

# Grenzwertkonzepte und Expositionsmuster bei langfristigen Wirkungen: Änderungen der Dosis-Wirkungs-Beziehung über Zeit und Lebenszeitrisko bei Silikose

Y. Sun, F. Bochmann, A. Nold

## 1 Einleitung

Grenzwerte werden festgelegt als eine konstante Konzentration von Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, bei deren Einhaltung die menschliche Gesundheit weitgehend geschützt ist. Sie werden häufig für die Dauer des gesamten Berufslebens, also für eine Expositionsdauer von ca. 40 Jahren, abgeleitet. Bei langfristigen Effekten ist die Dosis – die Konzentration  $\times$  die Expositionsdauer – entscheidend.

Allerdings zeigt die Praxis, dass die Expositionen an einem Arbeitsplatz erheblichen Schwankungen unterliegen, sodass gleiche Expositionsdosen (Konzentration  $\times$  Expositionsdauer) aus völlig unterschiedlichen Expositionsverläufen resultieren können. Auch kann eine kurzzeitige hohe Exposition gesundheitsschädlicher sein als eine langzeitige niedrige Exposition, obwohl aus den beiden unterschiedlichen Expositionsverläufen oder -mustern die gleiche Expositionsdosis resultieren kann. Die Expositionsdosis gibt daher nur begrenzt ein reales Bild der tatsächlichen Expositionsmuster eines Gefahrstoffes und der daraus resultierenden Risiken wieder.

Um den Einfluss unterschiedlicher Expositionsmuster von Quarz-A-Staubexposition (A-Staub: alveolengängiger Staub) auf das Risiko von Silikose quantifizieren zu können, wurde in einer epidemiologischen Studie die Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen Quarz-A-Staubexposition und den Inzidenzen von Silikose quantifiziert [1]. Die Lebenszeitriskiken von Silikose wurden sowohl in Abhängigkeit von der Expositionsdosis als auch von den Expositionsmustern abgeschätzt [1].

## 2 Methoden

### 2.1 Design und Studienpopulation

Eine detaillierte Beschreibung des Designs bzw. der Studienpopulation dieser Kohortenstudie wurde bereits anderweitig publiziert [1]. Zusammenfassend bezieht sich die Studienpopulation auf 3 250 Beschäftigte in vier Porzellanwerken in China, die in der Zeit von 1960 bis 1974 (Einstellung ab 1950) mindestens ein Jahr beschäftigt waren. Ein Follow-up für Inzidenzfälle von Silikose wurde für den Zeitraum von 1960 bis 2003 durchgeführt. Das Follow-up-Ende wurde definiert als

- Datum der ersten Diagnose von Silikose für die Inzidenzfälle,
- Datum der letzten Röntgenaufnahme für Personen ohne Silikose.

### 2.2 Identifikation der Inzidenzfälle von Silikose

Die Inzidenzfälle von Silikose wurden in dieser Studie über ein nationales Silikose-Register identifiziert [1]. Dabei wurden standardisierte Röntgenuntersuchungen für aktiv Beschäftigte alle zwei bis drei Jahre und für Rentner alle drei bis fünf Jahre durchgeführt [1]. Die Bewertung von Silikose erfolgte nach einem standardisierten chinesischen Klassifikationssystem. „Chinesisches Grad 1+“ wird für die Diagnose von Silikose verwendet. In einer Vergleichsuntersuchung zwischen dem chinesischen und dem ILO-Klassifikationssystem wurde festgestellt, dass die Übereinstimmung zwischen „Chinesisches Grad 1+“ und ILO 1/1 ca. 90 % beträgt [1].

### 2.3 Expositionsermittlung zur Quarz-A-Staubexposition

Auf der Basis von über 100 000 historischen Messdaten wurde eine „Job-Exposure-Matrix“ (JEM) für die Gesamtstaubexposition rekonstruiert. Die JEM enthält 220 Betrieb-Job-Zeit-Kombinationen von über 30 Kalenderperioden [1].

Um die Quarz-A-Staubexposition zu quantifizieren, wurden die Umrechnungsfaktoren zwischen Gesamtstaub und Quarz-A-Staubexposition in einer Parallelvergleichsmessung in der Zeit von 1988 bis 1989 und 2000 bis 2006 ermittelt [2; 3].

Um die kumulative Exposition für einen Beschäftigten zu ermitteln, wurden die individuellen Arbeitsverläufe im Studienkollektiv über die jeweiligen Arbeitsdokumentationen der Betriebe zusammengeführt.

Zusätzlich wurde in dieser Studie auch der Raucherstatus – Nichtraucher, Ex-Raucher, Raucher sowie Anzahl Zigaretten pro Tag – erhoben.

### 2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde in dieser Studie in zwei Schritten vorgenommen. Im ersten Schritt wurde die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Quarz-A-Staubexposition und der Inzidenz von Silikose mittels zeitabhängiger Poisson-Regression für die verschiedenen Expositionsmuster quantifiziert.

Im zweiten Schritt ermittelte man die erwarteten Lebenszeitriskiken von Silikose für eine bestimmte Zielpopulation (z. B. deutsche Arbeiter in dieser Analyse) für eine 45-Jahre-Lebensarbeitszeit (20. bis 65. Lebensjahr) mit unterschiedlichen Expositionsverläufen. Die Details dieser Auswertung sind ausführlich in [1] beschrieben.

**Tabelle 1.** Ergebnisse der Poisson-Regressionsanalyse für Quarz-A-Staubexposition; CI: Konfidenzintervall.

		Silikose (n)	Personen-Jahre (PJ)	β	95%-CI
Intercept				-13,99	-16,41, -11,56
Alter bei erster Exposition in Jahren	≤20	67	61 766	0	-
	20 bis 30	390	36 849	0,02	-0,17, 0,21
	>30	47	14 384	0,48	-0,21, 0,75
Geschlecht	Weiblich	39	29 031	0	-
	Männlich	465	83 960	1,40	1,04, 1,76
Rauchen	Nie	135	47 839	0	-
	Jemals	369	65 159	0,16	-0,06, 0,37
Jemals höchste Exposition in mg/m <sup>3</sup>	<0,10	2	8 386	0	-
	0,1 bis 0,5	194	45 524	2,08	0,66, 3,50
	>0,5 bis 1,0	283	50 849	2,30	0,87, 3,73
	>1,0	25	8 237	1,27	-0,22, 2,76
Zeit seit der Exposition in Jahren	0 bis 9	1	21 463	0	-
	10 bis 19	30	31 597	2,95	0,96, 4,94
	20 bis 29	208	29 510	4,99	3,02, 6,95
	30 bis 39	244	20 657	5,58	3,61, 7,55
	≥40	21	9 771	3,96	1,95, 5,97
Langzeit-Durchschnitts-Quarz-A-Staubexposition in mg/m <sup>3</sup>	<0,05	18	10 657	0	-
	0,05 bis <0,10	35	9 811	0,24	-0,33, 0,82
	0,10 bis <0,15	63	11 500	0,40	-0,13, 0,93
	0,15 bis <0,20	85	14 459	0,59	0,07, 1,11
	20 bis <0,30	133	21 977	0,75	0,24, 1,27
	0,30 bis <0,40	95	16 155	0,84	0,29, 1,38
	≥0,40	75	28 439	0,50	-0,07, 1,07
Pro 0,05 mg/m <sup>3</sup>				0,07	0,02, 0,11

### 3 Ergebnisse

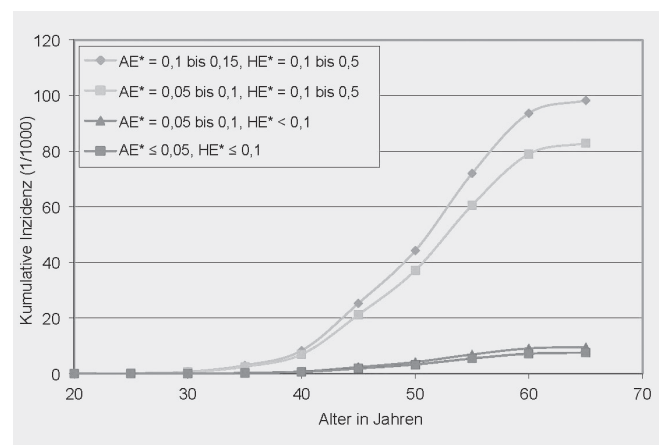
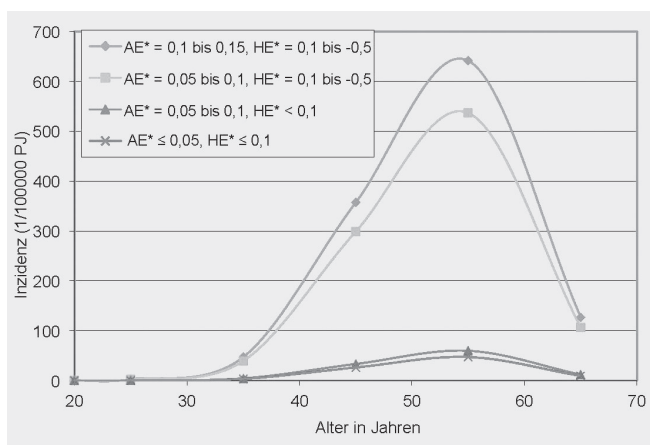
Eine deskriptive Beschreibung der Studienkollektive wurde bereits publiziert [1]. Zusammenfassend beträgt die durchschnittliche Follow-up-Dauer in dieser Studie ca. 37 Jahre. Während der Follow-up-Zeit wurden 504 Inzidenzfälle von Silikose identifiziert. Die kumulative Inzidenz beträgt 15,5 %. 60 % der Studienkollektive sind Raucher oder Ex-Raucher.

In dieser Studie hat der Gesamtstaub einen Quarz-A-Staubanteil von ca. 4 %. Die Langzeit-Durchschnittsexposition von Quarz-A-Staub variiert von 0 bis 1,16 mg/m<sup>3</sup> mit einer höchsten Exposition von 1,95 mg/m<sup>3</sup>. Die durchschnittliche Expositionsdauer beträgt ca. 28 Jahre mit einer höchsten Expositionsdauer von 46 Jahren.

dauer beträgt ca. 28 Jahre mit einer höchsten Expositionsdauer von 46 Jahren.

**Tabelle 1** zeigt die Ergebnisse der Poisson-Regressionsanalyse. Mit der steigenden Quarz-A-Staubexposition steigen die Risiken von Silikosen an. Die abgeschätzten β-Werte im Regressionsmodell wurden für die Berechnung der Inzidenzraten von Silikose und zur Ableitung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Quarz-A-Staubexposition und Silikoserisiken verwendet.

Das **Bild** zeigt links einen dynamischen Verlauf der Inzidenzraten von Silikose bei Quarz-exponierten über eine Lebensarbeitszeit von 20 bis 65 Lebensjahre mit unterschiedlichen Expositionshöhen und Expositionsmustern. Der Verlauf der Kurve zeigt, dass die staubexponierten Beschäftigten mit 20 Jahren anfangen



**Bild.** Abgeschätzte Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Quarz-A-Staubexposition und Silikoserisiken in Abhängigkeit von Expositionsmustern und Latenzzeit; Risiken werden als Inzidenzrate (links) bzw. kumulative Inzidenz (rechts) dargestellt. \*AE = Langzeit-Durchschnittsexposition; HE = jemals höchste Exposition in mg/m<sup>3</sup>.

Quelle: IFA

**Tabelle 2.** Abgeschätzte Lebenszeitriskien in Abhängigkeit von Quarz-A-Staubexposition.

Jemals höchste Exposition in mg/m <sup>3</sup>	Langzeitdurchschnittsexposition in mg/m <sup>3</sup>			
	0,05	0,10	0,15	0,20
<0,1	0,9/1 000	1,9/1 000		
0,1 bis 0,5	138/1 000	147/1 000	157/1 000	
>0,5 bis 1,0			179/1 000	191/1 000

zu arbeiten und ab dann exponiert sind. In den ersten zehn Jahren wird aufgrund der Latenzzeit kein Risiko von Silikose erwartet. Danach steigt das Risiko stark an und erreicht den höchsten Punkt ungefähr nach 35 Jahren nach der ersten Exposition (beim ca. 55. Lebensjahr). Anschließend sinkt das Risiko.

Das Bild zeigt damit auch den Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Quarz-A-Staubexposition und Silikoserisiken über die Lebensarbeitszeit. Der Verlauf der Kurven kann auch in Form von kumulativer Inzidenz dargestellt werden (Bild, rechts). Das Bild zeigt rechts einen typischen s-förmigen Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung. Das Ende der Kurve zeigt genau das Lebenszeitrisko von Silikose für die Zeit von 20 bis 65 Lebensjahre.

Die abgeschätzten Lebenszeitriskien in Abhängigkeit von verschiedenen Expositionsmustern sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. Die Tabelle zeigt, dass bei der gleichen kumulativen Staubbelastung (Langzeitdurchschnittsexposition) Personen mit kurzzeitiger hoher Staubbelastung ein viel höheres Risiko von Silikose aufweisen als Personen mit gleichmäßiger niedriger Staubexposition. Das abgeschätzte Risiko von Silikose liegt bei 0,9/1 000 bis 1,9/1 000, wenn die Quarz-A-Staubbelastung am Arbeitsplatz konstant niedrig bleibt und 0,1 mg/m<sup>3</sup> nicht überschreitet. Weitere methodische Details zur Beschreibung der Lebenszeitriskien von Silikose in dieser Analyse wurden in [1] publiziert.

## 4 Diskussion

In Vergleich zu den meisten bisher publizierten Studien hat diese Studie einige methodische Vorteile. Dazu gehören die Erfassung von Inzidenzfällen von Silikose durch ein umfassendes nationales Register, ein klar definiertes Follow-up-Ende durch den genau angegebenen Zeitpunkt der Röntgenaufnahmen, die vollständige Erfassung der Rauchgewohnheiten sowie umfangreiche historische Messdaten.

Die Messdaten erlauben erstmals eine Quantifizierung des Verlaufs der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den verschiedenen Mustern von Quarz-A-Staubexposition und der Inzidenz von Silikosen über die Zeit. Die Analyse zeigt, dass Risiken von Silikose nicht nur von der Expositionsdosis, sondern auch von Expositionsverläufen und -dauer abhängen. Der Höhepunkt der Kurve im Bild rechts weist auf einen Einfluss der Latenzzeit auf das Auftreten von Silikosen hin. Die absteigende Kurve nach dem Höhepunkt demonstriert einen typischen „healthy worker survivor effect“.

Um die Expositionsdaten valide interpretieren zu können, wurden die Umrechnungsfaktoren zwischen Gesamtstaub- und Quarz-A-Staubexposition mit unterschiedlichen Messverfahren in Parallelmessungen miteinander verglichen. Die Parallelmessungen weisen darauf hin, dass das deutsche Messverfahren doppelt so hohe Messwerte liefert wie das US-amerikanische Messverfahren [3]. Die in dieser Studie verwendeten Expositionsdaten basieren auf dem deutschen Messverfahren [1].

Um die Stabilität der Effektschätzer in dieser Analyse zu überprüfen, haben wir die Studienergebnisse mit der Verwendung aktualisierter Umrechnungsfaktoren (entwickelt in der Zeit von 2000 bis 2006) mit der Verwendung der ursprünglichen Umrechnungsfaktoren (entwickelt in der Zeit von 1988 bis 1989) verglichen. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Berechnung des Lebenszeitriskios von Silikose [1].

In den meisten bisher publizierten Studien basiert die Abschätzung des Lebenszeitriskios häufig auf der Annahme einer monotonen Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen kumulativer Quarzdosis und der Inzidenz von Silikose [4]. Diese Annahme führt häufig zu erheblichen methodischen Einschränkungen, weil Expositionszeiten bei der statistischen Analyse nicht in Betracht gezogen wurden. Für eine bestimmte Quarzdosis kann die Exposition über fünf Jahre oder 40 Jahre kumuliert sein. Je nach Latenzzeit in den jeweiligen Studien werden die Risiken entweder über- oder unterschätzt. Ein auf dieser Annahme basierendes Grenzwertkonzept kann irreführend sein.

In dieser Studie wird die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Quarz-A-Staubexposition und der Inzidenz von Silikose dynamisch über die gesamte Lebensarbeitszeit dargestellt. Die Lebenszeitriskien werden – wie im Bild rechts dargestellt – über die gesamte Lebensarbeitszeit von 20 bis 65 Lebensjahren kumuliert, wobei die Sterbewahrscheinlichkeit der Bevölkerung bei der Berechnung des Lebenszeitriskios berücksichtigt wurde.

## 5 Schlussfolgerung

Diese Studie weist darauf hin, dass das Grenzwertkonzept bei quarzbedingtem Gesundheitsrisiko nicht nur die mittlere Quarzdosis, sondern auch Expositionsmuster und Latenzzeiten berücksichtigen sollte.

### Literatur

- [1] Sun, Y.; Bochmann, F.; Morfeld, P.; Ulm, K.; Liu, Y.; Wang, H. et al.: Change of exposure response over time and long-term risk of silicosis among a cohort of Chinese pottery workers. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 8 (2011) Nr. 7, S. 2923-2936. doi: 10.3390/ijerph8072923. Epub 2011 Jul 14.
- [2] Zhuang, Z.; Hearl, F. J.; Odencrantz, J.; Chen, W.; Chen, B. T.; Chen, J. Q. et al.: Estimating historical respirable crystalline silica exposures for Chinese pottery workers and iron/copper, tin, and tungsten miners. *Ann. Occup. Hyg.* 45 (2001) Nr. 17, S. 631-642.
- [3] Sun, Y.; Chen, W.; Yang, L.; Bochmann, F.: Quantitative assessment of historical silica dust exposure among a cohort of Chinese pottery workers, tungsten miners and tin miners. In: *Proceedings of the 21th EPICOH Conference, Taipei, Taiwan*, 20. bis 25. April 2010.
- [4] Mannetje, A.; Steenland, K.; Checkoway, H.; Koskela, R. S.; Koponen, M.; Attfield, M. et al.: Development of quantitative exposure data for a pooled exposure-response analysis of 10 silica cohorts. *Am. J. Ind. Med.* 42 (2002), S. 73-86.

Yi Sun,  
Dr. phil. Frank Bochmann,  
Annette Nold,  
Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung  
(IFA), Sankt Augustin.