

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT ULM  
INSTITUT FÜR ARBEITS-, SOZIAL- UND UMWELTMEDIZIN  
DIREKTOR: PROF. DR. HANS JOACHIM SEIDEL**

**Gibt es Hinweise für einen ätiologischen  
Zusammenhang zwischen einer Exposition  
mit chemischen Lösungsmitteln und der  
Entwicklung von Bauchortenaneurysmen?**

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin, Dr. med., der Medizinischen Fakultät der  
Universität Ulm**

**PATRICIA SEILER**

**geb. Starr in Stamford, Connecticut, U.S.A.**

**- 1999 -**

## **Medizinische Fakultät der Universität Ulm**

**Amtierender Dekan** : **Prof. Dr. P. Gierschik**

**1. Berichterstatter** : **Prof. Dr. H. J. Seidel**

**2. Berichterstatter** : **Prof. Dr. W. Gaus**

**Tag der Promotion** : **16. Juni 2000**

**INHALTSVERZEICHNIS**

VERZEICHNIS DER TABELLEN.....	5
VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN .....	6
<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>7</b>
<b>1. KONZEPT UND METHODIK DER STUDIE</b> .....	<b>12</b>
1.1. LITERATURRECHERCHE: AORTENANEURYSMEN UND CHEMISCHE LÖSUNGSMITTEL .....	12
1.2 EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE .....	12
1.2.1. FRAGEBOGEN .....	16
1.2.2. STATISTISCHE METHODEN .....	19
1.2.3. DISKUSSION DER METHODEN .....	23
1.2.4. FEHLERQUELLEN.....	26
1.2.5. STATISTISCHE METHODEN .....	18
<b>2. ERGEBNISSE</b> .....	<b>27</b>
2.1.1. GESCHLECHTSVERTEILUNG.....	29
2.1.2. ALTER.....	30
2.2. GRUPPENANALYSE AUF LÖSUNGSMITTELEXPOSITION .....	31
2.3. RISIKOFAKTOREN.....	40
2.3.1. KÖRPERGRÖÙE UND GEWICHT .....	40
2.3.2. HYPERTONIE .....	41
2.3.3. DIABETES MELLITUS .....	42
2.3.4. HYPERLIPIDÄMIE .....	43
2.3.5. HYPERURIKÄMIE .....	43
2.3.6. RAUCHEN UND "PACK-YEARS".....	44
2.4. ZUSAMMENFASSENDER ANALYSE UND DARSTELLUNG DES RISIKOFAKTORENPROFILS.....	47
2.5. KRANKHEITEN .....	48

2.6. OPERATIONEN MIT VOLLNARKOSEN .....	52
<b>3. DISKUSSION .....</b>	<b>53</b>
3.1. LÖSUNGSMITTELEXPOSITION .....	53
3.2. RISIKOFAKTOREN .....	54
3.3. ASSOZIIERTE KRANKHEITEN .....	56
3.4. UNTERSUCHUNGEN UND HYPOTHESEN ZUR ÄTIOLOGIE VON BAUCHAORTENENEURYSMEN .....	57
3.5. WISSENSCHAFTLICHE ERGEBNISSE UND HYPOTHESEN ZU WIRKUNGSMECHANISMEN CHEMISCHER LÖSUNGSMITTELN AUF DAS HERZKREISLAUFSYSTEM .....	59
3.6. PATHOGENETISCHE HYPOTHESE: ABDOMINALE AORTEN - ANEURYSMEN ALS FOLGE VON CHEMISCHEN LÖSUNGSMITTELN.....	62
<b>4. SCHLUSSFOLGERUNG.....</b>	<b>64</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE .....</b>	<b>66</b>
<b>INTERPRETATION .....</b>	<b>68</b>
<b>FRAGEBOGEN .....</b>	<b>69</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>70</b>
<b>ANHANG - FRAGEBOGEN .....</b>	<b>75</b>
<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>81</b>
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>82</b>

VERZEICHNIS DER TABELLEN

<b>Tabelle 1:</b> Häufig gebrauchte chemische Lösungsmittel	<b>10</b>
<b>Tabelle 2:</b> Studiengruppe Universität Ulm	<b>14</b>
<b>Tabelle 3:</b> Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen (nach NYHA)	<b>17</b>
<b>Tabelle 4:</b> Ergebnisse der Auswertung der Studie	<b>27</b>
<b>Tabelle 5:</b> Gruppen der Studie, auswertbare Fragebögen	<b>29</b>
<b>Tabelle 6:</b> Geschlechtsverteilung, Altersgruppe > 70 Jahre	<b>30</b>
<b>Tabelle 7:</b> Lösungsmittelexposition skaliert - zwei Gruppen	<b>33</b>
<b>Tabelle 8:</b> Lösungsmittelexposition: Altersgruppe 51-60 Jahre	<b>34</b>
<b>Tabelle 9:</b> Lösungsmittelexposition: Altersgruppe 61-70 Jahre	<b>34</b>
<b>Tabelle 10:</b> Lösungsmittelexposition: Altersgruppe > 70 Jahre	<b>35</b>
<b>Tabelle 11:</b> Lösungsmittelexposition: Subgruppenanalyse ohne Hypertoniker	<b>38</b>
<b>Tabelle 12:</b> Lösungsmittelexposition: Subgruppenanalyse, nur Hypertoniker	<b>38</b>
<b>Tabelle 13:</b> Lösungsmittelexposition: Subgruppenanalyse Raucher	<b>39</b>
<b>Tabelle 14:</b> Lösungsmittelexposition: Subgruppenanalyse Nichtraucher	<b>39</b>
<b>Tabelle 15:</b> Risikofaktor Körpergewicht: Prävalenz in den Studiengruppen bei Anwendung des Body-Mass-Index (BMI)	<b>41</b>
<b>Tabelle 16:</b> Risikofaktor Hypertonie - Prävalenz in den Studiengruppen	<b>41</b>
<b>Tabelle 17:</b> Risikofaktor Diabetes mellitus - Prävalenz in den Studiengruppen	<b>42</b>
<b>Tabelle 18:</b> Risikofaktor Hyperlipidämie - Prävalenz in den Studiengruppen	<b>43</b>
<b>Tabelle 19:</b> Risikofaktor Hyperurikämie - Prävalenz in den Studiengruppen	<b>43</b>
<b>Tabelle 20:</b> Risikofaktor Rauchen (1) - Prävalenz in den Studiengruppen	<b>44</b>
<b>Tabelle 21:</b> Risikofaktor Rauchen (2) - Prävalenz mit semiquantitativer Erfassung (Pack-Years) in den Studiengruppen	<b>45</b>
<b>Tabelle 22:</b> Risikofaktorenprofil - Prävalenzraten der drei Studiengruppen in der tabellarischen Übersicht	<b>48</b>
<b>Tabelle 23:</b> Häufigkeit Vollnarkosen: Prävalenz und Prävalenzraten in den Studiengruppen	<b>52</b>

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

<b>Abbildung 1:</b> Geschlechtsverteilung der drei Studiengruppen	<b>29</b>
<b>Abbildung 2:</b> Altersverteilung; prozentuale Anteile von vier Altersgruppen in den drei Studiengruppen	<b>30</b>
<b>Abbildung 3:</b> Lösungsmittlexposition skaliert in drei Belastungsstufen: prozentualer Anteile mit <i>keiner bis geringer, mittlerer</i> und <i>hoher</i> Lösungsmittelbelastung in jeder Studiengruppe	<b>32</b>
<b>Abbildung 4:</b> Lösungsmittlexposition skaliert in zwei Belastungsstufen: prozentuale Anteile der Lösungsmittelbelastung "keine bis gering" und "mittel bis hoch" in jeder Studiengruppe	<b>33</b>
<b>Abbildung 5:</b> AAA-Gruppe: Lösungsmittlexposition in Bezug auf das Alter - Streudiagramm	<b>36</b>
<b>Abbildung 6:</b> AVK-Gruppe: Lösungsmittlexposition in Bezug auf das Alter - Streudiagramm	<b>36</b>
<b>Abbildung 7:</b> Kontrollgruppe: Lösungsmittlexposition in Bezug auf das Alter - Streudiagramm	<b>37</b>
<b>Abbildung 8:</b> Risikofaktor Rauchen (1): prozentualer Anteil an Nichtraucher und Rauchern bzw. Ex-Rauchern in jeder Studiengruppe	<b>45</b>
<b>Abbildung 9:</b> Risikofaktor Rauchen (2): Quantifizierung des Risikofaktors "Rauchen" durch Ermittlung von "Pack-Years", prozentualer Anteil in jeder Studiengruppe	<b>46</b>
<b>Abbildung 10:</b> Risikofaktorenprofil: prozentualer Anteil der Nennung anerkannter Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankheiten in jeder Studiengruppe	<b>47</b>
<b>Abbildung 11:</b> Häufigkeit ausgewählter Begleiterkrankungen in den drei Studiengruppen, Angaben in den Fragebögen	<b>50</b>
<b>Abbildung 12:</b> Häufigkeit von Begleiterkrankungen in der AAA-Gruppe, Vergleich der Angaben der Fragebögen (AAA) mit den Diagnosen der Krankenakten der Universität Ulm (AAAUni)	<b>51</b>

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAA	:	<b>abdominales Aortenaneurysma</b>
AVK bzw. pAVK	:	<b>Arterielle Verschlusskrankheit</b> bzw. <b>periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>
BMI	:	<b>body-mass-index</b>
CS <sub>2</sub>	:	Schwefelkohlenstoff
HDL	:	<b>high density lipoproteins</b> (Lipoproteine hoher Dichte)
KHK	:	<b>koronare Herzkrankheit</b>
LVA	:	<b>Landesversicherungsanstalt</b>
MAK	:	<b>maximale Arbeitsplatzkonzentration</b>
NYHA	:	<b>New York Heart Association</b>
OP, OPs	:	Operation, Operationen
OR	:	<b>odds ratio</b> = Verhältnis der Zahl der Krankheitsfälle in der Fallgruppe zur Zahl der Krankheitsfälle in der Kontrollgruppe
$\chi^2$	:	Chi-Quadrat, statistisches Maß der Stabilität

## **EINLEITUNG**

Das abdominale Aortenaneurysma, auch AAA genannt, ist eine lokale Ausbuchtung der Bauchaorta. Seit ca. drei Jahrzehnten wird es als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben. In Deutschland ist der Begriff infrarenales Bauchortenaneurysma geläufig.

Das Aneurysma der Bauchaorta gehört zu den gefährlichsten Gefäßerkrankungen, da die Gefahr der Ruptur des Aneurysmas besteht mit hoher Letalität. Dies betrifft vor allem ältere Menschen und gewinnt in einer immer älter werdenden Gesellschaft zunehmend an Bedeutung. Nach einer epidemiologischen Studie in England und Wales (1992) wurde das Bauchortenaneurysma bei 1,9% der Männer und 0,7% der Frauen über 60 Jahren als Todesursache gefunden und hat eine Prävalenz von 1 bis 6% bei Autopsien von Erwachsenen (Verloes et al. 1995). Nach einer niederländischen Studie scheint die Inzidenz und Mortalität der Bauchortenaneurysmen während der letzten Jahrzehnte vor allem bei Männern zuzunehmen (Reitsma et al. 1996). Allerdings gab es in den Niederlanden im gleichen Studienzeitraum eine Abnahme der Mortalität der koronaren Herzkrankheit um 40%. Im Einklang damit wurde in den westlichen Ländern eine abnehmende Mortalität für KHK und Schlaganfälle seit 1980 festgestellt, beides Erkrankungen aus den Formenkreis der Arteriosklerose (Norman et al. 1991). Diese Tatsache könnte zu der zunehmenden Inzidenz der Bauchortenaneurysmen bei steigendem Durchschnittsalter beitragen.

Im Rahmen von Ultraschalluntersuchungen des Abdomens sowie bei gezielten Screeninguntersuchungen in der älteren Bevölkerung in manchen Ländern wurden immer häufiger Aneurysmen entdeckt, ohne daß Symptome vorlagen, die ohnehin selten sind. Entsprechend der Verbesserung der chirurgischen Technik hat auch die Zahl der elektiven Operationen zugenommen, als Operationskriterium gilt häufig ein Aneurysmendurchmesser ab 5 cm. Trotz großer Fortschritte in der operativen Versorgung von Bauchortenaneurysmen ist die Letalität an einem rupturierten Aneurysmas noch recht hoch (siehe Chen et al. 1997, Reitsma et al. 1996, Verloes et al. 1995).



Ein abdominales Aortenaneurysma ist ein Aneurysma verum, d.h. sämtliche Gefäßwandschichten sind betroffen und ausgebuchtet. Es handelt sich um einen Prozeß, der vor allem die elastischen Fasern der Mediaschicht der Gefäßwand der Aorta zerstört (Anidjar und Michel 1991, Dobrin 1989, Rizzo et al. 1989, Tilson 1988). Dadurch kommt es zu einer Ausbuchtung und häufig auch zu einer Schlingelung des betroffenen Gefäßabschnittes.

Aortenaneurysmen sind schätzungsweise in 75% bis zu 95% der Fälle infrarenal lokalisiert (Tjon-A-Meeuw und Bollinger 1990, Young und Ostertag 1987), die restlichen befinden sich suprarenal, thorakal oder thorakal-abdominal übergreifend.

Über die Ätiologie der Bauchortenaneurysmen herrscht Unklarheit. Es wird diskutiert, ob das Bauchortenaneurysma eine Folge der Arteriosklerose darstellt, da für beide Erkrankungen gemeinsame Risikofaktoren bekannt sind: Nikotinabusus, Hypercholesterinämie und arterielle Hypertonie. Häufig sind bei Aneurysmapatienten Zeichen von arteriosklerotischen Veränderungen vorhanden, sowohl am Aneurysma als auch an anderen Gefäßabschnitten. Es bestehen aber histologische Unterschiede zwischen einer aneurysmabildenden und einer stenosierenden Arteriosklerose, und letztere führt üblicherweise zu Verengungen und nicht zu Erweiterungen der Arterien.

Bei der bisherigen Erfassung von Risikofaktoren für Aortenaneurysmen hat man sich zum größten Teil auf individuelle Faktoren und Faktoren des persönlichen Lebensstils beschränkt und arbeitsbedingte Faktoren wurden weitgehend vernachlässigt (Harrington 1991 zit. in Maschewsky 1991). Es muß diskutiert und untersucht werden, inwieweit Arbeits- bzw. Umweltnoxen einen negativen oder schädigenden Einfluß auf die Blutgefäße haben.

Aufgrund klinischer Einzelfallbeobachtungen bei Patienten mit einem Beruf mit einer großen Lösungsmittelbelastung ergaben sich Verdachtsmomente, daß chemische Lösungsmittel zu Veränderungen von Schlagadern führen könnten und auch bei der Entstehung von Bauchortenaneurysmen eine Rolle spielen. Es ist bekannt, daß chemische Lösungsmittel verschiedene Angriffspunkte im Körper aufweisen, auch im Gefäßsystem; ein Zusammenhang mit Bauchortenaneurysmen wurde jedoch in der Literatur weder vermutet noch

untersucht. Deswegen wurde aus der Hypothese eines derartigen Zusammenhanges die Fragestellung der vorliegenden Studie entwickelt:

**"Gibt es Hinweise für einen ätiologischen Zusammenhang zwischen der Ausbildung von Aneurysmen der Bauchorta und der Exposition gegenüber Lösungsmitteln?"**

Chemische (organische) Lösungsmittel sind chemische Verbindungen mit Kohlen- und Wasserstoffatomen, die in der Lage sind, andere Stoffe zu lösen. Bei Zimmertemperatur sind Lösungsmittel relativ stabile, leichtflüchtige Flüssigkeiten. Mit zunehmender Länge der Kohlenstoffkette werden sie schwerflüchtiger. Chemische Lösungsmittel stellen eine uneinheitliche chemische Gruppe dar und kommen oft als Gemische von verschiedenen Substanzen vor, die ubiquitär im Arbeits- und privaten Bereich industrialisierter Gesellschaften verwendet werden.

Folgende Tabelle nennt einige häufig gebrauchte chemische Lösungsmittel:

**Tabelle 1:** Häufig gebrauchte chemische Lösungsmittel

STOFFKLASSE	LÖSUNGSMITTEL IN PRODUKTEN AUF	
	organischer Basis	wäßriger Basis
Reinigungsmittel, Abspülmittel	Spiritus, industrielles Benzin,	Isopropylalkohol, Diäthylenglykol,
Entfettungsmittel	chlorierte Kohlenwasserstoffe	Monobutylether, Äthylenglykol, Äthanol
Farben, Lacke	Xylene, Butylalkohol, Butylacetat	Propylenglykol, andere Glykole, Spiritus
Klebstoffe	Toluol, Aceton, Methylethylketon, Reinigungsbenzin	Glykole, Alkohole
Netzmittel, Maschinenöl	1.1.1-Trichloroethan (Ölbasis)	Hexylenglykol, Propylenglykol

In vielen Berufen und an vielen Arbeitsplätzen besteht eine chronische Belastung des Körpers mit Lösungsmitteln, ebenso bei einer Vielzahl von Freizeittätigkeiten.

In einigen skandinavischen Untersuchungen zu den langzeitigen gesundheitsschädlichen Einflüssen von chemischen Lösungsmitteln konnten Schädigungen am Nervensystem nachgewiesen werden (Hogstedt und Axelson 1986). Seit über zehn Jahren wird in Dänemark, wie zwischenzeitlich auch in Deutschland, eine chronische zentrale und periphere Nervenschädigung, das

sogenannte "*Solvent Syndrom*", als Folge einer Lösungsmittlexposition am Arbeitsplatz als Berufskrankheit anerkannt.

Als weitere Lösungsmittelschäden sind Veränderungen an der Leber, an den Nieren und am Blutbildungssystem festgestellt worden. Auch eine Krebsbildung und eine Fruchtschädigung werden der Wirkung bestimmter Lösungsmittel zugeschrieben (Wildeboer 1994).

Zu den Auswirkungen von Lösungsmitteln auf das Gefäßsystem finden sich nur vereinzelt Literaturhinweise: Einige Lösungsmittel können nach akuter oder chronischer Exposition Herzrhythmusstörungen, arteriosklerotische Veränderungen oder KHK-Beschwerden verursachen (Maschewsky 1991, Scharf 1988, Horowitz et al. 1985, Wilcosky und Simonsen 1991, Kurppa et al. 1984, Goldhaber 1983, Renker und Saupe 1978, Olsen und Kristensen 1991, Kentner und Valentin 1984, Hartung et al. 1979, Fine 1983, Kristensen 1989, Warshaw 1960, Feinleib 1983). Ein Zusammenhang zwischen einer Lösungsmittlexposition und Aneurysmen der Bauchorta ist bis jetzt noch nicht beschrieben worden, doch japanische Untersuchungen konnten Aneurysmen in der Aderhaut des Auges mit dem chronischen Kontakt zum Lösungsmittel Carbondisulfid in Zusammenhang bringen (Goto et al. 1971).

## **1. KONZEPT UND METHODIK DER STUDIE**

Um eine mögliche gefäßschädigende Wirkung von chemischen Lösungsmitteln einschätzen zu können, wurde eine zweiteilige Forschungsarbeit begonnen :

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

### 1.1. Literaturrecherche: Aortenaneurysmen und chemische Lösungsmittel

Mittels einer Literaturrecherche sollte der Stand der Diskussion über die Entstehung von Aortenaneurysmen zusammengefaßt werden und herausgearbeitet werden, ob bestehende Hypothesen zur Genese von Aneurysmen eine Grundlage für Einflüsse chemischer Lösungsmittel auf die Gefäßwände bieten. Dazu wurde MEDLINE mit folgenden Suchkriterien verwandt:

- *aneurysms & occupational*
- *cardiovascular & occupational & solvents*
- *solvents & vascular*
- *carbon disulfide & cardiovascular*
- *cardiovascular & phenol*
- *occupational & solvents*
- *aorta & aneurysms*
- *aorta & aneurysms & abdominal*
- *aneurysms & chemical & solvents*
- *mortality & aneurysms & abdominal*
- *morbidity & aneurysms & abdominal*

Auch über Kontakte zu Epidemiologen und mit Experten auf dem Gebiet "Lösungsmittel" wurden einige Arbeiten miteinbezogen.

Schließlich wurden die Querverweise und Literaturangaben der verwendeten Originalarbeiten zum Erstellen einer umfangreichen Recherche eingesetzt, siehe Bibliographie.

### 1.2 Epidemiologische Studie:

Die Studie, "Gibt es Hinweise für einen ätiologischen Zusammenhang zwischen der Ausbildung von Aneurysmen der Bauchorta und der Exposition gegenüber Lösungsmitteln?" ist eine kleine epidemiologische Untersuchung einer Fallgruppe von 125 Patienten, bei welchen ein Bauchortenaneurysma diagnostiziert wurde. Somit ist die Studie eine retrospektive Fallkontrollstudie und eine explorative Analyse. Es ist das Ziel dieser Untersuchung, modellhaft darzustellen, ob eine höhere Prävalenz der Exposition gegenüber chemischen Lösungsmitteln im Beruf und in der Freizeit in Beziehung zu AAA im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe steht.

Aufgabe der Epidemiologie ist es, die Wahrscheinlichkeit einer schädlichen Wirkung eines Stoffes nach Exposition am Arbeitsplatz oder in einer definierten Umgebung zu schätzen. Da die Exposition gegenüber chemischen Lösungsmitteln fast jeden betrifft und von beruflichen und individuellen Freizeittätigkeiten abhängt, ist eine Expositionspopulation aufgrund von Wohnort, Beruf oder Hobby allein nicht zu definieren. Das Studiendesign zielt deswegen darauf hin, die individuelle Lösungsmittlexposition zu erfassen.

Der Vorteil einer Fallkontrollstudie ist, abgesehen von der Einfachheit, daß latente Auswirkungen und kumulierende Dosen berücksichtigt werden (Peper und Frentzel-Beyme 1993). Allerdings kann aufgrund der längeren Latenzzeit von ca. 10-15 Jahren eine individuelle Vorsorge kaum abgeleitet werden. Die Effekte zeigen sich erst dann, wenn die Schäden schon eingetreten sind.

Deshalb ist es das Studienziel, mögliche Gefäßschäden aufzudecken, die durch einen langzeitigen Kontakt mit Lösungsmitteln hervorgerufen werden.

Da chemische Lösungsmittel nicht nur im Beruf eine Rolle spielen, sondern auch in der Freizeit, wurde als Vorbereitung für diese Studie ein Instrumentarium entwickelt, um die individuelle Lösungsmittelbelastung eines Menschen semiquantitativ erfassen zu können. Mit Hilfe eines dazu speziell entwickelten Fragebogens wurden dann Daten über die Lösungsmittlexposition sowie zu anderen Risikofaktoren und Krankheiten einer Fallgruppe von Personen mit Bauchortenaneurysmen und einer Kontrollgruppe ("gesunde Bevölkerung") sowie eine Vergleichsgruppe von Patienten mit rein stenosierender Gefäßerkrankung erfaßt und ausgewertet.

In der Planung und der Auswertung der Studie wurden die Institute für medizinische Biometrie der Universität Freiburg und vor allem der Universität Ulm zur Beratung miteinbezogen.

Die **Fallgruppe** der Studie (= AAA-Gruppe) besteht aus Patienten mit einem Bauchortenaneurysma. Sie wurde mit Hilfe eines Fragebogens untersucht, welcher sowohl Daten über den Kontakt mit Lösungsmitteln im Beruf und in der Freizeit, als auch medizinische Risikofaktoren erhebt.

Um genügend Patienten mit einem Bauchortenaneurysma zu rekrutieren, wurde die Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Universitätsklinik in Ulm vereinbart, da dort eine große gefäßchirurgische Abteilung arbeitet, in welcher viele Patienten mit einem Bauchortenaneurysma operiert und betreut werden und in diesem Zusammenhang befragt werden können. Zusätzlich wurden auch aus dem Archiv der Abteilung für Innere Medizin der Universität Ulm Patientenakten mit der

Zieldiagnose bezogen. Bei den letzteren handelte es sich häufiger um multimorbide und deshalb inoperable Patienten. Von einer Diagnoseliste der Jahre 1990 bis 1993 wurden die Akten der Patienten mit der Diagnose infrarenales Bauchortenaneurysma ausgesucht. 227 Patienten konnten ausgewählt und im Zeitraum 1993-1994 angeschrieben werden mit der Bitte, den beigefügten Fragebogen auszufüllen und zurückzusenden.

Von den 227 angeschriebenen Patienten

- waren 24 zwischenzeitlich verstorben.
- 96 Fragebögen von Studienteilnehmern mit einem gesicherten Bauchortenaneurysma konnten in die Auswertung einbezogen werden.

Von den restlichen Aneurysmapatienten aus dem Patientengut der Universität Ulm kam - trotz Erinnerungsschreiben - keine Antwort.

Dies entspricht einer Rücklaufquote von etwa 55%.

**Tabelle 2:** Studiengruppe Universität Ulm

Aneurysmapatienten <b>Fragebögen verschickt</b>	227
keine Antwort (79) bzw. unzustellbar (28)	107
Rücklauf: Verstorben	24
Rücklauf: <b>Studienteilnehmer Uni Ulm</b>	<b>96</b>

Aus dem Patientengut der Hochrheinklinik Bad Säckingen konnten zusätzlich 35 Patienten mit einem gesicherten Bauchortenaneurysma in die Studie miteinbezogen werden.

Insgesamt kamen 131 Fragebögen von Patienten mit einem gesicherten Bauchortenaneurysma zusammen, von diesen waren 125 Fragebögen auswertbar. Bei 6 Fragebögen war der Lösungsmittelteil des Fragebogens insuffizient ausgefüllt und nicht auswertbar.

**Zum Vergleich** wurden **zwei weitere Gruppen** untersucht:

1. **Vergleichsgruppe** (= AVK-Gruppe): Patienten mit einer nachgewiesenen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) ohne ein abdominales Aortenaneurysma, und ohne entzündliche Gefäßerkrankungen; eine diabetische Angiopathie war kein Ausschlusskriterium.

Die Unterlagen der neu aufgenommenen Patienten der Hochrheinklinik Bad Säckingen, einer Fachklinik für Gefäßkrankheiten, wurden dahingehend

geprüft, ob eine gesicherte periphere arterielle Verschlußkrankheit vorlag, jedoch nicht gleichzeitig ein Bauchortenaneurysma. Die Patienten der Hochrheinklinik stammen zum größten Teil aus Baden-Württemberg.

Alle Patienten, welche die Aufnahmekriterien erfüllten, erhielten im Zeitraum April 1994 bis Februar 1995 den Fragebogen. 184 auswertbare Fragebögen von Patienten mit einer gesicherten pAVK konnten so gewonnen werden.

Stellte sich im Rahmen der Selektion ein gesichertes Bauchortenaneurysma heraus, wurden diese Patienten der Fallgruppe zugeordnet, insgesamt 35.

2. **Kontrollgruppe:** Kollektiv aus Mitgliedern der LVA-Württemberg, die einen Bevölkerungsquerschnitt aus der Region darstellen.

Mit der Kontrollgruppe soll das Ausmaß einer Lösungsmittlexposition quantifiziert und verglichen werden. Daher ist ein Kollektiv aus dem Bevölkerungsquerschnitt nötig, um einen relativ realistischen Vergleich mit der allgemeinen Lösungsmittlexposition in der Bevölkerung machen zu können. Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Wohnort sollten der Fallgruppe möglichst ähnlich sein. Letzteres geschah unter der Vorstellung, den Einfluß möglicher regionaler Umweltfaktoren zu minimieren.

Nach epidemiologischen Kriterien wurde hier nach einer Gruppe verlangt, die etwa doppelt so groß sein sollte als die Fallgruppe. Aus dem Adressenbestand der LVA-Württemberg, wurde eine Auswahl von 800 Mitgliedern getroffen und angeschrieben, bei negativer Antwort ein Erinnerungsbrief nachgesandt.

Im Zeitraum von ca. einem Jahr kamen:

- 222 Fragebögen auswertbar zurück. Dies entspricht einer Quote von 28%.
- ca. ein Sechstel wegen z.B. Unzustellbarkeit oder Tod zurück.
- Von den restlichen Angeschriebenen (ca. 50 %) kam trotz Erinnerungsschreiben keine Antwort.

Als Kontrolle der Gruppenzugehörigkeit diente die offene Frage nach weiteren Krankheiten, die von einem Arzt oder im Krankenhaus behandelt worden sind. Durch eine weitere Kontrollfrage ist konkret nach einer Erweiterung der Bauchschlagader gefahndet worden. Falls in der AVK-Gruppe oder der Kontrollgruppe zugehörige Personen letztere Frage mit ja beantwortet haben, wurde in ihren Krankenakten nachgeforscht, ob tatsächlich ein Bauchortenaneurysma diagnostiziert worden ist, und je nachdem wurden sie der AAA-Gruppe oder AVK-Gruppe zugeordnet. Durch diese Kontrollen kann von einer relativ "reinen" AVK-Gruppe ausgegangen werden. Bei der AAA-Gruppe ist eine gleichzeitige AVK-Erkrankung möglich und stellt keinen Ausschlußgrund aus der AAA-Gruppe dar.

Bei der Struktur der Datenerhebung wurde versucht, ein möglichst gleichartiges Vorgehen beim Befragen von Probanden zu erreichen (Brief an Probanden, Fragebogen, usw.). Alle drei Gruppen erhielten den gleichen Fragebogen mit gleichlautendem Begleitbrief. Das Ziel der Studie ist nicht ausdrücklich im Brief erwähnt worden. Auskunft über Beruf oder Lösungsmittlexposition waren bei der Auswahl nicht vorhanden.

Die folgende standardisierte Datenerfassung- und Auswertung ließ wenig Raum für Interpretation und Subjektivität des Untersuchers.

### 1.2.1. Fragebogen:

Die wesentliche Vorbereitung der Studie war die Entwicklung eines speziellen Fragebogens zur Datenerhebung, welcher die Risikofaktoren und auch die Exposition mit chemischen Lösungsmitteln im Beruf und in der Freizeit erfaßt. Folgende zu erhebenden Daten wurden in der Planung festgelegt:

- Erlerner Beruf
- Berufliche Tätigkeiten und zeitliche Abfolge
- Zeitraum einer Exposition mit Lösungsmitteln
- Abschätzung einer Dosis bei einer Exposition mit Lösungsmitteln
- Auskunft über die Art der Lösungsmittel
- Exposition gegenüber Lösungsmitteln im Freizeitbereich

Es hat mehrerer Versionen und Probeläufe bedurft, bis ein Fragebogen zur Verfügung stand, welcher die Kriterien der Verständlichkeit, der Handhabbarkeit und der Auswertbarkeit erfüllte. Der fertige Fragebogen ist von einem Epidemiologer überprüft worden. Die Reliabilität des Fragebogens wurde nicht extern überprüft. Eine externe Überprüfung der Validität des Fragebogens ist nicht möglich, daher wurde versucht, eine hohe interne Validität für die wichtigsten Daten (Lösungsmittlexposition und Krankheiten) zu erzielen durch mehrfache Fragen in die gleiche Richtung. So wurde z.B. nicht nur nach dem Beruf gefragt, sondern auch nach Arbeitsprozessen, nach der Art des Kontaktes mit Lösungsmitteln und der Art der verwendeten Lösungsmittel und deren Bezeichnung. Es konnte dadurch manches angegebene Mittel als "Lösungsmittel" ausgeschlossen werden. Desweiteren wurde allgemein nach Krankheiten gefragt und parallel nach spezifischen Krankheiten des Herzkreislaufsystems und nach sogenannten kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes Mellitus, Hyperurikämie). Für die Zielgruppe wurden neben den Eigenangaben auch Daten aus den vorliegenden Krankenakten für begleitende Krankheiten und Risikofaktoren herangezogen.



Ein Exemplar des **Fragebogens** findet sich in der Anlage.

Der Fragebogen ist aufklappbar und besteht aus **drei Teilen**:

- Zuerst werden medizinische Fragen gestellt: allgemeine Angaben wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht dienen zur Auswertung von Risikofaktoren. Das Auflisten von Krankheiten und Operationen ermöglicht die Erfassung von begleitenden Gefäßerkrankungen und Erkrankungen, die möglicherweise auch durch eine chronische Lösungsmittlexposition entstehen, z. B. Krebsarten, neurologische Störungen, und nicht zuletzt als Kontrolle der eigentlichen Diagnose (Gruppenauswahlkriterium). Auf Gefäßerkrankungen bezogen wird nach folgenden Risikofaktoren gefahndet:

**Tabelle 3:** Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (nach NYHA)

Risikofaktor:	<b>1. Rang</b>	<b>2. Rang</b>
	• Diabetes mellitus	• Übergewicht
	• Hypertonie	• Bewegungsmangel
	• Hypercholesterinämie	• Hyperurikämie
	• Rauchen	

Nach den Ergebnissen der Framingham-Studie ist das Übergewicht als eigenständiger Risikofaktor anerkannt (Mörl 1987).

Bewegungsmangel als kardiovaskulärer Risikofaktor wurde nicht erfragt.

Alter, Geschlecht, und genetische Faktoren sowie psychosozialer Stress und Ovulationshemmer sind als weitere Risikofaktoren zu nennen, jedoch wurden nur die ersten beiden in dieser Studie erfaßt.

Obwohl Alkoholkonsum mit zu einer Lösungsmittelbelastung beiträgt, wurde im Fragebogen nicht nach enteral aufgenommenen Lösungsmitteln gefragt, da die Angaben schwer zu erfassen sind.

- Im zweiten Teil des Fragebogens folgen Fragen zu den Freizeitbeschäftigungen. Es wird gebeten, die Tätigkeiten mit einer Lösungsmittelbelastung zu beschreiben und die in Frage kommenden Chemikalien sowohl mit Hilfe einer Liste, als auch in freier Form anzugeben. Schließlich ist die Häufigkeit der Tätigkeit anzugeben (täglich, wöchentlich, monatlich, seltener) und wieviel Jahre die Tätigkeit ausgeübt worden ist. Beispiele sollen die Beantwortung der Fragen erleichtern.

- Im dritten Teil des Fragebogens wird nach den beruflichen Tätigkeiten gefragt, zuerst nach vorangegangener und aktueller Berufstätigkeit, um auch Rentner anzusprechen und um nach vorübergehenden Beschäftigungen zu finden. Alle Berufstätigkeiten, auch Lehre, Kriegsdienst, Wehr- oder Ersatzdienst sollen dann chronologisch aufgezählt werden, dazu ist der Fragebogen komplett aufzufalten. Optisch entsteht dadurch eine horizontale Eintragung der zusammengehörigen Daten: die Berufstätigkeiten mit den jeweiligen Fragen zur Lösungsmittlexposition (falls relevant). Nach der Angabe der Dauer der Tätigkeit in Jahren folgt deren Beschreibung und der Arbeitgeber. Danach wird nach Kontakt mit Lösungsmitteln, Reinigungsmitteln, Farben, Lacken, Klebstoffen oder anderen flüssigen Chemikalien gefragt. Bei positiver Antwort folgen weitere Fragen zur Lösungsmittlexposition entsprechend den Fragen zu den Freizeittätigkeiten mit dem Unterschied, daß spezifischer erforscht wird, ob Chemikalien eingeatmet worden sind, welche Schutzmöglichkeiten bestanden, ob Luftkonzentrationsmessungen vorgenommen worden sind und ob Beschwerden bei der Exposition aufgetreten sind. Auf bestimmte neuropsychiatrische Symptome, die in einem Zusammenhang mit einer Exposition mit chemischen Lösungsmitteln gebracht worden sind (Seaton et al. 1992, Hanninen et al. 1976 zit. in Peper und Frentzel-Beyme 1993, Husman 1980, Juntunen 1993, Peper und Frentzel-Beyme 1993) bezieht sich die letzte Frage, da diese Symptome als ein Hinweis auf eine akute oder chronische Vergiftung mit Lösungsmitteln dienen: Schwindel, Hautrötung, Müdigkeit, Vergeßlichkeit und Konzentrationsschwäche. Auch dienen sie als Kontrolle anderer Angaben zum beruflichen Umgang mit Chemikalien des Patienten und werden entsprechend bewertet (Vergleich Daniell et al. 1993).

Die meisten Fragen können nach vorgegebenen Auswahlmöglichkeiten beantwortet werden, um die Auswertung zu objektivieren und erleichtern.

Die **Quantifizierung** der Exposition mit chemischen Lösungsmitteln erfolgt semiquantitativ, ähnlich der Berechnung der "Pack-Years" bei Zigarettenrauchern. Dabei werden die Jahre der Exposition mit der Intensität der Exposition zusammengerechnet. Die Intensität wird für die jeweilige berufliche Tätigkeit oder Freizeittätigkeit nach einer Punkteskala bewertet, wobei die Berufsexposition beeinflussenden Faktoren, positiv oder negativ, miteinbezogen werden.

### 1.2.2. Statistische Methoden

Es wurde versucht, die Lösungsmittlexposition semiquantitativ und für jede Gruppe in der gleicher Art und Weise zu erfassen, um die Unterschiede zu

analysieren. Zur Entwicklung einer Formel, die individuell die berufliche Exposition und die Freizeitexposition, sowohl nach der Intensität als auch nach der Dauer der Exposition beinhaltet, diente die Grundidee der "Pack-Years" beim Zigarettenrauchen. Die Intensität der Exposition wurde sowohl durch Angaben zur Häufigkeit der Exposition (täglich, wöchentlich, monatlich) als auch durch Angaben zu Schutzfaktoren (Mundschutz, Lüftung, Abzug) ermittelt. Die Dauer der Exposition wurde durch die Anzahl der Jahre der jeweiligen beruflichen Exposition oder Freizeitexposition festgelegt. Die Zahlen, die die Bewertung der Intensität zum Ausdruck bringen, wurden nach pragmatischen Überlegungen festgelegt.

Für diese Studie diente folgende Berechnung der individuellen Lösungsmittlexposition:

Auswertungsformel Lösungsmittelbelastung:

**a) Freizeitbelastung:**

FORMEL: Belastung = Belastungsjahre x Häufigkeitsfaktor
---

Häufigkeitsfaktor:	Täglich	:	100
	Wöchentlich	:	50
	Monatlich	:	33
	Seltener	:	1

**b) Berufliche Belastung:**

$$\text{FORMEL: Belastung} = \frac{\text{Belastungsjahre} \times \text{Häufigkeitsfaktor}}{\text{Schutzfaktor}}$$

Häufigkeitsfaktor:	Täglich	:	200
	Wöchentlich	:	40
	Monatlich	:	10
	Seltener	:	1
Schutzfaktor:	Mundschutz	:	1
	Lüftung	:	2
	Abzug	:	5

Freizeit- und Berufsexpositionsreste werden abschließend addiert, um die kumulative Exposition auszudrücken. Nur bei der Berufsbelastung ist ein Schutzfaktor miteinbezogen worden, da Schutzmöglichkeiten unterschiedlich vorhanden sind und vor allem bei häufigem Kontakt mit Lösungsmitteln die Belastung begrenzen. Am Schluß entsteht für jeden Proband seine kumulative Lösungsmittlexposition.

Die Einteilung der Expositionsgruppen in "keine bis gering", und "mittel bis hoch" wurde mit Hilfe folgender Berechnung erzielt:

Mittelwert der Lösungsmittlexposition bei den Exponierten plus oder minus eine halbe Standardabweichung = mittlere Belastung. Werte darüber bedeuten eine hohe Belastung, Werte darunter eine geringe oder keine Belastung. Die Standardabweichung wurde einbezogen, um als rechnerisches Werkzeug bei der Einteilung zu dienen und hat sonst keine Bedeutung für die Auswertung.

Bei der statistischen Auswertung sind die im Folgenden zusammengestellten Formeln angewandt worden<sup>1</sup>.

Für die zu vergleichenden Merkmale (z.B. Exposition) wurden für je zwei Gruppen eine Vierfeldertafel erstellt, um eine transparente Darstellung der Daten und die anschließende Berechnung der *odds ratio* (= OR, s.u.) zu ermöglichen.

Es wurden Untergruppen mit vorhandenen und nicht vorhandenen Merkmalen gebildet, z.B. Nikotinabusus, Hypertonie, usw. oder wie im Falle der Lösungsmittelbelastung eine Unterteilung mit höherer oder niedriger Exposition.

Um Gruppenunterschiede vergleichen zu können, wurde folgendes Maß gewählt:

Der Grundmaßstab epidemiologischer Daten ist die *rate ratio*, auch relatives Risiko genannt. Bei Fall-Kontroll-Studien von relativ seltenen Krankheiten wird die *odds ratio* (OR, Wahrscheinlichkeitsquote), als Ausdruck der Assoziationsstärke herangezogen.

odds ratio (OR):

$$\text{OR} = \frac{\mathbf{A * D}}{\mathbf{B * C}}$$

A = Personen mit höherer Exposition der Fallgruppe

B = Personen mit höherer Exposition der Kontrollgruppe

C = Personen niedriger Exposition der Fallgruppe

D = Personen niedriger Exposition der Kontrollgruppe

Um die *odds ratio* zu bewerten, werden die Werte folgendermaßen eingeteilt:

OR	<	0,8	:	negative Assoziation	
		0,8 -	1,2	:	keine Assoziation
		1,2 -	1,5	:	schwache Assoziation
		1,5 -	3,0	:	mittlere Assoziation
		3,0 -	10,0	:	starke Assoziation
			>10,0	:	sehr starke Assoziation

<sup>1</sup> Aus: "Occupational Epidemiology", R. Monson (Hg) 1980.

Eine OR von 1 bedeutet, daß das zu untersuchende Merkmal relativ gleich häufig vorkommt in Fall- und Kontrollgruppe. Bei Datenanalysen ist dies selten exakt der Fall, sondern die OR liegt dann in der Nähe von 1.

Eine ganz schwache Assoziation, die zwischen 0,8 und 1,2 liegt, kann mit statistischen Methoden nur sehr schwer nachgewiesen werden und wird deshalb als nicht vorhanden bewertet.

Ein Zusammenhang liegt nahe, wenn die OR über 1,2 liegt. Eine statistisch gesicherte erhöhte (bzw. erniedrigte) OR (siehe Konfidenzintervall unten) sagt jedoch nicht aus, ob tatsächlich ein Zusammenhang von Merkmalen besteht oder nicht.

Die Stabilitätsberechnung des 95% Konfidenzintervalls (= CI, s.u.) dient dazu, die Zuverlässigkeit der Assoziationsberechnungen zu bewerten. Beinhaltet ein Konfidenzintervall den Wert 1, so gilt der zugehörige Wert der OR als "statistisch nicht gesichert". Das Konfidenzintervall fällt desto schmaler aus, je kleiner die Streuung (Abweichung von der berechneten OR) und je größer der Stichprobenumfang (Probanden der Ziel- und Kontrollgruppen) ist. Wenn das Intervall breit ist, ist die Zuverlässigkeit der Werte und die Stärke der Assoziation entsprechend zu relativieren.

#### Konfidenzintervall (CI):

##### **95% Konfidenzintervall**

$$\text{obere Grenze} = \text{OR}^{(1+1,96/X)}$$

$$\text{untere Grenze} = \text{OR}^{(1-1,96/X)}$$

X = Wurzel des Chi-Quadratwertes der Vierfeldertafel

Untergruppen, Straten genannt, (z.B. Altersgruppen) wurden gebildet, um möglicherweise abhängige Faktoren in den Datenberechnungen zu untersuchen, d.h. um Faktoren auszuschließen, die einen Gruppenunterschied evtl. vortäuschen. Sowie die *odds ratio* bei Fall-Kontroll-Studien eine Schätzung der *rate ratio* darstellt, wird die standardisierte *rate ratio* berechnet durch die

**Mantel-Haenzel odds ratio** für stratifizierte Daten nach der Formel:

$$\sum A_i D_i / T_i \div \sum B_i C_i / T_i$$

Für jedes Stratum bedeutet:

A = Personen mit höherer Exposition der Fallgruppe

B = Personen mit höherer Exposition der Kontrollgruppe

C = Personen niedriger Exposition der Fallgruppe

D = Personen niedriger Exposition der Kontrollgruppe

T = Gesamtfallzahl

i = Stratum

In dieser Studie wurden die Daten nach dem Alter stratifiziert, für jede Altersgruppe eine Vierfeldertafel mit der *odds ratio* und dem Konfidenzintervall ausgerechnet und anschließend die *Mantel-Haenzel odds ratio* kalkuliert. Auch für die Merkmale: vorhandene oder nicht vorhandene Hypertonie sowie vorhandener oder nicht vorhandener Nikotinabusus wurden Subgruppen gebildet. Die *Mantel-Haenzel odds ratio* wird entsprechend abgeschwächt, wenn die jeweiligen abhängigen Faktoren ausgeschlossen werden und ist verstärkt oder gleichbleibend, wenn dies nicht der Fall ist.

Die Datenerfassung erfolgte durch Datenerfassungsmasken im Datenbankprogramm "Paradox", die Datenaufbereitung unter Einsatz einer Tabellenkalkulation. Die statistische Berechnung wurde mit Hilfe von SPSS/PC+ durchgeführt, *odds ratio* und Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe einer Tabellenkalkulation berechnet. Vom Untersucher wurden Werte stichprobenartig von Hand kontrolliert.

### 1.2.3. Diskussion der Methoden:

Sicherlich sind von arbeitsmedizinischer Seite her die Fachkenntnisse des Untersuchers letztendlich nicht gegeben, um die Wissenschaftlichkeit der Formel zur Berechnung der Lösungsmittelexposition zu erklären. Die Bewertung der Schutzfaktoren erfolgte aus pragmatischen Schlußfolgerungen: Ein Mundschutz oder eine Gesichtsmaske sind je nach Filterausstattung wirksam gegenüber Lösungsmitteldämpfen, werden aber individuell unterschiedlich in Anspruch genommen. In einem kleinen Raum und bei hoher Lösungsmittelkonzentration wird ein Filter schnell gesättigt und dadurch nicht mehr wirksam (Shustermann 1990). Aus diesen Gründen werden gute Lüftungsmöglichkeiten als ein höherer Schutz bewertet, ein Abzug stellt eine noch wirksamere Schutzmöglichkeit dar (Wischnik 1981). Bei einer Freizeitbeschäftigung sind Abzüge in der Regel nicht

vorhanden. Bei den Beschäftigungen wie Streichen, Renovieren, Teppichbodenverlegen, Autoreparaturen, Modellbau u.s.w. werden die Rahmenbedingungen für die Arbeit vom Mensch selbst bestimmt: Streifarbeiten z. B. finden sowohl im Freien statt als auch im Raum. Schutzmöglichkeiten wurden deshalb nicht in die Freizeitbelastungsrechnung miteinbezogen. Faktoren bei der Häufigkeitsberechnung sollen verschiedene Expositionsintensitäten in der Dauer widerspiegeln.

Der Grund der unterschiedlichen Bewertung der "täglichen" Exposition bei Freizeit und Beruf liegt daran, daß im allgemeinen eine "tägliche", andauernde Exposition bei Freizeittätigkeiten nicht stattfindet (diese Annahme wurde auch durch die Angaben in den Fragebögen bestätigt). Dagegen schließt eine "wöchentlich" ausgeführte Freizeittätigkeit auch die Wochenenden mit ein, deshalb wurde die Angabe "wöchentlich" relativ höher bewertet als bei einer beruflichen Exposition, gleichermaßen wurde eine "monatliche" Lösungsmittelbelastung in der Freizeit höher bewertet als im Beruf. Die relativ niedrigere Bewertung der "täglichen" Lösungsmittlexposition bei den Freizeittätigkeiten gleicht die höhere Bewertung einer "wöchentlichen" und "monatlichen" Exposition zu einem gewissen Grad aus. Durch die Formel wurde die Freizeittätigkeit insgesamt etwas höher bewertet als die berufliche Tätigkeit - der Grund dafür lag in der Annahme, daß Freizeittätigkeiten mit Lösungsmitteln im Allgemeinen wenig kontrolliert sind. Diese unterschiedliche Bewertung hat aber letztendlich einen relativ geringen Einfluß auf das gesamte Expositionsergebnis, was die probeweise Auswertung mit veränderten Formeln ergab. Schließlich wurde die obige Formel zur Berechnung der gesamten Lösungsmittlexposition bei jeder Gruppe gleichermaßen angewandt.

Fragebögen sind schon öfters angewandt worden, um neurologische Auswirkungen chemischer Lösungsmittel festzustellen. Meistens waren diese Studien auf eine kleine Gruppe von Arbeitern begrenzt, die spezifisch zu einer bestimmten Forschungsfrage untersucht wurden. In größeren Betrieben sind objektive Messungen der Lösungsmittelkonzentration am Arbeitsplatz oft vorhanden: dabei gelten MAK-Werte, d.h. maximale Arbeitsplatzkonzentration als Schwellenwerte für inhalierbare schädliche Arbeitsstoffe die, bezogen auf einen achtstündigen Arbeitstag, zur Vermeidung von Gesundheitsstörungen am Arbeitsplatz nicht überschritten werden dürfen. MAK-Werte stützen sich auf Tierversuche und sind Leitwerte für Schutzmaßnahmen und Risikokontrolle. Außerdem sind in größeren Betriebe in der Regel gute Schutzmöglichkeiten vorhanden, z.B. Mundschutz, Lüftung, Abzug. Die Exposition gegenüber Chemikalien ist insgesamt besser kontrolliert als in kleineren Betrieben (Bex



1990). Doch ein alltäglicher Umgang mit Lösungsmitteln findet vielgestaltig auch im Kleinbetrieb und in der privaten Sphäre statt, wo eine Kontrolle weder vorhanden noch möglich ist (siehe auch Studie von Winder und Turner 1992). Olsen und Seedorff fanden in einer Studie, daß, je mehr unkontrollierte Arbeitsprozesse in einer Industrie stattfinden, desto mehr Menschen meldeten sich krank wegen des sogenannten "Solvent Syndrom" (Olsen und Seedorff 1990).

#### Erfassung von Lösungsmittelbelastungen:

Um eine zuverlässige Kontrolle der Lösungsmittlexposition zu gewährleisten, wurde zunehmend das sogenannte "biologische Monitoring" eingesetzt: Biologisches Monitoring ist die Messung bzw. Abschätzung der Mengen von Substanzen oder ihrer Metaboliten entweder in Geweben, Sekreten, Exkreten, inhalierter Luft oder einer Kombination dieser Parameter, um die Exposition und das Gesundheitsrisiko abzuschätzen im Vergleich zu einem angemessenen Standardwert (nach "Joint Seminar" organisiert von der EEC, NIOSH, und OSHA, in Tardif et al. 1992).

Das "Biologische Monitoring" ist zwar die zuverlässigste Möglichkeit zur Quantifizierung einer Lösungsmittlexposition, es eignet sich aber für eine umfangreiche und langjährige Begleitstudie wegen hoher Kosten und schlechter Praktikabilität nicht.

Bei arbeitsmedizinischen Untersuchungen wurde durch ein Kodierungsschema aus standardisierten Expositionsangaben für Berufe sowie Arbeitsbereiche versucht, möglichst genaue und standardisierte retrospektive Expositionsdaten zu gewinnen und verarbeiten (Marsch 1987, Samuels et al. 1985). Es gab auch etliche gute prospektive Studien, die versucht haben, Herzkreislauferkrankungen in einer bestimmten Expositionsumgebung jahrelang zu verfolgen. Andere haben per Fragebogen versucht, neurologische Symptome bei Arbeitern in einem Bereich, wo relativ hohe Lösungsmittelbelastungen zu erwarten sind, herauszufinden (Husman 1980, Bukowski et al. 1992, Wilcosky und Tyroler 1983). Der Umgang mit Lösungsmitteln im privaten Bereich, bei Hobby- und Freizeitaktivitäten, wird bei den bisherigen Untersuchungen meistens nicht berücksichtigt.

Bis jetzt fehlte eine Möglichkeit, diese individuelle Expositionen unabhängig vom Betrieb zu erfassen. Der Fragebogen dieser Studie ist ein Versuch, individuelle Risiken von Seiten der medizinischen Vorgeschichte, vom Lebensstil und von der Freizeitbeschäftigungen, sowie im Beruf in einer möglichst standardisierten Form zu erfassen. Es wird die Lösungsmittlexposition eines Menschen auf eine Art quantifiziert, so daß sie leicht vergleichbar wird und statistisch ausgewertet

werden kann. Schließlich eignet sich der Fragebogen für epidemiologische Studien, da größere Stichproben möglich sind.

#### 1.2.4. Fehlerquellen:

Eine retrospektive Datengewinnung ist im allgemeinen weniger zuverlässig, als eine prospektive Studie. Expositionsdaten über lange Zeiträume liegt eine gewisse Ungenauigkeit und Unvollständigkeit zugrunde, vor allem wenn alle Angaben von den Probanden erhoben und selbst dokumentiert werden. Erschwerend kommt hinzu, daß die chronische Lösungsmittelvergiftung die Gedächtnisfunktion und das Erinnerungsvermögen schwächen kann. Eine Validierung wäre notwendig. Als objektive Parameter kämen neuropsychologische Tests aller Probanden in Frage (siehe Peper und Frentzel-Beyme 1993), dies war jedoch in Rahmen dieser Studie nicht möglich.

Eine Verzerrungsmöglichkeit besteht in einer möglicherweise unterschiedlich großen Motivation, den Fragebogen überhaupt auszufüllen und zurückzuschicken. Bei Menschen, welche viel mit Lösungsmitteln zu tun hatten, mag die Motivation einer Studienteilnahme größer sein ("sick person effect"). In der Allgemeinbevölkerung würde dann die durchschnittliche Lösungsmittlexposition niedriger liegen als in der AAA-Gruppe oder der Kontrollgruppe. Bei der AVK-Gruppe füllten fast alle Patienten den Fragebogen aus, sie wurden während eines Klinikaufenthaltes befragt. Hinzu kommt eine weitere Verzerrungsmöglichkeit durch die Kontrollgruppe aus LVA-Mitgliedern, wo ein höherer Prozentsatz an Arbeitern vorhanden ist als in der Gesamtbevölkerung. Arbeiter haben eher mit Lösungsmitteln zu tun als Angestellte und Akademiker (Suadicani et al. 1994). Der Unterschied in der Lösungsmittlexposition zwischen AAA- und Kontrollgruppe könnte so geringer ausfallen und unterschätzt werden. Als Selektionsfehler ist dies eine Schwachstelle der Studie.

Ernster Erkrankte, wie die Gruppe der von einem abdominalen Aortenaneurysma Betroffenen, leben häufig in der Angst, plötzlich zu sterben, und waren vielleicht deswegen mehr motiviert, an dieser Studie teilzunehmen, vor allem bei Kontakt mit Lösungsmitteln. Der Rücklauf aus dieser Gruppe war deutlich größer als der von der Kontrollgruppe.

## 2. ERGEBNISSE

**Tabelle 4:** Ergebnisse der Auswertung der Studie

### Lösungsmittlexposition (Beruf + Freizeit):

	<b>AAA-Gruppe</b>	<b>Kontroll-Gruppe</b>	<b>AVK-Gruppe</b>
	n=125	n=222	n=184
Spannweite der Exposition nach obiger Formel	0 - 5900	0 - 8400	0 - 9160
keine - geringe	59,2 %	66,2 %	66,8 %
mittlere	35,2 %	19,8 %	25,6 %
hohe	5,6 %	14,0 %	7,6 %

### Risikofaktoren:

	<b>AAA-Gruppe</b>	<b>Kontroll-Gruppe</b>	<b>AVK-Gruppe</b>
	n=125	n=222	n=184
<b>Hypertonie</b>			
keine bekannt	50,4 %	64,9 %	48,9 %
bekannt	49,6 %	35,1 %	51,1 %
<b>Diabetes mellitus</b>			
nicht bekannt	91,2 %	88,3 %	77,2 %
bekannt	8,8 %	11,7 %	22,8 %
<b>Fettstoffwechselstörung</b>			
Fettstoffwechselstörung nicht bekannt	52,0 %	73,0 %	59,2 %
bekannt	48,0 %	27,0 %	40,8 %
<b>Gicht</b>			
keine bekannt	76,0 %	84,2 %	86,4 %
bekannt	24,0 %	15,8 %	13,6 %
<b>Adipositas *</b>			
Untergewicht (BMI < 20)	1,6 %	0,5 %	1,7 %
Normgewicht (BMI 20-25)	29,8 %	18,0 %	33,1 %
Übergewicht (BMI > 25)	55,7 %	62,6 %	45,3 %
Adipositas (BMI > 30)	12,9 %	18,9 %	19,9 %
<b>Nikotinabusus</b>			
Nichtraucher	10,4 %	39,6 %	7,6 %
Ex-Raucher	86,4 %	56,0 %	87,0 %
aktuelle Raucher	3,2 %	4,4 %	5,4 %
Summe: Nikotinabusus früher oder gegenwärtig	89,6 %	60,4 %	92,4 %

### Geschlechts- und Altersverteilung:

	<b>AAA-Gruppe</b>	<b>Kontroll-Gruppe</b>	<b>AVK-Gruppe</b>
	n=125	n=222	n=184
<b>Geschlecht</b>			
m	92,0 %	91,0 %	84,2 %
w	8,0 %	9,0 %	15,8 %
<b>Altersverteilung</b>			
< 50 J	4,8 %	6,3 %	13,6 %
51-60	16,0 %	18,5 %	51,6 %
61-70	35,2 %	50,0 %	23,9 %
>70	44,0 %	25,2 %	10,9 %

**Sonstiges:**

	<b>AAA-Gruppe</b>	<b>Kontroll-Gruppe</b>	<b>AVK-Gruppe</b>
	n=125	n=222	n=184
<b>Symptome **</b>			
keine Symptome	82,4 %	78,4 %	80,4 %
wenig	4,8 %	6,3 %	6,0 %
mittel	11,2 %	12,6 %	10,9 %
hoch	1,6 %	2,7 %	2,7 %
<b>weitere Aneurysmen</b>			
ja	52,8 %	4,5 %	6,5 %
nein	47,2 %	95,5 %	93,5 %
<b>Anzahl OPs mit Vollnarkose</b>			
keine	13,6 %	36,0 %	30,4 %
1	14,4 %	28,4 %	29,9 %
2	18,4 %	15,3 %	16,3 %
3	22,4 %	11,3 %	14,7 %
4+	31,2 %	9,0 %	8,7 %
Summe: 1-4 und mehr OPs	86,4 %	65,0 %	69,6 %

- \* als Kriterium für eine Adipositas wurde die Berechnung des Body Mass Index (BMI) vorgenommen nach folgender Formel und Einteilung:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$$

Übergewicht: BMI > 25

Adipositas: BMI > 30

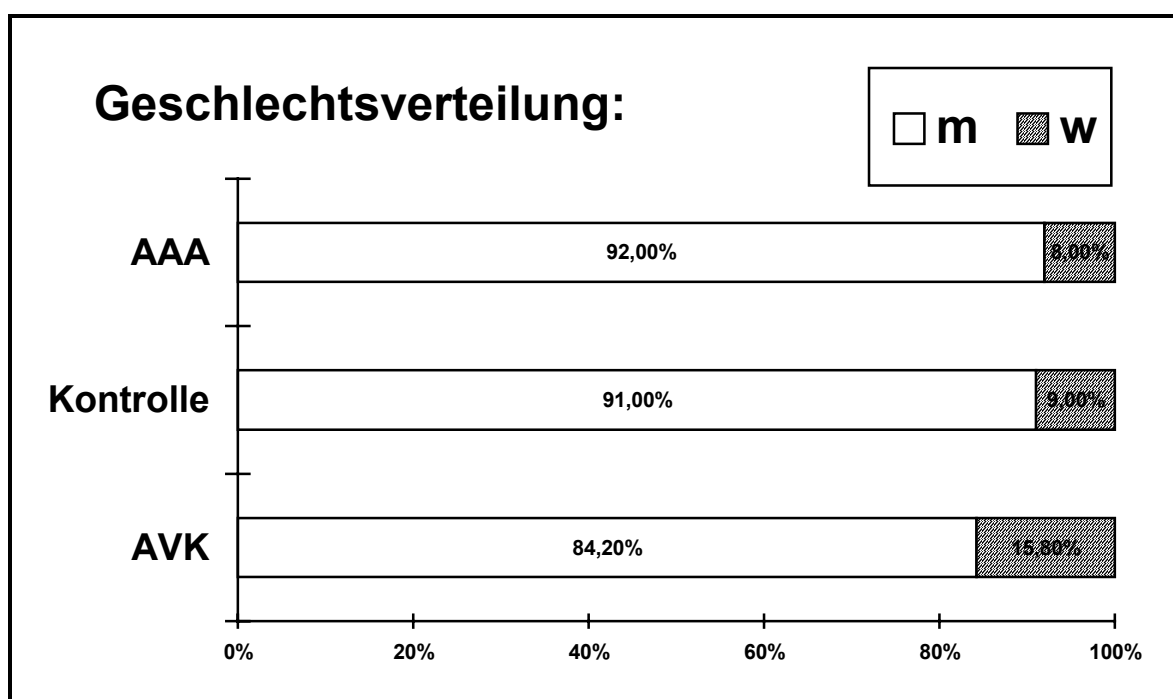
- \*\* "Symptome" bezieht sich auf die im Fragebogen angekreuzten Symptommöglichkeiten als Hinweis auf ein "solvent syndrome"

Zur Auswertung standen insgesamt 531 Fragebögen zur Verfügung.

**Tabelle 5:** Gruppen der Studie, auswertbare Fragebögen

AAA-Gruppe	125
Kontrolle	222
AVK-Gruppe	184
<b>Gesamt</b>	<b>531</b>

### 2.1.1. Geschlechtsverteilung



**Abbildung 1:** Prozentuale Geschlechtsverteilung in den drei Studiengruppen (m = männlich, w = weiblich)

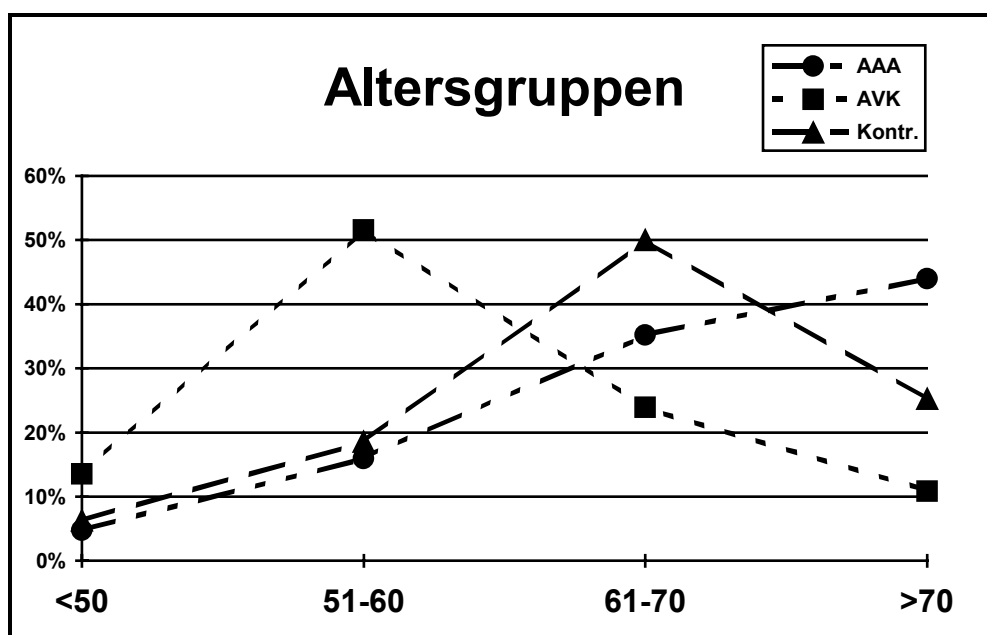
Bauchaortenaneurysmen kommen überwiegend bei älteren Männern vor. In der vorliegenden Studie zeigte sich ein Geschlechtsverhältnis bei AAA-Patienten von  $m : w = 11 : 1$ . Die Literatur (Young und Ostertag 1987) gibt bei Männern 9,4 mal häufiger ein Aortenaneurysma an (thorakale-, thorako-abdominale und lumbale Aorta) als bei Frauen. Bei der abdominalen Aorta allein ist der Trend mit 16:1 noch stärker (Young und Ostertag 1987). Verloes et al. (1995) fanden ein Geschlechtsverhältnis  $m : w = 15,7 : 1$  bei einer Studie über familiäre Bauchortenaneurysmen. Eine Studie aus Kanada, die Trends in AAA-Patienten

über vier Jahrzehnte untersucht, findet einen Anteil von 83,7% Männern ( $m : w = 5,1 : 1$ ) und ein relativ konstantes Verhältnis von Männern und Frauen über diesen Zeitraum (Chen et al. 1997). Die Befragten der Kontrollgruppe wurden nach ähnlichen Verhältnissen wie die AAA-Gruppe ( $m : w = 10 : 1$ ) ausgesucht, was das Ergebnis der Fragebögen ziemlich genau widerspiegelt. Bei der AVK-Gruppe dagegen ist das Verhältnis von Männern zu Frauen 5 : 1. Bei Personen über 70 Jahren sehen die Verhältnisse folgendermaßen aus:

**Tabelle 6:** Geschlechtsverteilung, Altersgruppe > 70 Jahre

	AAA n = 51	Kontrolle n = 56	AVK n = 20
m	50	53	10
w	1	3	10

### 2.1.2. Alter



**Abbildung 2:** Altersverteilung (2); prozentuale Anteile von vier Altersgruppen in den drei Studiengruppen

In den drei Gruppen liegt obige Altersverteilung vor. Es muß daran erinnert werden, daß die Fragebögen an die LVA-Gruppe nach einer vorgegebenen Alters- und Geschlechtsverteilung verschickt wurden, um eine geeignete Kontrollgruppe

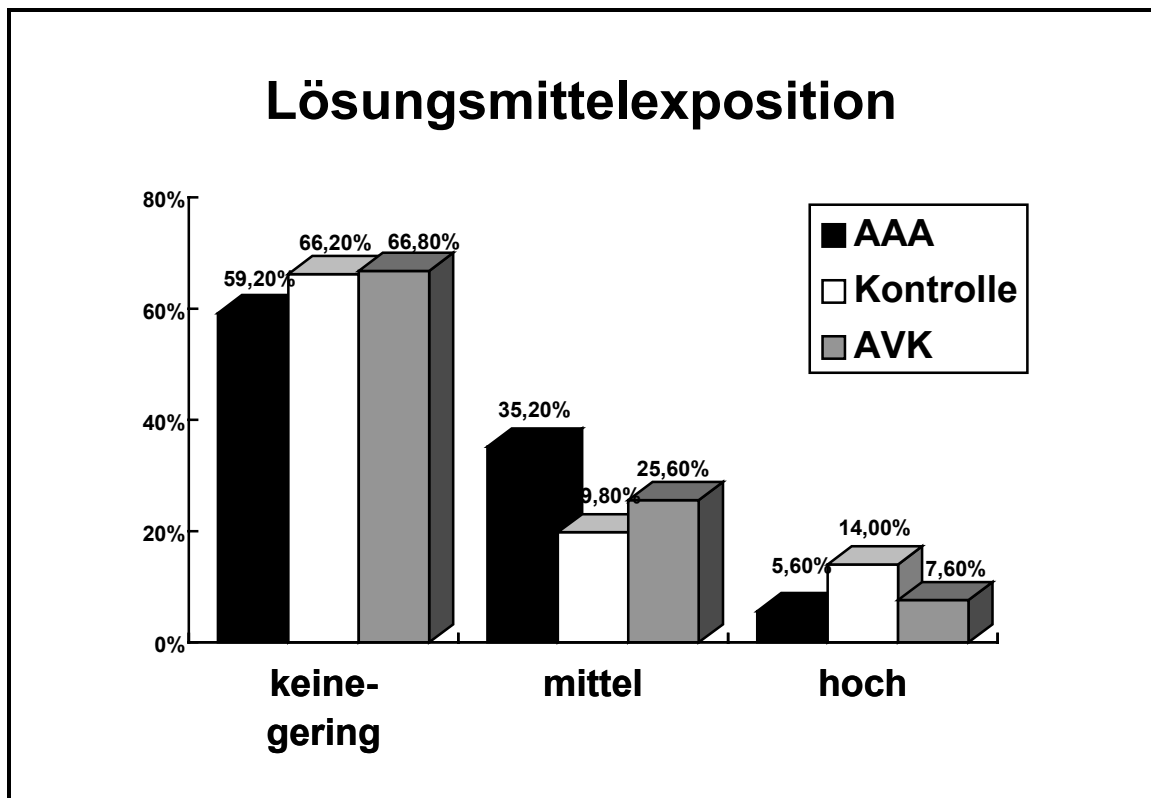
bilden zu können. Daher sind vor allem die Unterschiede zwischen AAA und AVK-Gruppe von Interesse.

Es zeigt sich - infolge der Patientenselektion - ein höheres Krankheitsalter bei den AAA-Patienten im Vergleich zu den AVK-Kranken mit einem Unterschied von 9,1 Jahren. (Das Durchschnittsalter lag in der AVK-Gruppe bei 58,9 Jahren, bei der AAA-Gruppe bei 68,0 Jahren.) Die AVK-Patienten wurden aus dem Patientenkollektiv der Hochrheinklinik gewonnen. Da dort überwiegend Patienten im Rahmen von Reha-Verfahren durch Rentenversicherungsträger behandelt wurden, ist deren Durchschnittsalter niedriger. Das Durchschnittsalter der AAA-Patienten ist vergleichbar mit den Angaben von Young und Ostertag 1987 (Durchschnittsalter von 72,8 Jahren) und Kanagasabay et al. 1996 (Das Durchschnittsalter bei 5392 Aneuysmaträgern zwischen 65 und 80 Jahren war 71,6 Jahre).

## 2.2. Gruppenanalyse auf Lösungsmittlexposition

### **Lösungsmittlexposition:**

Mit Hilfe der oben beschriebenen Formeln ist nach den Fragebogenangaben jedes Studienteilnehmers die Lösungsmittlexposition berechnet worden. Man kann diese Auswertung als Stabdiagramm darstellen:



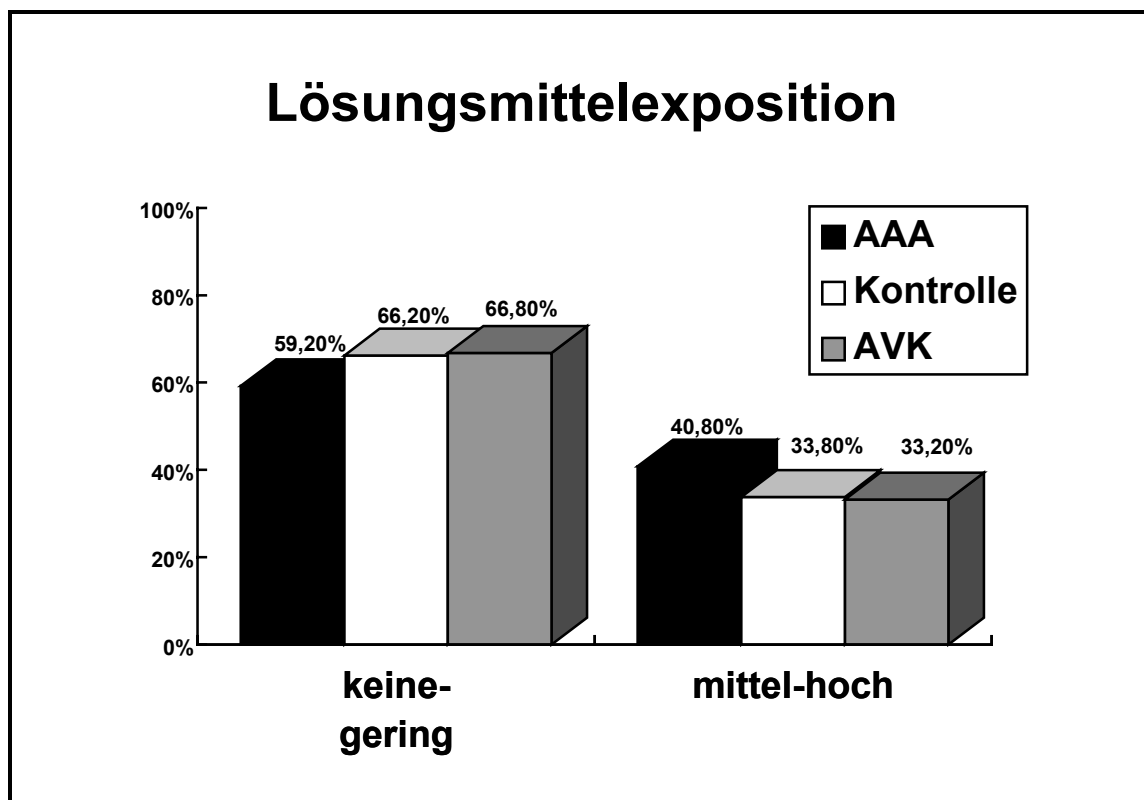
**Abbildung 3:** Lösungsmittlexposition skaliert in drei Belastungsstufen: prozentualer Anteile mit *keiner bis geringer, mittlerer* und *hoher* Lösungsmittelbelastung in jeder Studiengruppe

In dieser Auswertung zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung der Lösungsmittlexposition bei den drei untersuchten Gruppen der Studie. Der prozentuale Anteil im mittleren Belastungsbereich liegt in der AAA-Gruppe mit 35,2% gegenüber den anderen Gruppen höher (AVK=25,5%, Kontrolle=19,8%). Dagegen finden sich im hohen Bereich bei der AAA-Gruppe 5,6%, bei der AVK-Gruppe 7,6% und bei der Kontrollgruppe 14% exponierte Personen.

- Mittlere und hohe Belastungsstufen wurden addiert, um zwei Untergruppen von Lösungsmittlexponierten zu erhalten.

Der ersten Untergruppe wurden alle Studienteilnehmer ohne wesentliche Lösungsmittlexposition zugeordnet. Eine wesentliche Lösungsmittelbelastung wurde angenommen für alle, deren Lösungsmittelbelastung oberhalb dieses Wertes liegt (Einteilung der Expositionsstufen siehe Kap. 1.2.6.).





**Abbildung 4:** Lösungsmittlexposition skaliert in zwei Belastungsstufen: prozentuale Anteile der Lösungsmittelbelastung "keine bis gering" und "mittel bis hoch" in jeder Studiengruppe

Als Kreuztabelle wurden die gleichen Daten untersucht:

**Tabelle 7:** Lösungsmittlexposition skaliert - zwei Gruppen

GRUPPE / Lösungsmittel-Exposition	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
keine - gering	74	147	123	344
mittel - hoch	51	75	61	187
Anzahl	125	222	184	531

STATISTIK	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
odds ratio (OR)	1,35	1,39	0,97
95% confidence interval	0,86 - 2,10	0,87 - 2,22	0,60 - 1,56

Daraus ergibt sich eine nicht signifikant höhere Lösungsmittlexposition bei der AAA-Gruppe gegenüber der Kontroll- und der AVK-Gruppe und zwar

gleichermaßen (OR = 1,35 bzw. 1,39 bei einem CI von 0,86 - 2,10 bzw. 0,87 - 2,22)

4. Durch Altersstratifizierung nach drei Altersuntergruppen (51-60 Jahre, 61-70 Jahre und >70 Jahre) ist vor allem in der Altersgruppe der über 70-jährigen der Trend betont, daß in der AAA-Gruppe eine mittel - hohe Lösungsmittelbelastung häufiger auftritt.

**Tabelle 8:** Lösungsmittlexposition: Altersgruppe 51-60 Jahre

GRUPPE / Lösungsmittel-Exposition	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
keine - gering	9	22	59	90
mittel - hoch	11	19	36	66
Anzahl	20	41	95	156

STATISTIK	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
odds ratio (OR)	1,42	2,00	0,71
95% confidence interval	0,48 - 4,17	0,76 - 5,24	0,34 - 1,48

**Tabelle 9:** Lösungsmittlexposition: Altersgruppe 61-70 Jahre

GRUPPE / Lösungsmittel-Exposition	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
keine - gering	24	69	33	126
mittel - hoch	20	42	11	73
Anzahl	44	111	44	199

STATISTIK	AAA / Kontrolle	AAA/AVK	AVK / Kontrolle
odds ratio (OR)	1,37	2,50	0,55
95% confidence interval	0,68 - 2,78	1,02 - 6,14	0,25 - 1,19

**Tabelle 10:** Lösungsmittlexposition: Altersgruppe > 70 Jahre

GRUPPE / Lösungsmittel-Exposition	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
keine - gering	36	44	18	98
mittel - hoch	19	12	2	33
Anzahl	55	56	20	131

STATISTIK	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
odds ratio (OR)	1,94	4,75	0,41
95% confidence interval	0,83 - 4,50	1,09 - 20,87	0,09 - 1,95

Die standardisierte *odds ratio* für die Altersstratifizierung wird bei einer Fall-Kontroll-Studie mit der *Mantel-Haenzel odds ratio* geschätzt. Dadurch kommen altersabhängige Unterschiede zum Ausdruck.

STATISTIK	AAA / Kontrolle
Mantel-Haenzel OR**	1,55

Die *Mantel-Haenzel odds ratio* von 1,55 weist auf einen Zusammenhang hin von grenzwertig bis mittlerer Stärke zwischen Personen mit einer mittel bis hohen Lösungsmittlexposition, die an einem Bauchortenaneurysma erkrankt sind. Für den Vergleich mit der AVK-Gruppe wurde keine *Mantel-Haenzel odds ratio* kalkuliert, da die Altersverteilung der AVK-Gruppe ziemlich verschieden zu der der Kontroll- bzw. AAA-Gruppe ist.

Da prozentuell wesentlich mehr Personen der AAA-Gruppe über 70 Jahre alt sind, im Vergleich zu den anderen Gruppen, wurde das Alter als abhängiger Faktor weiter untersucht, indem allgemein alle Altersgruppen gegen Lösungsmittlexposition als Streudiagramm dargestellt wurden:

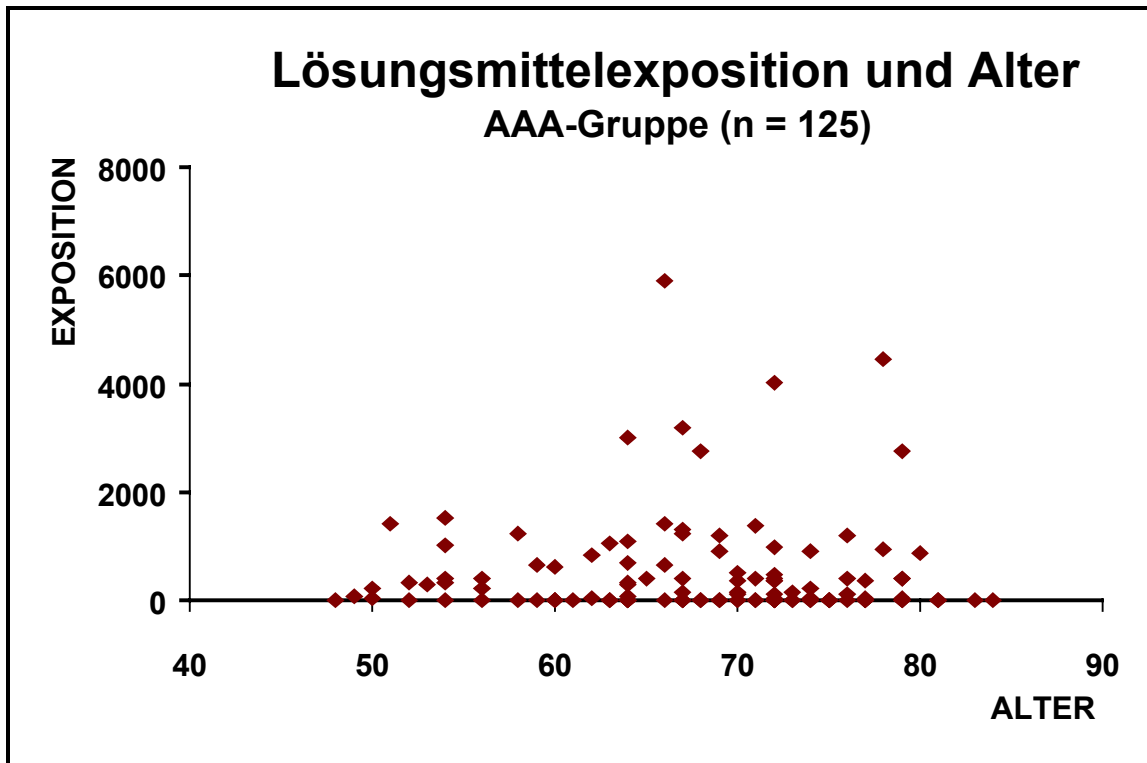


Abbildung 5: AAA-Gruppe: Lösungsmittelexposition in Bezug auf das Alter - Streudiagramm

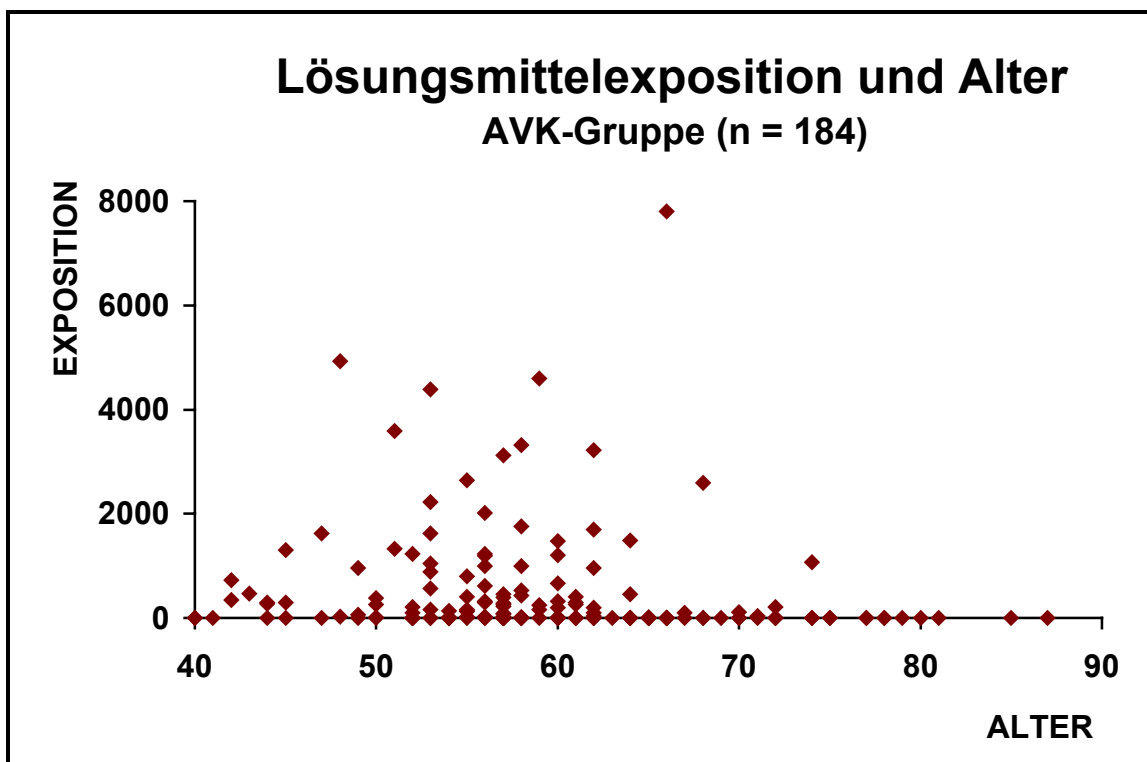
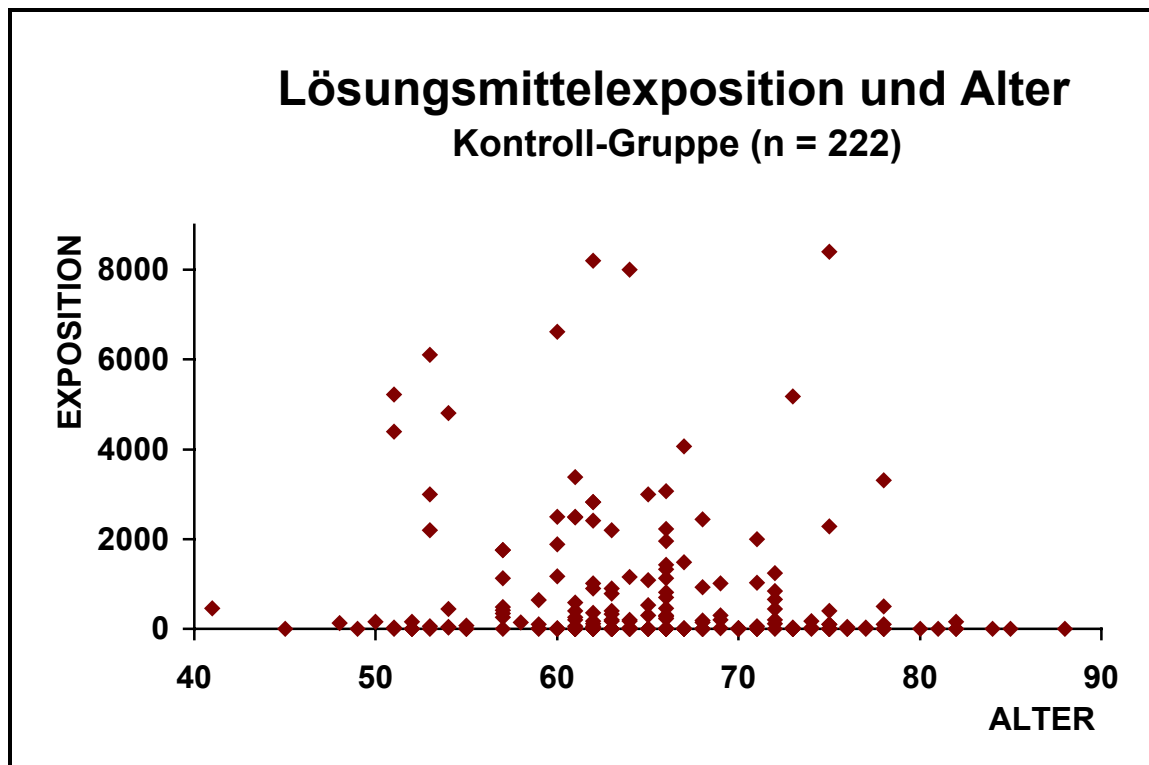


Abbildung 6: AVK-Gruppe: Lösungsmittelexposition in Bezug auf das Alter - Streudiagramm



**Abbildung 7:** Kontrollgruppe: Lösungsmittlexposition in Bezug auf das Alter - Streudiagramm

Nach obiger Darstellungen ist ein Zusammenhang von zunehmendem Alter und vermehrter Lösungsmittlexposition eher unwahrscheinlich.

### Subgruppen

Bekannte Risikofaktoren für ein Bauchortenaneurysma sind neben der arteriellen Hypertonie vor allem das Zigarettenrauchen.

Um zu untersuchen, ob eine Exposition gegenüber chemischen Lösungsmitteln einen unabhängigen Risikofaktor für ein Bauchortenaneurysma darstellt, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Hypertoniker versus nicht-Hypertoniker,
- Raucher versus Nichtraucher

a) Hypertoniker / nicht-Hypertoniker

Definition: Als Hypertoniker wurden Personen eingeteilt, die entweder die Frage nach einem erhöhtem Blutdruck oder die Frage nach einer Medikation gegen erhöhten Blutdruck mit "ja" beantwortet haben.

**Tabelle 11:** Lösungsmittlexposition: Subgruppenanalyse ohne Hypertoniker

GRUPPE / Lösungsmittel-Exposition	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
keine - gering	35	98	58	191
mittel - hoch	28	46	32	106
Anzahl	63	144	90	297

RISIKOABSCHÄTZUNG	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
odds ratio (OR)	1,70	0,96	1,18
95% confidence interval	1,00 - 2,90	0,80 - 1,15	0,67 - 2,05

**Tabelle 12:** Lösungsmittlexposition: Subgruppenanalyse, nur Hypertoniker

GRUPPE / Lösungsmittel-Exposition	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
keine - gering	39	49	65	153
mittel - hoch	23	29	29	81
Anzahl	62	78	94	234

RISIKOABSCHÄTZUNG	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
odds ratio (OR)	1,00	1,32	0,75
95% confidence interval	0,50 - 1,99	0,69 - 2,53	0,40 - 1,42

<b>Mantel-Haenzel OR</b>	1,34		
--------------------------	------	--	--

Bei der Subgruppe ohne Hypertoniker ist die OR bei der AAA-Gruppe deutlich erhöht und grenzwertig statistisch gesichert gegenüber der Subgruppe der Hypertoniker. Die Mantel-Haenzel OR bestätigt diesen Trend.

Nach diesem Ergebnis zeichnen sich Hypertonie und Lösungsmittlexposition ab als unabhängige Variablen für die Entstehung eines AAA.

b) Raucher / Nichtraucher:

Definition: Raucher: früheres oder gegenwärtiges Rauchen.

Definition: Nichtraucher: noch nie Zigaretten geraucht.

**Tabelle 13:** Lösungsmittlexposition: Subgruppenanalyse Raucher

GRUPPE / Lösungsmittel-Exposition	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
keine - gering	64	84	111	259
mittel - hoch	48	50	59	157
Anzahl	112	134	170	416

RISIKOABSCHÄTZUNG	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
odds ratio (OR)	1,26	1,41	0,89
95% confidence interval	0,75 - 2,11	0,87 - 2,30	0,56 - 1,43

Mantel-Haenzel OR	1,18		
-------------------	------	--	--

**Tabelle 14:** Lösungsmittlexposition: Subgruppenanalyse Nichtraucher

GRUPPE / Lösungsmittel-Exposition	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
keine - gering	10	63	12	85
mittel - hoch	3	25	2	30
Anzahl	13	88	14	115

RISIKOABSCHÄTZUNG	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
odds ratio (OR)	0,76	1,80	0,42
95% confidence interval	0,19 - 2,99	0,22 - 14,76	0,09 - 1,95

Alle OR-Werte sind instabil, wenn man die Vertrauensgrenzen betrachtet; statistische Aussagen sind nur eingeschränkt möglich.

Bei der Raucher-Subgruppe ist tendenziell einer höhere Lösungsmittlexposition der Fallgruppe gegenüber der Kontrollgruppe angedeutet (OR = 1,26) und stärker im Vergleich zur AVK-Gruppe (OR = 1,41), jedoch schwächer als bei den Berechnungen mit der gesamten AAA-Gruppe.

Bei der Nichtraucher-Subgruppe gibt es in der mittel bis hohen Expositionsstufe bei der AAA- und AVK-Gruppe kaum Patienten, die Berechnungen sind daher als relativ anzusehen. Diese Subgruppe wird sicherlich den Expositionstrend der gesamten AAA-Gruppe nicht beeinflussen. Die Mantel-Haenzel OR liegt auch niedriger als bei der Altersstratifizierung des gesamten Gruppenvergleiches: aus diesem Ergebnis kann ein Nikotingebrauch als abhängige Variable nicht ausgeschlossen werden.

### 2.3. Risikofaktoren

Um die Zusammensetzung der Fallgruppe bezüglich Risikofaktoren des Herzkreislaufsystems überprüfen zu können, um aufzuzeigen, ob die Verteilung bestimmter Risikofaktoren in der Fallgruppe, der Vergleichs- und der Kontrollgruppe mit den aus der Literatur bekannten Angaben über das Vorliegen von Risikofaktoren bei Krankheiten des kardiovaskulären Systems übereinstimmen, und um die Häufigkeit dieser Risikofaktoren im Vergleich der Gruppen untereinander zu analysieren, wurde in den Fragebogen nach folgenden Risikofaktoren gefragt:

- Übergewicht
- arterielle Hypertonie
- Fettstoffwechselstörungen
- Diabetes mellitus
- Hyperurikämie
- Tabakkonsum /Rauchen

Die Fragen nach den einzelnen Risikofaktoren wurden wie folgt bewertet:

#### 2.3.1. Körpergröße und Gewicht

Gefragt wurde einerseits nach dem aktuellen Gewicht, andererseits nach dem Gewicht vor ca. 5 Jahren.

Das von den Probanden angegebene momentane Gewicht wurde hierfür einbezogen. Das Gewicht vor fünf Jahren zeigt, ob eine Zunahme oder Abnahme des Gewichtes eine Rolle spielte in der Ermittlung von Übergewicht als Risikofaktor für die Arteriosklerose. Da viele Personen, die an einer AAA oder einer AVK leiden, aufgrund ihrer Gesundheit und zur Vorbereitung auf Operationen abnehmen müssen, kann Übergewicht als Risikofaktor bei manchen übersehen werden, welche in letzter Zeit abgenommen haben und dadurch normalgewichtig geworden sind. Die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) erfolgte in diesen Fällen mit dem angegebenen Gewicht vor fünf Jahren.



**Tabelle 15:** Risikofaktor Körpergewicht: Prävalenz in den Studiengruppen bei Anwendung des Body-Mass-Index (BMI)

GRUPPE / Risikofaktor	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
<b>BMI: Untergewicht</b>	2	1	3	6
<b>BMI: Normgewicht</b>	37	39	60	136
<b>BMI: Übergewicht</b>	69	136	82	287
<b>BMI: Adipositas</b>	16	41	36	93
Anzahl	124	217	181	522 *

\* Einige Fragebögen enthielten keine auswertbaren Angaben.

Die prozentuelle Einteilung der Gruppen in Untergewicht, Normgewicht, Übergewicht, und Adipositas zeigt die Tabelle. In der Kontrollgruppe ist die Übergewichtigkeit häufiger zu finden, bei der AVK-Gruppe seltener. Die Berechnungen ergaben 12,9% Adipöse in der AAA-Gruppe, 18,9% Adipöse bei der Kontrollgruppe und 19,9% Adipöse in der AVK-Gruppe.

### 2.3.2. Hypertonie

Im Fragebogen wurde sowohl nach dem Vorliegen eines erhöhten Blutdruckes als auch nach der Einnahme von Blutdruckmedikamenten gefragt. Beide Fragen gaben als Antwortmöglichkeit "Ja", "Nein" oder "Weiß nicht" an. Wurde eine der beiden Fragen mit "Ja" beantwortet, wird dies als Vorhandensein des Risikofaktors "Hypertonie" bewertet.

Darüber hinaus wurde nach der Dauer des bestehenden erhöhten Blutdruckes gefragt.

Die Hypertonie als Risikofaktor ist sowohl bei der AAA-Gruppe als auch die AVK-Gruppe bestätigt worden (siehe Kreuztabelle). Der prozentuale Anteil der Hypertoniker bei der AAA-Gruppe und AVK-Gruppe war jeweils in etwa gleich. (bei Chen et al. 1995 waren 41% der AAA-Patienten Hypertoniker).

**Tabelle 16:** Risikofaktor Hypertonie - Prävalenz in den Studiengruppen

GRUPPE / Risikofaktor	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
<b>keine Hypertonie</b>	63	144	90	297
<b>Hypertonie bekannt</b>	62	78	94	234
Anzahl	125	222	184	531

RISIKOABSCHÄTZUNG	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
<b>odds ratio (OR)</b>	1,82	0,94	1,93
<b>95% confidence interval</b>	1,17 - 2,83	0,59 - 1,49	1,30 - 2,87

2.3.3. Diabetes mellitus

Ähnlich wie bei der Hypertonie wurde sowohl nach einem vorhandenen Diabetes mellitus als auch nach der Medikamenteneinnahme von Antidiabetika bzw. nach dem Insulinbedarf gefragt. Die Fragen gaben als Antwortmöglichkeit "Ja", "Nein" oder "Weiß nicht" vor. Wurde eine der Fragen mit "Ja" beantwortet, wird dies als Vorhandensein des Risikofaktors "Diabetes" bewertet.

Auch hier wurde nach der Dauer der Krankheit gefragt.

Die Kreuztabelle zeigt, daß Diabetes mellitus bei der AVK-Gruppe häufiger vorkommt; in der AAA-Gruppe gibt es am wenigsten Diabetiker (8,8 %).

**Tabelle 17:** Risikofaktor Diabetes mellitus - Prävalenz in den Studiengruppen

GRUPPE / Risikofaktor	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
kein Diabetes	114	196	142	452
Diabetes bekannt	11	26	42	79
Anzahl	125	222	184	531

RISIKOABSCHÄTZUNG	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
odds ratio (OR)	0,73	0,33	2,23
95% confidence interval	0,35 - 1,53	0,17 - 0,65	1,32 - 3,78

### 2.3.4. Hyperlipidämie

Die Frage nach erhöhten Blutfetten (Cholesterin/ Neutralfett) gab die Antwortmöglichkeiten, "Ja", "Nein" und "Weiß nicht" vor. Letzteres wurde als "Nein" bewertet. Der prozentuale Anteil der Personen mit einer Hyperlipidämie liegt im Vergleich zu Kontrollgruppe bei den AAA- und AVK-Patienten signifikant höher und kommt als Risikofaktor für diese Gruppe deutlich heraus.

**Tabelle 18:** Risikofaktor Hyperlipidämie - Prävalenz in den Studiengruppen

GRUPPE / Risikofaktor	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
keine Hyperlipidämie	65	162	109	336
Hyperlipidämie bekannt	60	60	75	195
Anzahl	125	222	184	531

RISIKOABSCHÄTZUNG	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
odds ratio (OR)	2,49	1,34	1,86
95% confidence interval	1,58 - 3,93	0,85 - 2,11	1,23 - 2,82

### 2.3.5. Hyperurikämie

Zum Risikofaktor Hyperurikämie wurde einerseits die Frage nach einer Gicht, andererseits nach einem erhöhten Harnsäurespiegel gestellt. Vorgegeben wurden bei beiden Fragen die Antwortmöglichkeiten "Ja", "Nein" oder "Weiß nicht". Die Beantwortung einer Frage mit "Ja" schließt auf das Vorhandensein des Risikofaktors "Hyperurikämie".

**Tabelle 19:** Risikofaktor Hyperurikämie - Prävalenz in den Studiengruppen

GRUPPE / Risikofaktor	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
keine Hyperurikämie	95	187	159	441
Hyperurikämie bekannt	30	35	25	90
Anzahl	125	222	184	531

RISIKOABSCHÄTZUNG	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
odds ratio (OR)	1,69	2,01	0,84
95% confidence interval	0,98 - 2,91	1,12 - 3,61	0,48 - 1,46

Im Gruppenvergleich zeigt sich in der AAA-Gruppe die Hyperurikämie als Risikofaktor vermehrt, nach den Vertrauensgrenzen grenzt dieser Unterschied an Signifikanz. Gegenüber der AVK-Gruppe ist der Unterschied jedoch deutlich.

### 2.3.6. Rauchen und "Pack-Years"

Als "Raucher" wurde definiert, wer entweder "Ja" zur Frage, "Rauchen Sie?" oder "Ja" bei der Frage, "Haben Sie früher geraucht" angekreuzt hat. Umgekehrt kreuzte der "Nichtraucher" beide Fragen mit "Nein" an. Der "Ex-Raucher" gab nur an, früher geraucht zu haben. Mit der Angabe der Anzahl der Jahre, in welchen geraucht wurde und wann aufgehört wurde zu rauchen, und durch die Angabe der Päckchen oder Zigaretten pro Tag, lassen sich die "Pack-Years" berechnen. Weiter wurde eine Skala von 0-4 eingeteilt nach schweren, mittleren und leichten Nikotinabusus: die Einteilung wurde folgendermaßen vorgenommen:

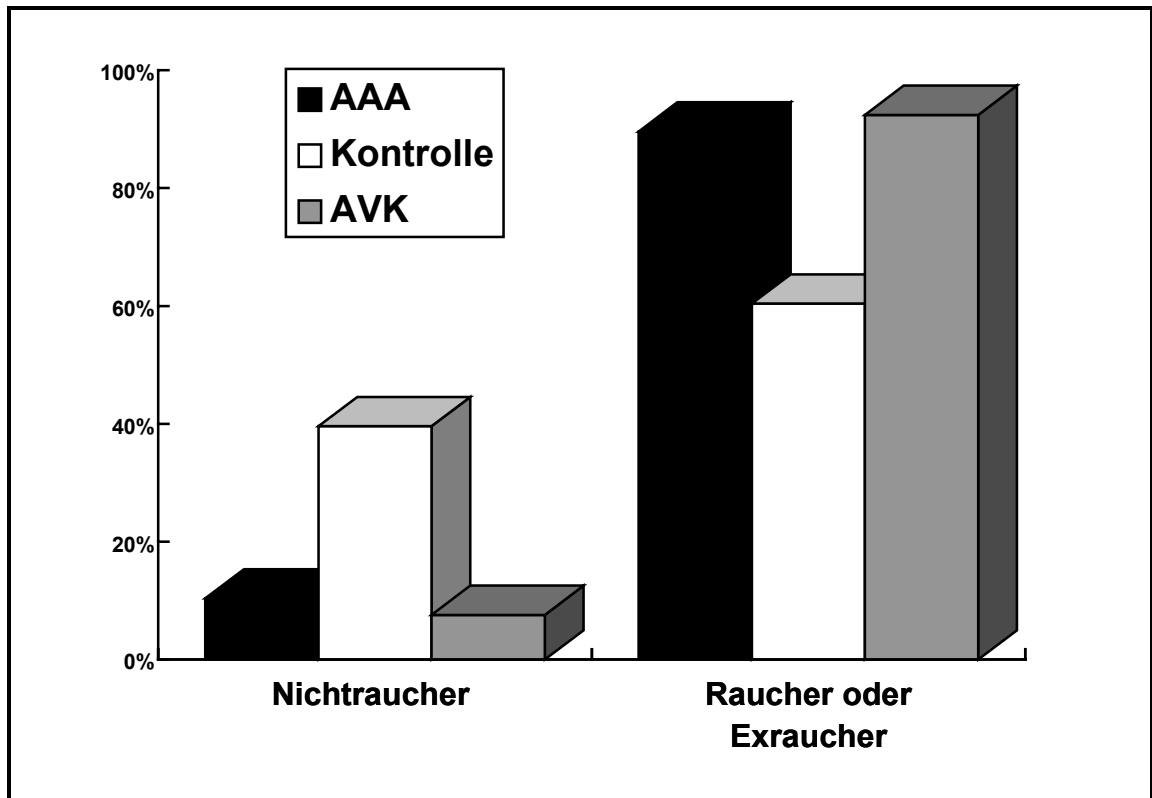
bis 20 Pack-Years	=	leichter Nikotinabusus
21-50 Pack-Years	=	mittlerer Nikotinabusus
> 50 Pack-Years	=	schwerer Nikotinabusus

Daß Rauchen ein Risikofaktor für die Entwicklung sowohl eines abdominalen Aortenaneurysmas, als auch einer arteriellen Verschlusskrankheit ist, wurde in dieser Studie bestätigt, wie Kreuztabelle und Histogramm zeigen. Bei der "Pack-Years" Auswertung treten bei AAA- und AVK-Gruppe in mittleren bis hohem Bereich größere Zahlen auf als in der Kontrollgruppe.

**Tabelle 20:** Risikofaktor Rauchen (1) - Prävalenz in den Studiengruppen

GRUPPE / Risikofaktor	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
Nichtraucher	13	88	14	115
Nikotinabusus	112	134	170	416
Anzahl	125	222	184	531

RISIKOABSCHÄTZUNG	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
odds ratio (OR)	5,66	0,71	7,97
95% confidence interval	3,13 - 10,22	0,32 - 1,58	4,60 - 13,82



**Abbildung 8:** Risikofaktor Rauchen (1): prozentualer Anteil an Nichtrauchern und Rauchern bzw. Ex-Rauchern in jeder Studiengruppe

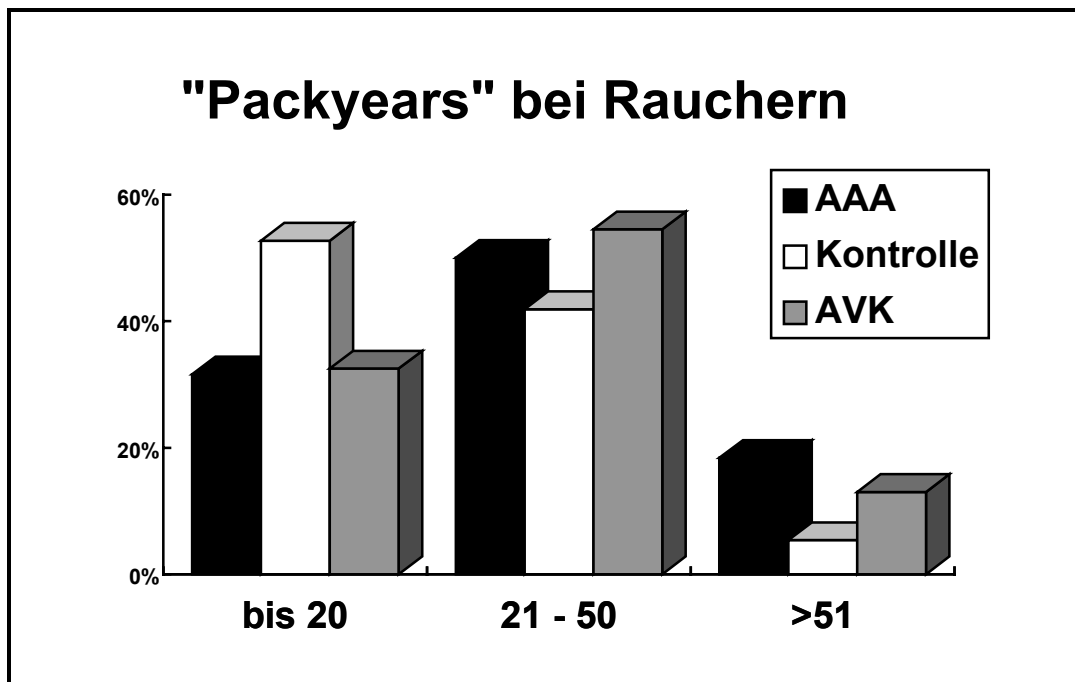
**Tabelle 21:** Risikofaktor Rauchen (2) - Prävalenz mit semiquantitaiver Erfassung (Pack-Years) in den Studiengruppen

GRUPPE / Pack-Years	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
bis 20	24	49	50	123
21-50	38	39	84	161
Anzahl	62	88	134	284

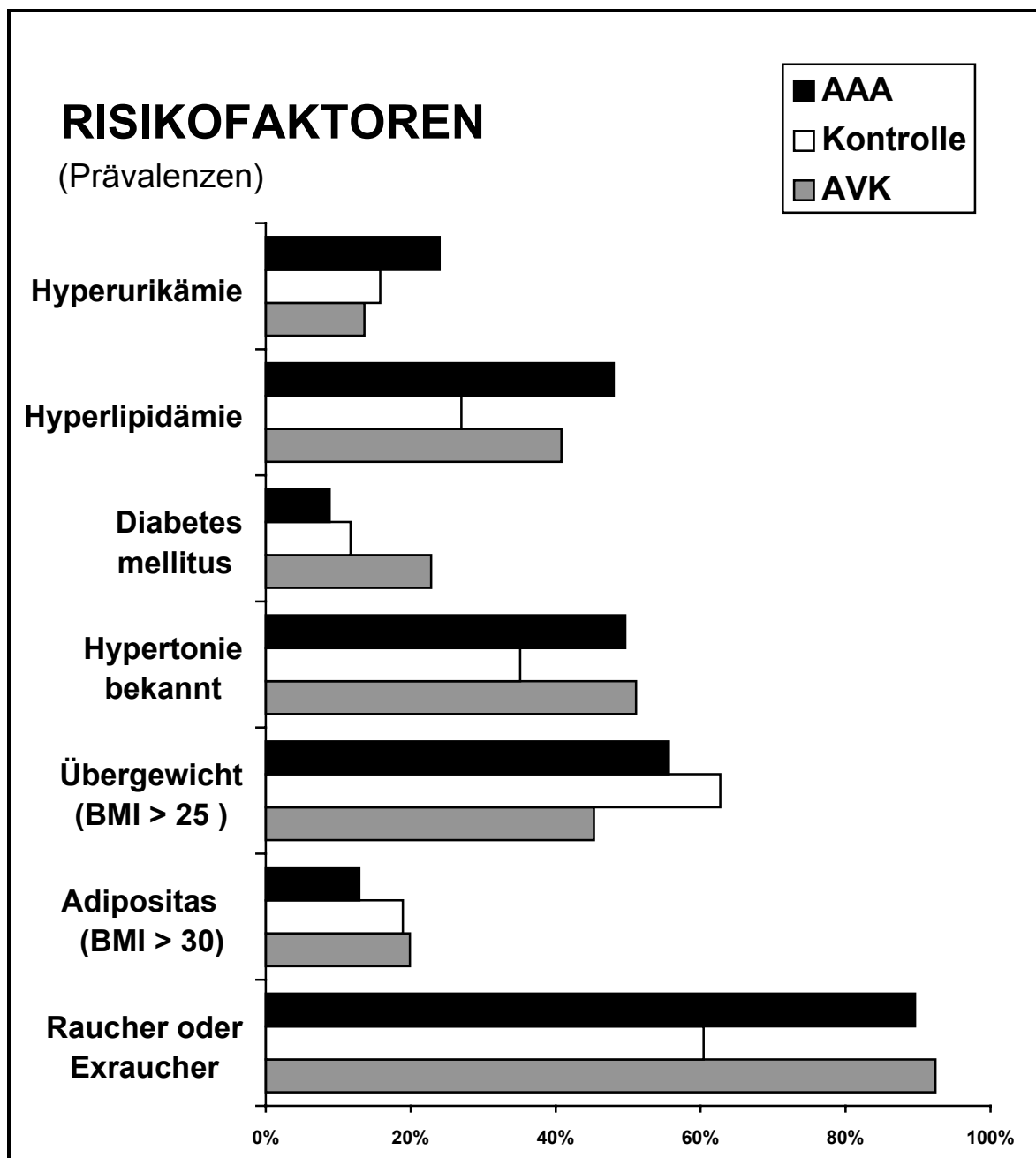
RISIKOABSCHÄTZUNG	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
OR	1,99	0,94	2,1
95% confidence interval	1,33-2,98	0,84-1,05	1,36-3,25

GRUPPE / Pack-Years	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
bis 20	24	49	50	123
>51	14	5	20	39
Anzahl	38	54	70	162

RISIKOABSCHÄTZUNG	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
OR	3,97	1,50	2,63
95% confidence interval	1,77-8,89	0,73-3,07	1,48-4,64



**Abbildung 9:** Risikofaktor Rauchen (2): Quantifizierung des Risikofaktors "Rauchen" durch Ermittlung von "Pack-Years", prozentualer Anteil in jeder Studiengruppe

2.4. Zusammenfassende Analyse und Darstellung des Risikofaktorenprofils

**Abbildung 10:** Risikofaktorenprofil: prozentualer Anteil der Nennung anerkannter Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankheiten in jeder Studiengruppe

Beim Histogramm handelt es sich um eine Summationsdarstellung der Personen der jeweiligen Gruppe mit dem entsprechenden Risikofaktor, ausgedrückt in Prozent (d.h. Prävalenzrate).

**Tabelle 22:** Risikofaktorenprofil - Prävalenzraten der drei Studiengruppen in der tabellarischen Übersicht

<b>RISIKOFAKTOREN</b>	<b>AAA</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>AVK</b>
<b>Hypertonie</b> bekannt	49,6%	35,1%	51,1%
keine Hypertonie bekannt	50,4%	64,9%	48,9%
<b>Diabetes mellitus</b> bekannt	8,8%	11,7%	22,8%
Diabetes mellitus nicht bekannt	91,2%	88,3%	77,2%
<b>Fettstoffwechselstörung</b> bekannt	48,0%	27,0%	40,8%
Fettstoffwechselstörung nicht erhöht	52,0%	73,0%	59,2%
<b>Gicht</b> bekannt	24,0%	15,8%	13,6%
keine Gicht bekannt	76,0%	84,2%	86,4%
kein Übergewicht	31,4%	18,5%	34,8%
<b>Übergewicht (BMI)</b>	55,7%	62,6%	45,3%
<b>Adipositas (BMI)</b>	12,9%	18,9%	19,9%
<b>Raucher oder Ex-Raucher</b>	89,6%	60,4%	92,4%
Nichtraucher	10,4%	39,6%	7,6%

### 2.5. Weitere Krankheiten

Bewußt ist ganz allgemein nach Krankheiten gefragt worden (außer nach Unfällen), die vom Arzt oder im Krankenhaus behandelt worden sind, um möglichst viel über länger bestehende Leiden und ihre Auswirkungen (z. B. Schlaganfall bei bestehender Arteriosklerose) zu erfassen. Die Krankheitsliste gab neun Antwortfelder vor und war in manchen Fälle länger, Sie wurde bei der Dateneingabe überprüft und unwesentliche Daten herausortiert, wie zum Beispiel Erkältungen oder Kriegsverwundungen. Angaben von einer stenosierenden oder einer erweiternden Arterienkrankheit dienten auch als Diagnosebestätigung für die jeweilige Gruppe. Bei der Frage 10 ist spezifisch nach einer Erweiterung der Bauchschlagader gefragt worden, um aus der AVK- und Kontrollgruppe Bauchortenaneurysmaträger herauszusortieren. Bei der AVK-Gruppe bestand die Möglichkeit, im Zweifelsfall die Diagnose Bauchortenaneurysma via Patientenakte zu überprüfen.

Sieben Krankheiten oder Krankheitskonstellationen sind als interessant für die Studie herausgesucht worden aufgrund eines möglichen Zusammenhanges mit Lösungsmitteln oder der Entstehung von abdominalen Aortenaneurysmen:

- Krankheiten, die mit einer Arteriosklerose einhergehen:
  - Koronare Herzkrankheit (Herzinfarkt, Angina pectoris ...).
  - Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).
  - Zentrale arterielle Verschlusskrankheit (Schlaganfall, Carotisstenose ...).



- Niereninsuffizienz<sup>2</sup>.
- Krankheiten die mit einem  $\alpha$ -1-Antitrypsinmangel und daher einer Elastaseerhöhung einhergehen können wie Lungenemphysem, welches jedoch auch häufig als Spätfolge einer obstruktiven Lungenerkrankung vorkommt.
- Neurologische Erkrankungen können als Folge einer chronischen Lösungsmittlexposition entstehen.
- Einige Neoplasmenarten stehen in einem Zusammenhang mit der Exposition gegenüber bestimmten Lösungsmitteln (z.B. Leukämie nach Benzoleinwirkung).

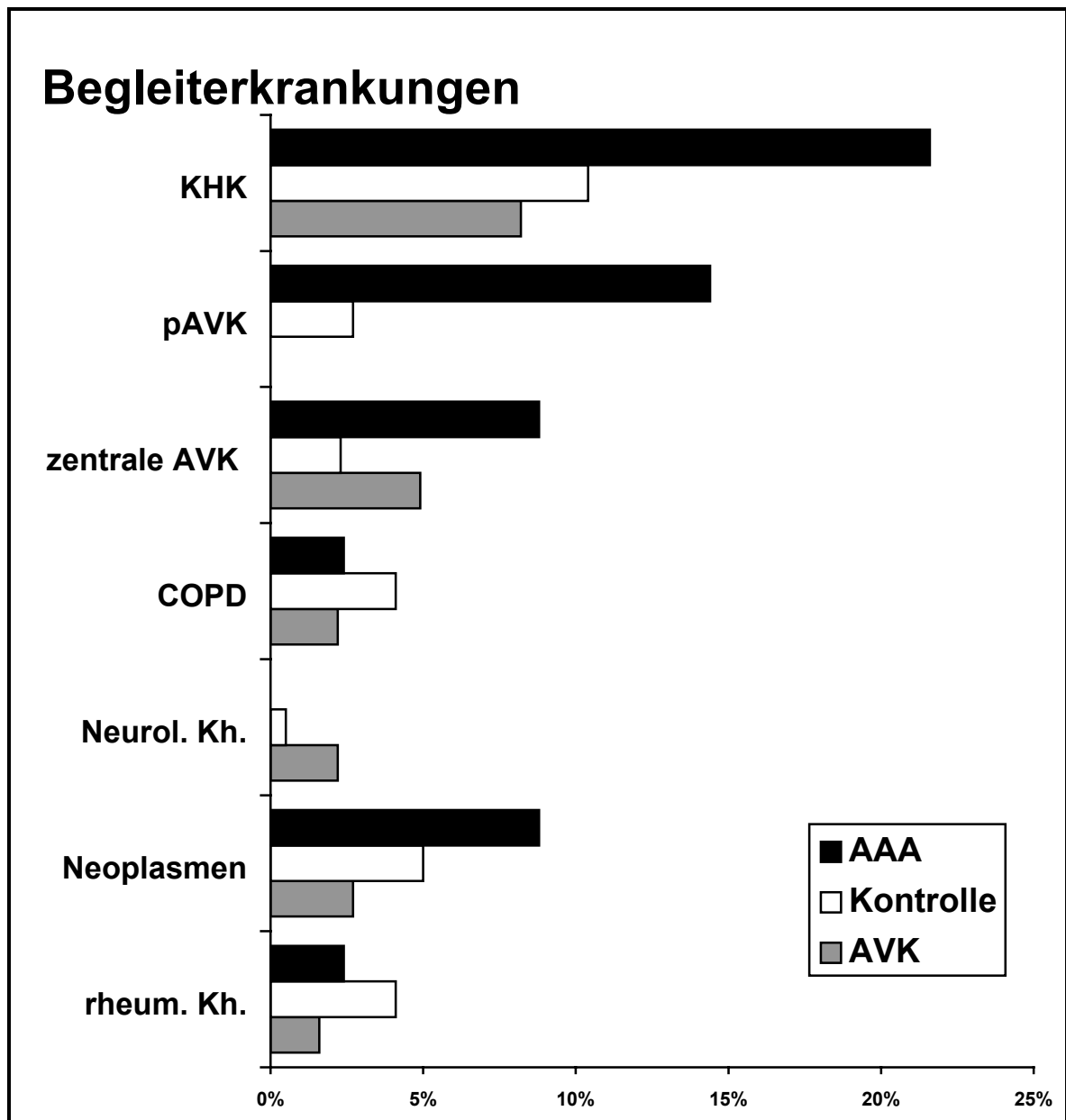
Im Fragebogen wurde auch spezifisch nach anderen Erweiterungen von Schlagadern oder Arterien gefragt, falls die Personen davon Kenntnis hatten. Bei den angiologisch untersuchten Patienten, und speziell bei den Bauchortenaneurysmaträgern, lagen hier vor allem Erweiterungen der Beckenschlagadern vor.

Das Vorkommen dieser Krankheiten wurde bei jeder Gruppe ausgewertet und miteinander verglichen.

Bei der AAA-Gruppe wurden von 227 Patienten, die in der Universitätsklinik Ulm entweder in der Gefäßchirurgie oder der Inneren Medizin behandelt worden sind, Daten aus den Akten über Begleitkrankheiten gewonnen. Insofern konnte eine noch größere Anzahl von Patientendaten ausgewertet werden. Auch Daten von inzwischen verstorbenen Patienten wurden miteinbezogen. Diese Daten wurden ausgewertet und mit den Fragebogendaten verglichen.

---

<sup>2</sup> Ein zusätzlicher Grund für die Beachtung der Niereninsuffizienz war das subjektiv häufigere Vorkommen dieser Diagnose in den Krankenakten der AAA-Patienten.



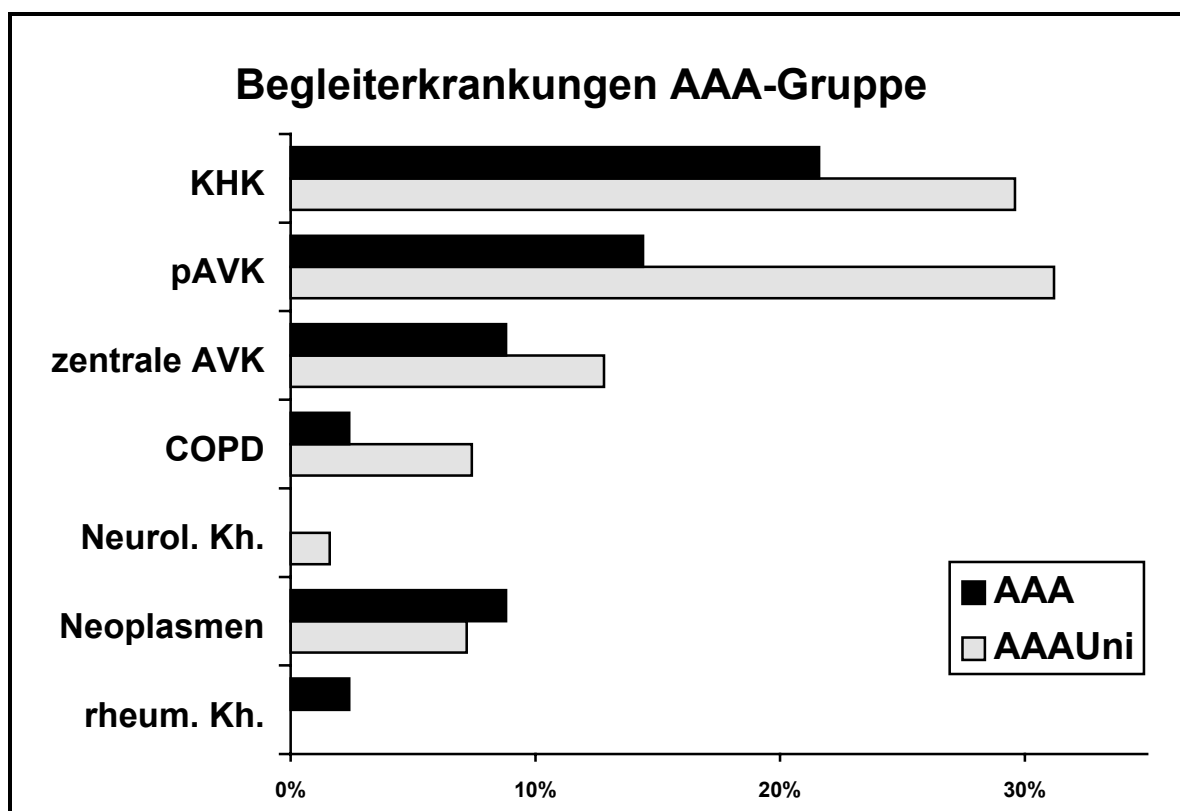
**Abbildung 11:** Häufigkeit ausgewählter Begleiterkrankungen in den drei Studiengruppen, Angaben in den Fragebögen

Aus dem Stabdiagramm kann abgeleitet werden, daß Arterienerkrankungen, wie die periphere AVK, die KHK und die zentrale AVK bei den Personen der AAA-Gruppe häufiger vorkommen als bei der Kontrollgruppe. KHK und zentrale AVK waren auch häufiger vorhanden als bei der AVK-Gruppe. Bei der Gesamtzahl neoplastischer Erkrankungen war die AAA-Gruppe etwas mehr aber nicht signifikant betroffen. Bei den neurologischen Erkrankungen gab es bei der AVK-Gruppe vier Fälle, also verhältnismäßig mehr als im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese geringen Zahlen sind statistisch nicht aussagekräftig, die höhere Zahl könnte aber durch die diabetische Neuropathie als Folge des Risikofaktors Diabetes mellitus in der AVK-Gruppe erklärt werden. Rheumatische Erkrankungen

sind relativ vermehrt bei der Kontrollgruppe vertreten und spiegeln wahrscheinlich die Verhältnisse in einer älteren Allgemeinbevölkerung wieder. Die Niereninsuffizienz kam laut der vorhandenen Patientendaten in allen drei Gruppen selten vor. Wie erwartet sind weitere Aneurysmen am meisten bei Personen aus der AAA-Gruppe angegeben worden.

Zieht man die Daten der Krankenakten der Universität Ulm heran, waren die oben beschriebenen Trends bei den KHK und AVK Krankheiten noch deutlicher zu sehen als im Vergleich mit den Fragebögen der AAA-Gruppe. Das Vorkommen einer Niereninsuffizienz, kompensiert oder dekompensiert, war nach Fragebogendaten unter 1% und wurde deswegen in obigen Diagramm nicht dargestellt. Nach den Angaben in den Krankenakten der Universitätsklinik Ulm bestand bei 16% der AAA-Patienten ein Niereninsuffizienz. Anscheinend war diese Diagnose den AAA-Patienten selbst nicht bewußt.

Die Häufigkeit weiterer Erkrankungen in der AAA-Gruppe ist im folgenden vergleichend dargestellt, und zwar nach den Angaben in den Fragebögen und den Daten aus den Krankenakten.



**Abbildung 12:** Häufigkeit von Begleiterkrankungen in der AAA-Gruppe, Vergleich der Angaben der Fragebögen (AAA) mit den Diagnosen der Krankenakten der Universität Ulm (AAAUni)

## 2.6. Operationen mit Vollnarkosen

Eine Operation bedeutet nicht nur einen Streß für den Körper, zur Vollnarkose selbst werden meistens Lösungsmittel wie Halothan und ein ähnliches Gas eingesetzt. Bei jeder Operation bedeutet dies eine akute Lösungsmittelbelastung mit mancherlei Auswirkungen, abgesehen vom Narkoseeffekt. Deswegen wurde die Zahl der Operationen in die Auswertung miteinbezogen. Es wurde nur nach Operationen mit Vollnarkosen gefragt. Eine deutlich höhere Zahl an Personen mit 4 oder mehr Operationen wurde bei der AAA-Gruppe gefunden im Vergleich zur AVK- und Kontrollgruppe:

**Tabelle 23:** Häufigkeit Vollnarkosen: Prävalenz und Prävalenzraten in den Studiengruppen

GRUPPE / OPs mit Vollnarkose	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
keine	17	80	56	153
1 OP	18	63	55	136
2 OPs	23	34	30	87
3 OPs	28	25	27	80
4 und mehr OPs	39	20	16	75
Anzahl	125	222	184	531

GRUPPE / OPs mit Vollnarkose	AAA	Kontrolle	AVK	Gesamt
0 bis 3 OPs	86	202	168	456
4 und mehr OPs	39	20	16	75
Anzahl	125	222	184	531

RISIKOABSCHÄTZUNG	AAA / Kontrolle	AAA / AVK	AVK / Kontrolle
odds ratio (OR)*	4,58	4,76	0,96
95% confidence interval	3,12-6,95	2,94-7,70	0,91-1,02

### **3. DISKUSSION**

#### 3.1. Lösungsmittlexposition

Bei der Fragestellung dieser Studie geht es um den Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Bauchortenaneurysmas und dem Kontakt mit chemischen Lösungsmitteln.

"In den seltensten Fällen gibt es einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Exposition und Folgezustand" (Guggenmoos-Holzmann und Wernike, "Medizinische Statistik", 1996 S. 32). Gerade wenn ein langer Zeitraum zwischen Exposition und Zielereignis liegt, ist die Erforschung der Ätiologie einer Schädigung problematisch und trotzdem notwendig.

Für die Fragestellung wurde ein epidemiologischer Forschungsansatz gewählt und erbrachte einige Hinweise: Die AAA-Gruppe hat einen höheren prozentualen Anteil Untersucher mit mittlerer bis hoher Exposition im Vergleich zu den anderen untersuchten Gruppen (OR: 1,35; 95% CI: 0,86 - 2,10). Die AVK-Gruppe verhält sich ähnlich der Kontrollgruppe. Die errechneten Werte ergeben zwar eine schwache Assoziation einer höheren Lösungsmittlexposition bei Bauchortenaneurysmaträgern, jedoch sind diese Zahlen statistisch ungenügend gesichert, um eine eindeutige Aussage machen zu können. Bei der Altersstratifizierung bestätigte sich dieser Trend, besonders bei den Altersgruppe der über 70-Jährigen (OR: 1,94; 95% CI = 0,83-4,50). Die *Mantel-Haenzel odds ratio* von 1,55 würde eine schwach bis mittlere Assoziationsstärke zwischen einem Bauchortenaneurysma und einer mittel bis hohen Lösungsmittlexposition zum Ausdruck bringen, wenn die Stabilität der Zahlen gegeben wäre. Bei dem relativ kleinen Unterschied der Lösungsmittlexposition zwischen den Gruppen kann nur eine Studie mit einer weit größeren Fallzahl die obenerwähnten Trends eindeutig bestätigen oder nicht.

Man könnte die Schlußfolgerung ziehen, daß eine steigende Lösungsmittlexposition eine Folge des steigenden Alters der untersuchten Personen sei. Die Steuungsdiagramme für jede Gruppe zeigen, daß diese Annahme eher nicht der Fall ist. Als Erklärung dafür wird folgendes gesehen: die berufliche Exposition nimmt ab dem 65. Lebensjahr stark ab, bei über 70jährigen kam der Kriegsdienst und u.U. die Gefangenschaftszeit dazu, was eine geringere erfaßbare Lösungsmittlexposition bedeutet. Andererseits könnte die Gewichtung der Freizeitbelastung, wie im Abschnitt "Methoden" beschrieben, bei den älteren Probanden eine höhere Lösungsmittlexposition zur Folge haben: Ältere haben insgesamt mehr Jahre als Rentner verbracht und daher mehr Zeit für Freizeittätigkeiten. Vielleicht ist dies der Grund, warum die AAA-Gruppe sowohl

ein etwas höheres Durchschnittsalter hat als auch mehr Probanden im mittleren Expositionsbereich.

### 3.2. Risikofaktoren

Bestimmte Risikofaktoren können die Entstehung einer Arteriosklerose fördern und werden in vielen Studien in Verbindung mit Herzkreislauferkrankungen gebracht, sind aber nicht mit ätiologischen Faktoren identisch. "Unter Risikofaktoren versteht man spezifische Verhaltensweisen, Umwelteinflüsse und Körpermerkmale, die man als Folge menschlichen Fehlverhaltens bezeichnen könnte. Es sind krankmachende Reize, die größtenteils Folgen von Verhaltensstörungen im weitesten Sinne sind" (aus "Gefäßkrankheiten in der Praxis", Mörl 1987).

Dagegen ist eine toxische Exposition durch Arbeitsstoffe meistens außerhalb der eigenen Kontrolle und wird oft von dem Betroffenen gar nicht bemerkt (Warshaw 1960).

**Geschlecht** und **Alter** werden auch als Risikofaktoren der AAA betrachtet. Daß das Durchschnittsalter der AAA-Gruppe etwas unter den Literaturangaben lag, kann an der zunehmenden frühzeitigen Entdeckung des abdominalen Aortenaneurysmas durch ein Arteriosklerosescreening liegen oder durch das zunehmende Vorkommen von Aortenaneurysmen bei jüngeren Menschen. Andererseits sind Daten von bereits Verstorbenen nicht miteinbezogen wurden, und bei älteren Menschen kann die Bereitschaft und die Fähigkeit, den Fragebogen auszufüllen, geringer sein.

Das deutliche Überwiegen des männlichen Geschlechts unter den Aneurysmaträgern, auch im Vergleich zu der AVK-Gruppe, ist beachtlich. Es ist bekannt, daß bis zum 50. Lebensjahr Frauen im Vergleich zu den gleichaltrigen Männern vor atherosklerotischen Läsionen geschützt sind. Nach der Menopause läßt die gefäßschützende Wirkung der weiblichen Sexualhormone nach, und dadurch steigt bei den Frauen die Zahl derer signifikant an, die eine Arteriosklerose haben, und erreicht mit dem 70. Lebensjahr das Ausmaß der an einer Arteriosklerose erkrankten Männer. Nach der Theorie, daß die Arteriosklerose der Hauptfaktor bei der Entstehung von Bauchortenaneurysmen sei, würde man mehr Frauen unter den älteren Aneurysmaträgern erwarten.

Man kann daraus folgern, daß beim Bauchortenaneurysma entweder geschlechtsbezogene oder genetische Faktoren (X-Chromosom) mitbestimmend sind und / oder daß z.B. die Berufstätigkeit und Freizeitbeschäftigung bei Männern gefäßschädigende Faktoren beinhalten (wie z.B. Lösungsmittel).

Die Erkenntnis, daß **Hypertonie**, **Hyperlipidämie**, und **Nikotin** Risikofaktoren der AAA darstellen, wurde von den Daten der Studie untermauert. Diese Faktoren sind mit einer vorzeitigen und vermehrten Arteriosklerose assoziiert, jedoch ist interessant, daß **Diabetes mellitus**, welcher auch zu einer vorzeitigen Arteriosklerose führt, nur als Risikofaktor in der AVK-Gruppe signifikant hervortrat. Eine Erklärung für das geringere Vorkommen der Diabetiker bei der AAA-Gruppe ist die erhöhte Multimorbidität von Diabetikern, die mit einer kürzeren Lebenserwartung einhergeht. Der Aneurysmaträger ist im Durchschnitt 10 Jahren älter als der pAVK-Erkrankte.

Beim **Nikotinabusus** wurde differenziert nach "Pack-Years". Während die Kontrollgruppe ihren Gipfel bei niedriger "Pack-Years"-Stufe (<20) aufweist, haben die AAA- und AVK-Gruppe im mittleren Pack-Years Bereich ihren Gipfel, jedoch im hohen Bereich (>51 Pack-Years) hat die AAA-Gruppe prozentual mehr Personen als die AVK-Gruppe.

Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Hypertonie und erhöhte Serumlipide sind nach den Ergebnissen sowohl mit einem AAA assoziiert als auch mit der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

Bei der Untersuchung der Subgruppen *Hypertoniker* und *Nicht-Hypertoniker*, zeigt sich eine grenzwertig signifikant höhere Lösungsmittlexposition bei den *Nicht-Hypertonikern* (nach einem erniedrigtem Blutdruck wurde *nicht* gefragt). Interessant ist dieses Ergebnis, auch wenn es rein zufällig durch die Gruppierung von Daten entstanden sein könnte. Andere Arbeiten beschreiben, daß eine Lösungsmittlexposition, auch bei einer chronisch niedrigen Exposition, mit Blutdrucksregulationsstörungen assoziiert sein können, die sich meistens als Blutdrucksenkung manifestieren (Triebig 1983, Warshaw 1960, Rubin und Rubin 1982).

Im Fall der Subgruppen *Raucher* und *Nichtraucher* ging jeweils die OR für die AAA-Gruppe nach unten: hier ist eine Abhängigkeit nicht auszuschließen. Es kann sein, daß der Trend zu einer vermehrten Lösungsmittlexposition rein durch den größeren Anteil an Rauchern in der Zielgruppe zu erklären ist. Dann würde jedoch eine ähnliche Lösungsmittlexposition in der AVK-Gruppe und in der AAA-Gruppe zu erwarten sein, was nicht der Fall ist. Ein Zusammenwirken von Lösungsmittel und Nikotin (bzw. anderen Stoffen aus dem Zigarettenrauch) auf die Aortenwand im Sinne einer Verstärkung des enzymatischen Elastinabbaus wäre biologisch plausibel. Hierzu ist anzumerken, daß nach Literaturangaben bei

inflammatorischen Bauchortenaneurysmen ein signifikant höherer Prozentsatz an Rauchern gefunden wurde (Niketi et al. 1996 in Rasmussen und Hallett 1997).

**Adipositas:** daß Adipositas als Risikofaktor bei der AAA-Gruppe nicht auftauchte, kann mit der größeren Zahl an Operationen zusammenhängen, die bei dieser Gruppe statistisch auffällig erhöht ist. Da das Erreichen des Normalgewichts vor einer Operation (vor allem bei einem Elektiveingriff, wie beim Bauchortenaneurysma) erstrebt wird, ist das seltenere Vorkommen von Adipositas nicht verwunderlich bei Personen, die eine solche Operation hinter sich haben. Die Tatsache, daß in der Kontrollgruppe ca. 63% übergewichtig sind und ca. 19% adipös (ähnlich wie in der AVK-Gruppe) spiegelt gesellschaftliche Verhältnisse wider. In der Bundesrepublik sind zur Zeit 40% der Bevölkerung übergewichtig und 16% adipös (Wechsler et al. 1996).

### 3.3. Assoziierte Krankheiten

Die Assoziation von **koronarer Herzkrankheit**, **arterieller Verschußkrankheit**, sowohl zentral als auch peripher, und von **Niereninsuffizienz** mit einem abdominalen Aortenaneurysma deutet auf Veränderungen an den Gefäßen hin, die sowohl zu Stenoseierungen als auch als Erweiterungen von Gefäßen führen können.

Es ist bekannt, daß sich bei vielen AAA-Patienten gleichzeitig eine stenosierende Arterienerkrankung findet. In dieser Studie war lediglich bei etwa 25% der AAA-Patienten das Bauchortenaneurysma die einzige Arterienerkrankung (ähnliche Ergebnisse sind diskutiert bei Sterpetti et al. 1988, S. 100).

In einer Befragung von 5392 Menschen zwischen 65-80 Jahren, bei welchen durch Ultraschall-Screening bei 218 ein AAA mit einem Durchmesser von mehr als 3 cm festgestellt wurde, ist die KHK und die pAVK als einzige statistisch auffällig erhöhte assoziierte Erkrankungen festgestellt worden (Kanagasabay et al. 1996). Bei Chen et al. wurden die Begleiterkrankungen von AAA-Patienten über Krankenhausdaten über vier Jahrzehnte ausgewertet, und die KHK fiel bei 42% der Patienten am meisten auf, gefolgt von der pAVK mit 12% und der zentralen arteriellen Verschußkrankheit mit 9,6%. Diese Verhältnisse waren im Untersuchungszeitraum relativ konstant (Chen et al. 1997).

Nach einigen Theorien würden regressive Veränderungen von arteriosklerotischen Plaques oder eine Ernährungsstörung der Mediaschicht zu einer Zerstörung der elastischen Fasern führen und demzufolge die Aneurysmenbildung verursachen (Zarins et al. 1990 zit. in McGee et al. 1991, Doerr 1987). Dazu muß erwähnt werden, daß vor allem Männer von Bauchortenaneurysmen betroffen sind in



einem Alter, in welchem bei Frauen ähnlich viele arteriosklerotische Erkrankungen festzustellen sind.

**Aneurysmen anderer Gefäßabschnitte** kamen häufiger bei den AAA-Erkrankten vor, was nicht erstaunlich war. Dies ist bei der Durchsicht der AAA-Patientenakten bestätigt worden und betrifft vor allem die Iliacalarterien bei AAA-Patienten. AAA- und AVK-Patienten sind ausführlich angiologisch untersucht worden und wissen meist über bestehende Gefäßerweiterungen Bescheid. Bei der Kontrollgruppe sind vielleicht Aneurysmaträger, welche nichts von ihrem Aneurysma wissen.

Ein häufigeres Vorkommen von **Neoplasmen** bei Aneurysmapatienten deutet auf ihre Multimorbidität hin und hängt sicherlich zum Teil mit dem höheren Alter dieser Gruppe zusammen.

Es ist überraschend, daß eine **COPD** weniger häufig in der AAA- und der AVK-Gruppe vorkam als bei der Kontrollgruppe, wenn man den höheren Anteil der Raucher dieser Gruppen betrachtet. In den aus den Patientenakten gewonnenen Daten der AAA-Gruppe findet sich die Diagnose COPD häufiger als in den von den Patienten ausgefüllten Fragebögen.

**Neurologische Erkrankungen** sind zwar nicht signifikant häufiger bei Aneurysmakranken gefunden worden, ein Lösungsmittelinfluß bei Letzteren ist trotzdem nicht auszuschließen, da ein psychoorganisches oder neurasthenisches Syndrom, das als Folge einer chronischen Lösungsmittellexposition vorkommt, oft nicht als solches wahrgenommen wird. Es wurde versucht, im Fragebogen nach Symptomen eines Psychosyndroms wie Konzentrationsschwäche, Müdigkeit, Vergeßlichkeit und Schwindel bei angegebener Lösungsmittellexposition zu fragen. Die Auswertung der Ergebnisse wurde nicht durchgeführt, da die Angaben zu den Symptomen ziemlich lückenhaft und uneinheitlich waren.

### 3.4. Untersuchungen und Hypothesen zur Ätiologie von Bauchortenaneurysmen

Vielfältige Forschungsergebnisse geben Hinweise auf die Genese von Veränderungen in den Gefäßwänden bei Aneurysmen, z.B.

- der Nachweis proteolytischer Enzyme im Blut und den Gefäßwänden:

Die elastischen Fasern und die Kollagenfaserschicht sind im Aneurysmagewebe eindeutig verändert im Sinne einer Verminderung des Elastins und der Kollagenfasern. Als Ursache dafür werden proteolytische Prozesse angenommen. Es wurde u.a. nach Elastasen und Kollagenasen gesucht, Enzyme, welche die elastischen Fasern der Mediaschicht der Aorta und das kollagene Fasergerüst verdauen können. Die Zusammensetzung und Konzentrationen dieser Enzyme deuten auf einen fortlaufenden Reparaturprozeß im Aneurysmagewebe hin. Die höchsten Werte der

Elastaseaktivität konnten in rupturierten Aneurysmen sowie in inflammatorischen Aneurysmen der infrarenalen Aorta gefunden werden (Busuttill et al. 1980, Vine und Powell 1991). Die Proteaseaktivität spiegelt den Faserumsatz wieder und es wird vermutet, daß infrarenale Fasern anfälliger sind (Vine und Powell 1991). Das gleichzeitig beobachtete starke perivaskuläre Infiltrat im infrarenalen Aneurysmagewebe könnte auch darauf hinweisen, daß der Faserumsatz hier erhöht ist, ähnlich wie die erhöhte Gewebsinhibitor- und Gelatinasekonzentration entlang der Vasa vasorum (Lehnert et al. 1991). Erhöhte Elastaseaktivitäten könnten auch eine Folge der Aortendilatation selbst sein (Powell und Greenhalgh 1989).

Die faserschwächenden Enzyme können von verschiedenen Quellen stammen, z.B. von den glatten Muskelzellen der Aortenwand, von Makrophagen und von anderen Entzündungszellen, welche in einem häufig vorkommenden adventitialen entzündlichen Infiltrat nachzuweisen sind. (Vine und Powell 1991, Herron et al. 1991, Brophy et al. 1991, Stella et al. 1991, Rasmussen und Hallett 1997).

Auch vom Pankreas werden Elastasen sezerniert. Nikotin und Acetaldehyd als Komponenten des Zigarettenrauches fördern die Sekretion von pankreatischen Proteasen stark, und bei den Aneurysmaträgern, die sehr häufig einen Nikotinabusus als Risikofaktor haben, ist dieser Denkansatz interessant. Es ist jedoch unklar, wie pankreatische Enzyme ins Aortengewebe gelangen (Dubick et al. 1988).

- genetische Besonderheiten:

Die genetische Forschung entdeckte Besonderheiten im Gen des Typ-III-Kollagen bei Frauen mit Aneurysmen (Powell und Greenhalgh 1989). Ein Gen für Haptoglobin und das benachbarte Cholesterinester-Transfer-Protein-Gen ist in Aneurysmapatienten auch häufiger gefunden worden: die Elastaseaktivität wird durch dieses Gen gesteigert (Powell et al. 1991). Mit Hilfe der Segregationsanalyse beschrieben Verloes et al. (1995) in einer Studie an 313 Familien über mehrere Generationen das AAA als Auswirkung eines einzelnen dominanten Gens. Die Geschlechtsabhängige Penetranz bevorzugt Männer und nimmt langsam mit dem Alter zu. Die Autoren räumen allerdings ein, daß ein kombinierter Effekt einer multifaktoriellen Komponente zusammen mit dem genetischen Modell eine bessere Erklärung der Ätiologie wäre.

- Immunologische Erkenntnisse und Hypothesen:

Bei immunologischen Untersuchungen zur Entstehung von abdominalen Aortenaneurysmen wurde beobachtet, daß Entzündungszellen regelmäßig in aneurysmatisch veränderten Gefäßabschnitten vorhanden sind, am

ausgeprägtesten bei den inflammatorischen abdominalen Aortenaneurysmen. In einem Überblick über die Literatur schlossen Rasmussen und Hallett vor kurzem daraus, daß inflammatorische Bauchortenaneurysmen eine durch Antigene hervorgerufene ähnliche entzündliche Gewebsreaktion entwickeln, wie nicht-inflammatorische Bauchortenaneurysmen. Genetische Faktoren und der Einfluß von Nikotin werden der stärkeren Neigung zu entzündlichen Reaktionen bei den AAA-Erkrankten zugeschrieben. Rasmussen und Hallett beschreiben ferner eine genetisch prädisponierte Selektion und Bindung von Peptiden, die als Antigene die entzündliche Reaktion hervorrufen (Rasmussen und Hallett 1997).

In der Annahme, daß inflammatorische Aortenaneurysmen sich aus einem "blanden" abdominalen Aortenaneurysma entwickeln, wurde intensiv nach ätiologischen Hinweisen bei dieser entzündlichen Gefäßkrankung gesucht. Bisher konnte kein Antigen isoliert werden, das diese entzündliche Immunkaskade verursacht. Endogene Substanzen wie Lipoproteine oder degenerierte elastische Fasern sind postuliert worden (Cid et al. 1989 zit. in Koch et al. 1990 und O`Brian 1978 zit. in Koch et al. 1990). Eine allergische Reaktion gegen Lipide, die aus atheromatösen Plaques ins Gewebe sickern, wurde von Mitchinson vermutet (Mitchinson 1986 zit. in McMahon et al. 1990). Erwähnenswert ist die Ähnlichkeit von Bauchortenaneurysmen zur Riesenzellerarteriitis, die mittelgroße und große Arterien betrifft.

Auslösende Faktoren für sekundäre Vaskulitiden schließen Hepatitis B-Surface Antigen, Streptokokkeninfekt, allergische Reaktionen, verschiedene aktive und passive Impfungen, Nikotinabusus, verschiedene Drogen und Medikamente, Malignome und Lymphome mit ein (Trautmann und Eckhardt 1987). Nicht immer ist der histologische Befund pathognomisch für eine bestimmte Vaskulitisform. Berufliche Noxen wie chemische Lösungsmittel wurden nicht berücksichtigt.

In der vorliegenden Studie haben von den fünf Patienten mit der Diagnose inflammatorisches Aneurysma leider nur zwei ihren ausgefüllten Fragebogen zurückgeschickt. Beide hatten jeweils eine relativ hohe Lösungsmittelbelastung.

### 3.5. Wissenschaftliche Ergebnisse und Hypothesen zu Wirkungsmechanismen chemischer Lösungsmitteln auf das Herzkreislaufsystem:

Nach Maschewsky (1991) scheint ein Grundproblem der Forschung in der weitverbreiteten Annahme zu liegen, daß Arbeitsstoffe keine spezifische herzkreislaufschädigende Wirkung hätten, und daß das Herzkreislaufsystem

relativ resistent gegen chemische Einflüsse wäre; demzufolge wird dieser Forschungsbereich vernachlässigt. Doch viele (vorwiegend ausländische) Forschungsberichte zu Herzkreislaufschäden durch Arbeitsstoffe belegen das Gegenteil: Etliche Arbeitsstoffe haben eine spezifische herzkreislaufschädigende Wirkung; bei anderen werden dazu andere Organsysteme betroffen. Die Geschichte des Schwefelkohlenstoffs zeigt, wie ein atherogener Arbeitsstoff lange Zeit unbemerkt bleiben kann (Wilcosky und Tyroler 1983). In der Studie von Suadcani et al. (1995) wurde untersucht, ob die soziale Schicht einen Einfluß auf die Häufigkeit einer KHK-Erkrankung hat. Es wurde herausgefunden, daß niedrigere soziale Schichten ein signifikant höheres Risiko für eine KHK haben und berufliche Faktoren, insbesondere eine Exposition gegenüber Chemikalien damit assoziiert war. Auch wenn die herzkreislaufschädigende Wirkung eines Stoffes diskret ist, können andere Risikofaktoren hinzukommen, die den Schaden verstärken.

Verschiedene primäre Amine führen zu chronischen Schäden der Aorta, wie die Zusammenfassung von Tierversuchen zu chemisch induzierten vaskulären Schäden von Boor zeigt. Dabei wurde eine subintimale Proliferation sowie eine Hypertrophie der Media und eine langsam zunehmende hämorrhagische Nekrose der Mediaschicht beobachtet. Rupturen von Aneurysmen wurden so induziert. Auch Pharmaka wie Penicillamine, Dopaminagonisten, Minoxidil und Digoxin induzierten Arterienbeschäden in Hunden und Ratten. Bei den Vasodilatoren wurden eine arterielle Überdehnung für die Nekrose der Media verantwortlich gemacht (Boor et al. 1995).

**Schwefelkohlenstoff** ( $\text{CS}_2$ ) ist eine farblose Flüssigkeit mit einem starken Geruch und wird im weiteren Sinn zu den Lösungsmitteln gezählt. Er spielt vor allem in der Textilindustrie (Viskose-Rayon Herstellung), in der Gummi- und Zellophanherstellung und bei der Produktion von Unkrautvernichtungsmitteln eine Rolle. Schwefelkohlenstoff wird auch als Extraktionsmittel in der Nahrungsmittelindustrie verwendet, z.B. bei der Herstellung von entkoffeiniertem Kaffee. Neurologische Schäden durch dieses Lösungsmittel sind seit langem bekannt, doch zahlreiche Schäden am Herzkreislaufsystem sind erst in den letzten 20 Jahren durch epidemiologische Studien entdeckt worden (Oliver und Weber 1984, Sakurei 1982, Tolonen 1975, Wilcosky und Tyroler 1983, Hoffmann u. Klapperstück 1990), diese stimmen in ihren Ergebnissen weitgehend überein:

- Schäden an den **Koronarien**: Verschiedene Studien weisen auf die erhöhte KHK-Häufigkeit bei Viskose- und Rayon-Arbeitern hin (Tiller et al. 1968, Tolonen et al. 1979, Oliver und Weber 1984, Wilcosky und Tyroler 1983)

- **Netzhautschädigungen:** In einer epidemiologischen Studie in Japan wurde keine Zunahme an KHK gefunden, jedoch eine erstaunliche Zunahme retinaler Mikroaneurysmen bei Arbeitern, die Schwefelkohlenstoff chronisch ausgesetzt waren (Sugimoto et al. 1976 zit. in Karai et al. 1983). Von Goto et al. (1971) beobachtete, daß die Mikroaneurysmen erst nach fünfjähriger Exposition auftreten. Es wurden sacculare und ellipsoide Mikroaneurysmen, Schängelungen von kleinen Gefäßen und atrophische/degenerative Veränderungen des Pigmentepithels beschrieben.

Auch Savic (1992) berichtet über Arbeiter in der Zellwollfaserindustrie im früheren Jugoslawien, die Schwefelkohlenstoff ausgesetzt waren und retinale Mikroaneurysmen bekamen. Der Befund war abhängig von der Dauer ihrer Exposition.

Bei einer chronischen Vergiftung mit Schwefelkohlenstoff (CS<sub>2</sub>) zeigen sich arteriosklerotische Veränderungen im gesamten Gefäßsystem. Zusammen mit anderen Lösungsmitteln werden zur Pathogenese folgende Mechanismen diskutiert:

- a) Stoffwechselstörungen der Serumlipide
- b) Veränderungen der Cytochromoxydase
- c) Störung des Kohlenhydratstoffwechsels
- d) direkte toxische Wirkungen auf die Arterienwände
- f) Störung der Blutgerinnung
- e) Herabsetzung der autonomen kardiovaskulären Reflexe

Da seit 1967 der Gebrauch von Schwefelkohlenstoff eingeschränkt ist, ist die Exposition stark gesunken und dürfte hauptsächlich bei älteren Menschen in den entsprechenden Berufen eine Rolle gespielt haben.

#### **Benzolhomologe: Benzol, Toluol, Xylol u.a.:**

Abgesehen von akuten Erregungsbildungs- und Überleitungsstörungen am Herz soll Benzol bei chronischer Einwirkung eine Schädigung der Gefäßwand und auch Plasmaveränderungen mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft hervorrufen (Kentner und Valentin 1984).

#### **Phenol:**

Nach Wilcosky und Tyroler (1983) hat Phenol eine starke und breite kardio- und gefäßtoxische Wirkung, welche die Wirkung von Schwefelkohlenwasserstoff noch übertrifft.

#### **Ethanol:**

Die prolongierte oder hohe Alkoholfuhr kann eine Kardiomyopathie, Vorhofflimmern, oder einen Schlaganfall verursachen, wobei der genaue Wirkungsmechanismus des Ethanol auf das Herz umstritten ist (Zakhari und Aviado 1982). Niedrige Ethanol-Dosen wirken anscheinend schützend gegen die Atherosklerose, da sie den HDL-Cholesterin-Spiegel erhöhen (Rubin und Rubin 1982).

Bei der Kohortenstudie von Wilcosky und Tyroler (1983) wurde, bezogen auf inhaliertes Ethanol allein, eine eindeutige, wenn auch minimale expositionsbezogene Zunahme der Mortalität an koronarer Herzkrankheit festgestellt.

Sonstige Lösungsmittel wie **Methylenchlorid, Amylacetat, Äthylbenzol, Trichloräthylen, 1,1,1-Trichloroäthan, Halothan, Methoxyfluran, Enfluran, Isofluran, Fluorkarbene, Methämoglobinbildende aromatische Amine, Anilin, o-Toluidin, Nitrobenzen, Aldehyde, und Polyethylenglykol** sind in Zusammenhang mit Störungen am Herzen und Erkrankungen der Koronarien gebracht worden (Wilcosky und Simonsen 1991, Leiken et al. 1990, Steward und Hake 1976, Thiess et al. 1980, Triebig 1983, Kleinfeld und Tabershaw 1954, Mee und Wright 1980, Bass 1980, Steffey 1982, Zakhari und Aviado 1982, Rubin und Rubin 1982, Oliver und Weber 1984).

In den vergangenen Jahren wurden eine Vielzahl von Stoffen zugelassen, ohne daß zuvor schädliche Langzeitwirkungen erfaßt werden konnten. Doch die Frage nach Langzeitwirkungen eines Stoffes oder nach seltenen Wirkungen ist schwierig zu beantworten. Risikobewertungen für Langzeitwirkungen aus Tiermodellen sind grundsätzlich mit Unsicherheiten behaftet, z.B. dadurch daß ein Zwei-Jahres-Tierversuch als Richtlinie genommen wird.

### 3.6. Pathogenetische Hypothese: Abdominale Aortenaneurysmen als Folge von chemischen Lösungsmitteln

Wenn chemische Lösungsmittel als Noxe betrachtet werden, die rasch in die Blutbahn gelangen und vor allem ins Fettgewebe wandern, dann liegt die Vorstellung einer möglichen Zell- und Gewebsreaktion nahe. Es ist denkbar, daß vor allem halogenierte Kohlenwasserstoffe innerhalb der Gefäßwandzellen das feine Enzymgleichgewicht zwischen Abbau und Neubau elastischer Fasern stören könnten. Plausibel ist das Verbleiben der Kohlenwasserstoffe in der Aortenwand - in den atheromatösen Plaques, wo sie eine chronische entzündliche Reaktion hervorrufen. Im Rahmen dieses Entzündungsprozesses findet der enzymatische Abbau elastischer Fasern und der Umbau der Faserstruktur statt. Forschungsergebnisse über die immunologischen Aspekte der Entstehung

abdominaler Aortenaneurysmen unterstützen diese These (Brophy et al. 1991, Koch et al. 1990, Rasmussen und Hallett 1997). Chemische Lösungsmittel als derartige Noxe müssen dann über einen längeren Zeitraum auf das Gefäß einwirken, entweder durch wiederholte Exposition oder durch Persistenz im Gewebe. Auch ein indirekter Gefäßschaden, durch Förderung der Arteriosklerose, wie bei einigen Lösungsmitteln nachgewiesen (Wronska-Nofer und Parke 1978, Klein et al. 1981) könnte zu einen Gefäßwandumbau mit Verlust elastischer Fasern als "Endstadium" des atherosklerotischen Prozesses angesehen werden (Zarins et al. 1990 zit. in McGee et al. 1991).

#### **4. SCHLUSSFOLGERUNG**

Die Hypothese, daß Lösungsmittel eine Rolle bei der Entwicklung eines Bauchortenaneurysmas darstellen, ist nach den Ergebnissen der Forschung zur Ätiologie und Pathogenese des AAA biologisch plausibel. Zur Rechtfertigung der Hypothese ist folgender Wirkungsmechanismus von Lösungsmitteln bei der Entstehung von Bauchortenaneurysmen denkbar: lipophile Lösungsmittel wandern leicht vom Blut in lipidreiche Ablagerungen der Aortenwand ein und rufen dort eine immunologische Antwort mit einer vermehrten Produktion von faserabbauenden Enzymen durch Entzündungszellen hervor (vergleiche: Rizzo et al. 1989, Rasmussen und Hallett 1997). Wenn eine klare Dosiswirkung zwischen Lösungsmittlexposition und Krankheitsfällen fehlt, ist eine individuelle Empfindlichkeit mit unterschiedlicher Immunantwort Lösungsmitteln gegenüber durchaus denkbar. Genetische und sonstige Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie und Nikotinabusus spielen dabei ebenso eine Rolle.

Durch die Fall-Kontroll-Studie, **"Gibt es Hinweise für einen ätiologischen Zusammenhang zwischen einer Exposition mit chemischen Lösungsmitteln und der Entwicklung von Bauchortenaneurysmen?"** konnte die Hypothese jedoch weder eindeutig unterstützt noch widerlegt werden.

Insgesamt gibt es kein statistisch gesichertes Ergebnis, das auf eine erhöhte Lösungsmittlexposition der Zielgruppe hindeutet.

Die Zuverlässigkeit der Assoziation wurde durch die begrenzte Zahl an Befragten und wahrscheinlich durch abhängige Variablen wie Nikotinverbrauch relativiert. Abgesehen davon kann es durch die Gruppierung der Daten (hier: *mittel-hohe* versus *geringe* Exposition und die Bildung von Subgruppen) zu einem zufällig positivem Ergebnis führen. Die signifikante Assoziation der Subgruppe *ohne Hypertoniker* ist zwar interessant, darf aus den oben genannten Gründen aber nicht überbewertet werden.

Bei der Untersuchung von Aneurysmakranken zeigen sich viele Parallelen zu Kranken mit stenosierenden Arterienerkrankungen und etliche gemeinsame Risikofaktoren. Ähnlich wie in der Kontrollgruppe war die Lösungsmittelbelastung der AVK-Gruppe etwas geringer als die der AAA-Gruppe, jedoch nicht statistisch gesichert.

#### **Vorteile und Nachteile des Studiendesigns:**

Bei retrospektiven Studien mit Datenerhebung via Fragebogen liegt das Problem meistens in der ungenauen quantitativen Abschätzung der Exposition und im



Fehlen von spezifischen Daten über die Exposition. Eine Begrenzung dieser Defizite wurde in dieser Studie versucht. Eine explorative epidemiologische Studie zur Untersuchung der chronischen Einwirkungen von Lösungsmitteln durch eine Befragung in dieser Art und mit diesem Umfang kann als Pionierarbeit gesehen werden.

Wenn auch die Verzerrungen durch die Angaben der Studienteilnehmer wiederum eine Schwachstelle dieser Studie darstellen, bietet die Untersuchung eine Möglichkeit, Daten über den persönlichen Umgang mit chemischen Lösungsmitteln, dessen Häufigkeit, über Schutzmaßnahmen und Kontrollmaßnahmen, und über in diesem Zusammenhang auftretende Beschwerden zu erfassen. Dies liefert sowohl beim kurzfristigen, als auch beim längerfristigen Umgang mit diesen Chemikalien geeignete Angaben.

Der Wahl der Kontrollgruppe als Quelle für Prävalenzangaben in der "gesunden" oder Allgemeinbevölkerung bezüglich Lösungsmittlexposition läßt einige Mängel feststellen: die LVA-Gruppe spiegelt nur bedingt die Allgemeinbevölkerung wieder, da ein größeres Expositionspotential durch den höheren Arbeiteranteil dieser Gruppe zu erwarten ist. "Stumme" oder noch nicht entdeckte Bauchortenaneurysmen konnten bei diesen Probanden nicht ausgeschlossen werden.

Was präventive Maßnahmen betrifft, unterstützt diese Arbeit die allgemeine Forderung, den Lösungsmittelverbrauch in der Bevölkerung einzuschränken, da sie den Verdacht einer weitreichenden Gesundheitsschädigung durch Lösungsmittel unterstützt.

Es läßt sich auch eine Zielgruppe für ein sinnvolles Aneurysma-"screening" definieren: Männer über 60 Jahren, welche einen oder mehrere Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Hypertonie, Hyperlipidämie, eine positive Familienanamnese für ein Aortenaneurysma, oder Zeichen für arteriosklerotische Gefäßveränderungen haben.

## **ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE**

"Gibt es Hinweise für einen ätiologischen Zusammenhang zwischen der Ausbildung von Aneurysmen der Bauchorta und der Exposition gegenüber Lösungsmitteln?"

### **FRAGESTELLUNG:**

Es gibt bisher keine Forschung zum Thema, jedoch ist seitens der Literatur zur Pathogenese und Ätiologie der Bauchortenaneurysmen die Plausibilität der Hypothese gegeben. Als Wirkungsmechanismus von Lösungsmitteln bei der Entstehung von Bauchortenaneurysmen ist es vorstellbar, daß lipophile Lösungsmittel leicht vom Blut in die lipidreichen Gefäßablagerungen der Aorta einwandern und dort eine immunologische Antwort mit einer vermehrten Produktion von faserabbauenden Enzymen durch Entzündungszellen hervorrufen.

### **METHODIK:**

Durch eine explorative epidemiologische Untersuchung in der Form einer retrospektiven Fallkontrollstudie, wurde eine Fallgruppe von 125 Patienten, bei welchen ein Bauchortenaneurysma (AAA = abdominales Aortenaneurysma) diagnostiziert wurde, in Bezug auf ihre Exposition gegenüber chemischen Lösungsmitteln untersucht. Zum Vergleich diente eine Kontrollgruppe aus der Normalbevölkerung (n = 222) und eine Vergleichsgruppe von Kranken mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (AVK; n = 184). Die Datengewinnung erfolgte über einen spezifisch entwickelten Fragebogen. Es konnten insgesamt 531 Fragebögen ausgewertet werden. Die Einschätzung der Lösungsmittelbelastung wurde durch eine semiquantitative Berechnung der Lösungsmittlexposition pro Person erreicht. Die Auswertung erfolgte nach traditionellen statistischen Methoden.

### **ERGEBNISSE:**

Eine klare Dosiswirkungsbeziehung zwischen der Lösungsmittlexposition und dem Auftreten eines Bauchortenaneurysmas konnte nicht festgestellt werden.

Bei einigen Aneurysmakranken lag eine größere Lösungsmittelbelastung vor als in der Kontrollgruppe (*odds ratio* = 1,35; 95% *Konfidenzintervall* 0,86-2,10) und in der AVK-Gruppe (*odds ratio* = 1,39; 95% *Konfidenzintervall* 0,87-2,22). Diese Werte sind relativ wenig stabil - eine größere Fall- und Kontrollgruppe wäre nötig, um den relativ kleinen Unterschied zwischen den Gruppen zu bestätigen oder zu verwerfen. Durch Altersstratifizierung der Gruppen wurde der gleiche Trend

festgestellt, ausgedrückt mit einer *Mantel-Haenzel odds ratio* von 1,55 (die *odds ratios* der Straten sind statistisch nicht gesichert).

Die Fallgruppe von AAA-Patienten bestand aus 92% Männern und 8% Frauen. Etwa 75% davon waren über 60 Jahre alt. In ihrer Zusammensetzung und dem erfaßten Risikofaktorenprofil entsprechen die Ergebnisse den in der Literatur vorhandenen Daten. Beim Bauchortenaneurysma sind die bekannten Risikofaktoren Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Hypertonie bestätigt worden. Hyperurikämie wurde in der Zielgruppe grenzwertig vermehrt gefunden. Für die AVK-Gruppe sind Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Hypertonie und Diabetes mellitus als Risikofaktoren bestätigt worden. Die AAA-Gruppe hat eine signifikant höhere Rate von Probanden mit koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschußkrankheit, zentraler arterieller Verschußkrankheit, sowie weiteren Aneurysmen. Nach Patientenaktendaten waren auch Niereninsuffizienz und COPD vermehrt bei der AAA-Gruppe zu finden. Die AVK-Gruppe hatte etwas häufiger eine zentrale AVK und neurologische Erkrankungen. In der AAA-Gruppe

## **INTERPRETATION:**

Beim Bauchortenaneurysma handelt es sich um eine komplexe Erkrankung mit wahrscheinlich verschiedenen pathogenetischen Mechanismen sowie einem Zusammenwirken von Faktoren. Der Nachweis proteolytischer Enzyme im Gewebe, die genetische Forschung, und die Ergebnisse der immunologischen Forschung liefern zwar keine Eindeutigkeit über die Ätiologie der Bauchortenaneurysmen, sprechen jedoch für eine multifaktorielle Genese.

Der Anteil von Umwelt- und Arbeitsweltbedingungen bei der Entstehung von Gefäßerkrankungen ist unklar. Hier besteht erheblicher Forschungsbedarf.

Die Studie konnte vorhandene Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Aneurysmen der Bauchschiagader und einer Exposition mit größeren Mengen chemischer Lösungsmittel nicht eindeutig bestätigen. Wegen der relativ kleinen Unterschiede bei der Lösungsmittelexposition zwischen den Gruppen und der relativ kleinen Fallzahl sind die Ergebnisse der Studie statistisch nicht gesichert.

Eine Abhängigkeit von dem bekannten kardiovaskulären Risikofaktor Nikotinabusus wird vermutet.

Da keine Forschungsergebnisse vorliegen, welche den bestehenden Verdacht einer Gefäßwandschädigung durch Lösungsmittel bestätigen oder verwerfen, kann sich diese Arbeit zu einer Basis für Folgestudien entwickeln, z.B. im Sinne einer konfirmativen Analyse mit größeren Fallzahlen und geeigneter Kontrollgruppe. Sinnvoll wären auch Studien welche mit spezifischeren Fragestellungen durchgeführt werden. Es wäre zum Beispiel denkbar, daß mittels einer Querschnittstudie gezielt Arbeiter (z.B. Maler), die langfristig in Bereichen gearbeitet haben, bei welchen ein hoher Grad einer Exposition mit chemischen Lösungsmitteln bekannt ist und quantifiziert werden kann, untersucht werden. Als Untersuchungsmethode steht hierbei der Ultraschall zur Verfügung, welcher kostengünstig und gefahrlos durchgeführt werden kann, leicht verfügbar ist und gute und reproduzierbare Ergebnisse bringt.

Eine Folgestudie mit jüngeren Bauchortenaneurysmaträgern, die nicht gleichzeitig eine stenosierende Arterienerkrankung aufweisen, wäre sicherlich interessant.

## **FRAGEBOGEN**

Die Position des Fragebogens wurde aus Formatgründen gegenüber der Dissertationsschrift geändert und als Anhang eingefügt.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- Anidjar S, Michel JB:** "Pathogenie des anevrysmes acquis de l'aorte abdominale". *Presse-Med* **20 18:** 859-865 (1991).
- Bass M:** "Sudden sniffing death". *J Am Med Assoc* **212:** 2075-2079 (1970).
- Bex TA:** "Occupational risks of chemical use may be greater in small businesses". *Occup Health Saf* **59:** 39-43, 60 (1990).
- Boor PJ, Gotlieb AI, Joseph EC, Kerns WD, Roth RA, Tomaszewski KE:** "Contemporary issues in toxicology: chemical-induced vasculature injury". *Toxicol Appl Pharmacol* **132:** 177-195 (1995).
- Brophy CM, Reilly JM, Smith GJ, Tilson MD:** "The role of inflammation in nonspecific abdominal aortic aneurysm". *Ann Vasc Surg* **5:** 229-233 (1991).
- Bukowski JA, Sargent EV, Pena BM:** "Evaluation of the utility of standard history questionnaire in assessing the neurological effects of solvents". *Am J Ind Med* **22:** 337-345 (1992).
- Busuttill RW, Rinderbriecht H, Flesher A, Carmack C:** "Elastase activity: the role of elastase in aortic aneurysm formation". *J Surg Res* **32:** 214-217 (1992).
- Chen JC, Hildebrand HD, Salvian AJ, Hsiang YN, Taylor DC:** "Progress in abdominal aortic aneurysm surgery: four decades of experience at a teaching center". *Cardiovasc Surg* **5:** 150-156 (1997).
- Daniell W, Stebbins A, O'Donnell J, Horstman SW, Rosenstock L:** "Neuropsychological performance and solvent exposure among car body repair shop workers". *Br J Ind Med* **50:** 368-377 (1993).
- Dobrin PB:** "Pathophysiology and pathogenesis of aortic aneurysms". *Surg Clin North Am* **69:** 687-703 (1989).
- Doerr W:** "Thoracic aortic aneurysms". *Thorac Cardiovasc Surg* **35:** 111-121 (1987).
- Dubick MA, Hunter GC, Perez-Lizano E, Mar G, Geokas MC:** "Assessment of the role of pancreatic proteases in human abdominal aortic aneurysms". *Clin Chim Acta* **177:** 1-10 (1988).
- Feinleib M:** "Risk assessment, environmental factors, and CHD". *Am J Tox* **2:** 91-104 (1983).
- Fine L:** "Occupational heart disease". *in: ROM (Hg), Environmental and occupational medicine, Little, Brown and Co, Boston:* 359-365 (1983).
- Goldhaber S:** "Cardiovascular effects of potential occupational hazards". *J Am Col Cardiol* **2:** 1210-1215 (1983).
- Goto S, Hotta R, Sugimoto K:** "Studies on chronic carbon disulfide poisoning. Pathogenesis of retinal microaneurysms due to carbon disulfide, with special consideration to a subclinical defect of carbohydrate metabolism". *Int Arch Arbeitsmed Gewerbshyg* **28:** 115 (1971).
- Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke KD:** "Medizinische Statistik". *Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin Wien:* 14-77 (1996).
- Harrington J:** "Commentary". *J Epidemiol Comm Health* **45:** 10 (1991).

- Hartung M, Kentner M, Raithel H:** "Zur Frage des Ursachenzusammenhangs zwischen Myocardinfarkt und Beruf". *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* **10**: 240-244 (1979).
- Herron GS, Unemori E, Wong M, Rapp JH, Hibbs MH, Stoney RJ:** "Connective tissue proteinases and inhibitors in abdominal aortic aneurysms". *Arteriosclero Thrombo* **11**: 1667-1677 (1991).
- Hoffmann P, Klapperstuck M:** "Effects of carbon disulfide on cardiovascular function". *Biomed Biochem Acta* **49**: 121-128 (1990).
- Hogstedt C, Axelson O:** "Long-term health effects of industrial solvents- a critical review of the edidemiological research". *Med Lav* **77**: 11-22 (1986).
- Horowitz F, Matza D, Machac J:** "Cardiotoxic effects of chemicals". *Mount Sinai J Med* **52**: 650-655 (1985).
- Husman K:** "Symptoms of car painters with long-term exposure to a mixture of organic solvents". *Scand J Work Environ Health* **6**: 19-32 (1980).
- Juntunen J:** "Neurotoxic Syndromes and occupational exposure to solvents". *Environ Res* **60**: 98-111 (1993).
- Kanagasabay R, Gajraj H, Pointon L, Scott AP:** "Co-morbidity in patients with abdominal aortic aneurysm". *J Med Screen* **3**: 208-210 (1996).
- Karai I, Sugimoto K, Goto S:** "A fluorescein angiographic study on carbon disulfide retinopathy among workers in viscose rayon factories". *Int Arch Occup Environ Health* **53**: 91-99 (1983).
- Kentner M, Valentin H:** "Herz-Kreislauf-Risiken im Arbeitsleben". *Arbeitssicherheit* : 186-190 (1984).
- Klein G, Gromadies B, Bürger A, Scheunert E, Rittner G:** "Langzeitwirkungen von Schwefelkohlenwasserstoff und Halogenkohlenwasserstoffen, besonders Perchloräthylen, auf der Fettstoffwechsel". *Z Ges Hyg* **27**: 48-51 (1981).
- Kleinfeld M, Tabershaw IR:** "Trichlorethylene toxicity: report of five fatal cases". *Arch Ind Hyg Occup Med* **10**: 134-141 (1954).
- Koch AE, Haines GK, Rizzo RJ, Radosevich JA, Pope RM, Robinson PG, Pearce WH:** "Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response". *Am J Pathol* **137**: 1199-1213 (1990).
- Kristensen TS:** "Cardiovascular diseases and the work environment. A critical review of the epidemiologic literature on the chemical factors". *Scand J Work Environ Health* **15**: 245-264 (1989).
- Kurppa K, Hietanen E, Klockars M, Partinen M, Rantanen J, Rönnemaa T, Viikari J:** "Chemical exposures at work and cardiovascular morbidity". *Scand J Work Environ Health* **10**: 381-388 (1984).
- Lehnert B, Wadouh F, Dwenger A:** "Relationship between proteolytic enzymes and atherosclerosis in aortic aneurysms". *Surg Gynecol Obstet* **172**: 345-350 (1991).
- Marsh GM:** "A strategy for merging and analyzing work history data in industry-wide occupational epidemiological studies". *Am Ind Hyg Assoc J* **48**: 414-419 (1987).

- Maschewsky W:** "Herz-Kreislaufschäden durch Arbeitsstoffe". *"Health Risks and Preventive Policy"*, Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung, Berlin: 1-31 (1991).
- McGee GS, Baxter BT, Shively VP, Chisholm R, McCarthy WJ, Flinn WR, Yao JST, Pearce WH:** "Aneurysm or occlusive disease--factors determining the clinical course of atherosclerosis of the infrarenal aorta". *Surgery* **110**: 370-375; disc (1991).
- McMahon JN, Davies JD, Scott DJA, Tennant WG, Powell JE, Hughes AO, Horrocks M, Bradfield JWB:** "The microscopic features of inflammatory abdominal aneurysms: discriminant analysis". *Histopathol* **16**: 557-564 (1990).
- Mee AS, Wright PL:** "Congested (dilated) cardiomyopathy in association with solvent abuse". *J Royal Soc Med* **73**: 671-672 (1980).
- Monson R:** "Occupation and cardiovascular disease". in: **Monson R, (Hg) Occupational epidemiology**. CRC Press, Boca Raton, Florida: 29 - 205 (1980).
- Mörl H:** "Gefäßkrankheiten in der Praxis". *Edition Medizin, VCH, Weinheim New York*: 135-45 (1987).
- Norman PE, Castleden WM, Hockey RL:** "Prevalence of abdominal aortic aneurysm in Western Australia". *Br J Surg* **78**: 1118-1121 (1991).
- Oliver LC, Weber RP:** "Chest pain in rubber chemical workers exposed to carbon disulphide and methaemoglobin formers". *Br J Ind Med* **41**: 296-304 (1984).
- Olsen E, Seedorff L:** "Exposure to organic solvents--II. An exposure epidemiology study". *Ann Occup Hyg* **34**: 379-389 (1990).
- Olsen O, Kristensen T:** "Impact of work environment on cardiovascular diseases in Denmark". *J Epidemiol Comm Health* **45**: 4-10 (1991).
- Peper M, Frentzel-Beyme R:** "Neuropsychological toxicology: Impact on research strategies, legal and legislative issues". *Eur J Appl Psychol* : (1994).
- Powell J, Greenhalgh RM:** "Cellular, enzymatic, and genetic factors in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms". *J Vasc Surg* **9**: 297-304 (1989).
- Powell JT, Bashir A, Dawson S, Vine N, Henney AM, Humphries SE, Greenhalgh RM:** "Genetic variation on chromosome 16 is associated with abdominal aortic aneurysms". *Clin Sci* **78**: 13-16 (1990).
- Rasmussen TE, Hallett JW:** "Inflammatory aortic aneurysms: a clinical review with new perspectives in pathogenesis". *Ann Surg* **225**: 155-164 (1997).
- Reitsma JB, Pleumeekers HJCM, Hoes AW, Kleijnen J, de Groot RM, Jacobs MJHM, Grobbee DE, Tijssen JGP:** "Increasing incidence of aneurysms of the abdominal aorta in the Netherlands". *Eur J Vasc Endovasc Surg* **12**: 446-451 (1996).
- Renker U, Saupe M:** "Schädigungen des Herzens durch Arbeitseinflüsse unter besonderer Berücksichtigung chemischer Noxen". *Z ges Hyg* **24**: 81-83 (1978).
- Rizzo RJ, McCarthy WJ, Dixit SN, Lilly MP, Shively VP, Flinn WR, Yao JST:** "Collagen types and matrix protein content in human abdominal aortic aneurysms". *J Vasc Surg* **10**: 365-373 (1989).



- Rubin J, Rubin E:** "Myocardial toxicity of alcohols, aldehydes, and glycols, including alcoholic cardiomyopathy". *in: Van Stee EW (Hg), ed. Cardiovascular Toxicology, Raven Press, New York:* S 353-363 (1982).
- Samuels SJ, Lemasters G, Carson A:** "Statistical methods for describing occupational exposure measurements". *Ind Hyg Assoc J* **46:** 427-433 (1985).
- Savic S:** "Ophthalmologische und angiographische Befunde bei Arbeitern, die Schwefelkohlenwasserstoff ausgesetzt waren". *Klin Monatsbl Augenheilkd* **180:** 90-91 (1982).
- Scharf B:** "Arbeitsbedingte Herz- und Kreislaufkrankheiten". *WSI, Düsseldorf:* S 1-5, 27-86 (1988).
- Schusterman D, Quinlan P, Lowengart R, Cone J:** "Methylene chloride intoxication in a furniture refinisher". *J Occup Med* **32:** 451-454 (1990).
- Seaton A, Jellinek EH, Kennedy P:** "Major neurological disease and occupational exposure to organic solvents". *Q J Med* **84:** 707-712 (1992).
- Steffey EP:** "Cardiovascular effects of inhalation anesthetics". *In: Van Stee EW, ed. Cardiovascular toxicology, Raven Press, New York:* S 259-279 (1982).
- Stella A, Gargiulo M, Faggioli GL, Gessaroli M, Bertoni F, Pasquinelli G, Cenacchi G:** "Inflammatory abdominal aortic aneurysms: Does an early stage exist?" *J Cardiovasc Surg* **32:** 732-735 (1991).
- Sterpetti AV, Feldhaus RJ, Schultz RD, Blair EA:** "Identification of abdominal aortic aneurysm patients with different clinical features and clinical outcomes". *Am J Surg* **156:** 466-469 (1988).
- Steward R, Hake C:** "Paint-remover hazard". *J Am Med Assoc* **235:** 398-401 (1976).
- Suadcani P, Hein HO, Gyntenberg F:** "Do physical and chemical working conditions explain the association of social class with ischaemic heart disease?". *Atheroscler* **113:** 63-69 (1995):
- Tardif R, Goyal R, Brodeur J:** "Assessment of occupational health risk from multiple exposure: review of industrial solvent interaction and implication for biological monitoring of exposure". *Tox Ind Health* **8:** 37-52 (1992).
- Thiess A, Friedheim M, Fleig I, Link R, Hildebrand B, Brune H:** "Untersuchungsergebnisse zur Morbidität-Mutagenität-Mortalität bei Aethylbenzol-Rückstand-exponierten Mitarbeitern". *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* **3:** 57-63 (1980).
- Tiller JR, Schilling RSF, Morris JN:** "Occupational toxic factor in mortality from coronary heart disease". *Br Med J* **4:** 407-411 (1968).
- Tilson MD:** "Histochemistry of aortic elastin in patients with nonspecific abdominal aortic". *Arch Surg* **123:** 503-505 (1988).
- Tjon-A-Meeuw L, Bollinger A:** "Aneurysma der Bauchorta. Diagnostik und Therapieindikationen". *Schweiz Med Wochenschr* **121:** 683-692 (1991).
- Tolonen M, Nurminen M, Hernberg S:** "Ten-year coronary mortality of workers exposed to carbon disulfide". *Scand J Work Environ Health* **5:** 109-114 (1979).
- Trautmann F, Eckhardt R:** "Diagnostik der systemischen Vaskulitiden". *Dtsch Med Wschr* **38:** 1465-1467 (1987).

- Triebig G:** "Neue Aspekte zur Beurteilung einer Einwirkung von Halogenkohlenwasserstoff-Lösemitteln am Arbeitsplatz. Eine Literaturübersicht". *Zentralbl Bakteriol Hyg, I. Abteilung, Orig. B 173*: 29-44 (1983).
- Verloes A, Sakalihasan N, Koulischer L, Limet R:** "Aneurysms of the abdominal aorta: familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees". *J Vasc Surg 21*: 646-655 (1995).
- Vine N, Powell JT:** "Metalloproteinases in degenerative aortic disease". *Clin Sci 81*: 233-239 (1991).
- Warshaw L:** "Cardiovascular effects of toxic occupational exposures". *in: Warshaw (Hg), The heart in industry. Harper and Brothers, New York*: S 456-461 (1960).
- Wilcosky TC, Simonsen NR:** "Solvent exposure and cardiovascular disease". *Am J Ind Med 19*: 569-586 (1991).
- Wilcosky TC, Tyroler A:** "Mortality from heart disease among workers exposed to solvents". *J Occup Med 25*: 879-885 (1983).
- Wildeboer G:** "Organische Lösemittel umgeben uns". *Umwelt und Gesundheit 1*: 6-9 (1994).
- Winder C, Turner PJ:** "Solvent exposure and related work practices among apprentice spray painters in automotive body repair workshops". *Ann Occup Hyg 36*: 385-394 (1992).
- Wischnik A:** "Ökologisches Stoffgebiet". *Mediscript, München*: 286 (1981).
- Wronska-Nofer T, Parke M:** "Influence of carbon disulfide on metabolic processes in the aorta wall: study of the rate of cholesterol synthesis and the rate of influx of <sup>14</sup>C-cholesterol from the serum into the aorta wall". *Int Arch Occup Environ Health 42*: 63-68 (1978).
- Young R, Ostertag H:** "Häufigkeit, Ätiologie und Rupturrisiko des Aortenaneurysmas". *Dtsch Med Wschr 112*: 1253-1256 (1987).
- Zakhari S, Aviado DM:** "Cardiovascular toxicology of aerosol propellents, refrigerants, and related solvents". *In: Van Stee EW, ed Cardiovascular toxicology. Raven Press, New York*: S 281-326 (1982).

### **ANHANG - FRAGEBOGEN**

Der Fragebogen, auf welcher die Studie beruht, ist aufgrund der Aufbereitung der Arbeit im PDF-Format für den Volltextserver der Universität Ulm auf den folgenden Seiten als Anhang eingefügt.

Vom doppelt aufklappbaren 8-seitigen Fragebogen sind die gekürzten Einzelseiten angefügt, statt im Original 10 Tätigkeitsphasen sind nur 4 wiedergegeben.

**FRAGEBOGEN**

CODE:

**MEDIZINISCHES:**

1. Geschlecht : (ANKREUZEN)  weiblich  männlich
2. Alter : \_\_\_\_\_ Jahre Körpergröße : \_\_\_\_\_ cm
3. Momentanes Gewicht \_\_\_\_\_ kg Gewicht vor 5 Jahren, ungefähr? \_\_\_\_\_ kg
4. Wegen welchen Krankheiten sind Sie schon vom Arzt oder im Krankenhaus behandelt worden (Keine Unfälle) ?
- 1.
  - 2.
  - 3.
  - 4.
  - 5.
  - 6.
  - 7.
  - 8.
  - 9.
5. Haben Sie schon Vollnarkosen erhalten ? (ANKREUZEN)  nein  ja
- Falls "ja", wann und bei welcher Operation ?
1. Jahr : Operation wegen :
  2. Jahr : Operation wegen :
  3. Jahr : Operation wegen :
  4. Jahr : Operation wegen :
6. Haben Sie einen erhöhten Blutdruck? (ANKREUZEN)  ja  nein  weiß nicht
- Nehmen Sie Blutdruckmedikamente ein? (ANKREUZEN)  ja  nein  weiß nicht
- Wenn "ja", seit wievielen Jahren? ca. \_\_\_\_\_ Jahre
7. Haben Sie erhöhte Blutzuckerwerte? (ANKREUZEN)  ja  nein  weiß nicht
- Wenn "ja", seit wievielen Jahren wissen Sie davon? \_\_\_\_\_ Jahre
- Nehmen Sie Medikamente für den Blutzucker ein?  ja  nein  weiß nicht
- Spritzen Sie Insulin? (ANKREUZEN)  ja  nein
8. Haben Sie erhöhte Blutfette (Cholesterin / Neutralfette)?  ja  nein  weiß nicht
9. Ist bei Ihnen eine Gicht bekannt (erhöhter Harnsäurespiegel)? (ANKREUZEN)
- ja  nein  weiß nicht
10. Gibt es bei Ihnen Erweiterungen von Schlagadern oder Arterien ? (ANKREUZEN)
- ja  nein  weiß nicht
- Ist bei Ihnen eine Erweiterung der Bauchschlagader festgestellt worden? (ANKREUZEN)
- ja  nein

11. Rauchen Sie? (ANKREUZEN)  ja  nein

Haben Sie früher geraucht? (ANKREUZEN)  ja  nein

**Raucher:** Wie viele Jahre rauchen Sie schon oder haben Sie geraucht? Ca. \_\_\_\_\_ Jahre

Wieviel rauchen oder rauchten Sie im Durchschnitt pro Tag?

(Beispiel: 1 1/2 Päckchen Zigaretten) \_\_\_\_\_

Wann haben Sie aufgehört zu rauchen \_\_\_\_\_ (Jahr)

### FREIZEIT UND HOBBY :

12. Arbeiten Sie heutzutage oder früher als Hobby oder bei Freizeitbeschäftigungen mit Farben, mit Lacken, mit Klebstoffen, mit Reinigungs- oder Lösungsmitteln oder mit anderen flüssigen Chemikalien?

**Beispiele :**

Klebstoff bei Modellbau; Streichen und Renovationsarbeiten; Teppichboden verlegen; Autoreparaturen mit Gebrauch von Reinigungsmitteln oder Lösungsmitteln oder Lacken)

(ANKREUZEN)  Nein  Ja

Wenn "**ja**", bitte beantworten Sie die folgenden Fragen Nr. 13 bis Nr. 16.

13. Beschreiben Sie diese Freizeittätigkeiten?

14. Welche Art von Chemikalien benutzen oder benutzten Sie dabei? (ANKREUZEN)

- Lösungsmittel       Reinigungsmittel       Klebstoffe  
 Farben oder Lacke       andere flüssige Chemikalien

Genauere Bezeichnung der Chemikalien:

15. Wie oft arbeiten oder arbeiteten Sie ungefähr mit diesen Chemikalien? (ANKREUZEN)

- täglich       ca. 1 x pro Woche       ca. 1 x pro Monat       seltener

16. Seit ungefähr wievielen Jahren üben Sie diese Freizeittätigkeit aus?

ca. \_\_\_\_\_ Jahre

**BERUFLICHES:** Sind Sie berufstätig oder berufstätig gewesen? (ANKREUZEN)  ja  nein

Bei **Berufstätigkeit**, zählen Sie bitte nacheinander alle Berufe oder Tätigkeiten von mehr als 12 Monaten Dauer auf, welche Sie im Laufe Ihres Lebens ausgeübt haben (auch Lehre, Kriegsdienst, Wehr- oder Ersatzdienst). Bitte **falten** Sie dazu den Fragebogen komplett **auf**.

---

**1. Tätigkeit:** von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ (Jahr) Arbeitgeber:

Genauere Beschreibung der Tätigkeit:

**1.1.** Haben oder hatten Sie bei dieser Tätigkeit Kontakt mit chemischen Lösungsmitteln, Reinigungsmitteln, (z. B. Benzingemische), Farben, Lacken, Klebstoffen oder anderen flüssigen Chemikalien? (ANKREUZEN)

nein  ja Wenn "**ja**", bitte beantworten Sie die **nebenstehenden Fragen 1.2. bis 1.8.** →

---

**2. Tätigkeit:** von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ (Jahr) Arbeitgeber:

Genauere Beschreibung der Tätigkeit:

**2.1.** Haben oder hatten Sie bei dieser Tätigkeit Kontakt mit chemischen Lösungsmitteln, Reinigungsmitteln (z. B. Benzingemische), Farben, Lacken, Klebstoffen oder anderen flüssigen Chemikalien? (ANKREUZEN)

nein  ja Wenn "**ja**", bitte beantworten Sie die **nebenstehenden Fragen 2.2. bis 2.8.** →

---

**3. Tätigkeit:** von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ (Jahr) Arbeitgeber:

Genauere Beschreibung der Tätigkeit:

**3.1.** Haben oder hatten Sie bei dieser Tätigkeit Kontakt mit chemischen Lösungsmitteln, Reinigungsmitteln (z. B. Benzingemische), Farben, Lacken, Klebstoffen oder anderen flüssigen Chemikalien? (ANKREUZEN)

nein  ja Wenn "**ja**", bitte beantworten Sie die **nebenstehenden Fragen 3.2. bis 3.8.** →

---

**4. Tätigkeit:** von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ (Jahr) Arbeitgeber:

Genauere Beschreibung der Tätigkeit:

**4.1.** Haben oder hatten Sie bei dieser Tätigkeit Kontakt mit chemischen Lösungsmitteln, Reinigungsmitteln (z. B. Benzingemische), Farben, Lacken, Klebstoffen oder anderen flüssigen Chemikalien? (ANKREUZEN)

nein  ja Wenn "**ja**", bitte beantworten Sie die **nebenstehenden Fragen 4.2. bis 4.8.** →

---

**Weitere Tätigkeiten:** Bitte Rückseite benutzen.

---

1.2. Welcher Art waren die Chemikalien? (ANKREUZEN)

- Lösungsmittel    Reinigungsmittel    Farben oder Lacke    Klebstoffe  
 andere flüssige Chemikalien

Genau Bezeichnung der Chemikalien:

1.2. Wie oft wird oder wurde mit diesen Mitteln gearbeitet? (ANKREUZEN)

- täglich, andauernd    täglich, nur zeitweise    mehrmals pro Woche  
 mehrmals im Monat    seltener

1.4. Haben Sie diese Chemikalien eingeatmet? (ANKREUZEN)    ja    nein

→ →

---

2.2. Welcher Art waren die Chemikalien? (ANKREUZEN)

- Lösungsmittel    Reinigungsmittel    Farben oder Lacke    Klebstoffe  
 andere flüssige Chemikalien

Genau Bezeichnung der Chemikalien:

2.3. Wie oft wird oder wurde mit diesen Mitteln gearbeitet? (ANKREUZEN)

- täglich, andauernd    täglich, nur zeitweise    mehrmals pro Woche  
 mehrmals im Monat    seltener

2.4. Haben Sie diese Chemikalien eingeatmet? (ANKREUZEN)    ja    nein

→ →

---

3.2. Welcher Art waren die Chemikalien? (ANKREUZEN)

- Lösungsmittel    Reinigungsmittel    Farben oder Lacke    Klebstoffe  
 andere flüssige Chemikalien

Genau Bezeichnung der Chemikalien:

3.3. Wie oft wird oder wurde mit diesen Mitteln gearbeitet? (ANKREUZEN)

- täglich, andauernd    täglich, nur zeitweise    mehrmals pro Woche  
 mehrmals im Monat    seltener

3.4. Haben Sie diese Chemikalien eingeatmet? (ANKREUZEN)    ja    nein

→ →

---

4.2. Welcher Art waren die Chemikalien? (ANKREUZEN)

- Lösungsmittel    Reinigungsmittel    Farben oder Lacke    Klebstoffe  
 andere flüssige Chemikalien

Genau Bezeichnung der Chemikalien:

4.3. Wie oft wird oder wurde mit diesen Mitteln gearbeitet? (ANKREUZEN)

- täglich, andauernd    täglich, nur zeitweise    mehrmals pro Woche  
 mehrmals im Monat    seltener

4.4. Haben Sie diese Chemikalien eingeatmet? (ANKREUZEN)    ja    nein

→ →

---

---

1.5. Wurde die Luftkonzentration dieser Stoffe kontrolliert? (ANKREUZEN)

ja       nein       weiß nicht

1.6. Waren Schutzmöglichkeiten vorhanden (gute Lüftung, Mundschutz, Abzug etc.)? (ANKREUZEN)

regelmäßig       gelegentlich       keine oder fast nie

1.7. Welche Schutzmöglichkeiten? (ANKREUZEN)       Mundschutz       Lüftung       Abzug

1.8. Welche Beschwerden sind bei Ihnen dabei aufgetreten ? (ANKREUZEN)

keine       Schwindel       Hautrötung       Müdigkeit       Vergeßlichkeit

Konzentrationsschwäche

---

2.5. Wurde die Luftkonzentration dieser Stoffe kontrolliert? (ANKREUZEN)

ja       nein       weiß nicht

2.6. Waren Schutzmöglichkeiten vorhanden (gute Lüftung, Mundschutz, Abzug etc.)? (ANKREUZEN)

regelmäßig       gelegentlich       keine oder fast nie

2.7. Welche Schutzmöglichkeiten? (ANKREUZEN)       Mundschutz       Lüftung       Abzug

2.8. Welche Beschwerden sind bei Ihnen dabei aufgetreten ? (ANKREUZEN)

keine       Schwindel       Hautrötung       Müdigkeit       Vergeßlichkeit

Konzentrationsschwäche

---

3.5. Wurde die Luftkonzentration dieser Stoffe kontrolliert? (ANKREUZEN)

ja       nein       weiß nicht

3.6. Waren Schutzmöglichkeiten vorhanden (gute Lüftung, Mundschutz, Abzug etc.)? (ANKREUZEN)

regelmäßig       gelegentlich       keine oder fast nie

3.7. Welche Schutzmöglichkeiten? (ANKREUZEN)       Mundschutz       Lüftung       Abzug

3.8. Welche Beschwerden sind bei Ihnen dabei aufgetreten ? (ANKREUZEN)

keine       Schwindel       Hautrötung       Müdigkeit       Vergeßlichkeit

Konzentrationsschwäche

---

4.5. Wurde die Luftkonzentration dieser Stoffe kontrolliert? (ANKREUZEN)

ja       nein       weiß nicht

4.6. Waren Schutzmöglichkeiten vorhanden (gute Lüftung, Mundschutz, Abzug etc.)? (ANKREUZEN)

regelmäßig       gelegentlich       keine oder fast nie

4.7. Welche Schutzmöglichkeiten? (ANKREUZEN)       Mundschutz       Lüftung       Abzug

4.8. Welche Beschwerden sind bei Ihnen dabei aufgetreten ? (ANKREUZEN)

keine       Schwindel       Hautrötung       Müdigkeit       Vergeßlichkeit

Konzentrationsschwäche

---

**Weitere Tätigkeiten:** Bitte Rückseite benutzen.



**DANKSAGUNG**

Für ihre Unterstützung und Ermutigung bei der Entwicklung dieser Arbeit bin ich Herrn Dr. med. Arndt Dohmen, Herrn Dr. med. Günther Baitsch, Herrn Dr. med. M. Gülich (alle Hochrheinklinik Bad Säckingen) und Herrn PD Dr. med. Aeschlimann, Basel (CH) und Bad Zurzach (CH) dankbar.

Für Ihre Hilfe bei der Zusammenstellung der Fall- und Vergleichsgruppen möchte ich den Ärzten und Mitarbeitern der Hochrheinklinik in Bad Säckingen, Herrn Prof. Dr. Wilhelm Gaus (Biometrie und medizinische Dokumentation der Univ. Klinik Ulm) sowie den Mitarbeitern des Archivs der Universitätsklinik Ulm, und den Mitarbeitern der LVA-Württemberg, Herrn Hartschuh, Herrn Schweizer und Frau Entemann herzlich danken.

Für die Betreuung bei epidemiologischen Fragen danke ich herzlich Herrn Prof. Dr. med. Frentzel-Beyme (Bremen).

Bei statistischen Fragen wurde ich von Frau Gabi Schulgens (Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Universität Freiburg) mit betreut und danke besonders Herrn Dr. Muche (Institut für Biometrie und medizinische Dokumentation der Universität Ulm) für seine Betreuung und seinen Rat .

Für die Übernahme und Betreuung bei der Überarbeitung der Dissertation bin ich Herrn Prof. Dr. med. Seidel (Ulm) sehr dankbar.

Für die Korrekturarbeit waren mir Herr Dr. med. Arndt Dohmen (Bad Säckingen), Herr Dr. Muche (Ulm), Frau Dr. phil. Veronika Nölle (Rottweil) und nicht zuletzt mein lieber Mann, Herr Dr. med. Albrecht Seiler eine große Hilfe.

## Patricia Seiler geb. Starr

### LEBENS LAUF

- 1965 Geboren in Stamford, Connecticut, USA.
- 1983 Abschluß der "Highschool" in Connecticut.
- 1983 - 1985 Hochschulstudium am "*New College of the University of South Florida*" in Sarasota, Florida; Schwerpunkt Naturwissenschaften, Chemie.
- 1985 Auslandsjahr an der Universität Freiburg.
- 1986 - 1992 Medizinstudium an der Universität Freiburg.
- 1992 - 1993 "Praktisches Jahr" in Lörrach und Tampa, USA.
- 1993 3. Staatsexamen in Medizin.
- 1995 zeitweise Tätigkeit in einer kardiologischen Praxis in Bad Säckingen.

Verheiratet mit Dr. Albrecht Seiler seit 1987.

Vier Kinder (1988, 1990; 1995; 1997).