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität zu Köln
Direktor: Prof. Dr. med. W. Bolt

Erarbeitung einer speziellen arbeitsmedizinischen
Überwachungsuntersuchung in Korrelation
zur individuellen Vinylchlorid-Exposition



WESTDEUTSCHER VERLAG

ISBN 3-531-02813-8

2813 · Buchter · Arbeitsmedizinische Untersuchung zur Vinylchlorid-Exposition

79

5041

FORSCHUNGSBERICHTE DES LANDES NORDRHEIN-WESTFALEN

Nr. 2813/Fachgruppe Medizin

Herausgegeben vom Minister für Wissenschaft und Forschung

Privatdozent Dr. med. Axel Buchter

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität zu Köln

Direktor: Prof. Dr. med. W. Bolt

Erarbeitung einer speziellen arbeitsmedizinischen
Überwachungsuntersuchung in Korrelation
zur individuellen Vinylchlorid-Exposition



Westdeutscher Verlag 1979

77a10.6A

Von der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
als Habilitationsschrift angenommen unter dem Titel
"Arbeitsmedizinische Risikobeurteilung bei Gefährdung
durch Vinylchlorid".

79-5041

Universitätsbibliothek
Saarbrücken

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Buchter, Axel:

Erarbeitung einer speziellen arbeitsmedizi-
nischen Überwachungsuntersuchung in Korrela-
tion zur individuellen Vinylchlorid-Exposition
/ Axel Buchter. - Opladen : Westdeutscher
Verlag, 1979.

(Forschungsberichte des Landes Nordrhein-
Westfalen ; Nr. 2813 : Fachgruppe Medizin)
ISBN 3-531-02813-8

© 1979 by Westdeutscher Verlag GmbH, Opladen

Gesamtherstellung: Westdeutscher Verlag

Printed in Germany

ISBN 3-531-02813-8

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1 Arbeitsmedizinische Bedeutung der Vinyl- chlorid-Krankheit	1
1.2 Physiko-chemische Eigenschaften des Vinyl- chlorid	3
1.3 Gefährdungsschwerpunkte	4
1.4 Wirtschaftlicher Stellenwert der PVC- Produktion	6
2. <u>Arbeitsplatzanalyse in der PVC-Polymerisation</u>	7
2.1 Technisches, großindustrielles Verfahren	7
2.2 Arbeitsablauf in der PVC-Polymerisation	8
2.3 Ungünstige, frühere Arbeitsplatzbedingungen	12
2.4 Aktuelle Vinylchlorid-Konzentrationen in Be- trieben der PVC-Polymerisation	13
3. <u>Arbeitsmedizinisch relevante tierexperimen- telle Stoffwechseluntersuchungen</u>	16
3.1 Aufnahme und Metabolisierung des Vinyl- chlorid	16
3.2 Gewebsverteilung des Vinylchlorid und der Vinylchlorid-Metabolite	19
3.3 Ausscheidung des Vinylchlorid und der Vinyl- chlorid-Metabolite	21
3.4 Derzeitiges Konzept des Vinylchlorid-Stoff- wechsels	23
4. <u>Vinylchlorid als karzinogene Substanz</u>	27
4.1 Malignome beim Menschen	27
4.2 Malignome beim Versuchstier	31
4.3 Toxikologische Aspekte	33
4.4 Arbeitsmedizinische Konsequenzen	34
5. <u>Vergleichende tierexperimentelle Untersuchen- gen des Vinylchlorid-Stoffwechsels</u>	38
5.1 Untersuchungsmethoden bei Ratten, Mäusen, Rennmäusen und beim Kaninchen	38
5.2 Verteilungs- und Metabolisierungsgeschwin- digkeit von Vinylchlorid im Tierexperiment	41

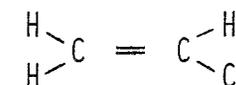
	Seite
6. <u>Untersuchungen zum Stoffwechsel von Vinylchlorid beim Menschen</u>	55
6.1 Vorbemerkungen	55
6.2 Angaben der Literatur	56
6.3.1 Untersuchungsmethode im geschlossenen System	57
6.3.2 Untersuchungsmethode im offenen System	59
6.4 Kinetik der Verteilung und Metabolisierung von Vinylchlorid beim Menschen	60
6.5 Vergleich der Pharmakokinetik von Vinylchlorid beim Menschen und beim Versuchstier	71
7. <u>Die Vinylchlorid-Krankheit</u>	77
7.1 Das Krankheitsbild der Vinylchlorid-Krankheit	77
7.2 Zusätzliche bzw. divergierende Befunde	79
7.3 Einschätzung früherer Vinylchlorid-Expositionen	84
8. <u>Abschließende Diskussion: Gesamt-Risiko-beurteilung</u>	88
8.1 Die aktuelle Arbeitsplatzsituation	88
8.2 Die experimentellen Untersuchungsmodelle	90
8.3 Erkrankungs- und Malignom-Risiko	92
8.4 Prävention	95
9. <u>Zusammenfassung</u>	98
10. <u>Literaturverzeichnis</u>	101

1. Einleitung

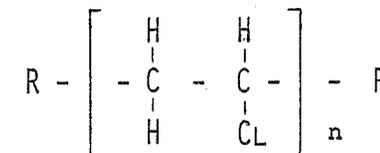
1.1 Arbeitsmedizinische Bedeutung der Vinylchlorid-Krankheit

Vinylchlorid (VC) wurde 1835 erstmals und seit 1912 im großtechnischen Verfahren synthetisiert (110). Bei normalem, atmosphärischem Druck und Zimmertemperatur ist Vinylchlorid ein farbloses Gas. 1914 wurden organische Peroxyde als Polymerisationskatalysatoren für Vinylchlorid eingeführt, und 1928 begann die Polymerisation von Vinylchlorid zu Polyvinylchlorid (PVC) im großtechnischen Verfahren (63).

VINYLCHELORID hat die Strukturformel:



POLYVINYLCHELORID hat die Strukturformel:



Die Vinylchlorid-Krankheit ist ein herausragendes Beispiel für eine schwerwiegende Erkrankung, die nach chronischer Exposition gegenüber einer jahrelang als ungefährlich geltenden, weltweit verarbeiteten Substanz entstehen kann. Das Krankheitsbild der Vinylchlorid-Krankheit ist von komplexer Natur und hat in schweren Fällen eine letale Prognose. Weltweit waren ca. 50.000 Personen einer Exposition gegenüber Vinylchlorid ausgesetzt, bei ca. 500 dieser Arbeitnehmer wurde eine Vinylchlorid-Krankheit diagnostiziert. Bei ca. 50 dieser Patienten wurde ein Hämangioendotheliom der Leber gefunden (42). Die

Latenzzeit für das Auftreten dieses bösartigen Tumors seit dem Beginn der Vinylchlorid-Exposition beträgt nach den bisher vorliegenden Daten durchschnittlich 19 Jahre und reicht von 6 - 36 Jahre. Die Frühdiagnose eines Hämangioendothelioms der Leber ist schwierig zu stellen, die Überlebenszeit seit Diagnosestellung beträgt bisher 0 - 19 Monate, im Durchschnitt lediglich 3 Monate (siehe Kapitel 4.1).

Mit dem Auftreten dieser Malignome bei weiteren Patienten muß nach entsprechender Latenzzeit noch gerechnet werden. Da die Prognose der Vinylchlorid-Krankheit noch nicht eindeutig zu übersehen ist, wurde die berufliche und soziale Wiedereingliederung bei zahlreichen Erkrankten noch nicht ausreichend vollzogen.

Die maximal erlaubte Arbeitsplatzkonzentration von Vinylchlorid als Durchschnittswert über eine 8-Stunden-Schicht (MAK-Wert) betrug bis 1970 500 ppm Vinylchlorid in Luft (ppm = parts per million; 1 ppm = 0,001 Vol.%; 1 Vol.% = 10.000 ppm) (58). Da Vinylchlorid eine karzinogene Substanz ist, kann ein MAK-Wert, bei dem eine Gesundheitsgefährdung praktisch ausgeschlossen ist, arbeitsmedizinisch-toxikologisch nicht begründet werden. Es wurde daher von der Senatskommission der DFG zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (29) im Jahre 1974 eine "Technische Richtkonzentration" (TRK) für Vinylchlorid festgesetzt. Man versteht hierunter die Konzentration eines gefährlichen Arbeitsstoffes als Gas, Dampf oder Schwebstoff, die als Anhalt für die meßtechnische Überwachung am Arbeitsplatz und insbesondere für den Umfang der zu treffenden Schutzmaßnahmen heranzuziehen ist (127). Die jetzige Technische Richtkonzentration für Vinylchlorid beträgt für bestehende Anlagen 5 ppm, für neue Anlagen 2 ppm Vinylchlorid in Luft (29).

Nach Verbesserung der arbeitshygienischen Bedingungen liegt der arbeitsmedizinische Schwerpunkt jetzt bei der Prävention, der Frühdiagnose und der Verlaufsbeobachtung von Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit.

Die vorliegende Arbeit geht von den bisherigen, klinischen und experimentellen Erkenntnissen aus und stellt schwerpunktmäßige Untersuchungen dar zur arbeitsmedizinischen Risikobeurteilung bei Gefährdung durch Vinylchlorid aufgrund der aktuellen Arbeitsplatzsituation.

1.2 Physiko-chemische Eigenschaften des Vinylchlorid

Vinylchlorid (VC) ist ein Halogen-Kohlenwasserstoff mit der Summenformel $\text{CH}_2 = \text{CHCl}$. Bei Zimmertemperatur und normalem, atmosphärischem Druck ist Vinylchlorid ein farbloses, brennbares Gas mit einem angenehmen, schwach süßlichen Geruch mit narkotischer Wirkung. Vinylchlorid wird häufig in verflüssigter Form gehandhabt, der Siedepunkt beträgt -14°C bei 760 Torr. Die Löslichkeit von Vinylchlorid in Wasser (0,11 %) ist gering. Bei Verwendung von Suspensionsmitteln, Stabilisatoren oder Emulgatoren kann Vinylchlorid unter gleichzeitigem Rühren in Wasser verteilt werden. In gasförmigem oder verflüssigtem Zustand ist Vinylchlorid bei Abwesenheit von Luft und Licht stabil und nicht korrosiv. Verflüssigtes Vinylchlorid ist farblos. In Alkohol ist Vinylchlorid löslich, in fast allen organischen Flüssigkeiten sehr gut löslich (8, 63, 67, 110).

Im folgenden werden die wichtigsten Eigenschaften des Vinylchlorid aufgezeigt:

Formel	$\text{CH}_2 = \text{CHCl}$
Molekulargewicht	62,50
Schmelzpunkt	-154 °C
Siedepunkt	-14 °C
Selbstentzündungstemperatur	472 °C
Explosionsgrenzen in Luft	3,8-29,3 Vol.%
	95-770 g/cm ³
Dichte bei 20 °C	0,91 g/cm ³
Dampfdichte (Luft = 1)	2,16
Dampfdruck bei 20 °C	2580 mm Hg
bei 25 °C und 760 Torr sind:	1 ppm = 0,00256 mg/l
	1 mg/l = 391 ppm
Spezifisches Gewicht des verflüssigten Vinylchlorid	0,99

Die wesentlichen chemischen Reaktionen des Vinylchlorid vollziehen sich an der Doppelbindung.

1.3 Gefährdungsschwerpunkte

Eine berufliche Exposition gegenüber Vinylchlorid ist immer dann möglich, wenn das Produktionssystem aus Gründen des Arbeitsablaufes an einzelnen Stellen als nicht völlig geschlossenes System gefertigt ist oder wenn Störfälle auftreten. Die Vinylchlorid-Synthese, die aus Acetylen und Chlorwasserstoff oder aus Äthylen und Chlor erfolgt, vollzieht sich gewöhnlich in Freiluftanlagen. Durch diese Bauweise wird die Möglichkeit der Vinylchlorid-Exposition reduziert. Bei Lagerung, Abfüllung und Transport

des Vinylchlorid sind Expositionsmöglichkeiten lediglich bei der Herstellung und Lösung von Rohrverbindungen außerhalb geschlossener Räume gegeben.

Die PVC-Polymerisation (Polymerisation von Vinylchlorid zu Polyvinylchlorid) vollzieht sich in Reaktoren, den sog. Autoklaven, die über mehrere Stockwerke des Autoklavenhauses reichen. Die früher herausragenden Gefährdungsschwerpunkte waren die Arbeit im Autoklavenraum, die Arbeit im Autoklaven und die Arbeit an der Zentrifuge (3, 25, 34, 42, 64, 117, 143, 144). In der PVC-Aufarbeitung wird das pulverförmige, weiße Polyvinylchlorid getrocknet, gesiebt und sortiert. Anschließend wird es in Silos gelagert. Der Gehalt an restlichem, monomeren Vinylchlorid im PVC ist abhängig vom Polymerisationsverfahren. Bei der Lagerung nimmt der Restgehalt an Vinylchlorid in Polyvinylchlorid ab entsprechend der Lagerzeit, dem Diffusionsweg und der Temperatur (143, 144).

In der PVC-Absackung steht die Verhinderung von erhöhten PVC-Staubkonzentrationen im Vordergrund.

In der PVC-Weiterverarbeitung wird der größte Teil des restlichen Vinylchlorid aus dem PVC bei den ersten Verarbeitungsschritten unter Wärmeeinwirkung freigesetzt (54, 126, 143, 144).

Die Gefährdung der Bevölkerung in der Umgebung der PVC-Industrie durch Immission von Vinylchlorid sowie die mögliche Freisetzung von Vinylchlorid aus Fertigprodukten sind mit der Gefährdung in der PVC-Polymerisation nicht vergleichbar, da die ^{zu} messenden Vinylchlorid-Konzentrationen um mehrere Zehnerpotenzen niedriger liegen (128).

Vinylchlorid wird wegen stark ausgeprägter Nebenwirkungen auf Herz und Kreislauf (bei Konzentrationen von

10 Vol.%) nicht mehr als Narkotikum verwandt (58). Auch als Treibgas für Spraydosen (25, 45) ist Vinylchlorid nicht mehr zulässig.

Die internationale Literatur, die berufsgenossenschaftliche Statistik, die Anamnesen von Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit und unsere Erfahrungen aufgrund von Betriebsbegehungen zeigen, daß in der PVC-Polymerisation der herausragende Gefährdungsschwerpunkt lag.

1.4 Wirtschaftlicher Stellenwert der PVC-Produktion

Polyvinylchlorid (PVC) ist ein ubiquitär anwendbarer Kunststoff, der hinter dem Polyäthylen an zweiter Stelle der Weltproduktion an Kunststoffen steht. Zur Zeit werden etwa 10 Millionen Tonnen PVC pro Jahr in allen beteiligten Ländern hergestellt, die Bundesrepublik Deutschland liefert ca. 10 % der Weltproduktion (42, 144). In der PVC-Polymerisation und in der Vinylchlorid-Herstellung waren 1974 in der BRD ca. 6.500 Personen beschäftigt, in der PVC-Weiterverarbeitung ca. 42.800 Personen. Bei Einberechnung der zuliefernden Industrie sind ca. 65.000 Arbeitnehmer mit der Herstellung und Weiterverarbeitung von PVC beschäftigt, der Investitionswert der Arbeitsplätze beträgt ca. 9 Milliarden DM.

Die chemische Industrie ist darauf angewiesen, daß große Mengen an Chlor, die bei der Gewinnung von Natronlauge als Grundstoff für andere chemische Prozesse anfallen, bei der Vinylchlorid-Synthese verwertet werden. Die PVC-Industrie verwertet etwa 24 % der Welt-Chlorproduktion. Ein Verzicht auf die PVC-Produktion würde das Gleichgewicht einer wichtigen Materialbilanz der chemischen Industrie stören und zahlreiche Arbeitsplätze gefährden (42).

2. Arbeitsplatzanalyse in der PVC-Polymerisation

2.1 Technisches, großindustrielles Verfahren

Bei der Polymerisation von Vinylchlorid zu Polyvinylchlorid werden verschiedene Verfahren angewandt: Emulsions-Polymerisation (E-PVC), Suspensions-Polymerisation (S-PVC), Masse- oder Block-Polymerisation (M-PVC) und Misch- oder Co-Polymerisation (42, 63, 64, 143, 144). Die Polymerisation von Vinylchlorid vollzieht sich beim Emulsions-, Suspensions- und Co-Polymerisationsverfahren nach Einleitung von (verflüssigtem) Vinylchlorid in Wasser und nach Zugabe von Katalysatoren, z.B. organischen Peroxyden, Emulgatoren bzw. Dispergiermitteln sowie Stabilisatoren. Die Polymerisation im Masse-Verfahren erfolgt im verflüssigten Vinylchlorid ohne Zugabe von Wasser (63). Die Polymerisation wird in großen Reaktorgefäßen, den Autoklaven, durchgeführt. Diese sind beim Suspensions- und Emulsions-Polymerisationsverfahren aufrecht stehend in Autoklavenhäusern oder in Freiluftanlagen angeordnet und fassen zwischen 6 und 200 m³ Inhalt (64). Ein Rührwerk sorgt für die ständige Durchmischung der Suspension bzw. Emulsion. Beim Masse-Verfahren werden liegende Roll-Autoklaven verwandt. Bei der überwiegenden Zahl der Anlagen vollzieht sich die Reaktion bisher diskontinuierlich (63): Nach ca. 5 bis 12 Stunden sind ca. 90 % des Vinylchlorid polymerisiert, die Reaktion wird unterbrochen, das restliche Vinylchlorid abgezogen und der Autoklav entleert. Anschließend wird ein neuer Polymerisationsansatz hergestellt. Nach mehreren Ansätzen ist die Reinigung des Autoklaven erforderlich. Durch Variierung der Temperatur (40 bis 80 °C) und des Vinylchlorid-Dampfdruckes (6-14 bar) und durch entsprechende Rezepturen und Additive erhält man Polymerisate mit unterschiedlichen Eigenschaften (63, 143, 144).

In weiteren Aufarbeitungsschritten wird das PVC als Feststoff vom Wasser in Zentrifugen getrennt (S- und E-PVC) und das PVC in Trocknern, Mühlen und Sieben weiter aufgearbeitet. Es schließt sich die Lagerung in Silos an, von dort erfolgt die Umfüllung in Kesselwagen oder in die Absackung. Das fertige PVC ist ein feines, weißes, geruchloses Pulver mit Korngröße, je nach Verfahren, zwischen 1 und 150 μ (63). Gewöhnlich sind die Anlagen der Vinylchlorid-Polymerisation und der anschließenden Aufarbeitung räumlich getrennt, stehen jedoch in Nachbarschaft. Da Vinylchlorid mit Luft ein explosives Gemisch bilden kann, sind in den Betrieben der Polymerisation strenge Sicherheitsvorschriften zu beachten.

2.2 Arbeitsablauf in der PVC-Polymerisation

Im Arbeitsbereich der PVC-Polymerisation kommen Chemiefacharbeiter und Chemiewerker zum Einsatz, ferner technisches Personal wie Betriebsschlosser und Meß- und Regeltechniker, evtl. auch Mitarbeiter von Fremdfirmen. Es werden ausschließlich Männer beschäftigt. Der Anteil an ausländischen Arbeitnehmern variiert zwischen den einzelnen Werken beträchtlich.

In der Regel wird in Wechselschicht, d.h. einschließlich Nachtschicht, gearbeitet. Bei der Arbeitsorganisation überwiegt die Gruppenarbeit mit turnusmäßig wechselnden Aufgabenbereichen innerhalb des gesamten Polymerisationsbetriebes. Die körperliche Beanspruchung ist dementsprechend unterschiedlich. Es sind Kontrollaufgaben sowie leichte oder mittelschwere körperliche Arbeit zu leisten. Zwangshaltungen sind bei den jetzigen Arbeits-

platzverhältnissen zumindest nicht regelmäßig oder länger dauernd gegeben. Die mentale Beanspruchung ist an einzelnen Arbeitsplätzen hoch, so z.B. bei der Prozeßkontrolle mehrerer zeitgebundener Vorgänge mittels der zahlreichen Instrumente der Meßwarte. Ermüdungserscheinungen bei der Kontrolle automatischer Abläufe sind möglich.

Zu den Arbeiterschwernissen, die in unterschiedlichem Maße auftreten, sind zu zählen: Lärm, Zugluft, Nässe, evtl. das Tragen von Atemschutzgeräten. Eine Gefährdung der Arbeitnehmer in der PVC-Polymerisation könnte bei Störfällen eintreten aufgrund der akuten, narkotischen Wirkung des Vinylchlorid und der Explosivität von Vinylchlorid-Luft-Gemischen. Durch Kontakt mit verflüssigtem Vinylchlorid sind Kälteschäden möglich, ferner Schleimhautreizungen durch Kontakt mit bestimmten Katalysatoren (26).

Im folgenden werden einzelne Arbeitsplätze eines PVC-Polymerisationsbetriebes des Suspensionsverfahrens beschrieben (63, persönliche Mitteilungen bei Betriebsbegehungen):

Der Schichtführer leitet verantwortlich und eigenständig den gesamten Ablauf der PVC-Polymerisation, die nach festgesetztem Plan entsprechend der angeforderten PVC-Ware abzulaufen hat. Durch Kontrollgänge in allen Betriebsteilen überprüft er die störungsfreie Funktion der Großanlage.

In der Meßwarte wird der Polymerisationsvorgang in den einzelnen Autoklaven in Gang gesetzt, überwacht und beendet. Ein Sichtkontakt mit dem Autoklavenraum ist nicht gegeben, um die Mitarbeiter bei evtl. Störfällen zu

schützen und die Anlage dann weiter unter Kontrolle halten zu können. Über eine Lautsprecheranlage werden die im Autoklavenraum befindlichen Mitarbeiter eingesetzt. Die Arbeit erfolgt nach vorgefertigtem Plan, in einzelnen Betrieben unter Einsatz einer Großrechenanlage. Der tatsächliche Arbeitsablauf ist jeweils zu dokumentieren. Katalysatoren, Dispergiermittel und Stabilisatoren werden in einem laborähnlichen Raum entsprechend der jeweiligen Rezeptur abgewogen, gemischt und bereitgestellt.

Der Autoklavenansetzer erhält die Rezeptur in der Meßwarte und gibt die erforderlichen, einzelnen Zusätze durch das Mannloch oder eine besondere Vorrichtung in den jeweiligen Autoklaven. Während dieses Arbeitsvorganges wird eine Absauganlage betätigt. Das Mannloch wird anschließend verschlossen. Nach Rückmeldung an die Meßwarte werden Wasser und Vinylchlorid automatisch in den geschlossenen Autoklaven eingegeben. Beginn, Regelung und Abbruch der Polymerisation werden von der Meßwarte aus gesteuert.

Der Destillierer nimmt nach beendeter Polymerisation Proben aus dem geöffneten Autoklaven bei gleichzeitig laufender Absauganlage. Anschließend wird der Autoklav auf "Destillation" geschaltet zur Rückgewinnung des nicht polymerisierten Vinylchlorid. Der Vorgang wird in der Meßwarte kontrolliert. Nach Beendigung der Destillation werden die Abscheider und Destillationsfilter entleert und gereinigt bzw. gewechselt. Die vom Destillierer genommenen Proben werden in einem Labor im Autoklavenhaus analysiert.

Der Autoklavenablasser verbindet den Auslaßteil des Autoklaven mit der Sammelleitung und legt die Abdich-

tung um. Unter kurzzeitiger Öffnung des Mannloches und gleichzeitiger Absaugung wird der Stand der Suspension von oben her überwacht. Nach dem Ablassen wird der Autoklav mit Weichwasser ausgespritzt, die Filter für die Reinigung werden unter Betätigung einer Absaugvorrichtung bedient.

Der Autoklavenreiniger fährt das Druckwassereinigungsgerät in den geleerten und abgesaugten Autoklaven ein, setzt das automatische Reinigungsgerät in Gang und bedient das Bodenventil des Autoklaven. Sofern die jetzt seltene, zusätzliche Reinigung des Autoklaven von Hand notwendig ist, werden anschließend die zum Autoklaven führenden Leitungen abgeflanscht. Unter Atemschutz steigt der Autoklavenreiniger durch das Mannloch in den Autoklaven ein und beseitigt die PVC-Krusten von den Autoklaveninnenwänden. Nach Entfernung der Abfälle und Zusammenflanschen der Leitungen ist der Autoklav wieder betriebsbereit.

In der Abwasseraufarbeitung wird die aus den Autoklaven in Suspensionstanks abgelassene Suspension den Zentrifugen zugeführt, dort werden die festen Bestandteile vom Wasser getrennt. Die erforderlichen Arbeiten sind Kontrollen, Spülungen und Reinigungen, ferner Wechsel und Abtransport von Fässern mit maschinell ausgesonderter B-Ware (nicht einwandfreies Polymerisationsprodukt).

Bei der Trocknung werden Zentrifugen, Trockner, Förderleitungen und Pumpen bedient und kontrolliert. Bei Störungen ist eine Spülanlage zu tätigen. Gleichzeitig ist der Prozeß in der Meßwarte zu verfolgen. Das PVC der Abluftfilter wird gesammelt.

Im Siebter wird das PVC über Siebe unter Dampfeinblausung automatisch nach Korngröße getrennt. Hier sind Kontrollen und Wechsel der Siebe und Abluftfilter erforderlich. Über eine Druckförderanlage gelangt das getrocknete PVC in Silos und zur Abfüllung in Kesselwagen. Der Prozeß wird in der Meßwarte und an den Maschinen kontrolliert, außerdem werden Proben von PVC-Pulver entnommen.

Die maschinell aussortierte B-Ware wird in analogem Verfahren, jedoch unter Zwischenschaltung manueller Tätigkeiten aufgearbeitet.

2.3 Ungünstige, frühere Arbeitsplatzbedingungen

Da in einzelnen Werken der PVC-Industrie ein unterschiedlich großer Anteil der Mitarbeiter, die gegenüber Vinylchlorid exponiert waren, entsprechend der ärztlichen Anzeige von einer vermuteten Vinylchlorid-Krankheit betroffen war und da die Symptomatologie der Erkrankungen nicht einheitlich zu sein schien (25, 44, 117, persönliche Mitteilungen), wurden Betriebsbegehungen in vier Werken mit jeweils mehreren Einzelbetrieben durchgeführt.

In der Bundesrepublik Deutschland betreiben 7 Firmen in 9 Werken die Polymerisation von Vinylchlorid zu Polyvinylchlorid. Neben den räumlichen Verhältnissen wurden auch die Rohstoffbasis des Vinylchlorid, die Verunreinigungen des Vinylchlorid und die Additive in den Rezepturen der einzelnen Werke miteinander verglichen (persönliche Mitteilungen). Verbindliche Hinweise auf unterschiedliche Schadstoffwirkungen aufgrund der jeweiligen Rezepturen konnten nicht festgestellt werden. Detaillierte Ausführungen werden wegen der Vertraulichkeit der betrieblichen Interna nicht gegeben.

Es fiel jedoch auf, daß in einem süddeutschen Betrieb infolge einer anderen Form der Arbeitsorganisation mit der Schaffung des ständigen Arbeitsplatzes eines "Autoklavenputzers" eine kleinere Personengruppe überdurchschnittlichen Vinylchlorid-Konzentrationen ausgesetzt war. Die Autoklavenputzer waren überwiegend zur Handreinigung der Autoklaven eingesetzt, die damaligen Verfahren machten eine häufigere Reinigung erforderlich. Das generelle Verbot des Alkoholgenusses an Arbeitsplätzen der PVC-Polymerisation wurde in süddeutschen Betrieben nicht immer streng beachtet.

Retrospektiv kann vermutet werden, daß die folgenden Faktoren zu einer ungünstigen betriebshygienischen Situation beitragen konnten: Steigerung der Produktionskapazität, schnellere Polymerisationsverfahren, Installierung zusätzlicher Polymerisations-Autoklaven ohne gleichzeitige räumliche Ausweitung, ungenügende Be- und Entlüftung der Autoklaven und der Betriebsgebäude, häufige Probeläufe bzw. Spezialverfahren mit einer höheren Rate von Fehlchargen oder vermehrten Rückständen in den Autoklaven, eine ungünstige Form der Arbeitsorganisation sowie die Verlängerung der Expositionszeiten durch regelmäßige Überstunden.

Eine Einschätzung zeitweiliger, früherer Vinylchlorid-Expositionen wird in Kapitel 7.3 gegeben.

2.4 Aktuelle Vinylchlorid-Konzentrationen in Betrieben der PVC-Polymerisation

1974 teilten FLEIG und THIESS (37) aus einem Werk der PVC-Polymerisation mit, daß die Vinylchlorid-Konzentrationen als Durchschnittswerte unter 25 ppm gelegen hätten, in den späteren Monaten des Jahres 1974 unter 10 ppm bei

gleichzeitigen "Ausreißern" mit kurzzeitigen Spitzenwerten bis zu 70 ppm.

1975 führten REINL und Mitarbeiter (117) Messungen in einem PVC-Polymerisationsbetrieb durch, der Suspensions-PVC herstellt. 9 der 12 Autoklaven befanden sich in Betrieb. Während der einstündigen Messung lag die Vinylchlorid-Konzentration in der Luft auf der Oberbühne des Autoklavenhauses zwischen 2,0 und 5,0 ppm, der Durchschnittswert betrug 3,3 ppm Vinylchlorid. Auf der Mittelbühne lagen die Vinylchlorid-Konzentrationen zwischen 0,5 und 2,0 ppm, im Durchschnitt bei 0,9 ppm. Änderungen des Betriebszustandes wirkten sich bei diesen Messungen nicht merklich auf die Meßergebnisse an den ausgesuchten, zentralen Meßpunkten aus, kurzzeitige Spitzenkonzentrationen traten nicht auf.

Die weiteren Messungen an einzelnen Punkten des Betriebes unter Berücksichtigung des Arbeitsablaufes ergaben die folgenden Resultate: 0,4-16 ppm Vinylchlorid (stark schwankend) 1 m vor einer Zentrifuge; 50-60 ppm VC bei Öffnung eines Destillationsfilters; 6-7, max. 15 ppm VC bei Eingabe von Additiven in einen Autoklaven (der Dosierungsvorgang dauerte nur 1-2 Minuten); 94 ppm VC beim Öffnen des Mannloches eines Autoklaven, anschließend 5 ppm VC am Mannloch des Autoklaven; zwischen 2 und 8 ppm VC über Abwasserrinnen des Autoklavenraumes; 12 ppm VC im abgelassenen Autoklaven nach 20-minütiger Belüftung; max. 10 ppm vor einem geschlossenen Suspensionsfilter (117).

Nach Angaben des Staatlichen Gewerbearztes, Düsseldorf, dürften im Jahre 1976 alle 5 in Nordrhein-Westfalen gelegenen Werke der PVC-Polymerisation als Jahresmittelwert

eine Vinylchlorid-Konzentration von 10 ppm unterschreiten, einige einen Jahresmittelwert von 5 ppm VC (44).

Die Einhaltung der Technischen Richtkonzentration für Vinylchlorid (29), die für neue Anlagen 2 ppm, für alte Anlagen 5 ppm VC beträgt, ist im modernen Betrieb gewährleistet (persönliche Mitteilung). Aufgrund baulicher Maßnahmen und sinnvoller Arbeitsorganisation ist sichergestellt, daß sich die Mitarbeiter nur während eines Teiles ihrer Arbeitszeit zur Durchführung der jeweiligen Verrichtungen im Autoklavenraum aufhalten, die Expositionszeit gegenüber Vinylchlorid wird somit verkürzt. "Spitzenkonzentrationen" von Vinylchlorid treten in der Regel nur kurzzeitig bei bestimmten Arbeitsgängen oder bei Störfällen auf. Die durchschnittliche Zeitdauer der Vinylchlorid-"Peaks" betrug in einem Werk meist 1 Minute bei Vinylchlorid-Konzentrationen über 50 ppm (persönliche Mitteilung).

Der Einfluß einzelner, kurzzeitiger Spitzenkonzentrationen auf die Durchschnittskonzentration bei Berücksichtigung verschiedener, stationärer Meßpunkte ist gering (57). Die Häufigkeit und Höhe von Vinylchlorid-Spitzenbelastungen der Arbeitnehmer ist jedoch von arbeitsmedizinisch-toxikologischem Interesse. Tragbare Meßgeräte zur Erfassung der individuellen Vinylchlorid-Exposition können kurzzeitige Änderungen der Vinylchlorid-Konzentrationen nicht erfassen. Wegen der strengen Sicherheitsvorschriften in der Bundesrepublik Deutschland dürfen sie auch noch nicht eingesetzt werden (57, 58, 117).

3. Arbeitsmedizinisch relevante tierexperimentelle

Stoffwechseluntersuchungen

In diesem Kapitel werden die wesentlichen Ergebnisse der bisherigen Tierexperimente zum Stoffwechsel von Vinylchlorid dargestellt, die für die arbeitsmedizinische Risikobeurteilung von Bedeutung sind.

3.1 Aufnahme und Metabolisierung des Vinylchlorid:

Aufgrund der physiko-chemischen Eigenschaften des Vinylchlorid (vgl. Kapitel 1.2) und der bekannten narkotischen Wirkung nach Einatmung höherer Vinylchlorid-Konzentrationen (58) ist davon auszugehen, daß gasförmiges Vinylchlorid im wesentlichen durch die Lunge aufgenommen wird.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Toxikologie der Universität Tübingen (Direktor Prof.Dr.med. H. Remmer) konnten wir eine schnelle initiale Verteilung zwischen Vinylchlorid in der Expositionsatmosphäre und unmetabolisiertem Vinylchlorid im Organismus feststellen (17, 19). Die Versuchstiere befanden sich bei diesen Untersuchungen in einem geschlossenen Expositionssystem (13). Nach vollständiger Blockierung des Vinylchlorid-Metabolismus durch 6-Nitro-1,2,3-benzothiadiazol wurde die Abnahme der Konzentration des radioaktiv markierten Vinylchlorid in der Expositionsatmosphäre gemessen (13, 17, 19). Die anfängliche, schnelle Phase der Verteilung des Vinylchlorid ist nach etwa 30 Minuten abgeschlossen. Danach besteht ein Äquilibrium zwischen der Vinylchlorid-Konzentration in der Expositionsatmosphäre und der Konzentration an nicht metabolisiertem Vinylchlorid im Tierorganismus. Die Einstellung dieses Gleichgewichts wird

bestimmt durch die Geschwindigkeit der Invasion von Vinylchlorid aus der Luft durch die Lungen in den Organismus und gleichzeitig durch die Geschwindigkeit der Evasion von Vinylchlorid aus dem Organismus über die Lungen in die Atmosphäre.

Die Geschwindigkeit der Metabolisierung des Vinylchlorid wurde erstmals von HEFNER und Mitarbeitern untersucht (56). Unterhalb eines Sättigungspunktes von etwa 200 ppm Vinylchlorid in der Expositionsatmosphäre wurde eine stoffwechselbedingte Vinylchlorid-Abnahme im Expositionssystem gemessen (Infrarot-Analyse), die einer Kinetik erster Ordnung entspricht. (Es wurden vier Sprague-Dawley-Ratten, Gewicht 193 bis 250 g, verwandt. Das Expositionssystem hatte einen Inhalt von 4,7 l. Die Halbwertszeit für die Metabolisierung des Vinylchlorid betrug 86 Minuten.) Die Experimente wurden erschwert durch einen hohen Verlust an Vinylchlorid aus der unbesetzten Kammer, die Vinylchlorid-Abnahme im Leerversuch wurde ebenfalls als Kinetik erster Ordnung charakterisiert, der Systemverlust variierte bei den einzelnen Experimenten.

Um diese Fehlermöglichkeiten auszuschließen und reproduzierbare Ergebnisse zu erlangen, entwickelten wir ein eigenes, geschlossenes Expositionssystem (13). Unterhalb einer Vinylchlorid-Konzentration in der Expositionsatmosphäre von ca. 250 ppm wird, nach der anfänglichen Verteilungsphase, die Vinylchlorid-Aufnahme durch die Versuchstiere von der Stoffwechselgeschwindigkeit bestimmt. Diese verläuft gemäß einer Kinetik erster Ordnung. Die simultan registrierte Sauerstoffaufnahme zeigt, daß

die Metabolisierungsgeschwindigkeit des Vinylchlorid durch die körperliche Aktivität und die Ventilation der Versuchstiere nicht beeinträchtigt wird (13).

Durch eine Reihe von Versuchen zur Induktion und zur Hemmung des Vinylchlorid-Stoffwechsel (12, 13, 14, 56, 62, 73, 116, vgl. 24) wurde sehr wahrscheinlich gemacht, daß die Metabolisierung des Vinylchlorid durch mikrosomale Enzyme des oxidativen Fremdstoff-Stoffwechsels am Cytochrom P-450-System erfolgt. In einzelnen Punkten, z.B. bezüglich der Vorbehandlung mit Barbituraten, divergieren die experimentellen Ergebnisse der einzelnen Arbeitskreise (13, 116). Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß verschiedene Rattenstämme und auch Ratten unterschiedlichen Alters bereits divergierende Ergebnisse bei Stoffwechseluntersuchungen liefern (unveröffentlichte Befunde).

Der in der praktischen Arbeitsmedizin wichtigen Frage der gleichzeitigen Einwirkung von Vinylchlorid und Alkohol sind verschiedene Arbeitsgruppen nachgegangen. HEFNER und Mitarbeiter fanden eine Inhibierung des Vinylchlorid-Stoffwechsels von 96 % und 83 % nach akuter Vorbehandlung der Versuchstiere mit Alkohol (56). Die Untersuchungen von HENSCHLER und Mitarbeitern (62, 116) an der isoliert perfundierten Rattenleber zeigten bei gleichzeitiger Zuführung von Äthylalkohol eine um 12,7 % verminderte Umsatzrate für Vinylchlorid. Nach chronischer Vorbehandlung von Ratten mit Alkohol fanden wir demgegenüber keine Änderung der Stoffwechselgeschwindigkeit von Vinylchlorid (13).

Nach Aufnahme des Vinylchlorid in den Organismus erfolgt der Transport zum Ort der (hauptsächlichen) Metabolisierung. Bei Anwendung des Systems der isoliert perfundierten Rattenleber zeigt sich eine lineare Abhängigkeit der Löslichkeit

von Vinylchlorid im Erythrozyten-haltigen Perfusionsmedium von der Vinylchlorid-Konzentration in der Gasphase, gleichzeitig besteht eine lineare Abhängigkeit der Umsetzungsraten von Vinylchlorid von der angebotenen Vinylchlorid-Konzentration (62, 116). Auch bei Untersuchungen am Ganztier fanden wir eine lineare Abhängigkeit der Vinylchlorid-Konzentration im Organismus von der Vinylchlorid-Konzentration in der Gasphase (25 a), für die Metabolisierung von Vinylchlorid besteht jedoch beim Ganztier ein Sättigungspunkt bei etwa 250 ppm Vinylchlorid in der Gasphase (17).

3.2 Gewebsverteilung des Vinylchlorid und der Vinylchlorid-Metabolite

Die Verteilung von eingeatmetem, radioaktiv markiertem Vinylchlorid in den verschiedenen Organen der Ratte wurde von unserer Arbeitsgruppe nach vollständiger Blockierung des Vinylchlorid-Stoffwechsels untersucht (13, 17, 25 a). Dazu wurden Ratten mit 6-Nitro-1,2,3-benzothiadiazol vorbehandelt. Nach Ausbildung eines physikalischen Gleichgewichts ist die Konzentration von nicht metabolisiertem Vinylchlorid in den Organen der Ratte abhängig von dem Partialdruck des Vinylchlorid in der Expositions-Atmosphäre. Im Fettgewebe wurden etwa 10 mal höhere Konzentrationen an Vinylchlorid als in den anderen Organen und im Blut gefunden. Dieses Verhältnis war über den gesamten, untersuchten Bereich von 25 ppm bis 10.000 ppm Vinylchlorid in der Gasphase konstant.

Eine andere Verteilung zeigten die radioaktiv markierten Vinylchlorid-Metabolite, wenn der Stoffwechsel von Vinylchlorid nicht durch Vorbehandlung gehemmt wurde. Den höchsten Gehalt an Vinylchlorid-Metaboliten fanden wir in der Leber als Hauptorgan des Stoffwechsels von Vinylchlorid und in der Niere als hauptsächliches Ausscheidungsorgan

der Metabolite. In Milz, Muskulatur, Fettgewebe und Gehirn waren bedeutend geringere Mengen von Vinylchlorid-Metaboliten zu finden (13, 25 a).

Ein Teil der Vinylchlorid-Metabolite war irreversibel an Gewebsproteine gebunden, dieser Anteil blieb auch 48 Stunden nach der Exposition konstant. Der größte Anteil irreversibel an Proteine gebundener Metabolite war in Leber und Niere nachzuweisen (16).

Auch in vitro wird eine irreversible Bindung von Vinylchlorid-Metaboliten an mikrosomales Protein gefunden (12, 14, 73). Mikrosomen, die aus menschlicher Leber gewonnen wurden, ergaben ähnliche Befunde wie die Rattenlebermikrosomen (12). Durch weitere Untersuchungen an Mikrosomen von Rattenlebern konnten auch irreversibel an DNS und RNS gebundene Vinylchlorid-Metabolite nachgewiesen werden (16).

75 Stunden nach inhalativer Exposition gegenüber radioaktiv markiertem Vinylchlorid fanden HEFNER und Mitarbeiter 1,6 % der Aktivitätsdosis noch in der Leber, 3,6 % in der Haut, 0,2 % in den Nieren und 7,6 % im übrigen Organismus (56).

GREEN und HATHWAY verabreichten Ratten radioaktiv markiertes Vinylchlorid per os (50). Bei der Autoradiographie der ganzen Tiere nach 15 Minuten, 2 Stunden und 4 Stunden stand die Aktivitätsanreicherung in der Leber eindeutig im Vordergrund.

3.3 Ausscheidung des Vinylchlorid und der Vinylchlorid-Metabolite

Die Ausscheidung von Vinylchlorid ist abhängig von der Dosis und der Applikationsform (13, 19, 50, 56, 154 a, 159). Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß nach oraler Applikation hoher Dosen der überwiegende Teil des Vinylchlorid unverändert ausgeatmet wird. Bei oraler Applikation kleiner Dosen von Vinylchlorid wird der überwiegende Teil in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden (50, 154 a). Wird die gleiche niedrige Vinylchlorid-Dosis jedoch intravenös appliziert, dann werden 80 % des applizierten Vinylchlorid innerhalb von 2 Minuten und 99 % innerhalb von 1 Stunde unverändert ausgeatmet (50).

Für die arbeitsmedizinische Risikobeurteilung ist die Ausscheidung des Vinylchlorid und der Vinylchlorid-Metabolite nach der Inhalation von Vinylchlorid von Bedeutung. HEFNER und Mitarbeiter (56) exponierten Ratten gegenüber einer Atmosphäre, die radioaktiv markiertes Vinylchlorid enthielt. Die Expositionsdauer betrug 65 Minuten, die anfängliche Vinylchlorid-Konzentration betrug 49 ppm. Innerhalb von 15 Stunden nach der Exposition wurden 58 % der Radioaktivität im Urin ausgeschieden, 2,7 % in den Fäzes, 9,8 % wurden als radioaktiv markiertes Kohlendioxyd ausgeatmet. 75 Stunden nach Exposition waren 67,1 % der Radioaktivität im Urin ausgeschieden, 3,8 % in den Fäzes und 14 % als Kohlendioxyd ausgeatmet. Lediglich 0,02 % wurden als unverändert ausgeatmet nachgewiesen.

Übereinstimmende Resultate zeigten die Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe (13). Wir exponierten Ratten 5 Stunden lang gegenüber radioaktiv markiertem Vinylchlorid, die Anfangskonzentration betrug 50 ppm. Innerhalb der

TABELLE 1 : Exhalation von nicht metabolisiertem Vinylchlorid und Ausscheidung der Urin-
metabolite nach unterschiedlicher Applikation von in Öl gelöstem Vinylchlorid
(s. 19).

VINYLCHELORID- DOSIS	NACH ORALER EXHALIERT	DOSIS URIN	NACH I.P.- EXHALIERT	DOSIS URIN	NACH I.V.- EXHALIERT	DOSIS URIN	AUTOREN (S.LIT.)
250 µg/kg	3,7 %	75,1 %	43,2 %	43,1 %	99 %	0,5 %	50
50-100 µg/kg	1-2 %	59-68 %	-	-	-	-	154 a
100 mg/kg	67 %	11 %	-	-	-	-	154 a
300 mg/kg	92 %	-	-	-	-	-	zit.n.19
450 mg/kg	91,9%	5,4 %	96,2 %	2,6 %	-	-	50

ersten 24 Stunden wurden 69,4 % der inkorporierten Radioaktivität im Urin ausgeschieden, am zweiten Tag weitere 1,74 %, am dritten Tag weitere 0,49 % und am vierten Tag weitere 0,42 %.

Um die Geschwindigkeit der Urinausscheidung der Vinylchlorid-Metabolite zu erfassen, exponierten wir Ratten 1 Stunde lang gegenüber radioaktiv markiertem Vinylchlorid mit der Anfangskonzentration von 50 ppm (17). Nach einer Latenzzeit von ca. 1,6 Stunden nach Beginn der Exposition setzte die Urinausscheidung radioaktiver Metabolite ein. Nach 8 Stunden war etwa die Hälfte der applizierten Radioaktivitätsdosis im Urin ausgeschieden, nach 24 Stunden nahezu 70 %.

Die bisher identifizierten Vinylchlorid-Metabolite werden im Kapitel 3.4 genannt.

3.4 Derzeitiges Konzept des Vinylchlorid-Stoffwechsels

Aufgrund der Untersuchungen verschiedener Autoren wird angenommen, daß die metabolische Umwandlung des Vinylchlorid über die Zwischenstufe eines Epoxids, das Chloräthylenoxid, erfolgt (2 a, 12, 14, 18, 22, 23, 24, 52, 53, 56, 61, 62, 73, 92, 142). Dieses Epoxid konnte bisher noch nicht direkt nachgewiesen werden, da es relativ instabil ist. Chloräthylenoxid lagert sich spontan in Chloracetaldehyd um. Nach Oxidation zur Chloressigsäure erfolgt die Bindung an Glutathion und, nach weiterer Metabolisierung, die Ausscheidung als S-Carboxymethylcystein und Thiodiessigsäure im Urin (50, 56, 62, 99, 102, 103, 108, 155).

Bei den ersten Untersuchungen zum Stoffwechsel des Vinylchlorid wurden von HEFNER und Mitarbeitern (56) als Urin-

metabolite nachgewiesen das S-(2-Hydroxyäthyl)cystein und das S-(2-Carboxymethyl)cystein und ihre N-Acetyl-Derivate. Monochloressigsäure wurde nur nach längerfristigen Expositionen mit 5000 ppm Vinylchlorid nachgewiesen.

GREEN und Mitarbeiter (50) wiesen nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Vinylchlorid die folgenden Urinmetabolite nach: 47 % als Thiodiessigsäure, 24 % als S-(2-Chloräthyl)cystein, 23 % als N-Acetyl-S-(2-chloräthyl)cystein, 6 % als Harnstoff, 0,5 % als Glutaminsäure, 0,5 % als Chloressigsäure.

McGOWAN und Mitarbeiter (99) identifizierten N-Acetyl-S-(2-hydroxyäthyl)cystein und Thiodiessigsäure als zwei der Hauptmetabolite nach oraler Applikation von radioaktiv markiertem Vinylchlorid. 24 bis 26 % der Urinmetabolite wurden als Thiodiessigsäure bezeichnet. Die divergierenden Befunde zu GREEN und Mitarbeitern dürften durch unterschiedliche Analysetechnik bedingt sein (vgl. 19 und 102).

Der prozentuale Anteil der hauptsächlichsten Urinmetabolite des Vinylchlorid bei unterschiedlicher Expositionshöhe wurde von MÜLLER und NORPOTH untersucht (103). Im Tierexperiment konnte mit sehr aufwendiger Analysetechnik gezeigt werden, daß eine Ausscheidung von S-Carboxymethylcystein nur dann auftritt, wenn eine Exposition gegenüber Vinylchlorid-Konzentrationen stattgefunden hat, die weit oberhalb der jetzt gültigen Technischen Richtkonzentration liegen.

Im Gegensatz zu anderen Autoren sahen GREEN und HATHWAY (50) keinen Hinweis für die Entstehung von Chloräthylenoxid und zeigen den hauptsächlichsten Weg des Metabolismus

von Vinylchlorid über ein Peroxid auf (50). Demgegenüber nehmen auch HENSCHLER und Mitarbeiter (62, 116) als hauptsächlichsten Weg der Metabolisierung des Vinylchlorid die Zwischenstufe eines Epoxids an, während ein quantitativ unbedeutender Nebenweg über die Bildung von Peroxiden mit Bildung von Kohlenmonoxyd, Salzsäure und Formaldehyd führt. Bei Untersuchungen an der isoliert perfundierten Rattenleber wurde die leichte Erhöhung des Methämoglobin-Gehalts im Perfusionsmedium als Hinweis auf die Bildung eines Peroxids gewertet.

Das derzeitige Konzept des Stoffwechsels von Vinylchlorid ist in der Abbildung 1 wiedergegeben.

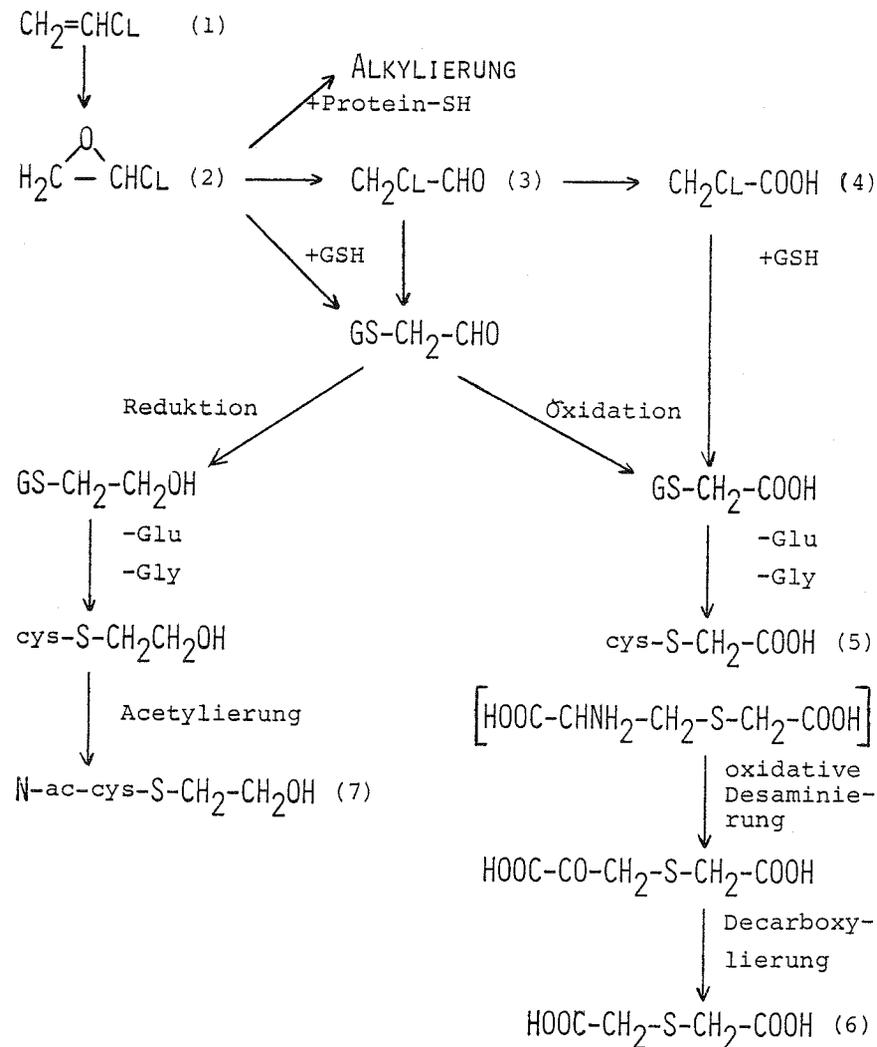


Abbildung 1: Der Stoffwechsel von Vinylchlorid.

Nach GREEN, T. und D.E. HATHWAY: The chemistry and biogenesis of the S-containing metabolites of vinyl chloride in rats. Chem.-Biol. Interactions 17, 137 (1977).

Erklärungen: (1): Vinylchlorid. (2): Chloräthylenoxid. (3): Chloracetaldehyd. (4): Chloressigsäure. (5): S-Carboxymethyl-cystein. (6): Thiodiessigsäure. (7): N-Acetyl-S-hydroxyäthyl-cystein. +GSH: Konjugation mit Glutathion. -GLU: Abspaltung des Glutaminsäurerestes. -GLY: Abspaltung des Glycinrestes.

4. Vinylchlorid als karzinogene Substanz

4.1 Malignome beim Menschen

1952 wurde erstmals ein Hämangioendotheliom der Leber bei einem Arbeiter der PVC-Industrie diagnostiziert (68). Bisher liegt eine zusammenfassende Liste über 43 Patienten aus der PVC-Industrie mit einem Hämangioendotheliom der Leber vor (68). Weitere Veröffentlichungen berichten von 48 bzw. 50 bzw. 70 bis 80 Hämangioendotheliomen der Leber (134, 42, 65, vgl. 11). In der Bundesrepublik Deutschland sind bisher 8 derartige Fälle bekannt (vgl. 25, 44, 46, 47, 49, 68, 105, 106, 117, 118).

Von ca. 50.000 Personen, die weltweit gegenüber Vinylchlorid exponiert waren, wurden bei etwa 500 Gesundheitsstörungen im Sinne einer Vinylchlorid-Krankheit diagnostiziert, von ihnen haben ca. 50 ein Hämangioendotheliom der Leber (42). Die Prävalenz dieses Tumors beträgt demnach bei Arbeitern der PVC-Industrie nach Vinylchlorid-Exposition unter den früheren arbeitshygienischen Verhältnissen ca. 1:1000.

Das Hämangioendotheliom der Leber gilt als seltener Tumor. Da die Datenerhebung über die Häufigkeit dieses Tumors in der Normalbevölkerung in den einzelnen Publikationen von unterschiedlichen Voraussetzungen ausgeht, ist ein direkter Vergleich dieser Daten untereinander sowie mit der Prävalenz des Hämangioendothelioms der Leber bei VC/PVC-Arbeitern unter Anwendung epidemiologischer statistischer Kriterien nicht möglich. Die von HEATH und FALK (55) angegebene Rate von 400 beobachteten zu einem erwarteten Fall (O/E-Rate) aus dem Bereich der PVC-Industrie bezieht sich auf die Angabe von 0,0014 Hämangioendotheliomen der Leber bei 100.000 Personen in den USA (zitiert nach 55, vgl. 20). Aus Holland wurden dem-

gegenüber 8 Hämangioendotheliome der Leber unter 40.000 Sektionen gemeldet (zitiert nach 36), aus dem Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf 6 spontane, primäre maligne Gefäßtumoren der Leber unter 30.070 Obduktionen (117), es ergeben sich somit jeweils 20 vaskularisierte Malignome der Leber pro 100.000 Sektionen.

Vergleicht man diese Zahl mit der Prävalenz von 100 Hämangioendotheliomen bezogen auf 100.000 Arbeiter der PVC-Industrie, so könnte man eine O/E-Rate (observed/expected) von 5:1 annehmen. Es ist jedoch noch einmal darauf hinzuweisen, daß diese Zahlenangaben nur als Anhaltspunkte dienen können, da die epidemiologischen Kriterien der Vergleichbarkeit von Daten nicht erfüllt sind. Insgesamt ist jedoch eine Häufung von Hämangioendotheliomen der Leber bei Arbeitern, die gegenüber Vinylchlorid exponiert waren, nicht zu übersehen.

Das Karzinom-Risiko bei Vinylchlorid-Exposition unter den früheren Arbeitsbedingungen entspricht demnach dem Risiko hinsichtlich der Entstehung eines Lungenkrebses bei Asbest-Exposition. SELIKOFF (130) berichtete über 275 Todesfälle durch Lungenkrebs bei 17.800 Asbest-Arbeitern in den USA und Kanada in der Zeit von Januar 1967 bis Dezember 1972. Die Latenzzeit vom Beginn der Asbest-Exposition bis zum Tod durch Lungenkrebs betrug zwischen 10 und mehr als 50 Jahren. Die O/E-Rate betrug 4,9:1. Es besteht hier demnach ebenfalls ein etwa fünffaches, über die Spontan-Tumorraten hinausgehendes Risiko. Mit dem Auftreten weiterer Malignome bei Arbeitern der PVC-Industrie muß jedoch gerechnet werden, da hier erst mittellange Latenzzeiten überblickt werden können.

Es wurde wiederholt darauf hingewiesen, daß morphologisch analoge Bilder von Hämangioendotheliomen der Leber nach chronischer Arsen-Exposition mit besonderer Häufung bei

Mosel-Winzern gesehen wurden, analoge Hämangioendotheliome der Leber können weiterhin nach Thorotrast-Injektion entstehen (vgl. ROTH, 121; 20, 43, 46, 47, 49, 55, 90, 91, 105, 106, 113, 137). Für eine Vinylchlorid-Krankheit nicht typisch (47) ist jedoch das Bild einer postnekrotischen Leberzirrhose, die bei Patienten nach chronischer Arsen-Intoxikation gefunden werden konnte (121); Verlaufskontrollen sind abzuwarten.

Der autoptische Befund eines hepatozellulären Leberkarzinoms bei einem Mann, der längere Jahre in einem PVC-Polymerisationsbetrieb beschäftigt war, verdient besondere Beachtung (49; vgl. zusätzl. 113).

Die Auswertung der zur Verfügung stehenden Daten (68) von 33 Patienten mit einem Hämangioendotheliom der Leber zeigt, daß die Diagnose in den Jahren 1952 bis 1974 gestellt wurde. Das Alter der Patienten betrug durchschnittlich 50 Jahre (27 - 71 Jahre). Die gesamte Dauer der Exposition gegenüber Vinylchlorid (oder Polyvinylchlorid) reichte von 3 - 30 Jahren, im Durchschnitt betrug sie 15,2 Jahre. Die Latenzzeit für das Auftreten eines Hämangioendothelioms der Leber, d.h. die Zeit von der ersten Vinylchlorid-Exposition bis zur Diagnosestellung, betrug durchschnittlich 18,6 Jahre und lag zwischen 6 und 36 Jahren. Bei 19 Patienten sind gleichzeitig das Datum der Diagnose und das Datum des Todestages eingetragen (68). Die Überlebenszeit seit Stellung der Diagnose betrug 0 bis 19 Monate, im Durchschnitt lediglich 3 Monate.

Von den 43 Patienten mit einem Hämangioendotheliom der Leber hatten 37 in einem Betrieb der PVC-Polymerisation gearbeitet, davon einer in einem Versuchstechnikum. Ein

weiterer Patient hatte in der Vinylchlorid-Herstellung gearbeitet, einer bei der Produktion von PVC-Säcken und 3 in anderen Betriebsteilen. Ein weiterer Patient war in der Sprühdosenabfüllung tätig gewesen, Vinylchlorid wurde als Treibgas zugesetzt (vgl. 45). Bei einer eigenen Betriebsbegehung war festzustellen (25), daß ungünstige räumliche Verhältnisse vorgelegen hatten, gleichzeitig wurde in großen Mengen mit Lösemitteln gearbeitet.

Die uns bekanntgewordenen Verunreinigungen des Vinylchlorid sowie die Rezepturen zusätzlicher Stoffe bei der PVC-Polymerisation (persönliche Mitteilungen) ergaben keinen verbindlichen Hinweis auf zusätzliche kanzerogene Substanzen.

In verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen wurde zu klären versucht, ob bei Arbeitern mit Vinylchlorid-Exposition auch andere bösartige Neubildungen gehäuft zu finden sind (44, 107, 118, 135, 155 a). NICHOLSON und Mitarbeiter (107) fanden bei 255 Arbeitern eine Erhöhung der Gesamt-Mortalität und eine Erhöhung der Todesfälle durch bösartige Neubildungen. Die O/E-Rate (observed/expected) betrug für die Mortalität 24/19,0, für die bösartigen Neubildungen 9/3,9. Bei den bösartigen Neubildungen handelte es sich um drei Hämangiosarkome der Leber, zwei Neoplasmen des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes, einen Hirntumor, einen Pankreastumor, ein Colonkarzinom und einen Knochentumor. (Ein Todesfall wurde auf eine Leberzirrhose mit Oesophagusvarizen zurückgeführt, ein Todesfall auf postoperative Blutungen bei Cholelithiasis und 13 Todesfälle auf kardiovaskuläre Krankheiten.) WAXWEILER und Mitarbeiter (155 a) fanden eine erhöhte Anzahl von Todesfällen aufgrund von Karzinomen der Leber, der Lungen, des lymphatischen Systems und des zentralen Nervensystems.

In der Bundesrepublik Deutschland wurde eine epidemiologische Studie durch den Staatlichen Gewerbearzt, Düsseldorf, erstellt (44, 118). Es wurden die Daten von 6.744 deutschen und österreichischen Arbeitern ausgewertet, die gegenüber Vinylchlorid exponiert waren. Die Gesamt-Mortalität unterscheidet sich nicht von derjenigen der Gesamtbevölkerung (O/E-Rate 409/423,7). Es wird jedoch darauf hingewiesen, daß Industriepopulationen eine niedrigere Gesamt mortalität aufweisen als die Gesamtbevölkerung. (Nach FOX und COLLIER, 41, beeinflussen 3 Faktoren die Mortalität einer Industriepopulation: die Auswahl einer gesunden Bevölkerungsgruppe; gesündere Männer bleiben länger bei einer Arbeit in Industriebetrieben; die Mortalitätsrate steigt mit der Länge der Beobachtungszeit an.) Statistisch signifikant erhöht (44, 118) sind die standardisierten Mortalitätsraten (SMR) für bösartige Neubildungen, kardiovaskuläre Todesursachen und Unfälle (bösartige Neubildungen: O/E-Rate 77/45,5; SMR 154). Auffallend ist der Anstieg der standardisierten Mortalitätsrate für Malignome der Leber (O/E-Rate 12/0,6; SMR 2372). Statistisch signifikant sind weiterhin der Anstieg der Mortalitätsrate für bösartige Neubildungen des Gastrointestinaltrakts sowie des blutbildenden und lymphatischen Systems. Detaillierte Angaben zur Klassifizierung der Malignome werden von den Autoren nicht mitgeteilt. Verbindliche Schlüsse hinsichtlich eines kausalen Zusammenhanges zwischen den erhöhten standardisierten Mortalitätsraten für bösartige Neubildungen und der Vinylchlorid-Exposition sind jedoch leider noch nicht möglich, da die Auswertung eines hinreichenden Vergleichskollektivs noch nicht abgeschlossen ist (vgl. 150).

4.2 Malignome beim Versuchstier

Die ersten Tumoren nach Vinylchlorid-Exposition von Versuchstieren wurden 1970/1971 von VIOLA mitgeteilt (148, 149). 26 Ratten wurden einer Vinylchlorid-Konzentration

von 30.000 ppm ausgesetzt (4 Stunden pro Tag, 5 Stunden pro Woche, 10 bis 12 Monate). Es fanden sich 17 Hauttumoren, 7 Lungentumoren und 5 Osteochondrome. Nach erneuter Durchsicht des histologischen Materials wurde von MALTONI (93) die Deutung gegeben, daß es sich um Karzinome einer Talgdrüse des äußeren Gehörganges, der Zymbal'schen Drüse, gehandelt habe und daß von diesen Karzinomen Lungenmetastasen ausgegangen seien.

In extensiven Versuchen exponierte MALTONI (93, 94) ca. 1.500 Tiere (hauptsächlich Ratten, ferner Mäuse und Hamster) gegenüber 1 ppm bis 30.000 ppm Vinylchlorid (in der Regel 4 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, 5 bis 52 Wochen). Es zeigte sich eine Vielzahl von Tumoren, gleichzeitig wurden Speziesunterschiede hinsichtlich der Tumorlokalisation und der Tumorfrequenz sichtbar.

Bei Ratten wurden die folgenden Tumorarten gefunden: Karzinome der Zymbal'schen Drüse, Nephroblastome, Angiosarkome und Angiome der Leber und anderer Organe, Hautkarzinome, Hepatome und Neuroblastome des Gehirns. Bei Mäusen wurden hervorgerufen: Lungenadenome, Mamma-Karzinome, epitheliale Hauttumoren und Leberangiosarkome. Bei Hamstern zeigten sich die folgenden Tumoren: Leberangiosarkome und wahrscheinlich Trichoepitheliome der Haut und Lymphome.

Bei Mäusen und Ratten wurde ein karzinogener Effekt sogar bei Konzentrationen von 50 ppm Vinylchlorid in der Expositionsatmosphäre nachgewiesen. Weiterhin fand MALTONI eine Abhängigkeit der Häufigkeit eines Angiosarkoms bzw. eines Nephroblastoms von der Höhe der Exposition im Bereich von Vinylchlorid-Konzentrationen zwischen 500 und 50 ppm bzw. 250 und 50 ppm. Bei vergleichbaren Experimenten

bestand eine Abhängigkeit der Häufigkeit von Angiosarkomen und Nephroblastomen von der Länge der Vinylchlorid-Exposition.

Analoge Untersuchungen führten KEPLINGER und Mitarbeiter durch (74) und bestätigten im wesentlichen die Untersuchungsergebnisse von MALTONI.

HOLMBERG und Mitarbeiter (66, 158) exponierten Mäuse gegenüber 50 bzw. 500 ppm Vinylchlorid über 12 bzw. 6 Monate (6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche). 100 % der gegenüber 500 ppm Vinylchlorid exponierten Tiere zeigten mindestens einen Tumor, 75 % der gegenüber 50 ppm Vinylchlorid exponierten Tiere zeigten ebenfalls einen Tumor. (- insgesamt wurden je 24 Mäuse exponiert). Die im Vordergrund stehenden Tumorarten waren Hämangiosarkome und Lungentumoren.

Obwohl die zitierten tierexperimentellen Untersuchungen sehr umfangreich sind, können einige wesentliche Fragen nicht beantwortet werden. Die Tumorarten und die Tumorlokalisationen zeigen deutliche Unterschiede zu den Befunden beim Menschen. Auch kann die arbeitsmedizinisch wichtige Frage nach einer ungefährlichen Vinylchlorid-Exposition des Menschen nicht aus den vorliegenden Tierversuchen abgeleitet werden.

4.3 Toxikologische Aspekte

Vor den meisten Autoren wird angenommen, daß die metabolische Umwandlung des Vinylchlorid über ein Epoxid erfolgt (vgl. Kapitel 3.4). Für die Reaktivität und Stabilität der Epoxide chlorierter Äthylene stellte die Arbeitsgruppe um HENSCHLER (22, 23, 24, 52, 53, 61) die folgende Regel auf: Stabilisiert wird das Epoxid

durch symmetrische Chlorsubstitutionen, wie dies beim cis- und trans-1,2-Dichloräthylen sowie beim Tetrachloräthylen der Fall ist. Unsymmetrisch Chlor-substituierte Oxirane sind hingegen instabiler und reaktiver, was im bakteriellen Testsystem ("AMES-Test", 2 a, 4, 5, 51, 52, 53, 92) zu mutagener Wirkung führt. Hier sind in erster Linie die Epoxide von Vinylchlorid und Vinylidenchlorid sowie von Trichloräthylen zu nennen. Insbesondere Vinylchlorid wird von Lebermikrosomen in Metabolite umgewandelt, die deutlich mutagen sind. Entsprechend wird auch die karzinogene Wirkung von Vinylchlorid auf die Reaktivität von Vinylchlorid-Metaboliten, in erster Linie von Chloräthylenoxid, zurückgeführt (vgl. Kapitel 3.4). Erste Befunde liegen über einen möglichen molekularen Angriffspunkt dieses Vinylchlorid-Metaboliten vor (2 a, 15). Es wurde gezeigt, daß Vinylchlorid-Metabolite die Nukleinsäurebasen Adenosin und Cytidin alkylieren, wobei 1-N⁶-Äthenoadenosin (79, 80) und 3-N⁴-Äthencytidin (79, 81) entstehen. Es kommt somit zu einer Veränderung von Adenosin und Cytidin an der Stelle der Moleküle, an denen die Basenpaarung mit Thymidin, Uridin bzw. Guanosin erfolgt. Es ist eventuell denkbar, daß diese molekulare Veränderung sich im Sinne der chemischen Karzinogenese auswirken könnte.

4.4 Arbeitsmedizinische Konsequenzen

Da auf den karzinogenen Arbeitsstoff Vinylchlorid (29) nicht verzichtet werden kann (s.S. 6), stehen für die Arbeitsmedizin im Vordergrund die Überwachung (8) von Arbeitern, die aufgrund jetziger und früherer Vinylchlorid-Expositionen gefährdet sind bzw. waren, und die zukünftige Minimierung eines Tumorrisikos. Nach der eingehenden Untersuchung und Begutachtung von Patienten, bei denen der Verdacht auf das Vorliegen einer Vinylchlorid-Krankheit gemeldet worden war (21, 104), unterzogen wir diejenigen

Mitarbeiter eines Betriebes, die mindestens 5 Jahre lang gegenüber Vinylchlorid exponiert waren, einer eingehenden Untersuchung, auch wenn sie keinerlei Beschwerden hatten, und grenzten so den gefährdeten Personenkreis weiter ein. Zusätzlich sind regelmäßige Nachuntersuchungen bei Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit erforderlich, da nach entsprechender Latenzzeit noch mit weiteren Tumorerkrankungen zu rechnen ist.

Bei der Diagnose eines Malignoms bei Arbeitern der PVC-Industrie ist in jedem Einzelfall individuell zur Frage des ursächlichen Zusammenhanges Stellung zu nehmen (109, 111, 141). Zu beurteilen sind die Dauer der Vinylchlorid-Exposition und die Latenzzeit bis zur Manifestation des Tumors unter Berücksichtigung der bisherigen Erfahrungen (vgl. Kapitel 4.1). Ferner ist die Höhe der Vinylchlorid-Expositionen anhand von evtl. vorhandenen Meßprotokollen und einer subtilen Arbeitsplatzanamnese in die Beurteilung mit einzubeziehen.

Hinsichtlich der pathologisch-anatomischen Klassifizierung und der Organlokalisierung gilt das Hämangioendotheliom der Leber als charakteristischer Berufskrebs bei Vinylchlorid-Exposition (vgl. Kapitel 4.1; 147). Beim hepatozellulären Karzinom liegen noch nicht genügend Erfahrungen vor (vgl. 49, 113), jedoch ist die Organotropie bei der Tumorinduktion durch Vinylchlorid noch ungeklärt. Aufgrund der Annahme, daß in der Leberzelle ein reaktives Epoxid als sekundäres Karzinogen gebildet wird, könnte man eher ein Leberzellkarzinom als ein Hämangioendotheliom der Leber erwarten. Nach Abschluß der laufenden epidemiologischen Untersuchungen (44, 117, 118) dürfte eine Entscheidung möglich sein, ob auch andere Malignome (z.B. Formen der Leukaemie) nach Vinylchlorid-Exposition eindeutig gehäuft auftreten.

Bei der weiteren Beurteilung eines Kausalzusammenhangs zwischen einer Vinylchlorid-Einwirkung und einem bösartigen Tumor ist aufgrund der bisherigen Veröffentlichungen z.Z. davon auszugehen, daß vorhergehend oder gleichzeitig eine Vinylchlorid-Krankheit zu dokumentieren ist (25, 44, 46, 47, 49, 55, 90, 91, 113, 117, 137; vgl. 111, 121, 141). Da die "Technische Richtkonzentration" für Vinylchlorid jedoch hinsichtlich der chemischen Karzinogenese keine unbedenkliche und sichere Konzentration ist (29, 58, 59, 60, 127), könnten Malignome auch nach längerer Exposition gegenüber niedrigeren Vinylchlorid-Dosen entstehen, ohne daß eine zusätzliche Vinylchlorid-Krankheit zweifelsfrei nachgewiesen werden kann.

Die Maßnahmen zum betrieblichen Arbeitsschutz (7, 64, 143, 144) und die Einführung einer Technischen Richtkonzentration für Vinylchlorid (29) haben eine wesentliche Senkung der Expositionsmöglichkeit bewirkt. (Für karzinogene Arbeitsstoffe werden Technische Richtkonzentrationen erlassen zur Senkung der Schadstoff-Exposition am Arbeitsplatz entsprechend den Möglichkeiten moderner Technologie und einer gleichzeitigen meßtechnischen Überwachung). Angestrebt wird die Reduzierung des beruflichen Tumorrisikos bis zur Größenordnung der Spontanumorrates. Wegen der breiten Streuung der Latenzzeit für ein Hämangioendotheliom der Leber (s. Kapitel 4.1) kann es jedoch keine Lösung sein, diese Arbeitsplätze mit älteren Arbeitnehmern zu besetzen unter der Vorstellung, daß diese Personen eine Tumorbildung mit statistisch ermittelter Wahrscheinlichkeit wohl nicht mehr erleben werden.

Nach HENSCHLER (62) ist den Spitzenkonzentrationen von Vinylchlorid hinsichtlich der karzinogenen Wirkung eine wesentliche Bedeutung zuzuschreiben. Eine Begrenzung von Spitzenkonzentrationen steht jetzt auch bei anderen gefährlichen Arbeitsstoffen im Vordergrund des Interesses (7; Sitzung der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeits-

stoffe, Februar 1978).

Im Sinne der arbeitsmedizinischen Prävention und zur Einschätzung des Gefährdungsrisikos bei Expositionen, die im Rahmen der Technischen Richtkonzentrationen erlaubt sind (7), ist es erforderlich, die Aufnahme und den Stoffwechsel von Vinylchlorid auch beim Menschen näher zu klären. Ausgehend von den bisherigen, tierexperimentellen Untersuchungen wurden daher vergleichende Untersuchungen des Vinylchlorid-Stoffwechsels bei verschiedenen Tierspezies durchgeführt (Kapitel 5). Anschließend wurden gezielte Einzeluntersuchungen zum Stoffwechsel des Vinylchlorid im Selbstversuch vorgenommen (Kapitel 6).

5. Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen des Vinylchlorid-Stoffwechsels

5.1 Untersuchungsmethoden bei Ratten, Mäusen, Rennmäusen und beim Kaninchen

Die Pharmakokinetik des Vinylchlorid-Stoffwechsels bei der Ratte wurde von unserem Arbeitskreis in früheren Untersuchungen bereits erarbeitet (13, 14, 17, 18, 19, 25 a). Wir benutzten einen gläsernen Exsikkator (Inhalt 10,3 l) als Expositionskammer für jeweils 3 Ratten (Abbildung 2). In die Atmosphäre des geschlossenen Expositionssystems wurde radioaktiv markiertes Vinylchlorid als Einzeldosis eingegeben. Durch ein Septum konnten Gasproben mittels einer Injektionsnadel und einer Injektionsspritze entnommen werden zur Messung der Radioaktivitätsdosis. Entsprechend der Aufnahme von Vinylchlorid in die Ratten sank die Vinylchlorid-Konzentration in der Expositionsatmosphäre ab (Abbildung 3). In Analogie

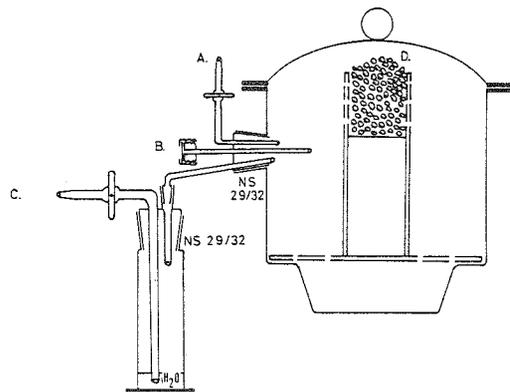


Abbildung 2: Expositionssystem für Versuchstiere

- A: Einlaß für Vinylchlorid.
B: Septum zur Probenahme (Gummi mit Teflonbeschichtung).
C: Sauerstoffzuführung aus einem Spirometer.
D: CO2-Absorber. Systemvolumen 10,3 l. (BOLT, KAPPUS, BUCHTER, BOLT, 13).

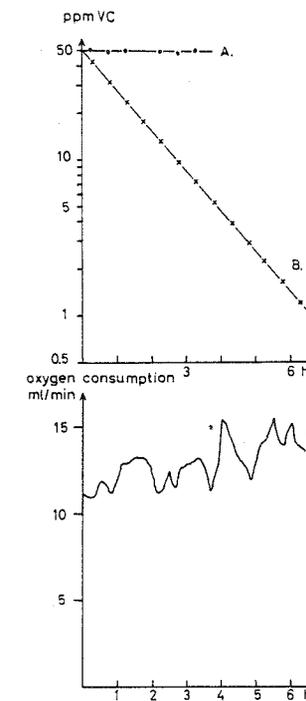


Abbildung 3: Abfall der Vinylchlorid-Konzentration im geschlossenen System aufgrund metabolischer Elimination durch drei Ratten: B. A: Kontrolleexperiment mit unbesetzter Expositionskammer. C: Sauerstoffaufnahme der Ratten während des Experiments B. Schwankungen der körperlichen Aktivität beeinflussen nicht die Aufnahme von Vinylchlorid. (BOLT, KAPPUS, BUCHTER, BOLT, 13).

zur klinischen Lungenfunktionsprüfung im geschlossenen System wurde das von den Ratten ausgeatmete Kohlendioxyd durch Atemkalk absorbiert (Indikator-Atemkalk und Dräger-Sorb® 615 CA 514, Dräger, Lübeck). Konsekutiv wurde Sauerstoff aus einem registrierenden Spirographen über eine mit Wasser gefüllte Waschflasche nachgezogen (Spirograph nach KNIPPING, Typ 336, A. Dargatz, Hamburg).

Die folgenden Tierexperimente wurden durchgeführt, um die Geschwindigkeit des Vinylchlorid-Stoffwechsels bei verschiedenen Tierspezies zu messen und so eine bessere Berechnung der Stoffwechselgeschwindigkeit beim Menschen

zu ermöglichen. Für die Untersuchung wurden folgende Tiere verwandt:

- 11 männliche, weiße Mäuse ("Swiss albino mice"), zusammen 380 g, 54 - 56 Tage alt;
 - 4 Rennmäuse (*Meriones unguiculatus*), zusammen 240 g;
 - 1 männliches Kaninchen, 3,2 kg.
- (Die Tiere stammten von Firma Ivanovas, Kisslegg, Allgäu).

Vinylchlorid wurde freundlicherweise von der Dynamit Nobel AG, Troisdorf, zur Verfügung gestellt (Reinheitsgrad nach Angaben der Firma 99,995 %). Für die Dosierung des Vinylchlorid wurde das Volumen der Tiere annähernd dem Gewicht gleichgesetzt und von dem Volumen des Expositionssystems subtrahiert. Die Eingabe erfolgte mittels einer Dosierungsspritze durch das Septum in das Expositionsgefäß. Die jeweilige Vinylchlorid-Anfangskonzentration in der Gasphase betrug, in Analogie zu den früheren Versuchen mit Ratten, ca. 50 ppm. Die Versuche erstreckten sich über 2,5 bis 4 Stunden.

Die Vinylchlorid-Konzentrationen in der Expositionsatmosphäre wurden mit einem Gaschromatographen gemessen (Modell Nr. 1440-1 in Verbindung mit einem Schreiber Modell Nr. 9176 der Firma Varian, Darmstadt). Die Gasproben wurden mittels einer Einmalspritze entnommen und über ein Gasprobenventil mit einer Dosierungsschleife von 5,0 ml in den Gaschromatographen eingegeben. Die Säulentemperatur betrug 150 °C (Stahlsäule 3 m, 1/8", Porapak Q, 50 - 80 mesh), die Temperatur des Detektors (FID) betrug 260 °C. Es wurde folgender Gasdurchfluß gewählt: 30 ml Wasserstoff/min, 300 ml synthetische Luft/min und 60 ml Stickstoff/min. Die Retentionszeit für Vinylchlorid betrug 2,15 min.

Das Kaninchen wurde in ein Glasgefäß mit einem Inhalt von 58,5 l gesetzt. Zur Luftumwälzung in dem Exsikkator diente ein eingebauter, elektrisch betriebener Ventilator, der die Luft durch den Atemkalk hindurch trieb. Dieses Verfahren war anwendbar, da die gewählte Anfangskonzentration von 50 ppm weit unter der unteren Explosionsgrenze für Vinylchlorid in Luft liegt, die 3,8 Vol.% bzw. 38.000 ppm Vinylchlorid beträgt.

5.2 Verteilungs- und Metabolisierungsgeschwindigkeit von Vinylchlorid im Tierexperiment

Die Abbildungen 4 und 5 zeigen die Abnahme der Vinylchlorid-Konzentration in der Expositionsatmosphäre bei Besetzung des Exsikkators mit 11 Mäusen. Die Durchmischung des eingegebenen, gasförmigen Vinylchlorid im Expositionssystem ist nach spätestens 3 Minuten abgeschlossen. Die Verteilung des Vinylchlorid im Organismus der Mäuse bis zur Einstellung eines physikalischen Gleichgewichts dauert ca. 30 Minuten. Diese Schlußfolgerung kann in Analogie zu den früheren Experimenten mit Ratten gezogen werden, da von diesem Zeitpunkt an der Abfall der Vinylchlorid-Konzentration in der Expositionsatmosphäre derartig erfolgt, daß bei logarithmischer Darstellung der Vinylchlorid-Konzentration und linearer Darstellung der Expositionszeit die Verbindung der Meßpunkte eine Gerade ergibt (Abbildung 4). Es handelt sich somit um eine Kinetik erster Ordnung, der Konzentrationsabfall des Vinylchlorid in der Expositionsatmosphäre entspricht der Metabolisierung des Vinylchlorid durch die Mäuse, die Halbwertszeit beträgt 0,73 h (44 min). Die Eliminationskonstante k ist demnach $0,95 \cdot h^{-1}$.

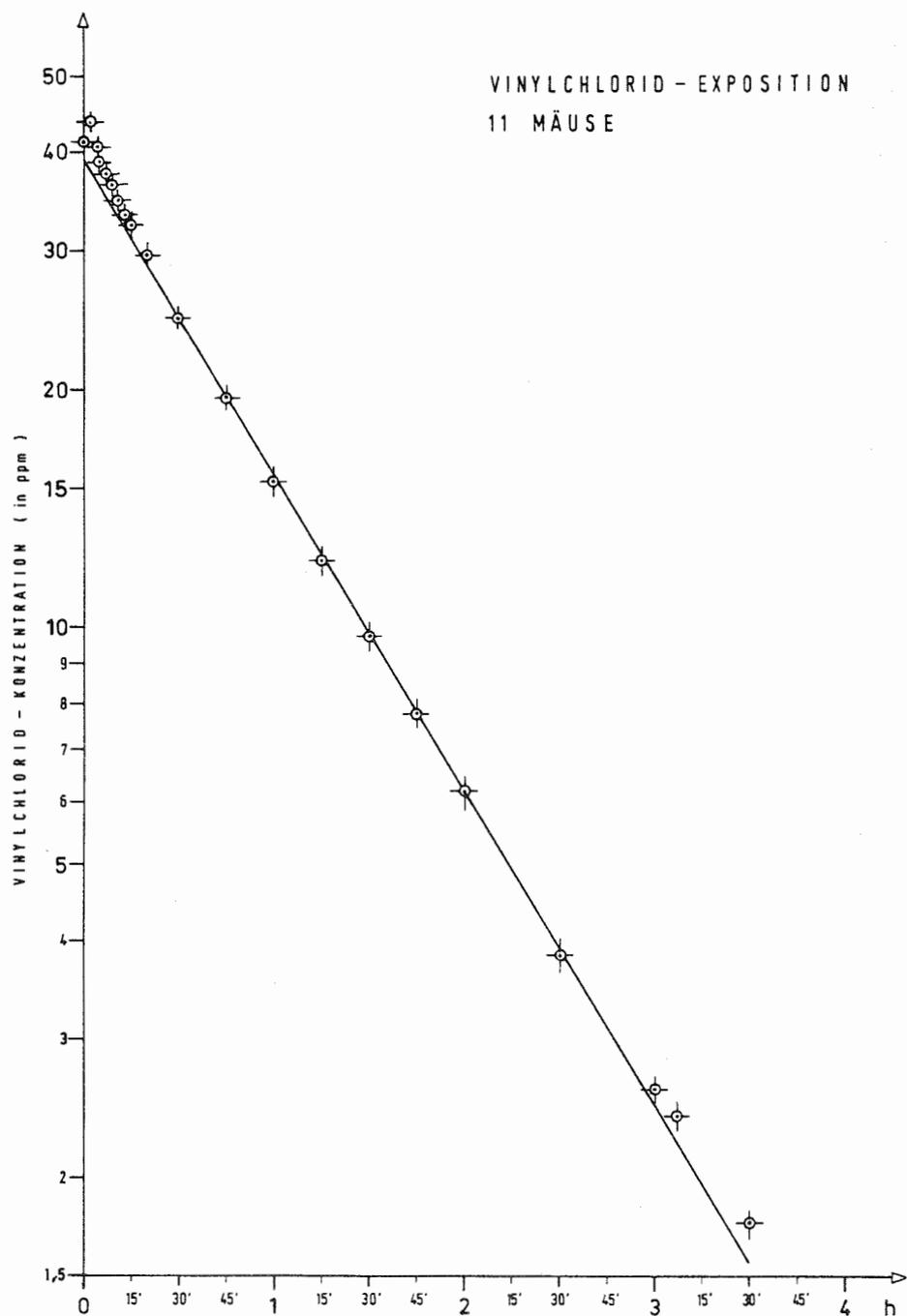


Abbildung 4: Abnahme der VC-Konzentration im geschlossenen System bei Besetzung mit 11 Mäusen. (Systemvolumen 10,2 l).

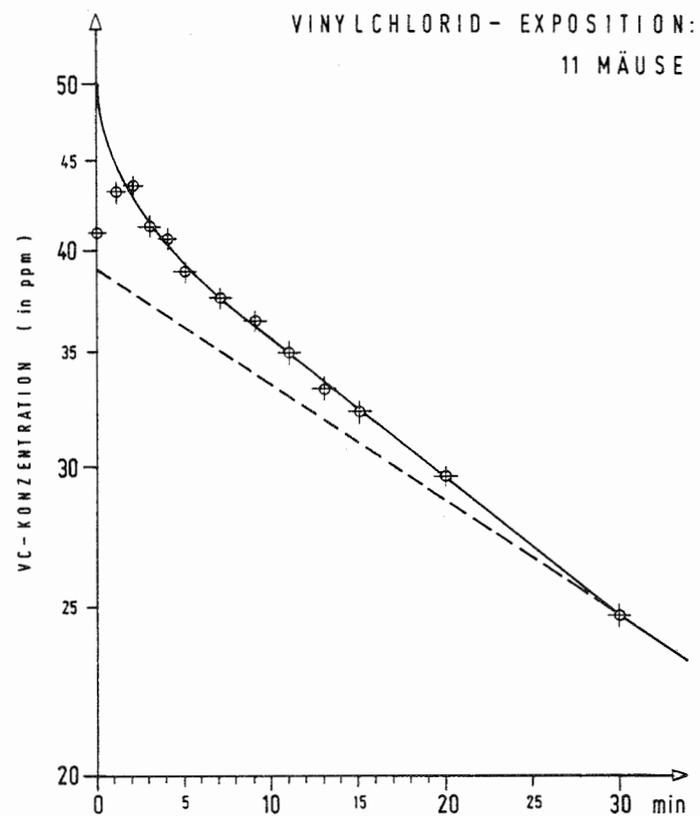


Abbildung 5: Anfangsphase der Vinylchlorid-Abnahme bei Exposition von 11 Mäusen. Gestrichelt: Extrapolation der Geraden in Abbildung 4 bis zum Zeitpunkt 0.

Der Sauerstoffverbrauch beträgt durchschnittlich 1.070 ml O₂/h und schwankt zwischen 260 und 290 ml/15 min. Ein Einfluß des unterschiedlichen Sauerstoffverbrauchs (und somit unterschiedlicher körperlicher Aktivität) der Tiere auf die Kurve der Vinylchlorid-Abnahme im Expositionssystem ist auch bei diesem Versuch nicht ersichtlich (vgl. Abbildung 2; 13). Die Vinylchlorid-Konzentration fällt innerhalb von 3,5 Stunden von 50 ppm auf ca. 2 ppm VC in der Expositionsatmosphäre ab.

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die Meßergebnisse bei der Exposition von drei Rennmäusen. Die Vinylchlorid-Konzentration in der Expositionsatmosphäre fällt von 50 ppm innerhalb von 2,5 Std. auf ca. 20 ppm ab. Die initiale Phase der Verteilung ist nach ca. 15 Minuten abgeschlossen. Die Geschwindigkeit der weiteren Abnahme der Vinylchlorid-Konzentration entspricht wiederum einer Kinetik erster Ordnung. Die Halbwertszeit beträgt 2,38 h, die Eliminationskonstante k ist $0,29 \cdot h^{-1}$. Der Sauerstoffverbrauch beträgt 490 ml O₂/h.

In einem weiteren Versuch wurde die Verteilungs- und Metabolisierungsgeschwindigkeit von Vinylchlorid bei einem Kaninchen untersucht. (Das Expositionssystem hatte einen Inhalt von 58,8 l.) Die Vinylchlorid-Anfangskonzentration von 50 ppm in der Expositionsatmosphäre sinkt innerhalb von 4 Stunden auf etwa 25 ppm ab (Abbildungen 8 und 9). Die initiale Verteilungsphase ist nach etwa 30 Minuten abgeschlossen. Die Halbwertszeit für die Metabolisierungsgeschwindigkeit von Vinylchlorid beträgt beim Kaninchen 4,62 h, die Eliminationskonstante k ist $0,15 \cdot h^{-1}$.

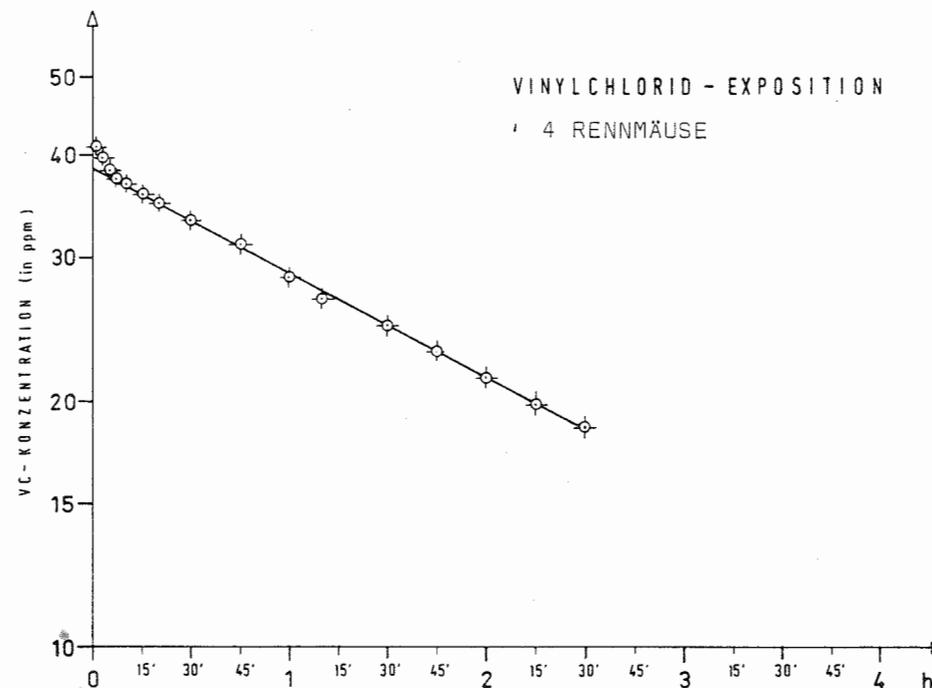


Abbildung 6: Abnahme der Vinylchlorid-Konzentration im geschlossenen System bei Besetzung mit 4 Rennmäusen. (Systemvolumen 10,2 l).

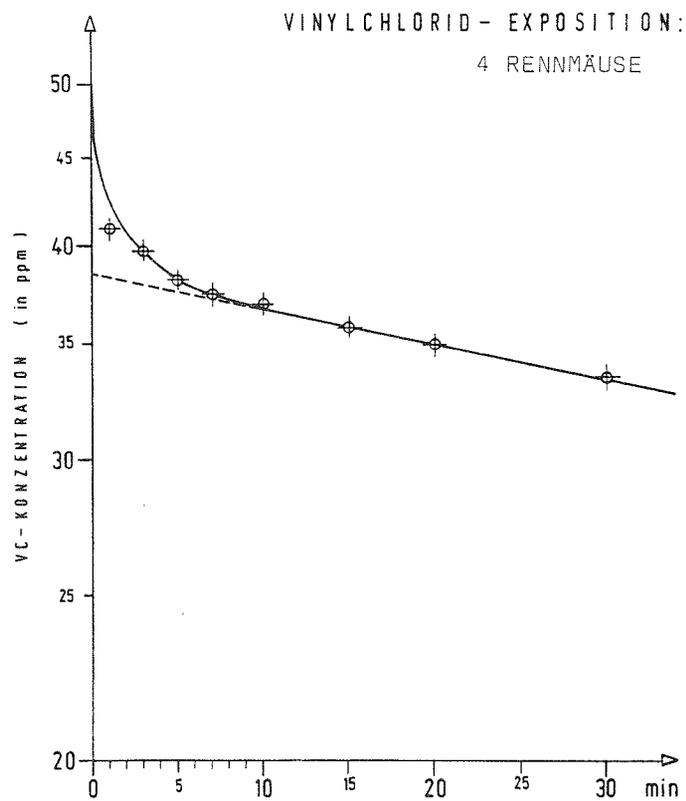


Abbildung 7: Anfangsphase der Vinylchlorid-Abnahme bei Exposition von 4 Rennmäusen.
Gestrichnet: Extrapolation der Geraden in Abbildung 6 bis zum Zeitpunkt 0.

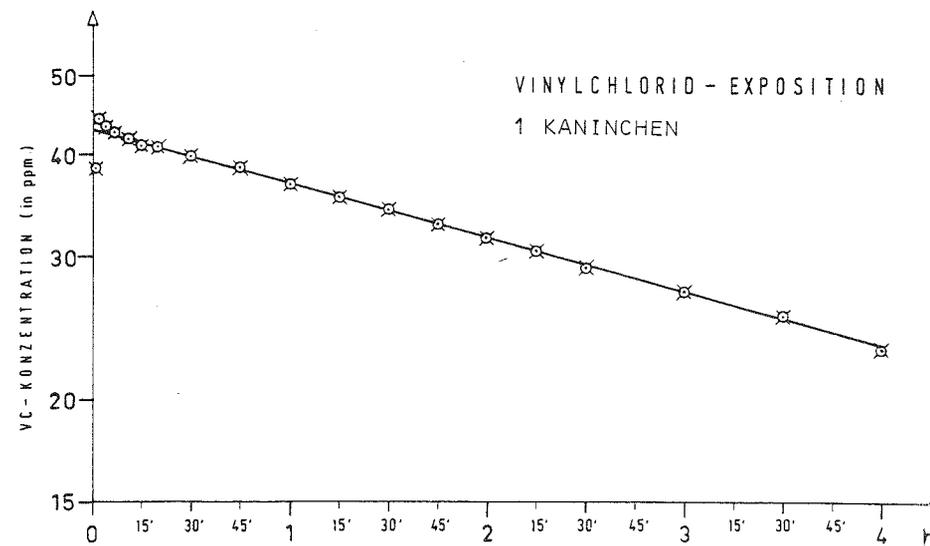


Abbildung 8: Abnahme der Vinylchlorid-Konzentration im geschlossenen System bei Besetzung mit einem Kaninchen. (Systemvolumen 58,5 l).

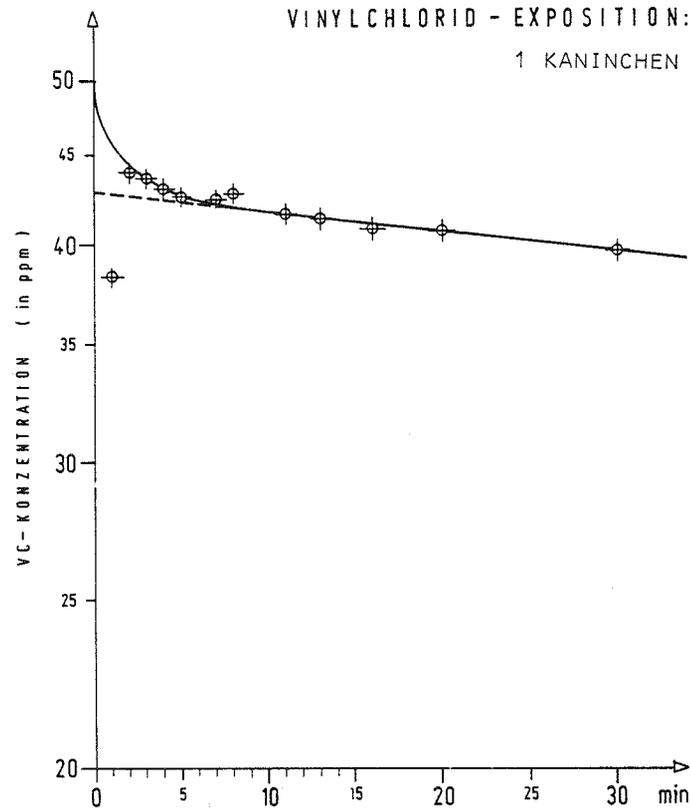


Abbildung 9: Anfangsphase der Vinylchlorid-Abnahme bei Exposition eines Kaninchens.
Gestrichelt: Extrapolation der Geraden in Abbildung 8 bis zum Zeitpunkt 0.

Der Konzentrationsabfall von Vinylchlorid im Expositionssystem wird zu Beginn der Versuche durch zwei gleichzeitig ablaufende Prozesse bestimmt: Durch die Einstellung eines physikalischen Gleichgewichtes zwischen Vinylchlorid in der Gasphase und im Organismus (Verteilungsphase) und durch die Elimination von Vinylchlorid aufgrund der Metabolisierung (vgl. Kapitel 3.1). Nach vollständiger Blockierung des Vinylchlorid-Stoffwechsels (13, 17, 19) konnten wir die Konzentrationsänderungen im Expositionssystem aufgrund der Einstellung des Gleichgewichtes bei Ratten isoliert erfassen. In der Abbildung 10 ist die Vinylchlorid-Aufnahme durch die Tiere während der Verteilungsphase dargestellt (BOLT und Mitarbeiter: 17, 19). Zusätzlich zu den Meßwerten ist eine exponentiell verlaufende Kurve der Vinylchlorid-Aufnahme eingezeichnet, die nach der folgenden Formel errechnet wurde:

$$Y_t = Y_{\infty} \cdot (1 - e^{-kt}) \quad 1$$

(Erklärungen: Y_t : Konzentration zum Zeitpunkt t , Y_{∞} : Grenzwert, auf den die Kurve asymptotisch hinstrebt; k : Eliminationskonstante; t : Zeit in Minuten. Für die Berechnung wurde ein programmierbarer Tischrechner (Hewlett-Packard, HP 97) benutzt.)

Durch Extrapolation der Konzentrationsänderung, die der Vinylchlorid-Elimination durch den Metabolismus zuzuschreiben sind, bis zum Zeitpunkt 0 erhält man die gestrichelt gezeichnete Fortsetzung der Geraden in den Abbildungen 5, 7 und 9. Die Vinylchlorid-Aufnahme, die sich aus der Differenz zwischen den Meßwerten (bzw. der durchgehend gezeichneten Kurve) und den entsprechenden Werten der gestrichelten Geraden errechnet, ist durch die Einstellung eines physikalischen Gleichgewichtes zwischen Vinylchlorid in der Gasphase und Vinylchlorid in den Tieren bedingt. Die Vinylchlorid-Aufnahme während

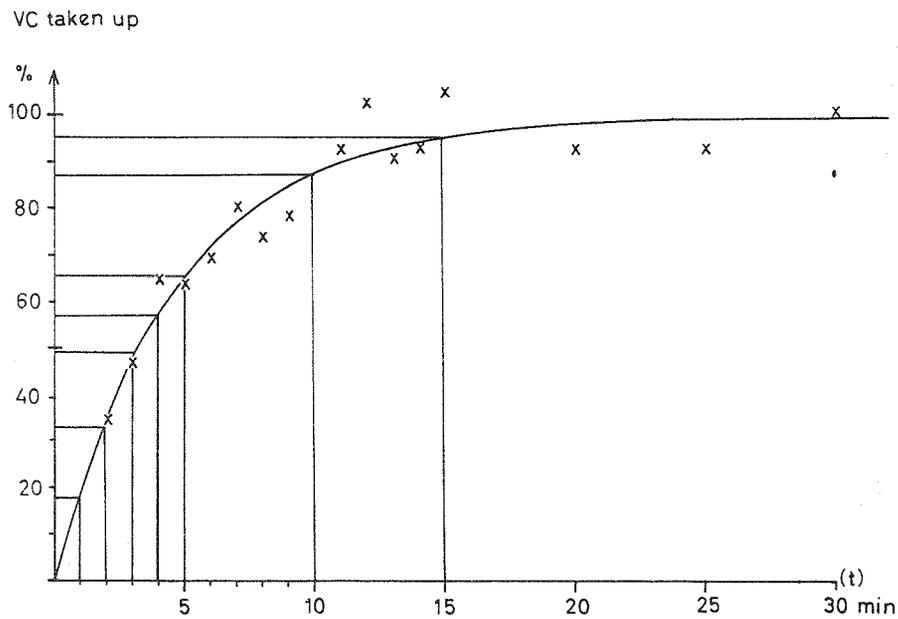


Abbildung 10: Aufnahme von gasförmigem Vinylchlorid durch Ratten, die mit einem Inhibitor des Vinylchlorid-Stoffwechsels vorbehandelt wurden (6-Nitro-1.2.3-benzothiadiazol; vgl. BOLT und Mitarbeiter, 17). Die Vinylchlorid-Menge, die bis zur Einstellung eines Gleichgewichts zwischen Vinylchlorid in der Gasphase und im Versuchstier aufgenommen wurde, ist als 100 % bezeichnet. Die Meßwerte (x) werden der berechneten Kurve gegenübergestellt.

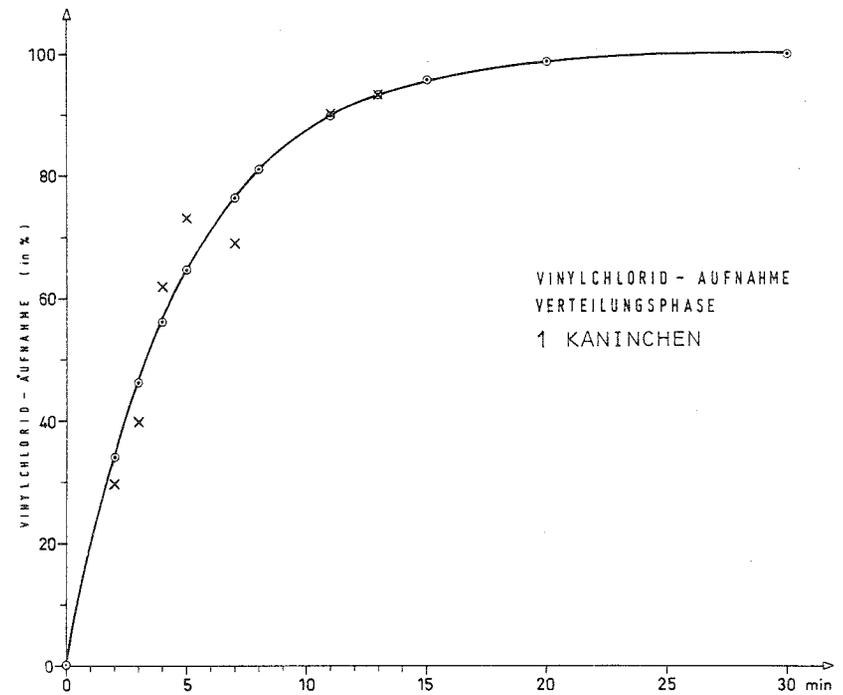


Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der Vinylchlorid-Aufnahme während der initialen Verteilungsphase für VC im Organismus durch ein Kaninchen. (Der durch Metabolisierung eliminierte VC-Anteil wurde vorher subtrahiert.)

x: Meßwerte. o: Errechnete Werte.

dieser Verteilungsphase durch das Kaninchen ist in Abbildung 11 dargestellt, die Meßwerte werden der Kurve, die nach Gleichung 1 ermittelt wurde, gegenübergestellt. Die Halbwertszeit dieses Invasionsvorganges für Vinylchlorid entsprechend Gleichung 1 beträgt beim Kaninchen 3,4 Minuten, bei der Ratte 3,2 Minuten (vgl. Tabelle 2, Kapitel 6.5).

Nach vollständiger Blockierung des Vinylchlorid-Stoffwechsels und Gleichgewichtseinstellung konnten wir bei Ratten die folgende "Gleichgewichtskonstante" ermitteln (17):

$$K = \frac{\text{nl VC-Gas/g Körpergewicht}}{\text{nl VC-Gas/ml Luft}} \quad 2$$

Bei der Ratte betrug $K = 2,86$. Die Berechnung von K ist jedoch auch mittels der Abbildungen 5, 7 und 9 möglich. Der Schnittpunkt der gestrichelten Geraden mit der Y-Achse (Zeitpunkt 0) bezeichnet diejenige Vinylchlorid-Konzentration C'_0 im Expositionssystem, die bei momentaner Gleichgewichtseinstellung zu messen wäre. Eine Elimination von Vinylchlorid durch metabolische Umwandlung ist zum Zeitpunkt 0 noch nicht erfolgt. Die gesamte Vinylchlorid-Menge (M_G), die in das geschlossene Expositionssystem eingegeben wird und die sich in der Luft und dem Organismus der Tiere verteilt, bleibt unter den obigen Voraussetzungen zum Zeitpunkt 0 konstant. Sie beträgt

$$M_G = C_0 \cdot V_L \quad 3$$

(C_0 : Vinylchlorid-Anfangskonzentration; V_L : Luftvolumen des mit Tieren besetzten Expositionssystems).

Die Vinylchlorid-Menge, die von den Tieren bis zur Gleichgewichtseinstellung aufgenommen wird (M_T), ist

$$M_T = (C_0 - C'_0) \cdot V_L \quad 4$$

(C'_0 : Extrapolierte Vinylchlorid-Konzentration zum Zeitpunkt 0).

Bei Annahme eines spezifischen Gewichts der Tiere von ca. 1 ist die Größe des Volumens der Tiere (V_T) mit der Größe des Gewichtes der Tiere (G_T) gleichzusetzen. Das Volumen des gesamten Expositionssystems (V_G) ist daher

$$V_G = V_L + V_T \quad 5$$

$$V_G = V_L + G_T \quad 6$$

$$V_L = V_G - G_T \quad 7$$

Aus den Gleichungen 2, 4 und 7 wird die Gleichgewichtskonstante K errechnet.

$$K = \frac{(C_0 - C'_0) \cdot (V_G - G_T)}{C'_0 \cdot G_T} \quad 8$$

Die Gleichgewichtskonstante K beträgt beim Kaninchen 0,91, bei der Ratte 2,86 (17, 19), bei den Wüstenmäusen 7,1 und bei den Mäusen 7,3 ($\frac{\text{nl VC/g Körpergewicht}}{\text{nl VC/ml Luft}}$). (Es wird nochmals darauf hingewiesen, daß in die Berechnung von K die Werte für C_0 und C'_0 eingehen, die durch Extrapolation ermittelt werden.)

Um die Metabolisierungsgeschwindigkeiten der einzelnen Tierspezies auch bei unterschiedlicher Versuchsanordnung miteinander vergleichen zu können, wird die Clearance für Vinylchlorid nach der folgenden Gleichung errechnet:

$$\text{Clearance} = k \cdot V \quad 9$$

(k : Eliminationskonstante; V : Verteilungsvolumen).

Das Gesamt-Verteilungsvolumen setzt sich zusammen aus dem Volumen der Expositionsatmosphäre und aus dem Verteilungsvolumen der Tiere. Da das Volumen der Tiere nur 2,5 bis 5,5 % des Gesamtvolumens des Expositionssystems ausmacht, kann, im Gegensatz zu den Berechnungen beim Menschen in Kapitel 6.4, das Gesamt-Verteilungsvolumen dem Gesamtvolumen des Expositionssystems annähernd gleichgesetzt werden. Dieser systematische Fehler kann toleriert werden.

Eine Zusammenfassung (Tabelle 2) und Wertung der Ergebnisse der vergleichenden tierexperimentellen Untersuchungen des Vinylchlorid-Stoffwechsels wird in Kapitel 6.5 im Vergleich zu den bei Menschen erhobenen Daten gegeben.

6. Untersuchungen zum Stoffwechsel von Vinylchlorid

beim Menschen

6.1 Vorbemerkungen

Vinylchlorid ist ein karzinogener Arbeitsstoff, auf den z.Z. nicht verzichtet werden kann. Für die Arbeitsmedizin besteht deshalb die Verpflichtung, dazu beizutragen, das Risiko für die betroffenen Arbeitnehmer möglichst gering zu halten, zumal frühdiagnostische Methoden für die Erkennung eines Hämangioendothelioms der Leber als charakteristischen, durch Vinylchlorid bedingten Tumor nicht existieren. Da die für Vinylchlorid durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft festgesetzten Technischen Richtkonzentrationen Jahresdurchschnittswerte für eine Arbeit von 8 Stunden pro Tag und 40 Stunden pro Woche bedeuten und da die Vinylchlorid-Konzentrationen am Tag für eine Stunde als Mittelwert bis zu dem dreifachen Wert ansteigen dürfen (7, 29), steht die Frage der Bewertung von kurzfristigen Spitzenkonzentrationen zur Zeit im Vordergrund der Diskussion (vgl. Kapitel 4.4). Dabei ist von Bedeutung, daß eine Technische Richtkonzentration als Jahresmittelwert demnach erheblich höhere, kurzfristige Schadstoffkonzentrationen zuläßt.

Da die im Tierversuch früher gewonnenen Daten nur mit Vorbehalt auf den Menschen zu übertragen sind und andererseits die Notwendigkeit einer exakteren Risiko- beurteilung besteht, wurden die folgenden Untersuchungen zum Stoffwechsel von Vinylchlorid beim Menschen im gezielten Selbstversuch durchgeführt. Aufgrund der vorangegangenen Tierversuche wurde die ungefähre Größenordnung

des zu erwartenden Vinylchlorid-Stoffwechsel beim Menschen kalkuliert. Daraufhin wurden zwei verschiedene Untersuchungsanordnungen erarbeitet, die bei kürzesten Expositionen mit niedrigen Vinylchlorid-Konzentrationen ausreichende Information über Aufnahme- und Stoffwechselgeschwindigkeiten von Vinylchlorid beim Menschen geben.

Nach den Berufsgenossenschaftlichen Richtlinien über Schutzmaßnahmen zur Verhütung von Gesundheitsschäden beim Umgang mit Vinylchlorid (7) sind die durchgeführten Untersuchungen, die innerhalb der Grenzen der Technischen Richtkonzentrationen für Vinylchlorid durchgeführt wurden, unter kurzfristige oder gelegentliche Expositionen gegenüber Vinylchlorid einzuordnen, die das Fehlen einer "Einwirkung" bedeuten. Bei einer Arbeitsplatzbegehung ist eine höhere Vinylchlorid-Exposition gegeben, dieser Exposition sind Mitarbeiter der PVC-Industrie über Jahre hinaus ausgesetzt.

6.2 Angaben der Literatur zum Stoffwechsel von Vinylchlorid beim Menschen

Aufgrund von früheren Untersuchungen in den USA (2 b) sei es möglich, mittels der Analyse von Vinylchlorid in der Expirationsluft längere Zeit nach Schichtende die durchschnittliche Vinylchlorid-Exposition des Arbeitstages zu berechnen. Die damaligen Durchschnittskonzentrationen lagen jedoch um das 10-fache bis 250-fache über der jetzigen, maximal erlaubten Durchschnittskonzentration. Dementsprechend dürften die Vinylchlorid-Konzentrationen in der Expirationsluft längere Zeit nach Schichtende jetzt unterhalb der Nachweisgrenze der

Gaschromatographie oder Infrarotspektroskopie liegen (vgl. Abbildungen 16 und 17). Die Ausscheidung von Urinmetaboliten des Vinylchlorid beim Menschen wird zur Zeit von NORPOTH und Mitarbeitern untersucht (103, 108, persönliche Mitteilungen). Der Nachweis kurzfristiger Spitzenkonzentrationen ist jedoch mit dieser Methode nicht zu erwarten. Weitere Veröffentlichungen zum Stoffwechsel von Vinylchlorid beim Menschen liegen nicht vor.

6.3.1 Untersuchungsmethode im geschlossenen System

Das Expositionssystem für die vorangegangenen Tierversuche war in Analogie zur klinischen Methode der Lungenfunktionsprüfung im geschlossenen Spirographensystem gestaltet worden. Dementsprechend wurde für die Vinylchlorid-Inhalation im geschlossenen System ein Spirograph Typ 198, A.Dargatz, Hamburg, in der Schaltung als Spirograph mit Sauerstoffnachführung zur Horizontalstabilisierung verwendet. Durch ein Gebläse mit einer Leistung von ca. 52 l/min wurde ein ständiger, geschlossener Luftkreislauf aufrechterhalten und eine gute Durchmischung gewährleistet. Das ausgeatmete Kohlendioxyd wurde an Atemkalk absorbiert (vgl. 6.1), Sauerstoff wurde aus der zweiten Glocke über ein Nadelventil zur Konstanterhaltung des Gesamtvolumens und der Sauerstoffkonzentration im System nachgeführt. Das Systemvolumen wurde durch Eingabe einer definierten Menge eines Kohlenmonoxyd-haltigen Eichgases und anschließender Messung der Kohlenmonoxyd-Konzentration im System nach dem Prinzip der Atemgasanalyse der Lungenfunktionsdiagnostik bestimmt (Ultramat, Siemens, Erlangen).

Vinylchlorid wurde freundlicherweise von der Dynamit Nobel AG, Troisdorf, zur Verfügung gestellt (s. 6.1).

Die Vinylchlorid-Konzentrationen in der Expositionsatmosphäre wurden mit einem Gaschromatographen des gleichen Typs wie bei den Untersuchungen in Kapitel 6.1 nach Ein-

gabe über ein Gasprobenventil gemessen. Mit zwei verschiedenen Säulen ergaben sich geeignete Meßbedingungen: Stahlsäule, 6 m, 1/8", gefüllt mit 100/o SE 30 auf Chromosorb WAW/DMCS, 100/120 mesh, Säule 40 °C, Detektor 153 °C, Stickstoff 30 ml/min, synthetische Luft 300 ml/min, Wasserstoff 30 ml/min. Die Retentionszeit für Vinylchlorid betrug 2,65 min. Es wurde die Analysenmethode nach HENSCHLER (58 a) für die Messung von Vinylchlorid in der Gasphase modifiziert.

Stahlsäule, 3 m, 1/8", Porapak Q, 80 - 100 mesh, Säule 100 °C, Detektor 190 °C, Stickstoff 30 ml/min, synthetische Luft 300 ml/min, Wasserstoff 30 ml/min. Die Retentionszeit für Vinylchlorid betrug 6,5 min.

Die Gasproben wurden aus der Expositionsatmosphäre mittels Einmalspritzen entnommen (10 ml, Fa. Henke-Sass und Wolf, Typ A, Polypropylen und Polyäthylen. Kanüle Gr. II aus Chrom-Nickel-Stahl). Nach Eindosierung von Vinylchlorid betrug die Vinylchlorid-Konzentration in der Expositionsatmosphäre 10 ppm.

Bei mehreren mehrstündigen Leerversuchen waren keine anderen Substanzen zusätzlich zum Vinylchlorid in der Expositionsatmosphäre des Spirographensystems gaschromatographisch nachweisbar. (Die Bildung des toxischen Dichloracetylen aus Trichloräthylen bei Kontakt mit Atemkalk veranlaßte diese Untersuchung; HENSCHLER in 40, S. 583). Während der 50-minütigen Leerproben vor Beginn der Inhalationsversuche betrug der Abfall der Vinylchlorid-Konzentration im Spirographen-System 1 - 2 %. Es dürfte sich im wesentlichen um eine Lösung von Vinylchlorid im Sperrwasser der Atemglocke handeln.

Bei einem Gesamt-Systemvolumen von 7,0 l wurde, in Analogie zur klinischen Residualvolumenbestimmung nach der Fremdgasmethode, aus der Expirationsphase mit der inhalativen Expositionsuntersuchung begonnen. Das Systemvolumen wurde über die Sauerstoffnachfüllglocke konstant gehalten, die Atmung wurde kontinuierlich registriert. Über die gesamte Expositionszeit von 30 Minuten wurde jede Minute eine Luftprobe aus der Expositionsatmosphäre entnommen, der Volumenverlust wurde bei der Sauerstoffdosierung mit berücksichtigt.

6.3.2 Untersuchungsmethode im offenen System

Für die Inhalationsuntersuchung im offenen System wurde eine Apparatur geschaffen, die es ermöglicht, bei konstanter inspiratorischer Vinylchlorid-Konzentration gleichzeitig die expiratorische Vinylchlorid-Konzentration und das Atemminutenvolumen zu messen. Basierend auf dem System der klassischen Respirations-Gasuhr (Max-Planck-Institut, Dortmund) wurden der in- und expiratorische Teil durch ein Ventilmundstück getrennt. Die inspiratorische Apparatur bestand aus einem gläsernen Einlaß- und Durchmischungsteil für synthetische Luft und für ein Vinylchlorid-Luft-Gemisch aus einem Gasbeutel (Linde, Unterschleißheim), ferner aus einem Atembeutel mit 3 l Inhalt (Dräger, Lübeck). Synthetische Luft wurde in vorher festgesetzter, kontinuierlicher Menge aus einer Gasbombe in die Apparatur eingeleitet. Gleichzeitig wurde das Vinylchlorid-Luft-Gemisch aus dem Gasbeutel über eine Pumpe (Auer-Toximeter, Auer-Gesellschaft, Berlin) nach vorheriger Kalibrierung eingeleitet. Das Gemisch

aus Vinylchlorid und Luft wurde nach Evakuierung des Gasbeutels durch Füllung mit Luft aus einem Spirographen und zusätzlicher Eingabe von Vinylchlorid hergestellt. Das gesamte Mischungsverhältnis ergab eine kontinuierliche Vinylchlorid-Konzentration in der eingeatmeten Luft von ca. 2,5 ppm.

An den expiratorischen Teil des Ventilmundstückes schloß sich ein gläserner Dreihalskolben als Mischgefäß mit 2 l Inhalt an. Diese Größe des Mischgefäßes erwies sich als günstig, da eine ausreichende Durchmischung der expiratorischen Atemluft gewährleistet ist (eine Prüfung erfolgte mittels CO₂-Atemgasanalyse: Ultramat, Siemens, Erlangen) und andererseits Konzentrationsänderungen ausreichend schnell erfaßbar sind. Das expiratorische Atemminutenvolumen wurde durch die Gasuhr registriert, die Expirationsluft anschließend in einen Abzug geleitet.

Die inspiratorischen Luftproben wurden vor dem Mundstück entnommen, die expiratorischen Proben über ein Septum aus dem Mischgefäß. Die Messung der Vinylchlorid-Konzentration erfolgte in der beschriebenen Weise durch Gaschromatographie. Wie schon bei den vorherigen Untersuchungen wurden die gemessenen Werte entsprechend der Abnahme der Vinylchlorid-Konzentration in den Einzelspritzen nach vorheriger Bestimmung der Konzentrationsänderung durch Lagerung bei Zimmertemperatur korrigiert.

6.4 Kinetik der Verteilung und Metabolisierung von Vinylchlorid beim Menschen

Zu Beginn der Inhalation der Vinylchlorid-haltigen Luft aus dem Spirographen kommt es zu einer Abnahme der Vinylchlorid-Konzentration aufgrund der Durchmischung mit der

Luft, die sich in der Lunge des Untersuchten befindet. In Analogie zur Lungenfunktionsprüfung nach der Methode der Fremdgasanalyse ist anzunehmen, daß diese Durchmischungsphase in zwei (bis drei) Minuten bei den beiden untersuchten Personen abgeschlossen ist. Gleichzeitig und länger dauernd vollzieht sich die Phase der Einstellung des physikalischen Gleichgewichtes zwischen der Vinylchlorid-Konzentration in der Expositionsatmosphäre und der Vinylchlorid-Konzentration im Organismus. Zusätzlich erfolgt bereits die Metabolisierung von Vinylchlorid. Im Vergleich zu den vorherigen Tierversuchen ist bei den Untersuchungen am Menschen die Relation zwischen dem Volumen des Expositionssystems und dem Körpervolumen erheblich verändert, das Körpervolumen beim Menschen ist etwa 10 mal größer als das Volumen des Expositionssystems.

Die Abbildungen 12 und 13 zeigen, daß die Vinylchlorid-Konzentration im Spirographen bei Person A nach einer Minute bereits auf 53 % und bei Person B auf 56 % der Anfangskonzentration abgesunken war, nach 5 Minuten auf 21 bzw. 15 %. Bei logarithmischer Darstellung der Vinylchlorid-Konzentration und linearer Darstellung der Expositionszeit geht die Kurve der Abnahme der Vinylchlorid-Konzentration im Spirographensystem bei Person A nach 15 Minuten und bei Person B nach 19 Minuten in eine Gerade über. Der weitere Konzentrationsabfall erfolgt demnach entsprechend einer Kinetik erster Ordnung, dieser Verlauf ist mit der Annahme eines enzymatischen Metabolisierungsprozesses vereinbar. In Analogie zu unseren früheren tierexperimentellen Untersuchungen der Pharmakokinetik von Vinylchlorid mit und ohne Hemmung des oxidativen Stoffwechsels (13, 17, 19) kann gefolgert werden, daß die eben beschriebene

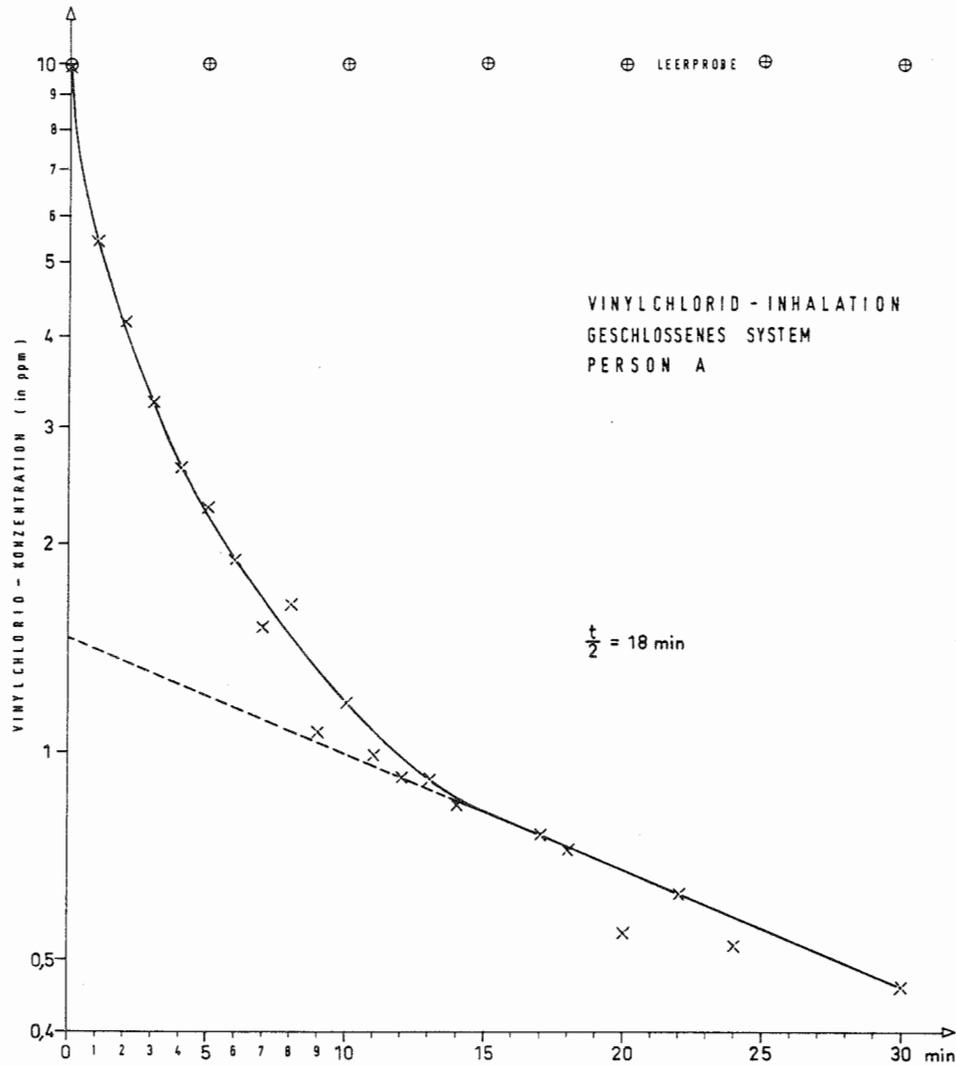


Abbildung 12: Abnahme der Vinylchlorid-Konzentration im geschlossenen Spirographensystem bei inhalativer Vinylchlorid-Aufnahme durch Person A.

$t_{\frac{1}{2}}$: Halbwertszeit der Metabolisierung von VC.

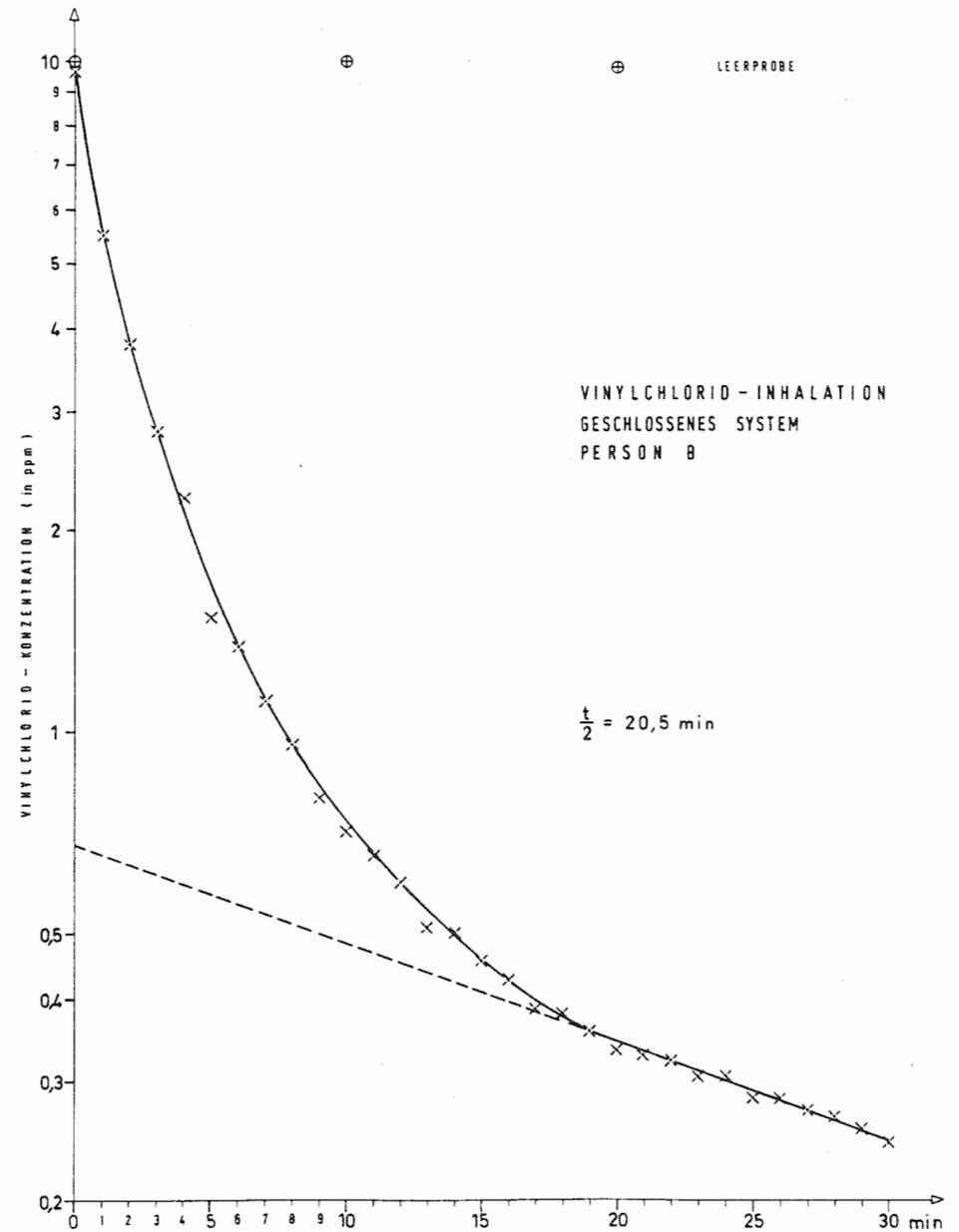


Abbildung 13: Abnahme der Vinylchlorid-Konzentration im geschlossenen Spirographensystem bei inhalativer Vinylchlorid-Aufnahme durch Person B.

$t_{\frac{1}{2}}$: Halbwertszeit der Metabolisierung von VC.

Konzentrationsabnahme des Vinylchlorid der Metabolisierung von Vinylchlorid durch den Organismus unterhalb eines Sättigungspunktes zuzuordnen ist. Die Halbwertszeit für die Metabolisierungsgeschwindigkeit von Vinylchlorid bei dem gewählten System beträgt für Person A 18 min (0,30 h), für Person B 20,5 min (0,34 h) (Abbildungen 12 und 13). Die Eliminationskonstante k beträgt bei Person A $2,31 \cdot h^{-1}$, bei Person B $2,03 \cdot h^{-1}$.

Zum besseren Vergleich der Metabolisierungsgeschwindigkeiten wird die Vinylchlorid-Clearance für beide Personen nach Gleichung 9 berechnet (Person A 63 kg, 32 Jahre, männlich; Person B 83 kg, 31 Jahre, männlich). Hierzu ist es erforderlich, das Gesamt-Verteilungsvolumen zu errechnen, aus dem Vinylchlorid nach Einstellung eines physikalischen Gleichgewichtes durch Metabolismus entfernt wird. Durch Extrapolation der Geraden in den Abbildungen 12 und 13 bis zum Zeitpunkt 0 erhält man die jeweilige Vinylchlorid-Konzentration (C'_0) im Gesamt-Verteilungsvolumen des Expositionssystems und des Organismus nach momentaner Einstellung des Gleichgewichtes (s. Kapitel 5.2). Da die Vinylchlorid-Menge im geschlossenen System konstant bleibt, wenn keine Elimination stattfindet, gilt

$$C_0 \cdot V = C'_0 \cdot V' \quad 10$$

(C_0 : Vinylchlorid-Anfangskonzentration im Spirographen-System; V : Volumen des Spirographensystems; V' : Gesamt-Verteilungsvolumen). Es errechnet sich ein Gesamt-Verteilungsvolumen von 57,6 l bei Person A. Davon abzuziehen sind 7,0 l des Spirographensystems und ca. 1 l Residualvolumen der Lunge. Person A besitzt demnach bezüglich der Verteilung des Vinylchlorid ein Verteilungsvolumen von 49,6 l. Nach Gleichung 9 beträgt die Vinylchlorid-Clearance für Person A $1,83 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ ($109,5 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1}$).

Die Halbwertszeit der Vinylchlorid-Metabolisierung bei Person B beträgt 20,5 min (0,34 h). Die Eliminationskonstante k ist demnach $2,03 \cdot h^{-1}$. Das nach Gleichung 10 errechnete Gesamt-Verteilungsvolumen beträgt bei Person B 92,5 l. Das Verteilungsvolumen von Person B ist demnach 84,5 l. Nach Gleichung 9 beträgt die Vinylchlorid-Clearance bei Person B $3,36 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ ($201,7 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1}$).

Zur Ermittlung der Gleichgewichtskonstanten K nach Gleichung 2 wird zuerst die Vinylchlorid-Menge, die von den jeweiligen Personen bis zur Einstellung des physikalischen Gleichgewichtes aufgenommen wurde, nach der folgenden Gleichung errechnet:

$$M_M = (C_0 - C'_0) \cdot (V_L - V_R) \quad 11$$

(M_M : Vinylchlorid-Menge, die vom Menschen aufgenommen wurde; C_0 : Vinylchlorid-Anfangskonzentration im Spirographen; C'_0 : extrapolierte Vinylchlorid-Konzentration nach momentaner Gleichgewichtseinstellung; V_L : Luftvolumen des Spirographensystems; V_R : Residualvolumen und Totraumvolumen der menschlichen Lunge; G_M : Gewicht der untersuchten Person).

Nach den Gleichungen 2 und 11 wird die Gleichgewichtskonstante K bei der Untersuchung des Menschen mit einem geschlossenen Spirographensystem nach der folgenden Gleichung bestimmt:

$$K = \frac{(C_0 - C'_0) \cdot (V_L - V_R)}{C'_0 \cdot G_M} \quad 12$$

Bei Person A beträgt $K = 0,62$, für Person B beträgt $K = 1,1$ ($\frac{\text{nl VC/g}}{\text{nl VC/ml}}$).

In den Abbildungen 14 und 15 wird die Vinylchlorid-Aufnahme durch die Personen A und B während der initialen Verteilungsphase bis zur Einstellung eines physikalischen Gleichgewichtes dargestellt (vgl. Kapitel 5.2); den

VINYLCHELORID-AUFNAHME: VERTEILUNGSPHASE PERSON A

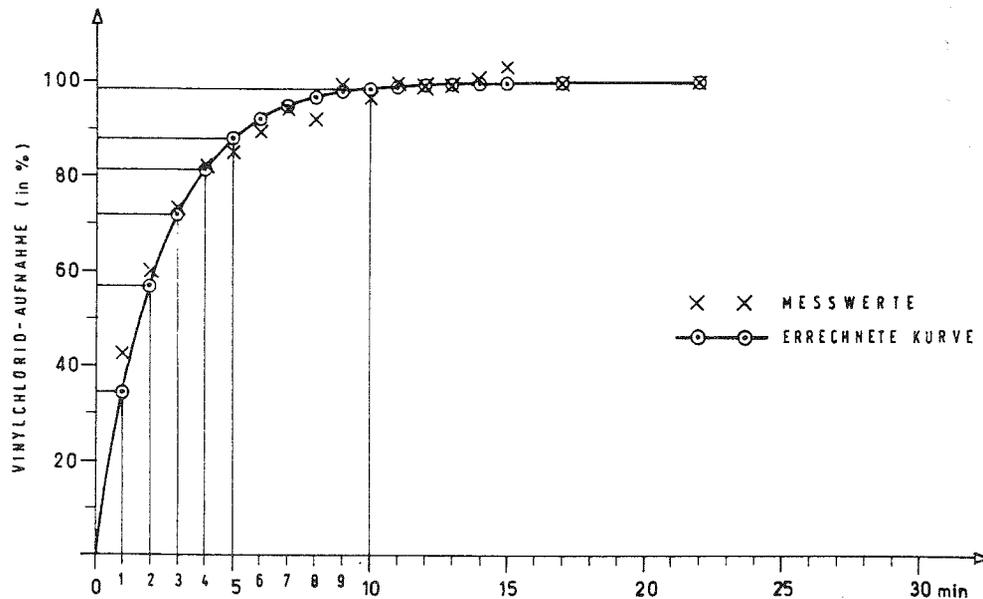


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der Vinylchlorid-Aufnahme durch Person A während der initialen Verteilungsphase bis zur Einstellung eines physikalischen Gleichgewichtes. (Der durch Metabolisierung eliminierte VC-Anteil wurde vorher subtrahiert.)
x: Meßwerte. o: Errechnete Werte.

VINYLCHELORID-AUFNAHME: VERTEILUNGSPHASE PERSON B

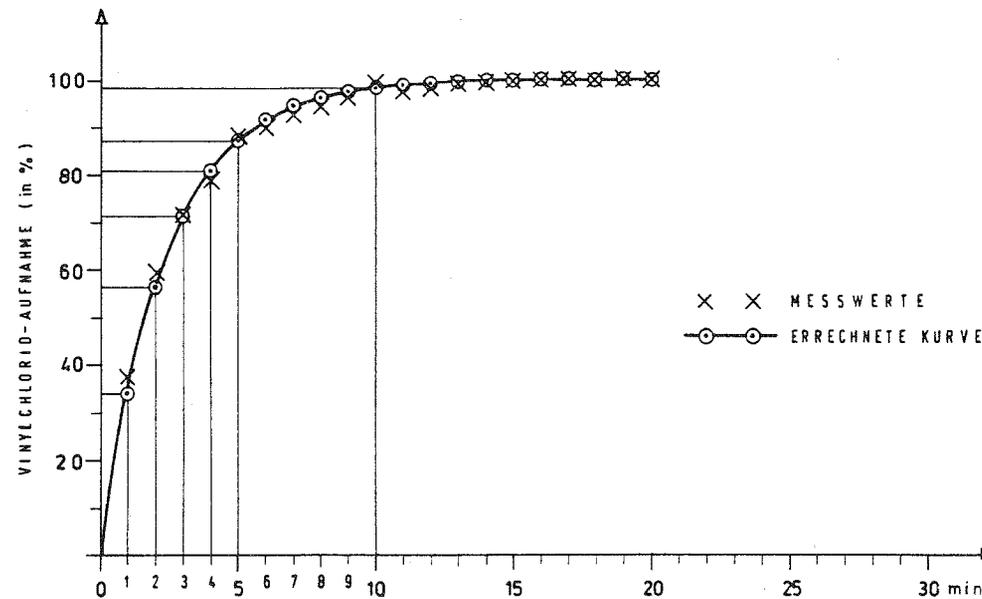


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der Vinylchlorid-Aufnahme durch Person B während der initialen Verteilungsphase bis zur Einstellung eines physikalischen Gleichgewichtes. (Der durch Metabolisierung eliminierte VC-Anteil wurde vorher subtrahiert.)
x: Meßwerte. o: Errechnete Werte.

experimentell ermittelten Daten werden die nach Gleichung 1 berechneten Kurven gegenübergestellt. Es ergibt sich eine gute Übereinstimmung zwischen den gemessenen Werten und den entsprechenden Werten der errechneten Kurve. Die Halbwertszeit für die initiale, schnelle Phase der Verteilung des Vinylchlorid in den Organismus beträgt bei Person A 1,6 min, bei Person B 1,7 min. Es handelt sich demnach um einen rapide ablaufenden Prozeß.

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen die Untersuchungsergebnisse bei der Inhalation einer konstanten Vinylchlorid-Konzentration im offenen System. Bei Person A wurde nach etwa 5 Minuten eine konstante expiratorische Vinylchlorid-Konzentration erreicht, bei Person B nach 7 Minuten. Bereits nach 1 Minute erreichte die expiratorische Konzentration etwa 3/4 des Wertes, der anschließend während des Gleichgewichtszustandes expiratorisch gemessen wurde. Nach der anfänglichen Verteilungsphase für Vinylchlorid im Organismus wurde ein konstanter Prozentsatz der inspiratorisch angebotenen Vinylchlorid-Konzentration durch den Organismus entfernt. Bei Person A sind es 26 %, bei Person B 28 %. Die Clearance für Vinylchlorid errechnet sich aus diesem Wert multipliziert mit dem Atemminutenvolumen, sie beträgt für Person A 2,4 l/min (144 l/h), für Person B 2,25 l/min (135 l/h). Aufgrund der vorliegenden tierexperimentellen Ergebnisse ist davon auszugehen, daß die konstant bleibende Differenz zwischen in- und expiratorischer Vinylchlorid-Konzentration nach der anfänglichen Verteilungsphase der Elimination des Vinylchlorid durch metabolische Umwandlung zuzuschreiben ist.

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen ferner, daß nicht nur die inhalatorische Aufnahme von Vinylchlorid zu Beginn sondern auch die Abatmung von Vinylchlorid nach Ende der Exposition sehr schnell verlaufen. 1 Minute nach Ende

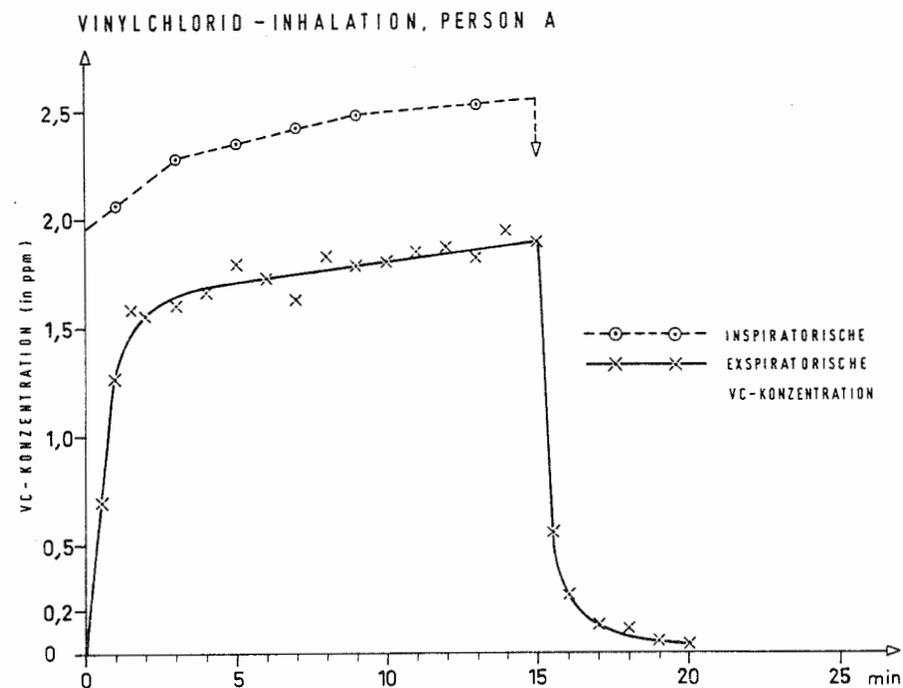


Abbildung 16: Inspiratorische und expiratorische Vinylchlorid-Konzentration bei Person A. Inhalative Vinylchloridexposition im offenen System.

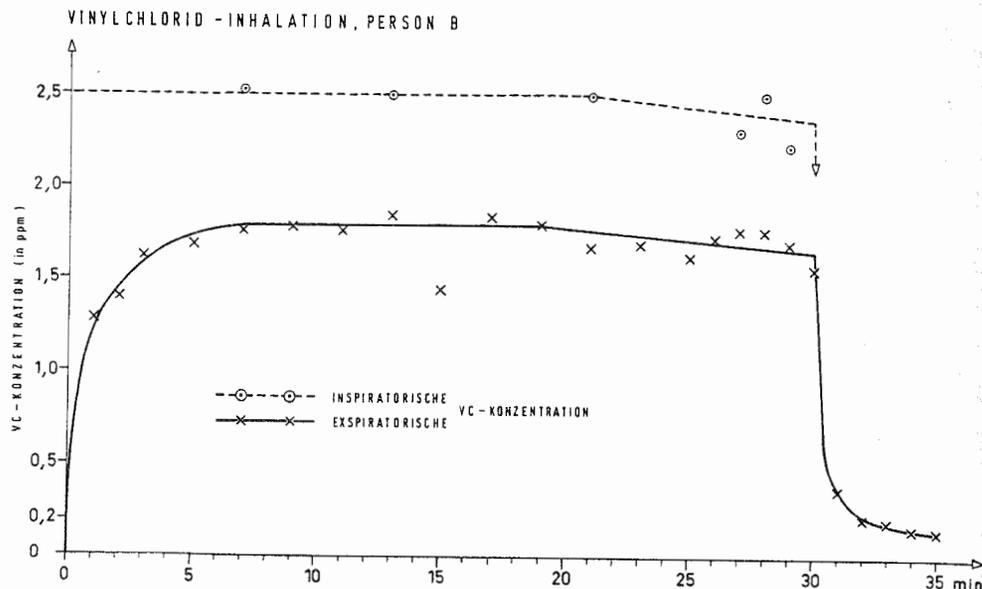


Abbildung 17: Inspiratorische und expiratorische Vinylchlorid-Konzentration bei Person B. Inhalative Vinylchlorid-Exposition im im offenen System.

der Vinylchlorid-Exposition waren bei Atmung von Raumluft lediglich noch 15 bzw. 22 % der vorherigen expiratorischen Vinylchlorid-Konzentration in der Ausatemluft nachweisbar.

6.5 Vergleich der Pharmakokinetik von Vinylchlorid beim Menschen und beim Versuchstier

Die wesentlichen Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen bei den verschiedenen Tierspezies und beim Menschen sind in der Tabelle 2 zusammengefasst. Die Daten bei Ratten beziehen sich auf unsere früheren, bereits publizierten Untersuchungen (13, 17). Die Untersuchungen der verschiedenen Tierspezies und die Untersuchungen beim Menschen wurden in einem geschlossenen Expositionssystem mit einer definierten Anfangskonzentration von Vinylchlorid durchgeführt. Beim Menschen wurden diese Untersuchungen ergänzt durch Einatmung von Vinylchlorid in konstanter Konzentration. Die gewählten Vinylchlorid-Konzentrationen entsprechen der aktuellen Situation am Arbeitsplatz in der PVC-Polymerisation und liegen im Rahmen der jetzt gültigen Technischen Richtkonzentrationen für Vinylchlorid. Die initiale Phase der Verteilung des Vinylchlorid im Organismus wird durch die Einstellung eines physikalischen Gleichgewichtes zwischen der Vinylchlorid-Konzentration im Organismus bezogen auf das Körpergewicht und der Vinylchlorid-Konzentration in der Expositionsatmosphäre bestimmt (17, 19). Die "Gleichgewichtskonstante" beträgt bei der Ratte 2,86, beim Kaninchen 0,91, bei der Maus 7,3, bei der Rennmaus 7,1, bei Person A 0,62 und bei Person B 1,1 ($\frac{\text{nl VC/g}}{\text{nl VC/ml}}$). Die Spezies-Unterschiede bei den Tieren und die Unterschiede beim Menschen können zumindest teilweise durch den verschiedenen Anteil des Fettgewebes erklärt werden. Wie wir früher gezeigt haben (25 a), liegt, nach Einstellung des physikalischen Gleichgewichtes, Vinylchlorid im Fettgewebe in 10 mal höherer Konzentration vor als im Blut oder in anderen

TABELLE 2 : Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Vinylchlorid beim Versuchstier und beim Menschen.

	3 RATTEN 0,75 kg	1 KANINCHEN 3,2 kg	11 MÄUSE 0,38 kg	4 RENN- MÄUSE 0,24kg	PERSON A 63 kg	PERSON B 83 kg	PERSON A	PERSON B	MITTEL- WERT A u. B
EXPOSITIONSSYSTEM (l)	10,3	58,5	10,2	10,2	7,0	7,0	OFFENES	SYST.	
VC-ANFANGSKONZENTRAT. (ppm)	50	50	50	50	10	10	2,5	2,5	
VC-ENDKONZENTRATION (ppm)	1,5	25	2	20	0,5	0,25	2,5	2,5	
VERTEILUNGSPHASE :									
DAUER (min)	15	30	30	15	15	19	5	7	
INVASIONS- HALBWERTSZEIT (min)	3,2	3,4			1,6	1,7			
GLEICHGEWICHTSKONSTANTE K	2,86	0,91	7,3	7,1	0,62	1,1			
METABOLISIERUNG :									
HALBWERTSZEIT (min)	67,8	277	44	143	18	20,5			
ELIMINATIONSKONSTANTE k_{23} (h^{-1})	0,61	0,15	0,945	0,29	2,31	2,03			
CLEARANCE : ($l \cdot min^{-1}$)	6,3	8,78	9,73	2,996	1,83	3,36	2,4	2,25	2,46
($l \cdot h^{-1}$)					109,5	201,7	144	135	148
bezogen auf ($l \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$) Körpergewicht	8,4	2,74	25,6	12,48	1,74	2,43	2,29	1,63	2,02

Organen. Als Richtwert kann angenommen werden, daß bei vergleichbaren Personen ohne Übergewichtigkeit nach Einstellung des physikalischen Gleichgewichtes etwa 80 bis 90 % der am Arbeitsplatz vorhandenen Vinylchlorid-Luftkonzentration im Organismus vorhanden sein werden. Die Einstellung des Gleichgewichtes vollzieht sich beim Tier wie beim Menschen in wenigen Minuten.

Die Invasions-Halbwertszeit des Vinylchlorid in den Organismus beträgt bei der Untersuchung im geschlossenen System bei den Ratten und beim Kaninchen etwa 3 Minuten, beim Menschen etwa 1 1/2 bis 2 Minuten. Das bedeutet, daß beim Menschen die Hälfte der nach Einstellung des Gleichgewichtes im Organismus zu erwartenden Vinylchlorid-Konzentrationen bereits schon nach 2-minütiger Exposition im Körper vorhanden sein wird. Dementsprechend ist die Verteilungsphase bei konstanter inspiratorischer Vinylchlorid-Konzentration bei Person A bereits nach ca. 5 Minuten, bei Person B nach ca. 7 Minuten abgeschlossen. Auf die Bewertung der Geschwindigkeit dieses Verteilungsprozesses wird bei der Diskussion von Dauer- und Spitzenkonzentrationen des Vinylchlorid am Arbeitsplatz in Kapitel 8.1 eingegangen.

Die Untersuchungen bei der Ratte (13, 17) haben gezeigt, daß die Elimination von Vinylchlorid aus einer Expositions-atmosphäre beim Ganztier nur unterhalb von 250 ppm nach einer Kinetik erster Ordnung verläuft. Es wurde eine Sättigung des beteiligten Enzymsystems angenommen (56). Die vorliegenden Untersuchungen wurden bei Vinylchlorid-Konzentrationen in Luft innerhalb der Grenzen von 0,25 ppm und 50 ppm durchgeführt. Es ist daher anzunehmen,

daß die Elimination des Vinylchlorid aus der Expositionsatmosphäre in einem Bereich unterhalb des Sättigungspunktes des Enzymsystems für Vinylchlorid stattgefunden hat. Die Metabolisierungsgeschwindigkeit des Vinylchlorid zeigt unterschiedliche Werte bei den einzelnen Tierspezies und beim Menschen. Durch Berechnung der Clearance für Vinylchlorid pro kg Körpergewicht können die Meßwerte beim Versuchstier und beim Menschen auch bei unterschiedlicher Untersuchungsanordnung noch miteinander verglichen werden (Tabelle 2).

Mit $25,6 \text{ l}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ haben die Mäuse die größte Clearance für Vinylchlorid, gefolgt von den Rennmäusen, deren Clearance etwa die Hälfte beträgt. Bei den Ratten beträgt die Clearance für Vinylchlorid $8,4 \text{ l}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ und beim Kaninchen $2,74 \text{ l}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$. Beim Menschen stimmen die Werte, die mittels zweier verschiedener Untersuchungsanordnungen bei den beiden Personen erhoben wurden, gut überein. Als Mittelwert der je zwei Untersuchungen bei den beiden Personen erhält man eine Vinylchlorid-Clearance von $2,02 \text{ l}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Tabelle 2). Das bedeutet, daß Vinylchlorid vom Menschen am langsamsten metabolisiert wird. Die Vinylchlorid-Clearance bei der Ratte, bei der die meisten Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Vinylchlorid durchgeführt wurden, beträgt das 3,4-fache des Wertes beim Menschen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Leber der Ratte (männliche Wistar-Ratte) einen etwa zweifach höheren Gehalt des Enzyms Cytochrom P-450 aufweist (39, 124). Aufgrund der Versuche zur Induktion und Hemmung des Vinylchlorid-Stoffwechsels bei der Ratte ist davon auszugehen,

daß Vinylchlorid durch das Cytochrom P-450-System metabolisiert wird (s. Kapitel 3.1).

Vergleichbare Daten zum Stoffwechsel anderer Halogenkohlenwasserstoffe beim Menschen liegen für Trichloräthylen vor. MONSTER und Mitarbeiter (101) exponierten Freiwillige in einem geschlossenen Raum gegenüber Trichloräthylen in Konzentrationen von 70 ppm und 140 ppm. Die Expirationsluft wurde über eine Gasmaske in Gasbeuteln gesammelt und analysiert. Auf diese Weise konnte die Clearance für Trichloräthylen in Ruhe berechnet werden, der Mittelwert bei je zwei Untersuchungen von 4 Personen beträgt $4,27 \text{ l}/\text{min}$, die individuellen Unterschiede liegen in der gleichen Größenordnung wie bei der Vinylchlorid-Clearance von Person A und Person B. Die Clearance für Trichloräthylen beträgt demnach das 1,8-fache der Clearance für Vinylchlorid (- ein Vergleich unter Berücksichtigung des Körpergewichtes ist nicht möglich, da dieses in der zitierten Arbeit (101) nicht mitgeteilt wurde -).

Die Untersuchungen von MONSTER und Mitarbeitern zeigen ferner, daß eine Veränderung der Clearance für Trichloräthylen bei Erhöhung der Konzentration von 70 ppm auf 140 ppm nicht stattfindet. Bei körperlicher Arbeit erhöht sich jedoch die Clearance entsprechend der Steigerung des Atemminutenvolumens bei gleichbleibender Metabolisierungsgeschwindigkeit (33). So fanden MONSTER und Mitarbeiter eine Erhöhung der Trichloräthylen-Clearance während einer Ergometerbelastung von 100 Watt auf das 3-fache des Ruhewertes (101).

Aufgrund der karzinogenen Potenz von Vinylchlorid war es jedoch nicht vertretbar, zusätzliche Untersuchungen unter

ergometrischer Belastung oder zur Auffindung eines Sättigungspunktes für die Elimination von Vinylchlorid aus der Expositionsatmosphäre bei höheren Konzentrationen durchzuführen.

In den vorliegenden Untersuchungen wurden zwei Methoden entwickelt, mit denen wichtige Daten zur Pharmakokinetik gasförmiger Arbeitsstoffe in kurzzeitigen Untersuchungen erhoben werden können und mit tierexperimentellen Befunden verglichen werden können.

7. Die Vinylchlorid-Krankheit

7.1 Das Krankheitsbild der Vinylchlorid-Krankheit

Die erste, wenig beachtete Darstellung von Erkrankungen durch Vinylchlorid wurde 1949 von TRIBUKH und Mitarbeitern (140) publiziert. 1962 gaben SUCIU und Mitarbeiter (132) eine ausführlichere Beschreibung des Krankheitsbildes. 1974 wurden auf einem Symposium der New York Academy of Sciences die bisher bekannten Fakten umfassend zusammengestellt (6, 28, 46, 84, 88, 89, 96, 100, 107, 113, 133, 146).

In Kooperation mit der Medizinischen Universitäts-Klinik Köln wurde im Rahmen der Begutachtung von 17 Patienten mit z.T. schwerer Vinylchlorid-Krankheit ein extensives Untersuchungsprogramm durchgeführt unter Beteiligung der folgenden Kölner Universitäts-Kliniken bzw. -Institute: Augenklinik, Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Hautklinik, Hygiene-Institut, Nervenklinik, Institut für klinische und experimentelle Nuklearmedizin, Pathologisches Institut und Radiologisches Institut (21, 104). Es dürfte sich hier um die umfassendste Untersuchung gehandelt haben, der Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit unterzogen wurden. Ziel der Untersuchung war, das Krankheitsbild der Vinylchlorid-Krankheit abzugrenzen und evtl. noch unerkannte Schädigungen aufzudecken.

Eine akute Einwirkung von Vinylchlorid in hohen Dosen verursacht Müdigkeit, Schwindel, ein präanarkotisches Syndrom, eine Narkose und evtl. einen Exitus letalis (58, 65, 67, 122, 125, vgl. Kapitel 7.3).

Eine Vinylchlorid-Krankheit kann nach chronischer Vinylchlorid-Exposition entstehen (2,6,9, 10, 21, 27, 28, 30 - 32, 44, 46, 47, 72, 82 - 90, 96 - 98, 100, 104, 107, 113, 114, 117, 129, 131 - 133, 136, 138 - 140,

145, 146, 151, 156, 157). Auf eine chronische Einwirkung von Vinylchlorid können, nach Ausschluß anderer Ursachen, versicherungsrechtlich mit Wahrscheinlichkeit zurückgeführt werden:

Ein Leberschaden (46, 47, 113, 138): Hydropische Degeneration, Verfettung, Lipofuszinose und Einzelzellnekrosen der Hepatozyten; milchglasartige Zytoplasma-Auflockerung der Hepatozyten durch Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulum; Hyperplasie, Polyploidie und Proliferation der Hepatozyten; fraglich ein hepatozelluläres Karzinom (49, 113); Aktivierung und Proliferation der Lipozyten und der Kupffer'schen Sternzellen; ein Hämangioendotheliom der Leber (s. Kapitel 4.1); eine perisinusoidale Fibrose; ein fraglicher Übergang in eine Zirrhose; (einzelne leberbezogene Laborwerte sind geringfügig erhöht);

Oesophagusvarizen und Magenfundusvarizen bei portalem Hochdruck;

eine Milzvergrößerung;

eine Thrombozytopenie;

evtl. eine Thrombozytenfunktionsstörung;

eine Durchblutungsstörung insbesondere als Raynaud'sches Syndrom im Bereich der Finger und Zehen;

eine Akroosteolyse (27, 30 - 32);

eine trommelschlegelartige Auftreibung, Verplumpung und Verkürzung der Fingerendglieder mit Verkürzung und uhrglasförmiger Deformierung der Fingernägel;

sklerodermieartige Hautveränderungen (72, 83, 87, 146).

Die Schwere der Erkrankung korreliert nicht mit der Dauer der Exposition, für die unterschiedliche Kombination der Befunde bei den einzelnen Patienten gibt es bisher noch keine Erklärung (21, 104). Eine übereinstimmende Entwicklung der Erkrankung im Sinne einer chronologischen Reihung der einzelnen Gesundheitsstörungen ist nicht zu beobachten.

Ende 1976 war in der Bundesrepublik Deutschland bei 146 Patienten eine Vinylchlorid-Krankheit anerkannt bzw. zur Anerkennung vorgeschlagen worden (44). Die Anerkennung erfolgte bzw. erfolgt nach der Ziffer 1302 "Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe" der 7. Berufskrankheiten-Verordnung bzw. der Änderungsverordnung zur 7. BKVO vom 8.12.1976. Von den 85 Patienten, deren Berufskrankheit bereits anerkannt wurde, lag bei 38 eine Minderung der Erwerbsfähigkeit von 20 % und mehr vor. Den Familien von drei Verstorbenen wurde eine Hinterbliebenenrente gezahlt. Aus dem Bereich der PVC-Weiterverarbeitung wurde bisher bei einem Patienten eine berufsbedingte Erkrankung mit einer Minderung der Erwerbsfähigkeit von weniger als 20 % anerkannt. In der Bundesrepublik Deutschland wurde bisher bei 8 von 146 Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit ein Hämangioendotheliom der Leber diagnostiziert. Vergleicht man diese Zahlen mit dem Verhältnis von 50 Hämangioendotheliomen bei circa 500 Erkrankten in der gesamten Welt (42, siehe Kapitel 4.1), dann ist offensichtlich, daß auch bei den Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit in der BRD mit weiteren Hämangioendotheliomen der Leber gerechnet werden muß. In Anbetracht der in Kapitel 4.1 gegebenen Daten zur Latenzzeit und zur Überlebensdauer dieser Patienten ist eine weitere Überwachung der Erkrankten unbedingt erforderlich.

7.2 Zusätzliche bzw. divergierende Befunde

In früheren Publikationen der Bonner Universitäts-Kliniken wurde über Lungenfunktionsstörungen bei Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit berichtet (72). In neueren Publikationen dieser Arbeitsgruppe werden Lungenfunktions-

störungen lediglich noch diskutiert (98). MILLER und Mitarbeiter (100) berichteten 1974 über eine verminderte Strömungsgeschwindigkeit, die aus dem registrierten Atemstoßwert errechnet wurde, bei 200 von 348 Arbeitern (57,5 %) eines PVC-Polymerisationsbetriebes und gaben eine Korrelation der ventilatorischen Funktionseinschränkung mit dem Alter der Untersuchten und der Dauer der Vinylchlorid-Exposition an (100).

Ausführliche Lungenfunktionsuntersuchungen, die wir bei 18 Patienten mit z.T. schwerer Vinylchlorid-Krankheit und bei ca. 50 Personen aus Betrieben der PVC-Polymerisation durchgeführt haben, erbrachten keinen verbindlichen Hinweis auf das Vorliegen einer Lungenfunktionsstörung zum Zeitpunkt der Untersuchung, die auf einen Einfluß von Vinylchlorid zurückgeführt werden könnte (21, 104, unveröffentlichte Befunde).

LILIS und Mitarbeiter (89) untersuchten laborchemisch die Leberfunktion von 1.177 Arbeitern von PVC-Polymerisationsbetrieben und fanden eine signifikante Erhöhung der Werte der alkalischen Phosphatase und der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase. Für die Erhöhung der alkalischen Phosphatase fanden die Autoren eine Korrelation mit der Dauer der Vinylchlorid-Exposition.

Demgegenüber fanden wir bei unseren Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit keine Häufung der Erhöhung der alkalischen Phosphatase (Abteilung für Klinische Chemie, Leiter: Prof.Dr. K. Oette), desgleichen nicht bei den von uns untersuchten Arbeitern der PVC-Polymerisation (21, 104, unveröffentlichte Befunde). Eine Korrelation der Erhöhung der alkalischen Phosphatase mit der Dauer der Exposition ist bei unseren Untersuchungen somit in keiner Weise festzustellen, insbesondere auch nicht bei Patienten mit manifester und zum Teil schwerer Vinylchlorid-Krankheit. Als Überwachungsuntersuchung mit

ausreichender Spezifität kann die Bestimmung der alkalischen Phosphatase demnach nicht angesehen werden.

ANDERSON und Mitarbeiter (1) stellten eine zunehmende Titer-Erhöhung des karzinoembryonalen Antigens bei zunehmender Vinylchlorid-Expositionsdauer bei nicht erkrankten Arbeitern der PVC-Polymerisation fest. Die Autoren stellten die Frage, ob dieser Test als Risikoindikator dienen könnte. Eine Überprüfung bei Patienten mit schwerer Vinylchlorid-Krankheit erscheint notwendig.

Zahlreiche Patienten berichten über schwer einzuordnende, vieldeutige Symptome wie Müdigkeit, Antriebsschwäche, Schwindel, Impotenz, Kraftlosigkeit und Parästhesien. PENIN und Mitarbeiter fanden bei 21 Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit 19 mal die neurologische Symptomatik einer Polyneuropathie, 20 mal eine Enzephalopathie, 16 mal ein von der Norm abweichendes EEG. Es wird gefolgert, daß das Nervensystem offenbar ein besonders feiner Indikator sei, wenn es um Sauerstoffmangel oder um eine chronische schleichende Vergiftung gehe, und es wundere deshalb nicht, daß auch die ersten Krankheitssymptome der chronischen Vinylchlorid-Intoxikation neurologisch-psychischer Art seien (112).

Bei der eingehenden neurologischen Begutachtung von 10 Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit wurden zwar einzelne, leichtere Normabweichungen registriert, die obige Deutung wurde von der Universitäts-Nervenlinik Köln jedoch nicht gegeben (vgl. 21). Die Erklärung der geschilderten subjektiven Symptome bleibt schwierig, gleichzeitig ist es erforderlich, die Beschwerden auf ihre Objektivierbarkeit zu prüfen.

Von BACHNER und Mitarbeitern (2, 129) wurde auf die Thrombozytopenie als frühe Manifestation einer Vinylchlorid-Krankheit hingewiesen und die Zählung der Thrombozytenzahl zur Frühdiagnose und einfachen Überwachungsuntersuchung empfohlen. Es ist jedoch auffallend, daß die Thrombozytopenie in starker Häufung nur bei Patienten aus einem Betrieb der PVC-Polymerisation gefunden wurde (25).

Demgegenüber hatte ein Patient aus einem süddeutschen Betrieb (44) im Juli 1974 leicht erniedrigte Thrombozytenwerte von 134.000/cmm und im Juli 1975 wieder eine normale Thrombozytenzahl von 165.000/cmm, im Oktober 1975 schwankten die Werte zwischen 141.000 und 168.000/cmm. Im November 1975 verstarb der Patient aufgrund von Blutungen aus einem multizentrischen Angiosarkom der Leber, das auf die berufliche Exposition gegenüber Vinylchlorid zurückgeführt wurde (44). Die Bestimmung der Thrombozytenzahl gehört zwar zu den vorgeschriebenen Überwachungsuntersuchungen (8), eine ausreichende Frühdiagnose ist durch die Bestimmung der Thrombozytenzahl allein jedoch nicht zu erreichen. Es bleibt zu prüfen, ob sich weitere, in die arbeitsmedizinische Praxis übertragbare Erkenntnisse ableiten lassen aus Tierversuchen zur Entwicklung einer mikroangiopathisch-hämolytischen Anaemie am Modell des transplantablen Hämangioendothelioms (76).

MARICQ und Mitarbeiter (95) berichteten über Kapillarabnormitäten an den Händen von Arbeitern der PVC-Polymerisation, dargestellt durch Kapillarmikroskopie. Die Methode der Kapillarmikroskopie müsse jedoch noch weiter geprüft werden, ob sie als Screening-Test dienen könne.

WARD und Mitarbeiter (152, 153) wiesen bei 19 von 28 Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit zirkulierende Immunkomplexe nach, dargestellt durch Immunfluoreszenzuntersuchung von Biopsie-Material, mit Ablagerung am Gefäßendothel und Verschuß von kleinen Gefäßen. Die Autoren vermuten, daß Vinylchlorid oder ein Metabolit des Vinylchlorid an Gewebe oder Plasmaproteine absorbiert wird und daß dieses "Fremdmaterial" als Antigen wirkt. Die immunologische Reaktion auf dieses Antigen stelle das pathogenetische Prinzip der Vinylchlorid-Krankheit dar.

Es ist denkbar, daß durch die kovalente Bindung von Vinylchlorid-Metaboliten an Proteine und Nukleinsäuren (12, 14 - 16, 18, 73, 79 - 81) veränderte Makromoleküle gebildet werden, die als Antigen wirken könnten.

GEDIGK und Mitarbeiter (47) berichteten aufgrund ihrer pathologisch-anatomischen Untersuchungen an Biopsie- und Operationsmaterial von Lebern von Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit, daß die Lipofuszinose der Hepatozyten offenbar Folge einer gesteigerten zellulären Autophagie sowie der Peroxydation von Membranlipiden und Fett-Tröpfchen sei, die in Autolysosomen segregiert werden; die Pigmentablagerung sei somit als Zeichen einer vorausgegangenen Zell- bzw. Zytoplasmaschädigung zu werten.

Vor kurzem wurde eine durch Vinylchlorid induzierte Lipidperoxydation in vivo und in vitro nachgewiesen (78). Die Peroxydation der Lipidmembranen von Lebermikrosomen könnte Hinweise auf mögliche Membranschädigungen durch Vinylchlorid geben.

Weiterhin wird eine Störung des Stoffwechsels kollagener Substanzen durch die Einwirkung von Vinylchlorid vermutet (48, 71).

Hinsichtlich der Frage der Mutagenität von Vinylchlorid liegen differierende Untersuchungsergebnisse vor (37, 38, 85, 115). Aufgrund kürzlich abgeschlossener, eingehender Untersuchungen (38), mit denen frühere Ergebnisse des gleichen Arbeitskreises korrigiert wurden (37), dürfte jedoch die Mutagenität von Vinylchlorid für den Menschen als erwiesen gelten. Es kann jedoch nicht zwingend davon ausgegangen werden, daß auch eine durch Vinylchlorid bedingte Schädigung der Keimzellen zu unterstellen ist. Von einer möglichen Keimzellschädigung gehen offensichtlich INFANTE und Mitarbeiter (69, 70) aus, die über eine erhöhte Abortrate bei Ehefrauen von Arbeitern, die gegenüber Vinylchlorid exponiert waren, berichteten, gleichzeitig seien häufiger Mißbildungen bei den Neugeborenen zu finden. Diese Untersuchungen sind jedoch mit Zurückhaltung zu werten, da sie im wesentlichen auf der Auswertung von Fragebögen bei Fehlen eines Vergleichskollektivs beruhen.

7.3 Einschätzung früherer Vinylchlorid-Expositionen

Die Vinylchlorid-Expositionen wurden in früheren Jahren kaum gemessen. Anhaltswerte könnten die früher gültigen, maximal erlaubten Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) geben. In der BRD betrug der MAK-Wert von 1966 bis 1970 500 ppm Vinylchlorid, von 1971 bis 1974 100 ppm VC (58), 1974 wurde eine Technische Richtkonzentration für Vinylchlorid eingeführt und der zulässige Werte von anfangs 50 ppm bis 1977 auf 5 ppm für bestehende Anlagen und 2 ppm Vinylchlorid für neue Anlagen gesenkt (29, 42, 44, 117).

Daß in Einzelfällen deutlich höhere Vinylchlorid-Konzentrationen am Arbeitsplatz zumindest über kürzere Zeit bestanden haben dürften, geht aus den subjektiven Beschwerden der Arbeiter bei einer akuten Überdosis von Vinylchlorid hervor. In der Tabelle 3 sind die subjektiven Beschwerden und Symptome bei kurzzeitiger Exposition gegenüber hohen Vinylchlorid-Dosen aufgeführt. Über die Geruchsschwelle für Vinylchlorid liegen unterschiedliche Angaben vor, sie reichen von 200 ppm (persönliche Mitteilungen) bis 25.000 ppm (58, 67, 125).

Aus England wird eine durchschnittliche Vinylchlorid-Konzentration für Arbeiter in der PVC-Polymerisation von ca. 1.000 ppm in den Jahren 1945 bis 1955 berichtet, von 400 - 500 ppm zwischen 1955 und 1960, von 300 - 400 ppm zwischen 1960 und 1970, von 150 ppm Mitte 1973 und von 5 ppm 1975 (3, 57). Anfangs habe die Vinylchlorid-Konzentration bei Autoklavenreinigern etwa 3.000 ppm betragen. Aus Deutschland wird berichtet, daß die Vinylchlorid-Konzentrationen im Einzelfall 1.000 ppm überschritten hätten, in der Weiterverarbeitung hätte die Konzentration maximal 50 ppm Vinylchlorid betragen (42). Ähnliche Einschätzungen geben auch andere Autoren (35, 65).

LILIS und Mitarbeiter (88) berichten über Symptome einer akuten Vinylchlorid-Exposition bei circa 40 % von 354 VC-Arbeitern, bei 14 von ihnen sei es auch zu Bewußtlosigkeit gekommen. Aufgrund dieser Angaben wird geschätzt, daß die Vinylchlorid-Konzentrationen oft über 1.000 ppm gelegen hätten und akut wohl auch bis 10.000 ppm angestiegen seien. SUCIU und Mitarbeiter (132) beschrieben 1962 komplette Narkosen durch Vinylchlorid bei 10 Arbeitern. ROWE (122) schätzt die Höhe von kurzen Spitzenkonzentrationen des Vinylchlorid auf 1.000 - 4.000 ppm.

TABELLE 3: Akute Vinylchlorid-Einwirkungen beim Menschen (nach HENSCHLER, 58).

VC-KONZENTRATION (ppm)	EXPOSITIONS-ZEIT	SYMPTOME
1.000		SCHLÄFRIGKEIT, GANGUNSICHERHEIT, KRIBBELN AN FUSS-SOHLN UND HAND
4.000	5 min	KEINE SUBJEKTIVEN ERSCHEINUNGEN
6.000	5 min	GERINGE SUBJEKTIVE BESCHWERDEN
12.000 - 16.000	5 min	SCHWINDEL, LICHTEMPFLINDLICHKEIT, ERBRECHEN
25.000	3 min	SCHWINDEL, DESORIENTIERTHEIT, BRENNEN AN HAND- UND FUSS-SOHLN
70.000		NARKOTISCHE GRENZKONZENTRATION

Die von uns untersuchten Patienten mit schwerer Vinylchlorid-Krankheit hatten ebenfalls über gelegentliche Benommenheit am Arbeitsplatz in früheren Zeiten berichtet, einige fühlten sich auch nach der Arbeit für kürzere Zeit wie leicht betrunken. Insgesamt dürfte die Einschätzung von LILIS und Mitarbeitern (88) bestätigt werden, daß die Vinylchlorid-Konzentrationen an einzelnen Arbeitsplätzen der PVC-Polymerisation öfters über 1.000 ppm gelegen haben könnten und gelegentlich auf mindestens 10.000 ppm angestiegen sein könnten.

8. Abschließende Diskussion: Gesamt-Risikobeurteilung

8.1 Die aktuelle Arbeitsplatzsituation

Der Schwerpunkt der potentiellen Gefährdung durch Vinylchlorid liegt weiterhin in den Betrieben der PVC-Polymerisation, da hier in meist diskontinuierlichen Verfahren ein Umgang mit großen Mengen von Vinylchlorid besteht und ein Eingreifen des Menschen in den Produktionsprozeß noch an zahlreichen Stellen erforderlich ist (vgl. 7, 34, 42, 44, 54). Die technische Weiterentwicklung zur Anlagensteuerung durch Prozeßrechner wird allerdings eine Anzahl potentiell gefährlicher Arbeitsplätze überflüssig machen. Es ist beachtlich, bis zu welchen noch vor Jahren undenkbaren Werten die durchschnittliche Raumluftkonzentration von Vinylchlorid im Autoklavenraum gesenkt werden konnte (29, 44).

Das vorgeschriebene System der Raumluftüberwachung, das die aktuellen Vinylchlorid-Konzentrationen analysiert und dokumentiert (vgl. 7, 29; Entwurf einer Richtlinie für die Vinylchlorid-Meßtechnik, persönliche Information), kann als Vorbild für die technische Überwachung beim Umgang mit anderen gefährlichen Arbeitsstoffen dienen (Mitteilung bei der Sitzung der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, 1978). Die Analysemethoden (Gaschromatographie, Flammenionisationsdetektor, elektrochemische Verfahren) liefern Durchschnittskonzentrationen von Vinylchlorid über kürzere Zeiträume durch Anwendung eines Mehrkanal-Mischsystems oder eines Mehrkanal-Umschaltsystems mit Sicherheitsvolumina als Verzögerungsglieder.

Die tatsächliche individuelle Vinylchlorid-Exposition ist durch die Daten der stationären Raumluftanalyse nur annäherungsweise charakterisiert. Aufgrund sinnvoller Ar-

beitsorganisation wird ein Teil der Tätigkeiten außerhalb des Autoklavenraumes und somit ohne meßbare Vinylchlorid-Exposition geleistet. Andererseits werden Vinylchlorid-Spitzenbelastungen, die bei einzelnen Verrichtungen im Autoklavenraum auftreten können und nur z.B. 1 - 5 Minuten andauern, durch die Raumluftanalyse unzureichend erfaßt. BUCHTER und GOERGENS (unveröffentlicht, 1978) führten diese orientierenden Messungen unter Anwendung der in den Kapiteln 5.1 und 6.3 beschriebenen Analysemethoden durch. Die Kenntnisse, die mit diesem Verfahren bei gleichzeitiger Durchführung einer Arbeitszeitstudie gewonnen werden können, sind als Grundlagen für weitere präventive Maßnahmen des technischen Arbeitsschutzes geeignet.

Die stationäre Raumluftanalyse wird auch in Zukunft im Vordergrund der Arbeitsplatzüberwachung stehen. Zusätzliche Informationen über die durchschnittliche individuelle Vinylchlorid-Exposition können durch 'personal monitoring' mittels tragbarer Apparaturen erhalten werden. (Nach Adsorption an Aktivkohle und weiteren Aufarbeitungsschritten ist eine gaschromatographische Vinylchlorid-Messung möglich; 58 a). Tragbare, kleine Geräte, die den strengen deutschen Sicherheitsvorschriften entsprechen und den Träger wenig belasten, sind z.Z. noch nicht erhältlich.

Technologische Verbesserungen bei der PVC-Polymerisation, z.B. durch Intensiventgasung zur vollständigen Rückgewinnung des nicht polymerisierten Vinylchlorid, haben bewirkt, daß bei den späteren Verarbeitungsschritten nur noch geringe Vinylchlorid-Mengen freigesetzt werden können (143, 144). In der PVC-Weiterverarbeitung wurden von der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Einstundenmittelwerte der Vinylchlorid-Konzentrationen an verschiedenen Arbeitsplätzen bestimmt (126). 89,3 % der Meßwerte lagen unter 0,1 ppm Vinylchlorid, 10,3 % lagen im Bereich von 0,1 - 1,0 ppm VC und 0,4 % lagen zwischen 1,0 und 5,0 ppm VC. Bei Verwendung von Roh-PVC-Arten mit einem Restmonomergehalt zumindest unter 20 ppm VC kann in der PVC-Weiterverarbeitung ein außerordentlich geringes Risiko angenommen werden (126).

8.2 Die experimentellen Untersuchungsmodelle

Nach der Bestimmung der Pharmakokinetik von Vinylchlorid bei der Ratte (17, 19, 56, 159) war die Frage der Übertragbarkeit der tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen von großem Interesse (vgl. 123). Einerseits wurde eine Testmethode als wünschenswert betrachtet, durch die Personen mit einer größeren Vinylchlorid-Metabolisierungsrate erkannt werden können, da diese wahrscheinlich größere Mengen von Chloräthylenoxid bilden; andererseits stand die Beurteilung der Einwirkung kurzfristiger Vinylchlorid-Spitzenkonzentrationen im Vordergrund (Expertensitzung im Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Düsseldorf, 22.4.1977).

Mit den experimentellen Untersuchungsmethoden, die in Kapitel 6 vorgestellt wurden, kann die Metabolisierungsgeschwindigkeit von Vinylchlorid beim Menschen gemessen werden. Bei der Untersuchungsmethode des geschlossenen Spirographensystems wurde Vinylchlorid aus einem Volumen von 7 l inhalativ aufgenommen. Die Untersuchung mit dem offenen System testet demgegenüber die Vinylchlorid-Aufnahme wie aus einem unendlich großen Raum. Beim letzteren

Versuch geht (s. Gleichung 9) das Atemminutenvolumen in die Berechnung der Vinylchlorid-Clearance, die der metabolischen Vinylchlorid-Elimination zuzuordnen ist, mit ein. So erklärt sich die geringere Vinylchlorid-Clearance von 2,25 l/min bei Person B im offenen System bei einem Atemminutenvolumen von 7,95 l/min gegenüber Person A, deren Vinylchlorid-Clearance 2,4 l/min beträgt bei einem Atemminutenvolumen von 8,9 l/min (Tabelle 2). Die Untersuchung im geschlossenen System ergibt eine Vinylchlorid-Clearance von 1,83 l/min für Person A und 3,36 l/min für Person B, hier wird das Verteilungsvolumen und nicht das Atemminutenvolumen bei der Berechnung berücksichtigt (s. Kapitel 6.4).

Unter standardisierten Bedingungen würden sich die beiden Untersuchungsmodelle zu Reihenuntersuchungen bei Personen, die gegenüber Vinylchlorid exponiert sind, eignen. Die Analysenzeiten lassen sich durch kostspielige Apparaturen verkürzen. Neben der Bestimmung der Metabolisierungsgeschwindigkeit von Vinylchlorid zur Erfassung individueller Unterschiede und zur Erkennung potentiell gefährdeter Personen ist von Interesse, ob Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit Vinylchlorid schneller metabolisieren und möglicherweise aufgrund einer vermehrten Bildung toxischer Metabolite stärker gefährdet waren (24, 119, 120). Da jedoch prinzipielle Bedenken wegen der karzinogenen Potenz des Vinylchlorid gegen derartige Reihenuntersuchungen bestehen, sind eine weitere wissenschaftliche Diskussion und eine vorherige juristische Klärung erforderlich.

Der Organismus nimmt Vinylchlorid bis zur Einstellung eines physikalischen Gleichgewichtes rapide auf (Kapitel 6; Tabelle 2; Abbildungen 12 - 17). Bei der Untersuchung im

geschlossenen System beträgt die Halbwertszeit für die Invasion des Vinylchlorid beim Menschen cirka 2 Minuten (- bei den Ratten und beim Kaninchen cirka 3 Minuten). Die Gleichgewichtseinstellung ist nach 15 bzw. 19 Minuten beendet, bei der Untersuchung im offenen System bereits nach 5 bzw. 7 Minuten (Tabelle 2). In den berufsgenossenschaftlichen Richtlinien für Schutzmaßnahmen zur Verhütung von Gesundheitsschäden beim Umgang mit Vinylchlorid (7) wurde verfügt, daß beim Überschreiten einer Vinylchlorid-Konzentration von 40 ppm in einem Arbeitsbereich spätestens nach 5 Minuten automatisch Alarm zu geben sei. Die Beschäftigten müssen dann den gefährdeten Bereich sofort verlassen oder Atemschutzgeräte tragen. Die vorliegenden Untersuchungen beim Menschen zeigen jedoch, daß innerhalb einer Zeit von 5 Minuten bereits beträchtliche Vinylchlorid-Dosen aufgenommen werden.

Entsprechend den Analysenmethoden wird daher empfohlen, die Einwirkungszeit von Vinylchlorid-Spitzenkonzentrationen auf 1 Minute zu begrenzen bzw. unmittelbar nach Registrierung einer überhöhten Vinylchlorid-Konzentration die Warnung an die Mitarbeiter durchzugeben.

Die vorliegenden Untersuchungsmethoden eignen sich auch zur Anwendung bei anderen gasförmigen Arbeitsstoffen, die vom Organismus schnell aufgenommen werden.

8.3 Erkrankungs- und Malignom-Risiko

Aufgrund der Erfahrungen bei Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit ist davon auszugehen, daß eine hohe Vinylchlorid-Exposition und eine lange Einwirkungsdauer

erforderlich sind, um eine Vinylchlorid-Krankheit zu verursachen (Kapitel 7). Mitteilungen über eventuelle, leichtere Erkrankungsfälle bei Arbeitern der PVC-Weiterverarbeitung (44, 86, 97, 139) und die Annahme eines immunologischen pathogenetischen Mechanismus (152, 153; Kapitel 7.2) deuten jedoch daraufhin, daß das Erkrankungsrisiko nicht nur von der Vinylchlorid-Dosis bestimmt werden dürfte.

Die aktuellen durchschnittlichen Vinylchlorid-Konzentrationen in der PVC-Polymerisation liegen um schätzungsweise zwei Zehnerpotenzen unter denjenigen Konzentrationen, die in Einzelfällen vor 1971 an Arbeitsplätzen bestanden haben könnten, die von Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit eingenommen wurden (vgl. Kapitel 2.3, 2.4 und 7.3). Nach eingehender klinischer Untersuchung (unveröffentlichte Befunde) von ca. 50 Personen aus Betriebsbereichen, die schon früher lediglich niedrige Vinylchlorid-Expositionen aufwiesen, ist ungefähr zu übersehen, daß das Risiko für die Entstehung einer Vinylchlorid-Krankheit bei Einhaltung der gültigen Technischen Richtkonzentration gering ist.

Da eine beginnende, leichte Vinylchlorid-Krankheit von einer nicht berufsbedingten Erkrankung oder von einer evtl. Schädigung durch andere Noxen kaum abzugrenzen ist (vgl. 47, 75, 77), kann eine sichere Frühdiagnose nicht in allen Fällen gestellt werden. Wichtig ist daher auch bei der Gefährdung durch Vinylchlorid, daß ausreichende ärztliche Untersuchungen und Befunddokumentationen schon vor der Arbeitsaufnahme erfolgen (vgl. 8).

Patienten mit einem Hämangioendotheliom der Leber dürften mehrere Jahre lang gegenüber hohen Vinylchlorid-Konzentrationen exponiert gewesen sein (25, 42, 44, 68, 117; Kapitel 7.3). Andererseits ist eine Tumorentstehung nach langer Einwirkung niedriger Vinylchlorid-Dosen nicht auszuschließen. Bei einer längeren Exposition gegenüber niedrigen Vinylchlorid-Konzentrationen wird die Möglichkeit einer enzymatischen Entgiftung als günstiger angesehen als bei der Aufnahme der gleichen Vinylchlorid-Dosis durch intermittierende Exposition gegenüber kurzfristigen hohen Vinylchlorid-Konzentrationen (56, 62, 154; vgl. 24). Bei Überschreiten eines Sättigungspunktes für das metabolisierende Enzymsystem (19, 56) ist eine Erhöhung der Vinylchlorid-Dosis nicht verbunden mit einer parallel verlaufenden Bildung von mutagen oder karzinogen wirkenden Metaboliten (155 b).

Die Geschwindigkeit der Metabolisierung von Vinylchlorid kann mit den in Kapitel 6.1 beschriebenen Methoden gemessen werden. Nicht voraussagbar ist jedoch die Aktivität der Enzymsysteme, die für die weitere Entgiftung der toxischen Vinylchlorid-Metabolite erforderlich sind (24).

Die Technischen Richtkonzentrationen für Vinylchlorid sind keine sicheren Grenzkonzentrationen, die eine Entstehung von Hämangioendotheliomen der Leber (oder evtl. anderer Malignome) verhindern könnten. Es bleibt zu diskutieren, ob, in Analogie zur Begrenzung diagnostischer Strahlendosen, eine Beschränkung der Beschäftigungszeiten beim Umgang mit karzinogenen Arbeitsstoffen zu empfehlen ist, zumal eine Gefährdung von vielen Betroffenen aufgrund langer Latenzzeiten nicht erkannt wird.

8.4 Prävention

Grundlagen für eine gezielte und effektive Prävention sind die detaillierten Kenntnisse über die betriebliche Gefährdung, die Pharmakokinetik und Biotransformation von Schadstoffen sowie über die potentielle Erkrankung exponierter Personen.

In Ergänzung der Maßnahmen des technischen Arbeitsschutzes (Vorschriften der Berufsgenossenschaften, 7; Technische Richtkonzentrationen für Vinylchlorid, 29; messtechnische Überwachung) können Gefährdungsschwerpunkte bei einzelnen Arbeitsgängen erkannt und Vinylchlorid-Spitzenkonzentrationen vermieden werden. Verbesserungen der Arbeitsorganisation und der Verfahrenstechnik haben Häufigkeit und Höhe der Vinylchlorid-Expositionen vermindert.

Die beim Menschen erhobenen Daten zur Geschwindigkeit der Vinylchlorid-Aufnahme zeigen, daß eine Begrenzung von Vinylchlorid-Spitzenkonzentrationen auf 5 Minuten keinen effektiven Schutz bietet, da innerhalb von 5 Minuten bereits beträchtliche Vinylchlorid-Dosen aufgenommen werden.

Die "Berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen: Gefährdung durch Vinylchlorid" (8) setzen Eignungsuntersuchungen vor der Arbeitsaufnahme und regelmäßige Überwachungsuntersuchungen in Abständen von zumindest 6 - 12 Monaten fest. Die folgenden Untersuchungen sind vorgeschrieben: Allgemeine und spezielle Anamnese, körperliche Untersuchung, Urinstatus, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Blutbild einschließlich Thrombozytenzählung, Transaminasen, γ -Glutamyl-Transpeptidase, Röntgenaufnahme der Hände

(alle zwei Jahre). Erwünscht sind eine weitere Labor-diagnostik hinsichtlich evtl. Leberschädigungen und ein Kältetest der Hände. Unklare Fälle bei der Überwachung erfordern eine klinische Untersuchung im Einvernehmen mit dem Staatlichen Gewerbearzt und dem zuständigen Unfallversicherungsträger. Es ist ersichtlich, daß die aufgeführten Untersuchungsmethoden nicht spezifisch auf eine Vinylchlorid-Krankheit hinweisen können und als Screening-Test für die erforderlichen Reihenuntersuchungen ausgewählt wurden. Die Bestimmungen der Urinmetabolite von Vinylchlorid (102, 103, 108) ist hinsichtlich der Expositionsbewertung und der methodischen Aufwendigkeit noch nicht für den betrieblichen Einsatz geeignet.

Da mehrere Organsysteme potentiell durch Vinylchlorid-Einwirkung geschädigt werden können, sind für den Umgang mit Vinylchlorid nicht geeignet (8) Personen mit: Blutkrankheiten, sklerodermieartigen und anderen erheblichen Hauterkrankungen, Akroosteolyse, Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems, Gefäßveränderungen (insbesondere Raynaud'sches Syndrom), manifestem Glaukom, erheblich eingeschränkter Atemfunktion, in den letzten zwei Jahren durchgemachter oder bestehender Lebererkrankung, Diabetes mellitus, starkem Übergewicht, Nikotin-, Alkohol-, Medikamentenmißbrauch, Rauschmittelabhängigkeit. Die Ausschlusskriterien berücksichtigen auch frühere Publikationen über vermutete Krankheits-symptome (Glaukom, Lungenfunktionsstörung; 72, 83, 100), die nicht bestätigt werden konnten (21, 104), sowie die Anreicherung von Vinylchlorid im Fettgewebe (25 a). Dauernd nicht geeignet sind Patienten mit einer früher durchgemachten oder bestehenden Vinylchlorid-Krankheit.

Beschäftigungsverbote bestehen auch für Jugendliche sowie in der Schwangerschaft.

Regelmäßige, nachgehende Untersuchungen sind wegen der karzinogenen Potenz von Vinylchlorid zumindest bei Patienten mit einer Vinylchlorid-Krankheit auch nach klinischer Heilung zu empfehlen. Es ist zu diskutieren, ob eine Beschränkung der Beschäftigungsdauer beim Umgang mit karzinogenen Arbeitsstoffen einen zusätzlichen präventiven Effekt bieten kann.

9. Zusammenfassung

Die arbeitsmedizinische Risikobeurteilung bei Gefährdung durch Vinylchlorid beinhaltet eine Arbeitsplatzanalyse, Untersuchungen zum Stoffwechsel von Vinylchlorid, Angaben zur karzinogenen Wirkung, klinische Befunde und Vorschläge zur weiteren Prävention.

Der gasförmige Halogenkohlenwasserstoff Vinylchlorid (VC) wird in großtechnischen Verfahren zu Polyvinylchlorid (PVC) polymerisiert. PVC ist ein ubiquitär anwendbarer Kunststoff, der hinter dem Polyäthylen an zweiter Stelle der internationalen Produktion steht. Die Bundesrepublik Deutschland liefert etwa 10 % der PVC-Weltproduktion.

Nach chronischer Exposition gegenüber Vinylchlorid ist die Entstehung einer Vinylchlorid-Krankheit mit den folgenden Symptomen möglich: Leberschaden (insbesondere Leberfibrose), Hämangioendotheliom der Leber, Oesophagus- und Magenfundusvarizen, Splenomegalie, Thrombozytopenie und Thrombozytenfunktionsstörung, Durchblutungsstörungen insbesondere als Raynaud'sches Syndrom, Akroosteolysen, morphologische Veränderungen der Fingerendglieder und sklerodermieartige Hautveränderungen. In schweren Fällen hat die Vinylchlorid-Krankheit eine letale Prognose.

Vinylchlorid ist eine karzinogene Substanz. Die karzinogene Potenz von Vinylchlorid ist zu folgern aus der Häufung von Hämangioendotheliomen der Leber bei Arbeitern der PVC-Industrie, aus der erhöhten Tumorrates in Tierversuchen, aus der (wahrscheinlichen) metabolischen Umwandlung von Vinylchlorid zu einem Epoxid, aus der kovalenten Bindung reaktiver Vinylchlorid-Metabolite an DNS und RNS und aus der Alkylierung der Nukleinsäurebasen Adenosin und Cytidin zu Äthenoadenosin und Äthenocytidin.

Gefährdungsschwerpunkte bleiben die Betriebe der PVC-Polymerisation. Durch rigorose Vorschriften des technischen Arbeitsschutzes und durch Änderungen der Arbeitsorganisation wurden die Vinylchlorid-Expositionen erheblich reduziert. Geeignete analytische Methoden, neben der stationären Raumluftüberwachung, können zusätzlich die arbeitsablaufbedingten Vinylchlorid-Spitzenkonzentrationen aufzeigen und weitere präventive Maßnahmen ermöglichen.

Die Aufnahme des gasförmigen Vinylchlorid erfolgt durch die Lungen. Es stellt sich ein physikalisches Gleichgewicht ein zwischen der Vinylchlorid-Konzentration in der Expositionsatmosphäre und der Vinylchlorid-Konzentration im Organismus. Aus diesem Gleichgewicht wird Vinylchlorid der Metabolisierung durch das System der mischfunktionellen Oxidasen der Leber zugeführt. Der Hauptteil der Vinylchlorid-Metabolite wird in konjugierter Form im Urin ausgeschieden. Vergleichende Tierexperimente bereiteten die Untersuchungen beim Menschen vor.

Es wurden Apparaturen und Meßanordnungen erarbeitet zur pharmakokinetischen Untersuchung der Aufnahme und Metabolisierung von Vinylchlorid beim Menschen. Die ermittelten Daten sind mit den tierexperimentellen Befunden vergleichbar. Im Selbstversuch wurde Vinylchlorid aus der Atmosphäre eines geschlossenen Systems bzw. eines offenen Expositionssystems inhaliert und nach Abschluß der Verteilungsphase durch metabolische Umwandlung eliminiert.

Vinylchlorid wird von Ratten etwa viermal schneller metabolisiert als vom Menschen. Die Bestimmung der Metaboli-

sierungsgeschwindigkeit von Vinylchlorid könnte evtl. Hinweise auf besonders gefährdete Personen geben. Die vorliegenden experimentellen Untersuchungsmodelle sind ebenfalls zur Anwendung bei anderen gefährlichen Arbeitsstoffen geeignet.

Die inhalative Vinylchlorid-Aufnahme und die Verteilung des Vinylchlorid im Organismus erfolgen mit großer Schnelligkeit. Es wird daher empfohlen, die Dauer einer Einwirkung von Vinylchlorid-Spitzenkonzentrationen auf eine Minute zu begrenzen und die automatischen, im Betrieb installierten Warnanlagen sofort bei der Messung überhöhter Vinylchlorid-Konzentrationen tätig werden zu lassen.

Bei Einhaltung der gültigen Technischen Richtkonzentrationen für Vinylchlorid ist das Risiko für die Entstehung einer Vinylchlorid-Krankheit gering, ein Tumorrisiko ist jedoch nicht auszuschließen. Es ist zu diskutieren, ob eine Beschränkung der Beschäftigungszeiten beim Umgang mit karzinogenen Arbeitsstoffen empfohlen werden sollte.

10. Literaturverzeichnis

1. ANDERSON, H.A., J. SNYDER, R. LILIS:
Levels of carcinoembryonic antigen among vinyl chloride exposed workers.
XVIII International Congress on Occupational Health, Abstracts S. 306 (1975).
2. BACHNER, U., F. ETZEL, C.-E. LANGE, S. JÜHE, G. VELTMAN:
Gerinnungsphysiologische Befunde bei Vinylchloridkrankheit.
In: G. Lehnert, D. Szadkowski u. H.J. Weber (Hrsg.): Arbeitsmedizinische Probleme des Transport- und Verkehrswesens - Die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit, S. 275-280. A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1975.
- 2a. BARBIN, A., H. BRÉSIL, A. CROISY, P. JACQUIGNON, C. MALAVEILLE, R. MONTESANO, H. BARTSCH:
Liver microsome mediated formation of alkylating agents from vinyl bromide and vinyl chloride.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 67, 596-603 (1975).
- 2b. BARETTA, E.D., R.D. STEWART, J.E. MUTCHLER:
Monitoring exposures to vinyl chloride vapor: Breath analysis and continuous air sampling.
Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 30, 537-544 (1969).
3. BARNES, A.W.:
Vinyl chloride and the production of PVC.
Proc. roy. Soc. Med., Vol. 69, No. 4, 277-281 (1976).
4. BARTSCH, H., C. MALAVEILLE, R. MONTESANO:
Human, rat and mouse liver - mediated mutagenicity of vinyl chloride in S. typhimurium strains.
Int. J. Cancer 15, 429-437 (1975).
5. BARTSCH, H.:
Mutagenicity tests in chemical carcinogenesis.
INSERM Symposia Series Vol. 52, IARC Scientific Publications, S. 229-240.
Editions INSERM, Paris 1976.

6. BERK, P.D., J.F. MARTIN, J.G. WAGGONER:
Persistence of vinyl chloride - induced liver injury after cessation of exposure.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 70-77 (1975).
7. BERUFGENOSSENSCHAFT DER CHEMISCHEN INDUSTRIE:
Richtlinien über Schutzmaßnahmen zur Verhütung von Gesundheitsschäden beim Umgang mit Vinylchlorid, Ausgabe 1977.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1977.
8. BERUFGENOSSENSCHAFTLICHE GRUNDSÄTZE FÜR ARBEITSMEDIZINISCHE VORSORGEUNTERSUCHUNGEN:
Gefährdung durch Vinylchlorid.
Hrsg.: Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1975.
9. BIERSACK, H.J., C.-E. LANGE, G. VELTMAN, C. WINKLER:
Bedeutung der Leber- und Milzszintigraphie für die Diagnose der Vinylchloridkrankheit.
In: W. Brenner, W. Rohmert u. J. Rutenfranz (Hrsg.): Ergonomische Aspekte der Arbeitsmedizin - Aktuelle arbeitsmedizinische Probleme bei der Durchführung des Betriebsärztegesetzes, S. 305-310.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
10. BIERSACK, H.J., H. EBINGER, C. WINKLER:
Leber-Milz-Szintigramm bei Vinylchloridschäden.
In: H.W. Gutacker, W.K. Lelbach (Hrsg.): Leberschäden durch Vinylchlorid - Vinylchlorid-Krankheit, S. 84-88.
Verlag G. Witzstrock, Baden-Baden, Brüssel, Köln, New York 1977.
11. de BOER, L.:
Industrial medical problems of VCM and PVC production today.
XVIII International Congress on Occupational Health, Brighton 1975.

12. BOLT, H.M., H. KAPPUS, A. BUCHTER, W. BOLT:
Metabolism of vinyl chloride.
Lancet, June 28, 1425 (1975).
13. BOLT, H.M., H. KAPPUS, A. BUCHTER, W. Bolt:
Disposition of (1,2 - ¹⁴C) vinyl chloride in the rat.
Arch. Toxikol. 35, 153-162 (1976).
14. BOLT, H.M., H. KAPPUS, R. KAUFMANN, K.E. APPEL, A. BUCHTER, W. BOLT:
Metabolism of ¹⁴C-vinyl chloride in vitro and in vivo.
In: C. Rosenfeld u. W. Davis (Hrsg.): Environmental pollution and carcinogenic risks. INSERM Symposia Series Vol. 52, IARC Scientific Publications No. 13, S. 151-164.
Editions INSERM, Paris 1976.
15. BOLT, H.M., H. KAPPUS, A. BUCHTER, W. BOLT:
Untersuchungen zum Stoffwechsel von Vinylchlorid unter dem Blickpunkt der chemischen Karzinogenese.
In: W. Bolt, A. Buchter, E. Rebenisch u. G. Worth (Hrsg.): Bösartige Neubildungen und Beruf - Flug- und Tauchmedizin - Probleme der Anpassung am Arbeitsplatz, S. 181-186.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
16. BOLT, H.M., H. KAPPUS, A. BUCHTER, W. BOLT:
Reaktivität der Vinylchloridmetabolite.
In: H. W. Gutacker, W.K. Lelbach (Hrsg.): Leberschäden durch Vinylchlorid - Vinylchlorid-Krankheit, S. 32-35
Verlag G. Witzstrock, Baden-Baden, Brüssel, Köln, New York 1977.
17. BOLT, H.M., R.J. LAIB, H. KAPPUS, A. BUCHTER:
Pharmacokinetics of vinyl chloride in the rat.
Toxicology 7, 179-188 (1977).

18. BOLT, H.M., R.J. LAIB, J. FILSER, A. BUCHTER, W. BOLT:
Metabolic activation and disposition of vinyl chloride
in vivo and in vitro (Abstract).
International conference on in vivo aspects of bio-
transformation and toxicity of industrial and environ-
mental xenobiotics,
Prague - Czechoslovakia 1977.
19. BOLT, H.M.:
Pharmacokinetics of vinyl chloride.
General Pharmacology, im Druck.
20. BOLT, W.:
Angiosarcoma of the liver (pathology and clinical pic-
ture).
Commission of the European Communities, Doc. n° 3620/74 e,
Brussels 1974.
21. BOLT, W., A. BUCHTER, R. GROSS, K.T. MÜLLER:
Begutachtungsbefunde bei "Vinylchloridkrankheit".
In: W. Brenner, W. Rohmert, J. Rutenfranz (Hrsg.):
Ergonomische Aspekte der Arbeitsmedizin - Aktuelle ar-
beitsmedizinische Probleme bei der Durchführung des
Betriebsärztegesetzes, S. 285-291.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
22. BONSE, G., Th. URBAN, D. REICHERT, D. HENSCHLER:
Chemical reactivity, metabolic oxirane formation and bio-
logical reactivity of chlorinated ethylenes in the isolated
perfused rat liver preparation.
Biochemical Pharmacology, Vol. 24, 1829-1834 (1975).
23. BONSE, G., D. HENSCHLER:
Chemical reactivity, biotransformation, and toxicity of
polychlorinated aliphatic compounds.
Crit. Rev. Toxicol. 5, 395-409 (1976).

24. BONSE, G., M. METZLER:
Biotransformation organischer Fremdstoffen.
Thieme Verlag, Stuttgart 1978.
25. BUCHTER, A., W. BOLT:
Arbeitsmedizinische Aspekte der "Vinylchlorid-Krankheit".
In: G. Lehnert, D. Szadkowski u. H.J. Weber (Hrsg.): Ar-
beitsmedizinische Probleme des Transport- und Verkehrs-
wesens - Die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit, S. 307-
312.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1975.
- 25a. BUCHTER, A., H.M. Bolt, H. KAPPUS, W. BOLT:
Die Gewebsverteilung von 1,2 -¹⁴C-Vinylchlorid bei
der Ratte.
Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 39, 27-32 (1977).
26. BUCHTER, A.:
Der Arbeiter in der PVC-Industrie - Aktuelle ärztliche
Berufskunde.
Arbeitsmedizin - Sozialmedizin - Präventivmedizin,
1978, im Druck.
27. COOK, W.A., P.M. GIEVER, B.E. DINMAN, H.J. MAGNUSON:
Occupational acroosteolysis. II. An industrial hygiene
study.
Arch. Environ. Health, Vol. 22, 74-82 (1971).
28. CREECH, J.L., L. MAKK:
Liver disease among polyvinyl chloride production workers.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 88-94 (1975).
29. DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (Hrsg.):
Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1977.
H. Boldt Verlag, Boppard 1977.

30. DILLER, W.F.:
Gibt es pathognomonische VC-Akroosteolysen?
In: W. Bolt, A. Buchter, E. Rebentisch u.G. Worth (Hrsg.):
Bösartige Neubildungen und Beruf - Flug- und Tauchmedi-
zin - Probleme der Anpassung am Arbeitsplatz, S. 211-212.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
31. DINMAN, B. D., W.A. COOK, W.M. WHITEHOUSE, H.J. MAGNUSON,
T. DITCHECK:
Occupational acroosteolysis.
I. An epidemiological study.
Arch. Environ. Health, Vol. 22, 61-73 (1971).
32. DODSON, V.N., B. D. DINMAN, W.M. WHITEHOUSE, A.N.M. NASR,
H.J. MAGNUSON:
Occupational acroosteolysis. III. A clinical study.
Arch. Environ. Health, Vol. 22, 83-91 (1971).
33. DROZ, P.O., J.G. FERNANDEZ:
Effect of physical workload on retention and metabolism
of inhaled organic solvents. A comparative theoretical
approach and its applications with regards to exposure
monitoring.
Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 38, 231-246 (1977).
34. ERNST, W.:
Gesundheitsgefahren durch Vinylchlorid bei der Herstel-
lung von Polyvinylchlorid.
Die Berufsgenossenschaft, S. 3-6, Januar 1977.
35. FALK, H., R.J. WAXWEILER:
Epidemiological studies of vinyl chloride health effects
in the United States.
Proc. roy. Soc. Med., Vol. 69, No. 4, 303-306 (1976).
36. FIECHTNER, J.J., C.N. REYES:
Angiosarcoma of the liver in a rural population.
JAMA, Vol. 236, No. 15, 1704-1706 (1976).

37. FLEIG, J., A.M. THIESS:
Chromosomenuntersuchungen bei Vinylchlorid-Exposition.
In: G. Lehnert, D. Szadkowski u. H.J. Weber (Hrsg.):
Arbeitsmedizinische Probleme des Transport- und Verkehrs-
wesens - Die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit, S. 295-304.
A.W. Gentner-Verlag, Stuttgart 1975.
38. FLEIG, I.:
Zur Mutagenität von Vinylchlorid.- Untersuchungen an
Säuger und Mensch.
Dissertation, Heidelberg 1977.
39. FLEISCHMANN, R., H. MATTENHEIMER, A.W. HOLMES, H. REMMER:
Micromethod for the preparation of a microsomal fraction
from rat and human liver by differential sedimentation.
Biochemical and Biophysical Research Communications,
Vol. 62, No. 2, 289-295 (1975).
40. FORTH, W., D. HENSCHLER, W. RUMMEL (Hrsg.):
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliographisches Institut AG, Zürich 1975.
41. FOX, A.J., P.F. COLLIER:
Low mortality rates in industrial cohort studies due
to selection for work and survival in the industry.
Br. J. Prev. Soc. Med. 30, 225-230 (1976).
42. FREIESLEBEN, W.:
Herstellung und Verwendung von Vinylchlorid und PVC.
Gesamtwirtschaftliche Zusammenhänge.
In: H.W. Gutacker, W.K. Leibach (Hrsg.): Leberschäden
durch Vinylchlorid - Vinylchlorid - Krankheit, S. 19-23.
Verlag G. Witzstrock, Baden-Baden, Brüssel, Köln, New
York 1977.
43. FUTH, U., H.-U. PIETZKE:
Haemangioendotheliom der Leber nach Thorotrast-Appli-
kation vor 30 Jahren.
Fortschr. Röntgenstr. 121,3, 398-399 (1974).

44. GALLMAYER, W.:
Erkrankungen durch Vinylchlorid. Sonderbericht des
Staatlichen Gewerbeärztes Düsseldorf.
Jahresbericht der Gewerbeaufsicht des Landes NRW
für das Jahr 1976, S. 287-299,
Hrsg.: Der Minister für Arbeit, Gesundheit und Soziales
des Landes NRW, Düsseldorf
45. GAY, B.W., W.A. LONNEMANN, K. BRIDBORD, J.B. MORAN:
Measurement of vinyl chloride from aerosol sprays.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 286-295 (1975).
46. GEDIGK, P., R. MÜLLER, H. BECHTELSHEIMER:
Morphology of liver damage among polyvinyl chloride
production workers. A report on 51 cases.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 278-285 (1975).
47. GEDIGK, P., R. MÜLLER, P.-J. SCHATTENBERG, V. TOTOVIC:
Morphologie der Leberschäden bei chronischer Vinylchlorid-
Intoxikation.
In: H.W. Gutacker, W.K. Lelbach (Hrsg.): Leberschäden
durch Vinylchlorid - Vinylchlorid-Krankheit, S. 43-52.
Verlag G. Witzstrock, Baden-Baden, Brüssel, Köln, New
York 1977.
48. GLUSZCZ, M., Z. MYSLAK, J. NOFER:
Excretion of mucopolysaccharides in urine of workers
exposed to vinyl chloride in the process of polymeri-
zation.
XVIII International Congress on Occupational Health,
Abstracts S. 350 (1975).
49. GOKEL, J.M., E. LIEBEZEIT, M. EDER:
Haemangiosarcoma and hepatocellular carcinoma of the
liver following vinyl chloride exposure. A report of
two cases.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 372, 195-203 (1976).

50. GREEN, T., D.E. HATHWAY:
The biological fate in rats of vinyl chloride in relation
to its oncogenicity.
Chem.-Biol. Interactions 11, 545-562 (1975).
51. GREIM, H.:
Karzinogene Umweltstoffe. Testmethoden und metabolische
Inaktivierung.
Dtsch. med. Wschr. 99, 1538-1541 (1974).
52. GREIM, H., G. BONSE, Z. RADWAN, D. REICHERT, D. HENSCHLER:
Mutagenicity in vitro and potential carcinogenicity
of chlorinated ethylenes as a function of metabolic
oxirane formation.
Biochemical Pharmacology, Vol. 24, 2013-2017 (1975).
53. GREIM, H., G. BONSE, D. HENSCHLER:
Mutagenität von Vinylchlorid und anderen chlorierten
Äthylenen.
In: H.W. Gutacker, W.K. Lelbach (Hrsg.): Leberschäden
durch Vinylchlorid - Vinylchlorid-Krankheit, S. 36-40.
Verlag G. Witzstrock, Baden-Baden, Brüssel, Köln, New
York 1977.
54. HAEBERLIN, H., R. GRÖHSLER, A. SCHRADER, D. NIEDERSTADT:
Beitrag zum Studium der Frage der Gesundheitsschädigung
Beschäftigter aus der PVC-weiterverarbeitenden Industrie.
In: G. Lehnert, D. Szadkowski u. H.J. Weber (Hrsg.):
Arbeitsmedizinische Probleme des Transport- und Verkehrs-
wesens - Die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit, S. 315-
319.
A. W. Gentner Verlag, Stuttgart 1975.
55. HEATH, C.W., H. FALK:
Characteristics of cases of angiosarcoma of the liver
among vinyl chloride workers in the United States.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 231-236 (1975).

56. HEFNER, R.E., P.G. WATANABE, P.J. GEHRING:
Preliminary studies of the fate of inhaled vinyl chloride monomer in rats.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 135-148 (1975).
57. HENNING, H.F.:
Environmental monitoring.
Proc. roy. Soc. Med., Vol. 69, No. 4, 309-310 (1976).
58. HENSCHLER, D. (Hrsg.):
Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen): Vinylchlorid (abgeschlossen 1970).
Verlag Chemie, Würzburg 1972.
- 58a. HENSCHLER, D. (Hrsg.):
Luftanalysen.
Verlag Chemie, Würzburg 1976.
59. HENSCHLER, D.:
Toxikologische Kriterien für die Festlegung von Konzentrations- Grenzwerten für Arbeitsstoffe.
In: W. Brenner, W. Rohmert u. J. Rutenfranz (Hrsg.), Ergonomische Aspekte der Arbeitsmedizin - Aktuelle arbeitsmedizinische Probleme bei der Durchführung des Betriebsärztegesetzes, S. 181-185.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
60. HENSCHLER, D.:
Toxikologische Bewertung chemisch bedingter Berufskrebse.
In: W. Bolt, A. Buchter, E. Rebentisch u. G. Worth (Hrsg.): Bösartige Neubildungen und Beruf - Flug- und Tauchmedizin - Probleme der Anpassung am Arbeitsplatz, S. 43-49.
A. W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
61. HENSCHLER, D., G. BONSE, H. GREIM:
Carcinogenic potential of chlorinated ethylenes - tentative molecular rules.
INSERM, Symposia Series Vol. 52, IARC Scientific Publi-

- cations No. 13, S. 171-176.
Editions INSERM, Paris 1976.
62. HENSCHLER, D.:
Metabolismus von Vinylchlorid.
In: H.W. Gutacker, W.K. Leibach (Hrsg.): Leberschäden durch Vinylchlorid - Vinylchlorid-Krankheit, S. 27-31.
Verlag G. Witzstrock, Baden-Baden, Brüssel, Köln, New York 1977.
63. HERRLE, K.:
Polymerisate des Vinylchlorids.
In: W. Foerst (Hrsg.): Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 3. Auflage, Band 14, S. 200-216.
Verlag Urban u. Schwarzenberg, München 1963.
64. HERWEG, K., N. TENKHOFF:
Ergonomische Überlegungen zur PVC-Produktion als Beitrag zur Arbeitshygiene.
In: W. Brenner, W. Rohmert u. J. Rutenfranz (Hrsg.): Ergonomische Aspekte der Arbeitsmedizin - Aktuelle arbeitsmedizinische Probleme bei der Durchführung des Betriebsärztegesetzes, S. 187-190.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
65. HOLMBERG, B., G. MOLINA:
The industrial toxicology of vinyl chloride: a review.
Work-environm. hlth. 11, 138-144 (1974).
66. HOLMBERG, B., T. KRONEVI, M. WINELL:
The pathology of vinyl chloride exposed mice.
Acta. vet. scand. 17, 328-342 (1976).
67. HYGIENIC GUIDE SERIES:
Vinyl chloride.
Amer. industr. Hyg. Assoc. J., July-August 1964.
68. IARC INTERNAL TECHNICAL REPORT No. 75/001:
Report of a working group on epidemiological studies on vinyl chloride exposed people, Lyon, 8-9 January 1975.

69. INFANTE, P.F., J.K. WAGONER, A.J. McMICHAEL, R.J. WAXWEILER, H. FALK:
Genetic risks of vinyl chloride.
The Lancet, April 3, 734-735 (1976).
70. INFANTE, P.F., J.K. WAGONER, R.J. WAXWEILER:
Carcinogenic, mutagenic and teratogenic risks associated with vinyl chloride.
Mutat. Res. 41 (1 Spel. No.) 131-141 (1976).
71. JAYSON, M.J. V., A.J. BAILEY, C. BLACK, K.L. JONES:
Collagen studies in acro-osteolysis.
Proc. roy. Soc. Med., Vol. 69, No. 4, 295-297 (1976).
72. JÜHE, S., C.-E. LANGE, G. STEIN, G. VELTMANN:
Über die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit.
Dtsch. med. Wschr. 98. 2034-2037 (1973).
73. KAPPUS, H., H.M. BOLT, A. BUCHTER, W. Bolt:
Liver microsomal uptake of (¹⁴C) vinyl chloride and transformation to protein alkylating metabolites in vitro.
Toxicology and Applied Pharmacology 37, 461-471 (1976).
74. KEPLINGER, M.L., J.W. GOODE, D.E. GORDON, J.C. CALANDRA:
Interim results of exposure of rats, hamsters, and mice to vinyl chloride.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 219-220 (1975).
75. KLAVIS, G.:
Die Störung der Leberfunktion infolge berufsbedingter Einwirkung chemisch-toxischer Schadstoffe.
In: H.J. Florian u. G. Fuchs (Hrsg.): Berufsbedingtes Asthmabronchiale - Leber und Beruf - Berufsbedingte infektiöse Lebererkrankungen, S. 229-236.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1974.

76. KLEIN, P.J., H. SCHUNN, H.E. SCHAEFER, W. FÉAUX de LACROIX, R. FISCHER:
Zur Entwicklung einer mikroangiopathisch-haemolytischen Anaemie am Modell des transplantablen Haemangioendothelioms der J-129-Maus.
Beitr. Path. Bd. 155, 379-397 (1975).
77. KLINGE, O., H.W. ALTMANN:
Histopathologie der Leber unter Berücksichtigung der Arbeitsnoxen.
In: H.J. Florian u. G. Fuchs (Hrsg.): Berufsbedingtes Asthma bronchiale - Leber und Beruf - Berufsbedingte infektiöse Lebererkrankungen, S. 195-210.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1974.
78. KÖSTER, U., D. ALBRECHT, H. KAPPUS:
Lipid peroxidation induced by different halogenated aliphatic hydrocarbons as measured by malondialdehyde formation in vitro and by ethane evolution in vivo.
(Abstract).
International conference on in vivo aspects of biotransformation and toxicity of industrial and environmental xenobiotics, Prague-Czechoslovakia 1977.
79. LAIB, R.J., H.M. BOLT, A. BUCHTER, H. KAPPUS, W. BOLT:
Untersuchungen zur Toxikologie von Vinylchlorid.
In: D. Szadkowski (Hrsg.): Arbeitsmedizinische Risikobewertung (Eignung und Tauglichkeit), S. 243-250.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1977.
80. LAIB, R.J., H.M. BOLT:
Alkylation of RNA by vinyl chloride metabolites in vitro and in vivo: Formation of 1-N⁶-etheno-adenosine.
Toxicology (im Druck).
81. LAIB, R.J., H.M. BOLT:
Formation of 3,N⁴-ethenocytidine moieties in RNA by vinyl chloride metabolites in vitro and in vivo.
Arch. Toxicol. (im Druck).

82. LANGE, C.-E., S. JÜHE, H.-J. MARSTELLER, R. MÜLLER, G. VELTMAN:
Leberschäden im Rahmen der sog. Vinylchlorid-Krankheit.
In: H.J. Florian u. G. Fuchs (Hrsg.): Berufsbedingtes Asthma bronchiale - Leber und Beruf - Berufsbedingte infektiöse Lebererkrankungen, S. 257-264.
A. W. Gentner Verlag, Stuttgart 1974.
83. LANGE, C.-E., S. JÜHE, G. STEIN, G. VELTMAN:
Die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit - eine berufsbedingte Systemklierose?
Int. Arch. Arbeitsmed. 32, 1-32 (1974).
84. LANGE, C.-E., S. JÜHE, G. STEIN, G. VELTMAN:
Further results in polyvinyl chloride production workers.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 18-21 (1975).
85. LANGE, C.-E., E. SCHWINGER, G. VELTMAN:
Zur Frage der Chromosomen-Veränderungen bei Patienten mit Vinylchlorid-Krankheit.
In: W. Brenner, W. Rohmert u. J. Rutenfranz (Hrsg.): Ergonomische Aspekte der Arbeitsmedizin - Aktuelle arbeitsmedizinische Probleme bei der Durchführung des Betriebsärztegesetzes, S. 293-298.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
86. LANGE, C.-E., H. BLOCH, H.J. BIERSACK, U. SEHRT, F. ETZEL, H.J. MARSTELLER, W.K. LELBACH, G. VELTMAN:
Chronisch-toxische Schäden im Sinne der Vinylchlorid-Krankheit bei Arbeitern in PVC-weiterverarbeitenden Betrieben. Klinische, laborchemische und szintigraphische Untersuchungsbefunde.
In: W. Bolt, A. Buchter, E. Rebentisch u. G. Worth (Hrsg.): Bösartige Neubildungen und Beruf - Flug- und Tauchmedizin - Probleme der Anpassung am Arbeitsplatz, S. 187-194.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.

87. LANGE, C.-E., G. VELTMAN:
Dermatologische Aspekte bei Vinylchloridschäden.
In: H.W. Gutacker, W.K. Lelbach (Hrsg.): Leberschäden durch Vinylchlorid - Vinylchlorid-Krankheit, S. 55-68.
Verlag G. Witzstrock, Baden-Baden, Brüssel, Köln, New York 1977.
88. LILIS, R., H. ANDERSON, W.J. NICHOLSON, S. DAUM, A.S. FISCHBEIN, I.J. SELIKOFF:
Prevalence of disease among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 22-41 (1975).
89. LILIS, R., H.A. ANDERSON, S. DAUM, I.J. SELIKOFF:
Liver function among 1,177 vinyl chloride polymerization workers.
XVIII International Congress on Occupational Health, Abstracts S. 398-399 (1975).
90. MAKK, L., J.L. CREECH, J.G. WHELAN, M.N. JOHNSON:
Liver damage and angiosarcoma in vinyl chloride workers.
JAMA, Vol. 230, No. 1, 64-68 (1974).
91. MAKK, L., F. DELMORE, J.L. CREECH, L.L. OGDEN, E.H. FADELL, C.L. SONGSTER, J. CLANTON, M.N. JOHNSON, W.M. CHRISTOPHERSON:
Clinical and morphologic features of hepatic angiosarcoma in vinyl chloride workers.
Cancer 37, 149-163 (1976).
92. MALAVEILLE, C., H. BARTSCH, A. BARBIN, A.M. CAMUS, R. MONTESANO, A. CROISY, P. JACQUIGNON:
Mutagenicity of vinyl chloride, chloroethyleneoxide, chloroacetaldehyde and chloroethanol.
Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 63, No. 2, 363-370 (1975).

93. MALTONI, C., G. LEFEMINE:
Carcinogenic bioassays of vinyl chloride: Current results.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 195-218 (1975).
94. MALTONI, C. :
Occupational chemical carcinogenesis: New facts, priorities and perspectives.
INSERM Symposia Series Vol. 52
IARC Scientific Publications No. 13, S.127-150, Editions INSERM, Paris 1976.
95. MARICQ, H.R., M.N. JOHNSON, C.L. WHETSTONE, E.C. LeROY:
Capillary abnormalities in polyvinyl chloride production workers.
JAMA, Vol. 236, No. 12, 1368-1371 (1976).
96. MARSTELLER, H.J., W.K. LELBACH, R. MÜLLER, P. GEDIGK:
Unusual splenomegalic liver disease as evidenced by peritoneoscopy and guided liver biopsy among polyvinyl chloride production workers.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 95-134 (1975).
97. MARSTELLER, H.J., W.K. LELBACH, C.-E. Lange, G. VELTMAN:
Chronisch-toxische Schäden im Sinne der Vinylchlorid-Krankheit bei Arbeitern in PVC-weiterverarbeitenden Betrieben. Ergebnisse der weiterführenden klinisch-chemischen und laparoskopischen Diagnostik.
In: W. Bolt, A. Buchter, E. Rebentisch u. G. Worth (Hrsg.): Bösartige Neubildungen und Beruf - Flug- und Tauchmedizin - Probleme der Anpassung am Arbeitsplatz, S. 201-207.
A. W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
98. MARSTELLER, H.J., W.K. LELBACH:
Das internmedizinische Bild bei Vinylchloridschäden.
In: H.W. Gutacker, W.K. Lelbach (Hrsg.): Leberschäden durch Vinylchlorid - Vinylchlorid-Krankheit, S. 69-84.
Verlag G. Witzstrock, Baden-Baden, Brüssel, Köln, New York 1977.

99. MCGOWAN, G.R., P.G. WATANABE, P.J. GEHRING:
Vinyl chloride urinary metabolites: Isolation and identification.
Toxicol. Appl. Pharmacol., im Druck.
100. MILLER, A., A.S. TEIRSTEIN, M. CHUANG, I.J. SELIKOFF:
Changes in pulmonary function in workers exposed to vinyl chloride and polyvinyl chloride.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 42-52 (1975).
101. MONSTER, A.C., G. BOERSMA, W.C. DUBA:
Pharmacokinetics of trichloroethylene in Volunteers, influence of workload and exposure concentration.
Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 38, 87-102 (1976).
102. MÜLLER, G., K. NORPOTH, R. ECKARD:
Identification of two urine metabolites of vinyl chloride by GC-MS-investigations.
Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 38, 69-75 (1976).
103. MÜLLER, G., K. NORPOTH:
Spezifität der Urinanalytik zur biologischen Überwachung bei Vinylchlorid-Exposition.
In: D. Szadkowski (Hrsg.): Arbeitsmedizinische Risikobeurteilung (Eignung und Tauglichkeit), S. 237-241.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1977.
104. MÜLLER, K.T., A. BUCHTER, R. GROSS, W. BOLT:
Ergebnisse einer Studie an 17 Fällen von Langzeitexposition gegenüber Vinylchlorid.
Med. Welt 27 (N.F.): 21-24 (1976).
105. MÜLLER, R., P. GEDIGK, H. BECHTELSHEIMER:
Neuere morphologische Befunde in der menschlichen Leber nach Vinylchlorid-Exposition.
In: G. Lehnert, D. Szadkowski u. H.J. Weber (Hrsg.): Arbeitsmedizinische Probleme des Transport- und Verkehrswesens - Die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit, S.267-269.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1975.

106. MÜLLER, R., H. BECHTESLHEIMER, P. GEDIGK, H.J. MARSTELLER, W.K. LELBACH:
Das morphologische Bild der Leberschädigung nach chronischer Vinylchlorid-Exposition.
Leber-Magen-Darm 5, Nr. 5, 204-208 (1975).
107. NICHOLSON, W.J., E.C. HAMMOND, H. SEIDMAN, I.J. SELIKOFF:
Mortality experience of a cohort of vinyl chloride - polyvinyl chloride workers.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 225-230 (1975).
108. NORPOTH, K., G. MÜLLER, U. WITTING, D. GOTTSCHALK, J. GOTTSCHALK:
Untersuchungen über den Stoffwechsel des Vinylchlorids und über Wirkungen der Vinylchloridinhalation auf Regulationsmechanismen des Leberstoffwechsels.
In: W. Bolt, A. Buchter, E. Rebentisch u. G. Worth (Hrsg.): Bösartige Neubildungen und Beruf - Flug- und Tauchmedizin - Probleme der Anpassung am Arbeitsplatz, S. 187-194.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
109. OESER, H., P. KOEPPE, K. RACH:
Bösartige Neubildungen und Beruf aus der Sicht des Klinikers.
In: W. Bolt, A. Buchter, E. Rebentisch u. G. Worth (Hrsg.): Bösartige Neubildungen und Beruf - Flug- und Tauchmedizin - Probleme der Anpassung am Arbeitsplatz, S. 33-41
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
110. OSTERMAYER, H.:
Vinylchlorid.
In: W. Foerst (Hrsg.): Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 3. Auflage, Band 18, S. 87-94.
Verlag Urban u. Schwarzenberg, München 1967.

111. OTTO, H.:
Bösartige Neubildungen und Beruf aus der Sicht des Pathologen.
In: W. Bolt, A. Buchter, E. Rebentisch und G. Worth (Hrsg.): Bösartige Neubildungen und Beruf - Flug- und Tauchmedizin - Probleme der Anpassung am Arbeitsplatz, S. 27-31.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
112. PENIN, H., G. SARGAR, C.-E. LANGE, G. VELTMAN:
Neurologisch-psychiatrische und elektroenzephalographische Befunde bei Patienten mit Vinylchlorid-Krankheit.
In: W. Brenner, W. Rohmert u. J. Rutenfranz (Hrsg.): Ergonomische Aspekte der Arbeitsmedizin - Aktuelle arbeitsmedizinische Probleme bei der Durchführung des Betriebsärztegesetzes, S. 299-304.
A. W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
113. POPPER, H., L.B. THOMAS:
Alterations of liver and spleen among workers exposed to vinyl chloride.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 172-193 (1975).
114. PRESTON, B.J., K.L. JONES, R.G. GRAINGER:
Clinical aspects of vinyl chloride disease.
Proc. roy. Soc. Med., Vol. 69, N° 4, 284-286 (1976).
115. PURCHASE, J.F.H., C. RICHARDSON, D. ANDERSON:
Chromosomal effects in peripheral lymphocytes.
Proc. roy. Soc. Med., Vol. 69, No. 4, 290-292 (1976).
116. RADWAN, Z., D. HENSCHLER:
Uptake and rate of metabolism of vinyl chloride by the isolated perfused rat liver preparation.
Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 40, 101-110 (1977).

117. REINL, W. H. WEBER, G. FRIELINGS DORF, W. GALLMAYER:
Erkrankungen durch Vinylchlorid. Sonderbericht des
Staatlichen Gewerbearztes Düsseldorf.
Jahresbericht der Gewerbeaufsicht des Landes NRW für
das Jahr 1974, S. 217-252.
Hrsg.: Der Minister für Arbeit, Gesundheit und Soziales
des Landes NRW, Düsseldorf.
118. REINL, W., H. WEBER, E. GREISER:
Untersuchungen zur Mortalität VC-exponierter Personen
in der Bundesrepublik Deutschland.
In: D. Szadkowski (Hrsg.): Arbeitsmedizinische Risikobe-
urteilung (Eignung und Tauglichkeit), S. 251-256.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1977.
119. REMMER, H.:
Toxische Wirkungen auf die Leber unter Berücksichtigung
von beruflichen Schadstoffen.
In: H.J. Florian u. G. Fuchs (Hrsg.): Berufsbedingtes
Asthma bronchiale - Leber und Beruf - Berufsbedingte
infektiöse Lebererkrankungen, S. 181-194.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1974.
120. REMMER, H.:
"Entgiftung" und "Giftung" von Arzneimitteln in der
Leber.
In: L. Wannagat (Hrsg.): Toxische Leberschäden. 8. Leber-
tagung der Sozialmediziner, Bad Mergentheim 1973.
Thieme Verlag, Stuttgart 1976.
121. ROTH, F.:
Arsen-Leber-Tumoren (Haemangioendotheliom).
Z. Krebsforsch. 61, 468-503 (1957).
122. ROWE, V.K.:
Experience in industrial exposure control.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 306-310 (1975).

123. SCHNEIDERMAN, M.A., N. MANTEL, C.C. BROWN:
From mouse to man - or how to get from the laboratory
to park avenue and 59th street.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246. 237-258 (1975).
124. SCHOENE, B., R.A. FLEISCHMANN, H. REMMER, H.F. v.
OLDERSHAUSEN:
Determination of drug metabolizing enzymes in needle
biopsies of human liver.
Europ. J. clin. Pharmacol. 4, 65-73 (1972).
125. SCHOTTEK, W.:
Zur Toxikologie des Vinylchlorids.
Chem. Techn., 21. Jg., Heft 11, 708-711 (1969).
126. SCHÜTZ, A., D. WOLF:
Gefährdung durch Vinylchlorid bei der PVC-Weiterver-
arbeitung.
Die Berufsgenossenschaft, S. 7-13, Januar 1977.
127. SCHÜTZ, A.:
Technische Richtkonzentrationen für krebserzeugende
Arbeitsstoffe.
Die Berufsgenossenschaft, S. 298-301, Juli 1977.
128. SCHWEITZER, G.E.:
Environmental concerns beyond the workplace.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 296-301 (1975)
129. SEHRT-BACHNER, U., F. ETZEL:
Hämostaseologische Befunde bei Vinylchloridschäden.
In: H.W. Gutacker, W.K. Lelbach (Hrsg.): Leberschäden
durch Vinylchlorid - Vinylchlorid-Krankheit, S. 89-91.
Verlag G. Witzstrock, Baden-Baden, Brüssel, Köln, New
York 1977.

130. SELIKOFF, I.J.:
Recent perspectives in occupational cancer.
AMBIO, Vol. 4 No. 1, 14-17 (1975).
131. STEWART, J.D., D.M.J. WILLIAMS, M.S.F. McLACHLAN:
Acro-osteolysis in a polyvinyl chloride worker with
an atypical industrial history.
J. Soc. Occup. Med. 25, 103-109 (1975).
132. SUCIU, I., I. DREJMAN, M. VALASKAI:
Medicina interna 6, 963-977 (1962).
133. SUCIU, I., L. PRODAN, E. ILEA, A. PADURARU, L. PASCU:
Clinical manifestations in vinyl chloride poisoning.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 53-69 (1975).
134. SZADKOWSKI, D.:
Klinik und Pathologie der sog. Vinylchlorid-Krankheit.
Fortschr. Med. 94 (26), 1412-1415 (1976).
135. TABERSHAW, I.R., W.R. GAFFEY:
Mortality study of workers in the manufacture of
vinyl chloride.
J. Occupational Med. 16, (1974).
136. TAYLOR, K.J.W., J.J. BARRETT, D.M.J. WILLIAMS, P.M. SMITH,
B.W. DUCK:
Preliminary results of grey-scale ultrasonography in
the detection of vinyl chloride related liver and
spleen disease.
Proc. roy. Soc. Med. Vol. 69, No. 4, 292-295 (1976).
137. THOMAS, L.B., H. POPPER:
Pathology of angiosarcoma of the liver among vinyl
chloride - polyvinyl chloride workers.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 268-276 (1975).

138. THOMAS, L.B., H. POPPER, P.D. BERK, I. SELIKOFF, H.
FALK:
Vinyl-chloride-induced liver disease.
New Engl. J. Med. 292, 17-22 (1975).
139. TOTOVIĆ, V., P.-J. SCHATTENBERG, R. MÜLLER:
Chronisch-toxische Schädigungen im Sinne der Vinyl-
chlorid-Krankheit bei Arbeitern in PVC-weiterverar-
beitenden Betrieben: Licht- und elektronenoptische Be-
funde an Leberpunktaten.
In: W. Bolt, A. Buchter, E. Rebentisch u. G. Worth (Hrsg.):
Bösartige Neubildungen und Beruf - Flug- und Tauchmedi-
zin - Probleme der Anpassung am Arbeitsplatz, S. 209-210.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
140. TRIBUKH, S.R., S.V.L. TIKHOMIROVA, L.A. KOSLOV:
Working conditions and measures for their sanitation
in the production and utilization of vinyl chloride
plastics.
Gigiena Sanit. 10, 38 (1949).
141. VALENTIN, H.:
Bösartige Erkrankungen und Beruf.
In: W. Bolt, A. Buchter, E. Rebentisch u. G. Worth (Hrsg.):
Bösartige Neubildungen und Beruf - Flug- und Tauchmedi-
zin - Probleme der Anpassung am Arbeitsplatz, S. 15-19.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
142. VAN DUUREN, B.L.:
On the possible mechanism of carcinogenic action of
vinyl chloride.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 258-267 (1975).
143. VC/PVC: Maßnahmen zum Gesundheitsschutz.
Hrsg.: Verband Kunststoffherzeugende Industrie e.V.
Frankfurt/Main 1975.

144. VC/PVC: Beispiel einer Problemlösung.
Hrsg.: Verband Kunststoffherzeugende Industrie e.V.,
Frankfurt/Main 1975.
145. VELTMAN, G., S. JÜHE, C.-E. LANGE, G. STEIN, H. BLOCH,
K. BACHNER:
Weitere klinische Befunde und Verlaufskontrollen bei
der Vinylchlorid-Krankheit.
In: G. Lehnert, D. Szadkowski u. H.J. Weber (Hrsg.):
Arbeitsmedizinische Probleme des Transport- und Verkehrs-
wesens - Die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit, S. 241-
253.
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1975.
146. VELTMAN, G., C.-E. LANGE, S. JÜHE, G. STEIN, U. BACHNER:
Clinical manifestations and course of vinyl chloride
disease.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 246, 6-17 (1975).
147. VERSEN, P.:
Berufsbedingte Krebserkrankungen und ihre unfallver-
sicherungsrechtliche Beurteilung.
Internationale Vereinigung für Soziale Sicherheit,
9. Tagung, Madrid 1977.
148. VIOLA, P.L.:
Cancerogenetic effect of vinyl chloride (Abstract).
Proceedings of X International Cancer Congress, Vol. 29,
Houston 1970.
149. VIOLA, P.L.:
Pathology of vinyl chloride.
Med. Lavoro 61, 174 (1970).

150. WAGNER, G., R. FRENTZEL-BEYME:
Bösartige Neubildungen und Beruf aus der Sicht des
Epidemiologen.
In: W. Bolt, A. Buchter, E. Rebentisch u. G. Worth (Hrsg.):
Bösartige Neubildungen und Beruf - Flug- und Tauchmedi-
zin - Probleme der Anpassung am Arbeitsplatz, S. 21-26,
A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1976.
151. WALKER, A.E.:
Clinical aspects of vinyl chloride disease:Skin.
Proc. roy. Soc. Med., Vol. 69, No. 4, 286-289 (1976).
152. WARD, A.M.:
Evidence of an immune complex disorder in vinyl chloride
workers.
Proc. roy. Soc. Med., Vol., 69. No. 4, 289-290
(1976).
153. WARD, A.M., S. UDNOON, J. WATKINS, A.E. WALKER, C.S. DARKE:
Immunological mechanism in the pathogenesis of vinyl
chloride disease.
British Medical Journal 1, 936-938 (1976).
154. WATANABE, P.G., R.E. HEFNER, P.J. GEHRING:
Vinyl chloride - induced depression of hepatic non-pro-
tein sulfhydryl content and effects on bromosulphalein
(BSP) clearance in rats.
Toxicology 6, 1-8 (1976).
- 154a. WATANABE, P.G., G.R. MCGOWAN, P.J. GEHRING:
Fate of ¹⁴C-vinyl chloride after single oral admini-
stration in rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 36, 339-352 (1976).
155. WATANABE, P.G., G.R. MCGOWAN, E.O. MADRID, P.J. GEHRING:
Fate of ¹⁴C-vinyl chloride following inhalation ex-
posure in rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 37, 49-59 (1976).

- 155a. WATANABE, P.G., J.D.YOUNG, P.J. GEHRING:
The importance of non-linear (dose-dependent) pharmacokinetics in hazard assessment.
J. Env. Pathol. Tox. 1, im Druck.
- 155b. WAXWEILER, R.J., W. STRINGER, J.K. WAGONER, J. JONES:
Neoplastic risks among workers exposed to vinyl chloride.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 271, 40-48 (1976).
156. WEINBREN, K.:
Histopathology of liver lesions associated with exposure to vinyl chloride monomer.
Proc. roy Soc. Med., Vol. 69, No. 4, 299-303 (1976).
157. WILSON, R.H., W.E. MCCORMICK, C.F. TATUM, J.L. CREECH:
Occupational acroosteolysis. Report of 31 cases.
JAMA, Vol. 201, No. 8, 577-581 (1967).
158. WINELL, M., B. HOLMBERG, T. KRONEVI:
Biological effects of vinyl chloride: An experimental study.
Environmental Health Perspectives, Vol. 17, 211-216 (1976).
159. WITHEY, J.R.:
Pharmacodynamics and uptake of vinyl chloride monomer administered by various routes to rats.
J. Toxicol. Env. Hlth. 1, 381-394 (1976).

FORSCHUNGSBERICHTE des Landes Nordrhein-Westfalen

*Herausgegeben
vom Minister für Wissenschaft und Forschung*

Die „Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen“ sind in
zwölf Fachgruppen gegliedert:

Geisteswissenschaften
Wirtschafts- und Sozialwissenschaften
Mathematik / Informatik
Physik / Chemie / Biologie
Medizin
Umwelt / Verkehr
Bau / Steine / Erden
Bergbau / Energie
Elektrotechnik / Optik
Maschinenbau / Verfahrenstechnik
Hüttenwesen / Werkstoffkunde
Textilforschung

Die Neuerscheinungen in einer Fachgruppe können im Abonnement zum ermäßigten Serienpreis bezogen werden. Sie verpflichten sich durch das Abonnement einer Fachgruppe nicht zur Abnahme einer bestimmten Anzahl Neuerscheinungen, da Sie jeweils unter Einhaltung einer Frist von 4 Wochen kündigen können.



WESTDEUTSCHER VERLAG

5090 Leverkusen 3 · Postfach 300 620

291 Saarländische ULB



00059887601015

79-5041