

# Eisenhaushalt und genotoxische Effekte bei Schweißern

Ergebnisse der WELDOX-Studie



Beate Pesch, Holger M. Koch, Tobias Weiß, Heiko-Udo Käfferlein, Andrea Hartwig, Thomas Brüning

Im Jahr 1990 stufte die International Agency for Research on Cancer (IARC) Schweißrauch als möglicherweise kanzerogen für den Menschen (Kat. 2B) ein. Verschiedene neuere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Schweißer ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko aufweisen, ohne eine verlässliche Zuordnung zu Bestandteilen von Schweißrauch geben zu können. Eisen und Mangan sind die Hauptbestandteile beim Schweißen von Stahl und eng mit der Partikelkonzentration korreliert. Im Rahmen der Querschnittstudie „Metallbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen - ein interdisziplinärer Beitrag zur Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte für krebserzeugende Metalle – WELDOX“ wurden genotoxische Effekte im Blut und Urin von Schweißern untersucht. Oxidative Veränderungen der Nukleinsäuren können eine Exposition gegenüber redoxaktiven Stoffen wie Eisen charakterisieren, sind aber nicht hinreichend für eine spätere Entstehung von Krebs.

Schweißen ist ein verbreitetes und kaum zu ersetzendes Verfahren in der industriellen und handwerklichen Verarbeitung von Metallen. Beim Schweißen wird der Werkstoff an der Verbindungsstelle zum Schmelzen gebracht. Die dabei entstehenden Emissionen bestehen aus einem Gemisch aus Partikeln und Gasen. Die Höhe der Exposition gegenüber Schweißrauchen und deren Zusammensetzung hängt wesentlich von den eingesetzten Materialien und Verfahren sowie den Lüftungstechnischen Maßnahmen ab. Bereits 1990 stufte die IARC Schweißrauch als möglicherweise kanzerogen für den Menschen ein (Kat. 2B). Verschiedene neuere Studien, darunter eine Auswertung am IPA im Rahmen von SYNERGY, haben erhöhte Lungenkrebsrisiken gezeigt (Kendzia et al. 2013). Schweißrauch hat eine hohe Priorität zur wissenschaftlichen Abklärung der krebserzeugenden Wirkung (Ward et al. 2010). Um einen Beitrag zur Bewertung des gesundheitlichen Risikos für Schweißer zu leisten, wurden in einer der bisher umfangreichsten Querschnittstudien „Metallbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen - ein interdisziplinärer Beitrag zur Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte für krebserzeugende Metalle – WELDOX“ verschiedene gesundheitliche Effekte von Schweißrau-

chexpositionen untersucht, darunter auch genotoxische Effekte. In Humanstudien wie WELDOX können nur mit nicht-invasiven oder minimal-invasiven Methoden Körperflüssigkeiten wie Blut und Urin gewonnen werden. Hier wurde ein neues Testsystem etabliert, um die Ausscheidung oxidativ veränderter Nukleinsäurebausteine im Urin zu ermitteln.

## Eisenhaushalt bei Schweißern

Obwohl eine große Zahl von Schweißern inhalativ gegenüber Eisen belastet ist, ist relativ wenig über den Eisenhaushalt von Schweißern bekannt. Eisen ist ein essentielles Spurenelement und Bestandteil wichtiger Enzyme. Die Lungen sind – im Gegensatz zum Darm – jedoch nicht der normale Eintrittspfad von Eisen in den Körper. Eisen ist sehr reaktiv und unterliegt einer strengen biologischen Regulation, wobei Ferritin als sogenanntes Speichereisen im Körper das freie Eisen bindet. Makrophagen, die in der Lunge Partikel aufnehmen und abtransportieren, sind besonders reich an Ferritin (Wang et al. 2013). Eisen wird für grundlegende biologische Prozesse benötigt, zum Beispiel für die Energieversorgung und die Zellvermehrung. Gleichzeitig ist es aber auch an Redox-

reaktionen beteiligt und an der Bildung von freien Radikalen, die bei Überlastung der biologischen Homöostase des Eisenhaushalts sowohl zur Tumorentstehung beitragen können als auch für das Tumorwachstum verantwortlich gemacht werden (zum Beispiel Torti and Torti 2013).

Bei Schweißern stellt sich daher die Frage, ob der systemische Eisenhaushalt durch inhalative Aufnahme von Eisen im Schweißrauch insbesondere bei emissionsstarken Verfahren überlastet wird. Eisen kann dabei über die Fenton-Reaktion oxidativen Stress erzeugen. Aber auch Partikel können zum oxidativen Stress beitragen, zum Beispiel durch den sogenannten „oxidative burst“, bei dem Makrophagen reaktive Sauerstoffspezies freisetzen. Bislang wurden oxidative DNA-Schäden überwiegend in weißen Blutzellen gemessen, wobei jedoch Leukozyten wenig Ferritin enthalten und die Desoxyribonukleinsäure (DNA) aufwändig aufbereitet werden muss. Bei der Aufbereitung selbst können ebenfalls oxidative Schäden entstehen, die die Interpretation genotoxischer Messgrößen erschweren (Collins et al. 2004; Collins et al. 2008; Pesch et al. 2007). Es gibt zwischenzeitlich jedoch neue Testsysteme, die relativ „robust“ sind, da nicht die empfindliche DNA selbst untersucht wird, sondern ihre oxidativ veränderten Bausteine.

#### Was wurde in WELDOX untersucht?

In der Querschnittstudie „WELDOX“ wurde eingehend untersucht, ob bei Schweißern unter typischen Arbeitsplatzsituationen eine Überlastung des Eisenhaushalts möglich ist und ob genotoxische Effekte in Abhängigkeit von der Exposition gegenüber Schweißrauch beobachtet werden (Pesch et al. 2014). Insgesamt wurden 243 Schweißer in 23 Betrieben aus verschiedenen Branchen mit Unterstützung der Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM) und der Berufsgenossenschaft Energie, Textil Elektro Medienerzeugnisse (BGEM) rekrutiert (Lehnert et al. 2012). Während der Schicht fand eine Messung der einatembaren (E) und alveolengängigen (A) Schweißrauchpartikel direkt im Atembereich der Schweißer statt. Metalle wurden in beiden Partikelfractionen bestimmt. Nach der Schicht wurden Urin- und Blutproben gewonnen, um die innere Exposition gegenüber Eisen unter anderem bestimmt anhand der Konzentration an Serumferritin (Pesch et al. 2012; Casjens et al. 2014), und weiteren Metallen (Weiß et al. 2013) zu ermitteln.

#### Erhöhtes Serumferritin bei hoher Eisenbelastung

Die Ergebnisse von WELDOX zeigen, dass Schweißer, abhängig vom Schweißverfahren und den verwendeten Materialien, inhalativ gegenüber Schweißrauchen in sehr unterschiedlicher Ausprägung exponiert sind. Schweißverfahren und Zusatzwerkstoffe prägen dabei sowohl die Metall- beziehungsweise Metalloxydzusammensetzung als auch die Partikelgrößenverteilung im Schweißrauch. Beim Schweißen von niedrig legiertem Stahl ist Eisen (in Form verschiedener oxidischer Verbindungen) dabei Hauptmetallbestandteil im Schweißrauch (Pesch et al. 2012). So wurde in WELDOX beim Schweißen mit umhüllten Stabelektroden (FCAW) im Durchschnitt 1,2 mg/m<sup>3</sup> Eisen in der alveolengängigen Partikelfraktion des Schweißrauchs

(A-Fraktion) gemessen, beim Wolfram inertgasschweißen (WIG) dagegen nur 0,02 mg/m<sup>3</sup> Eisen.

Auch im Blut war die Konzentration vom Serumferritin bei WIG-Schweißern am niedrigsten (103 µg/L), gefolgt von Trägern fremdbelüfteter Helme (125 µg/L), im Vergleich zu den anderen Schweißern (161 µg/L). Insgesamt konnte für das inhalativ aufgenommene Eisen ein signifikanter Einfluss auf die Konzentration von Serumferritin ermittelt werden (Casjens et al. 2014). So hatten Schweißer mit einer hohen Eisen-Exposition über 1,8 mg/m<sup>3</sup> (A-Fraktion) eine durchschnittlich höhere Serumferritinkonzentration von 241 µg/L.

#### Schädigung von DNA und RNA

Als klassische Parameter zur Quantifizierung des oxidativen Stresses wurden DNA-Strangbrüche in Lymphozyten mit dem Comet-Assay und 8-oxodGuo-Addukte in DNA aus Leukozyten mittels HPLC/ECD bestimmt. Diese Verfahren wurden bereits in vorausgegangenen Studien des IPA eingesetzt, um genotoxische Effekte zu untersuchen (zum Beispiel Marczynski et al. 2006; Marczynski et al. 2009). Bereits in diesen Studien erwies es sich als schwierig, Effekte von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen auf die Schädigung der DNA in weißen Blutzellen nachzuweisen. Auch in WELDOX fanden sich keine klaren Effekte einer DNA-Schädigung in weißen Blutzellen von Schweißern.

Als neue Parameter wurden im Rahmen von WELDOX jetzt zusätzlich oxidativ veränderte Bausteine der Nukleinsäuren, nämlich modifiziertes Guanin (aus RNA) und Guanosin (aus DNA) im Urin bestimmt. Dabei spiegeln die modifizierten DNA- und RNA-Basen im Urin die systemische Belastung mit reaktiven Sauerstoffspezies im gesamten Körper wider. Für die quantitative Analyse dieser Parameter wurde am IPA eine massenselektive Methode mit Stabilisotopen-Verdünnung entwickelt. Die Quantifizierung der modifizierten Basen im Urin umgeht vielschichtige Probleme, die bei dem klassischen, in der Fraktion der weißen Blutzellen (WBC) bestimmten Parameter bestehen. Hierzu zählen zum Beispiel die unterschiedliche Lebensdauer und Ferritin-Gehalte der verschiedenen weißen Blutzellen oder die Oxidationsanfälligkeit der aus den weißen Blutzellen zu isolierenden und zu verdauenden DNA (Pesch et al. 2014). Mit der im Vergleich zu den klassischen Parametern nicht-invasiven und sehr robusten neuen Methode konnte ein enger Zusammenhang zwischen der Serumferritinkonzentration und der Ausscheidung oxidativ geschädigter Bausteine der RNA und DNA im Urin nachgewiesen werden. Auch hier wiesen WIG-Schweißer niedrigere Urinkonzentrationen an den neuen Parametern auf als Schweißer, die emissionsstärkere Verfahren eingesetzt hatten.

Bei hoher Exposition gegenüber Eisen im Schweißrauch kann die Serumferritinkonzentration bei Schweißern erhöht sein. Dabei können in Einzelfällen auch klinisch erhöhte Werte auftreten. Eine Überprüfung auf Hämochromatose ergab keine Hinweise auf eine Eisenspeicherkrankheit. Die Konzentration von Ferritin im Serum war eng mit der Ausscheidung oxidativ geschädigter Bausteine der Nukleinsäuren im Urin assoziiert.

### Schlussfolgerungen für die Praxis

Für die Praxis sind Maßnahmen, die die inhalative Aufnahme von Schweißrauch begrenzen, zu empfehlen. Neben einer besseren Absaugung ist bei emissionsstarken Verfahren das Tragen von fremdbelüfteten Helmen eine Möglichkeit, deutlich niedrigere Konzentrationen von Schweißrauch im Atembereich der Schweißer zu erreichen. So können genotoxische Effekte, aber auch andere Wirkungen zukünftig besser begrenzt werden.

Die Autorinnen und Autoren

Prof. Thomas Brüning

Dr. Heiko-Udo Käfferlein, Dr. Holger M. Koch,

PD Dr. Beate Pesch, Dr. Tobias Weiß

IPA

Prof. Dr. Andrea Hartwig

Karlsruher Institut für Technologie

Beitrag als PDF



### Literatur

01. Casjens S, Henry J, Rihs HP, Lehnert M, Raulf M, Welge P, Lotz A, Gelder RV, Hahn JU, Stiegler H, Eisele L, Weiss T, Hartwig A, Bruning T, Pesch B. Influence of Welding Fume on Systemic Iron Status. *Ann Occup Hyg* 2014; Epub ahead of Print
02. Collins AR, Cadet J, Moller L, Poulsen HE, Vina J (1-3-2004) Are we sure we know how to measure 8-oxo-7,8-dihydroguanine in DNA from human cells? *Arch Biochem Biophys* 423: 57-65
03. Collins AR, Osoz AA, Brunborg G, Gaivao I, Giovannelli L, Kruszewski M, Smith CC, Stetina R (2008) The comet assay: topical issues. *Mutagenesis* 23: 143-151
04. Kędzia B, Behrens T, Jöckel KH, Siemiątycki J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Van Gelder R., Olsson A, Bruske I, Wichmann HE, Stucker I, Guida F, Tardon A, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Pohlabeln H, Ahrens W, Landi MT, Caporaso N, Consonni D, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Gustavsson P, Marcus M, Fabianova E, t MA, Pearce N, Tse LA, Yu IT, Rudnai P, Bencko V, Janout V, Mates D, Foretova L, Forastiere F, McLaughlin J, Demers P, Bueno-de-Mesquita B, Boffetta P, Schuz J, Straif K, Pesch B, Bruning T (2013) Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 178: 1513-1525
05. Lehnert M, Pesch B, Lotz A, Pelzer J, Kędzia B, Gawrych K, Heinze E, Van Gelder R., Punkenburg E, Weiss T, Mattenklott M, Hahn JU, Mohlmann C, Berges M, Hartwig A, Bruning T (2012) Exposure to inhalable, respirable, and ultrafine particles in welding fume. *Ann Occup Hyg* 56: 557-567
06. Marczyński B, Pesch B, Wilhelm M, Rossbach B, Preuss R, Hahn JU, Rabstein S, Raulf-Heimsoth M, Seidel A, Rihs HP, Adams A, Scherenberg M, Erkes A, Engelhardt B, Straif K, Käfferlein HU, Angerer J, Bruning T (2009) Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage by industry: a nationwide study in Germany. *Arch Toxicol* 83: 947-957
07. Marczyński B, Raulf-Heimsoth M, Preuss R, Kappler M, Schott K, Pesch B, Zoubek G, Hahn JU, Mensing T, Angerer J, Käfferlein HU, Brüning T (2006) Assessment of DNA damage in WBCs of workers occupationally exposed to fumes and aerosols of bitumen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 645-651
08. Pesch B, Kappler M, Straif K, Marczyński B, Preuss R, Rossbach B, Rihs HP, Weiss T, Rabstein S, Pierl C, Scherenberg M, Adams A, Käfferlein HU, Angerer J, Wilhelm M, Seidel A, Brüning T (2007) Dose-response modeling of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with biomarkers of exposure and effect. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16: 1863-1873
09. Pesch B, Lotz A, Koch HM, Marczyński B, Casjens S, Käfferlein HU, Welge P, Lehnert M, Heinze E, Van GR, Hahn JU, Behrens T, Raulf M, Hartwig A, Weiss T, Bruning T (9-8-2014) Oxidatively damaged guanosine in white blood cells and in urine of welders: associations with exposure to welding fumes and body iron stores. *Arch Toxicol*
10. Pesch B, Weiss T, Kędzia B, Henry J, Lehnert M, Lotz A, Heinze E, Käfferlein HU, Van Gelder R., Berges M, Hahn JU, Mattenklott M, Punkenburg E, Hartwig A, Bruning T (2012) Levels and predictors of airborne and internal exposure to manganese and iron among welders. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 22: 291-298
11. Torti SV, Torti FM (2013) Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer* 13: 342-355
12. Wang W, Grier DD, Woo J, Ward M, Sui G, Torti SV, Torti FM, Beaty MW (2013) Ferritin H is a novel marker of early erythroid precursors and macrophages. *Histopathology* 62: 931-940
13. Ward EM, Schulte PA, Straif K, Hopf NB, Caldwell JC, Carreon T, DeMarini DM, Fowler BA, Goldstein BD, Hemminki K, Hines CJ, Pursiainen KH, Kuempel E, Lewtas J, Lunn RM, Lyng E, McElvenny DM, Muhle H, Nakajima T, Robertson LW, Rothman N, Ruder AM, Schubauer-Berigan MK, Siemiątycki J, Silverman D, Smith MT, Sorahan T, Steenland K, Stevens RG, Vineis P, Zahm SH, Zeise L, Coglianò VJ (2010) Research recommendations for selected IARC-classified agents. *Environ Health Perspect* 118: 1355-1362