MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Diplomarbeit

Einfluss einer karzinogenen Umweltbelastung auf Malignome und andere chronische Erkrankungen

Eine epidemiologische Beobachtungsstudie aus der Perspektive einer Allgemeinpraxis

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.med.univ.)
an der
Medizinischen Universität Wien

ausgeführt am
Zentrum für Public Health

unter der Anleitung von
Univ.-Prof. Dr. Manfred Maier
MR Dr. Gustav Kamenski

eingereicht von
Caroline Czasch

_____ _____

Ort, Datum Unterschrift Studierende

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei meinen Betreuern MR. Dr. Gustav Kamenski und Prof. Dr. Manfred Maier für die Unterstützung bedanken:

Die vielen Stunden, die Dr. Kamenski dafür investiert hat, mit mir jeden einzelnen meiner 695 Probanden durchzusprechen, waren essentiell für die Qualität dieser Studie. Während der 3 Monate, die ich allein mit der Datenerhebung beschäftigt war, stellte er mir zu jeder Tages- und Nachtzeit einen Platz in seiner Praxis bereit, sodass ich flexibel und gemütlich an die Arbeit gehen konnte. Auch für die schnelle Unterstützung beim Verfassen des Textes bin ich sehr dankbar!

Großer Dank gebührt genauso Prof. Dr. Maier, der für meine Fragen immer ein offenes Ohr und einen zeitnahen Termin hatte und mich mit meinem Zeitplan trotz seines wohlverdienten Ruhestandes so tatkräftig unterstützt hat.

Vielen Dank an meine Eltern und Großeltern, die mir mein Medizinstudium ermöglicht haben und mich auch meine anderen Pläne und Träume verfolgen lassen!

Ohne meine lieben Freunde, wäre meine Studienzeit wohl nicht so eine ereignisreiche und unvergessliche Zeit geworden! Besonderen Dank hierbei an meine liebe Freundin in der Ferne Carolin Kolberg, die mir bei dieser Arbeit besonders zur Seite gestanden hat!

Inhaltsverzeichnis

1 Kurzfassung 6

2 Abstract 7

3 Einleitung 8

3.1 Hintergrund – Teerfabrik Rütgers 8

3.2 Beschreibung der Chemikalien und Metalle in der Umgebung des Altstandortes 18

1.2.1 Aromatische Kohlenwasserstoffe (BTEX) 19

Benzol 19

Toluol 23

Ethylbenzol 25

Xylol 26

1.2.2 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) 27

Naphthalin 33

Benzo(a)pyren 34

1.2.3 Phenolische Kohlenwasserstoffe 34

1.2.4 Arsen 35

1.2.5 Cadmium 37

1.2.6 weitere Begriffsbestimmungen 39

Mineralöl 39

Teer 39

1.3 Chemische Kanzerogenese 39

4 Offene Fragen 40

5 Ziel 41

6 Methodik 42

4.1 Studiendesign 42

4.2 Probanden 44

4.3 Datenerhebung und Auswertung 48

4.3.1 Hauptzielparameter 49

4.3.2 Nebenzielparameter 49

4.3.3 Statistische Methoden 49

4.3.4 Graphische Beschreibung des Probandenkollektivs 50

4.3.5 Fallzahlplanung 50

4.4 Nullhypothesen 51

4.5 Alternativhypothesen 51

4.6 Datenschutz und Anonymisierung 51

4.7 Nutzen Risiko Evaluierung 52

7 Ergebnisse 53

7.1. Malignome im Gruppenvergleich 53

7.2. Auswertung der Ergebnisse der nicht-malignen Erkrankungen 68

8 Diskussion 71

11 Glossar 84

12 Abbildungsverzeichnis 86

13 Referenzen 88

1 Kurzfassung

Hintergrund

Durch eine 1924 stillgelegte Teer- und Holzimprägnierungsfabrik entstand in einem ca. 11 Hektar großen Areal in Angern an der March eine Kontamination von Boden, Luft und Grundwasser mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, BTEX, phenolischen Kohlenwasserstoffen, Arsen und Cadmium.

Ziel der Diplomarbeit

Ziel dieser Diplomarbeit war es, die Malignominzidenz jener Personen, die am Standort der ehemaligen Teerfabrik oder im Gebiet der Schadstoffahne wohnen, mit jener der restlichen Bevölkerung der Großgemeinde Angern in einer toxikologisch-epidemiologischen Studie zu vergleichen. Zusätzlich wurde die Inzidenz von kardialen Erkrankungen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Asthma, koronarer Herzkrankheit, Depression, Insult, Schilddrüsenfunktionsstörungen und neurologischen Erkrankungen erhoben, um diese mit publizierten Daten zu spezifischen Krankheitsinzidenzen und -prävalenzen zu vergleichen.

Methodik

Durch retrospektive Datenanalyse aus den elektronischen und schriftlichen Krankenakten der Allgemeinpraxis des Gemeindearztes wurde die kumulative Tumorinzidenz dieser zwei Bevölkerungsgruppen über 35 Jahre im Sinne einer Kohortenstudie verglichen. Im betroffenen Areal wurden 695 Exponierte identifiziert, als Gesamtzahl der Probanden wurde 4393 festgelegt. Die Inzidenzen chronischer Erkrankungen wurden in gleicher Weise erhoben und mit publizierten Erkrankungsraten für Allgemeinpopulationen verglichen.

Ergebnisse

Es zeigte sich kein signifikant höheres Auftreten der einzelnen Krebserkrankungen im kontaminierten Gebiet. Die kumulierten Inzidenzen von KHK, Hypertonie, Demenz, Diabetes, Insult, Parkinson, Linksschenkelblock, Vorhofflimmern, Cardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Multiple Sklerose, Guillan-Barré-Syndrom, Depression und Hypothyreose lagen tendenziell über dem zu erwartenden Wert in der Allgemeinbevölkerung.

Diskussion

Über keinen der möglichen Aufnahmewege scheinen bei den exponierten Bewohnern die Schadstoffe die kanzerogene Schwellendosis erreicht zu haben. Ob die erhöhten kumulativen Inzidenzen der nicht-malignen Erkrankungen, deren Vergleichbarkeit mit allgemeinen Prävalenzen schwierig zu bewerten ist, auf zufälliger Häufung basieren, oder ob sie Auswirkungen der Exposition mit den vorgefundenen Schadstoffen sind, sollte Gegenstand von weiteren klinischen Studien sein.

2 Abstract

Background

A factory for tar and wood impregnation, closed down in 1924, polluted soil, air and ground water with polycyclic aromatic hydrocarbons, BTEX, phenolic hydrocarbons, arsenic and cadmium in an area of approximately 11 hectares in Angern an der March, Lower Austria.

Objective

The aim of this study was to compare the incidence rate of malignomas in those inhabitants that live on the site of the former factory or in the area of the contamination plume with the remaining population of the municipality of Angern in a toxicologic epidemiological study. In addition, the incidence rates of cardiac diseases, hypertension, diabetes mellitus, asthma, coronary heart disease, depression, apoplexy, thyroid dysfunction and neurologic diseases were calculated for comparison with the specific incidence and prevalence rates of the same diseases in the general national and comparable international population.

Methods

Through retrospective data analysis from the electronic and handwritten patient files of the general practice office of the community physician, the cumulative incidence rates of tumors in those two populations over 35 years were compared in accordance with the characteristics of a cohort study. There were 695 people identified in the affected area, the total number of inhabitants was set at 4393. In addition to the incidence rates of malignomas, other specified chronic diseases were assessed by using the same methods as mentioned above and compared to published incidence rates in relevant collectives.

Outcome

No significantly elevated occurrence of malignant diseases in persons living in the contaminated area as compared to the non- exposed population of Angern was found. The cumulative incidence rates of coronary heart disease, hypertension, dementia, diabetes, apoplexy, Parkinson's disease, left bundle branch block, atrial fibrillation, cardiomyopathy, heart failure, multiple sclerosis, Guillan-Barré-syndrom, depression and hypothyroidism tended to be higher than the corresponding incidence rates in broader collectives.

Discussion

The toxic agents seemed to not have reached the carcinogenic threshold dose by any of the possible routes of intake in the exposed inhabitants of the contaminated area. Whether the cumulative incidence rates, which are not perfectly suitable for comparison with prevalences of the non-malignant diseases, are elevated due to chance bunching or reflect in fact the result of the exposure to the detected chemicals should be the focus of further clinical research.

3 Einleitung

3.1 Hintergrund – Teerfabrik Rütgers[1]

Lagebeschreibung, Geschichtlicher Abriss

Auf einem Areal von 11,2 Hektar unmittelbar westlich des Bahnhofes in Angern an der March (nordöstlicher Rand des Marchfeldes) wurde um 1860 begonnen, Teer, -produkte und bituminöse Produkte herzustellen. Ab 1868 begann man zusätzlich mit der Erzeugung von Holzimprägnierungsmitteln (verwendet wurden unter anderem Steinkohlenteeröl und Zinkchlorid) vor allem zur Imprägnierung von Bahnschwellen mittels Tränken im Becken oder Kesseldruckverfahren. Auf dem Gelände befanden sich eine Gasanstalt, eine Teer-Destillation, ein Teerbassin, zwei Wassergräben und die dazugehörigen Nebenanlagen. Auch zusätzliche Bassins befanden sich am Standort. Der Teer wurde selbst produziert und auch angeliefert. Vorort wurde er destilliert. Neben Benzol, Adsorptionsölen, Naphtalin, Karbolsäure, Anthrazen, Anthrazenölen wurden auch Imprägnieröle, Dachlacke, Pyridin, basischer Teer, Brikettpech, Asphaltpech, Dachpappen und Isolierplatten produziert.
Die Abwässer wurden in den Ollersbach geleitet, dieser mündet schlussendlich in die March.

1912 kam es zu einem Brand in der Teerfabrik, was in der Folge zur Schließung der Holzimprägnierungsanlage im Jahre 1921 und der Teerfabrik im Jahre 1924 führte.

Nach dem zweiten Weltkrieg wurde nach der Aufschüttung mit der Besiedelung des Areals begonnen, heute befinden sich in etwa 50 Einfamilienhäuser auf dem Altstandort der Teerfabrik. Bei der Erbauung der Eigenheime wurde auf Bestandteile und Baumaterialen des ehemaligen Betriebes zurückgegriffen.
Die Umgebung des ehemaligen Fabrikgeländes dient in erster Linie der landwirtschaftlichen Nutzung.

Im angegebenen Bereich wurde zur Zeit der Nutzung der Anlage der Untergrund mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK), NSO-Heterozyklen (zyklische Kohlenwasserstoffverbindungen mit einem oder mehr Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoff-Atomen am Kohlenstoff Ring) und untergeordnet mit Mineralöl (MKW) sowie aromatischen Kohlenwasserstoffen (BTEX) und phenolischen Kohlenwasserstoffen kontaminiert. Teilweise konnten auch Metalle (Arsen, Blei, Cadmium, Quecksilber und Zink) gefunden werden. Untersuchungen beweisen, dass auch heute noch Schadstoffe in das Grundwasser gelangen. Angesammelte Teerölphasen stellen zusätzliche Schadstoffquellen dar. Diese könnten sich entlang von Schichtgrenzen auch lateral ausbreiten und Pools bilden. Bei Untersuchungen des

Untergrundes konnte Teer in flüssiger (Teeröle), fester und plastischer Form festgestellt werden. Noch heute kommt es besonders in den Sommermonaten stellenweise zu Teeraustritten an der Oberfläche. Hauptaugenmerk ist auf den sogenannten "Kalkberg" sowie auf den Altstandort der Fabrik als die Schwerpunkte der Kontamination zu legen.

Im Grundwasser konnte eine Ausbreitung von PAK (v.a. Naphtalin) und BTEX sowie von heterozyklischen aromatischen und phenolischen Kohlenwasserstoffen und Arsen festgestellt werden. In naher Zukunft ist mit keiner deutlichen Veränderung der Schadstoffausbreitung über verschiedene Transferpfade zu rechnen.

Im Nordosten des ehemaligen Betriebes erreicht die Fahne, also der durch Schadstoffe beeinflusste Bereich außerhalb des eigentlichen Altlaststandortes, eine Länge von knapp 500m. Im unmittelbaren Abstrom des Areals kann eine erhebliche Schadstofffracht bei gelöstem Arsen und phenolischen Verbindungen, eine große Schadstofffracht bei aromatischen Kohlenwasserstoffen sowie eine weitere große für Benzol, Naphtalin und die Summe der PAK-15 abgeschätzt werden. Dies sind jene 15 Vertreter der PAK, welche der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der Europäischen Union (SCF) 2002 aufgrund von Tierversuchen als genotoxisch und kanzerogen eingestuft hat[2].

Im südlichen Teil kam es zu einer Verunreinigung durch Teeröl. Daraus hat sich eine weitere Schadstofffahne im Grundwasser gebildet. Die Ausdehnung derselben ist wesentlich geringer als die oben beschriebene. Hier handelt es sich großteils um eine erhöhte Naphtalin-Konzentration. Im Süden ist der hydraulische Durchfluss geringer, weshalb die Schadstofffracht dieser Fahne als harmloser eingestuft werden kann.

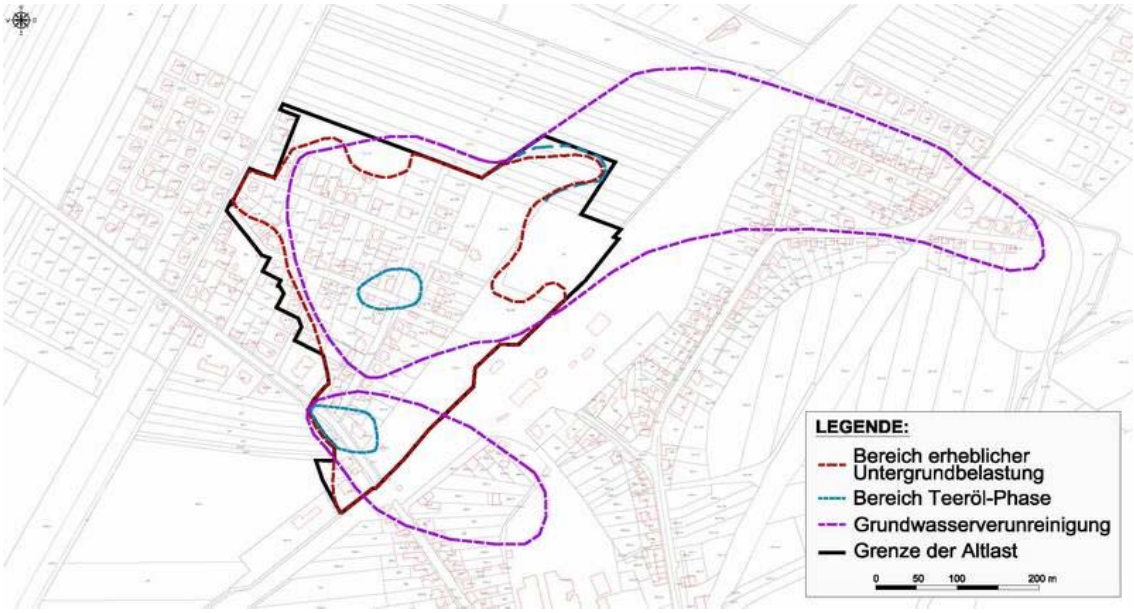


Abbildung 1.1: Grundwasserbelastung in Angern an der March

Untergrundverhältnisse

An der Ost- und Nordseite des Areals befinden sich Geländestufen, da ein Teil ca. 1950 mit Kalk und anderen Materialien aufgeschüttet, und damit um 1,5m erhöht wurde. Der Untergrund setzt sich aus quartären (Kies und Sande) und tertiären Sedimenten (Wechsellagerung aus Sanden, Schluffen, Tonen und Kiesen) zusammen. Zentral und im Norden des Gebietes sind die Sande relativ gut durchlässig, im Süden nimmt die Durchlässigkeit ab. In einer Tiefe von über 30 Metern sind weitere Grundstockwerke zu beobachten.

Im ersten Grundwasserhorizont beträgt der Abstand bis zur Erdoberfläche 1,5 bis 6,3m. Die Grundwasserströmung im betroffenen Bereich richtet sich nach Ost bis Ostsüdost. Der Grundwasserspiegel weist ein Gefälle zwischen 0,5 und 1% auf. Die Grundwasserneubildung im beschriebenen Areal wird auf rund 25m³/d geschätzt. Es resultiert ein geringer Verdünnungsfaktor von rund 5.

Bereits vollzogene Untersuchungen

1989 fand man bei der Errichtung einer Wasserleitung eine grundwasserführende, mit Erdöl kontaminierte Sandlinse. Ca. 1000 Liter Flüssigkeit traten aus. 1991 fand man bei der Untersuchung von Hausbrunnen einer nordöstlich gelegenen Wohnsiedlung gelbliche Verfärbungen des Grundwassers. Ebenso konnte ein intensiver Geruch nach Teeröl festgestellt werden. Noch im selben Jahr bemerkte man bei einer Begehung im Nordosten und im Westen Teeraustritte aus dem Boden. Grabungen der Energieversorgung Niederösterreich (EVN) in den Jahren 1992 und 1993 in dem betroffenen Gebiet ergaben schließlich ebenfalls Untergrundverunreinigungen, erhöhte Gehalte an Kohlenwasserstoffen, zum Teil erhöhte CSB-Werte, Phenole, AOX und Ammonium.
Als Reaktion auf diese Ereignisse wurden in den Jahren zwischen 1999 bis 2012 extensive Untersuchungen angestellt. Angeordnet wurden Baggerschürfungen, Rammkernsondierungen Trockenkernbohrungen, Grundwasserproben, Sedimentproben, Feststoffproben und Handgrabungen am Ollersbach. Gesetzliche Grundlage dieser Untersuchungen ist § 13 Abs. 1 Altlastensanierungsgesetz.

Vorerst wurden alle möglichen Pfade der Schadstoffaufnahme statuiert. Sie wurden in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tab. 21: Nutzungsklassen und Aktivitäten sowie wesentliche Expositionspfade (Quelle: [1])

Nutzungsklassen	Aktivitäten	Aufnahmemedien				Aufnahmepfade		
		Boden	Luft	Wasser	Nahrung	*oral*	*dermal*	*inhalativ*
Wohnen	Aufenthalt im Innenraum	•				x*		x
			•					x
	Gartenarbeit	•				x*	x	x
	Konsumation von Nahrungsmitteln aus eigener Produktion				•	x		
	Trinken von Brunnenwasser			•		x		
	Bewässern mit Brunnenwasser			•			x	
	Duschen/Baden mit Brunnenwasser			•		x	x	
Landwirtschaft & Gartenbau	Feldarbeit	•				x*	x	x
Freizeit & Erholung	Sport- u. Freizeitaktivitäten	•				x*	x	x
Industrie, Gewerbe & Verkehr	Arbeiten im Innenraum	•				x*		x
			•					x
	Arbeiten im Freien	•				x*		x
	Benutzung von Verkehrsflächen	•				x*		x

**die orale Aufnahme bezieht sich auf das Abschlucken eines Anteils der eingeatmeten Staubpartikel*

Abbildung 1.2: Wesentliche Expositionspfade

Auf Basis dieser Erkenntnis wurden die vielfältigen Aufnahmemöglichkeiten untersucht und nach Schadstoffen aufgeschlüsselt. Die zeitlich neuesten Erkenntnisse dieser umfangreichen Untersuchungen zeigen folgende Tabellen:

Tab. 9: Ausgewählte Ergebnisse der Gesamtgehaltsbestimmungen

Parameter	Einheit	Messwerte			n_{ges}	Anzahl der Proben im jeweiligen Bereich							ÖNORM S 2088-1	
		min	max	Median		n <BG	Bereich von bis	n	Bereich von bis	n	Bereich	n	PW (a)	MSW
PAK-15	mg/kg	<0,1	6.640	0,17	255	80	BG ≤ 10	122	>10 ≤ 100	31	>100	22	4	100
Naphtalin	mg/kg	<0,05	4.300	<0,05	255	168	BG ≤ 1	31	>1 ≤ 10	21	>10	35	1	-
TOC	g/kg	<1	74	<1	98	70	BG ≤ 10	20	>10 ≤ 50	5	>50	3	-	-
KW-Index	mg/kg	<10	36.000	<10	69	37	BG ≤ 100	13	>100 ≤ 1.000	6	>1.000	13	100	1.000
BTEX	mg/kg	<0,5	3.900	<0,5	78	40	BG ≤ 6	27	>6 ≤ 50	9	>50	2	6	-
Benzol	mg/kg	<0,1	720	<0,1	78	47	BG ≤ 1	26	>1 ≤ 10	4	>10	1	1	-
Phenolindex	mg/kg	<0,1	2.200	<0,1	43	24	BG ≤ 10	17	>10 ≤ 50	0	>50	2	-	-
HETs	mg/kg	<0,2	28,3	<0,2	14	10	BG ≤ 10	1	>10 ≤ 50	3	>50	0	-	-

n_{ges} = Anzahl der Proben
BG = Bestimmungsgrenze (der Einzelsubstanzen)
PW(a)/MSW = Prüfwert (a) bzw. Maßnahmenschwellenwert gem. ÖNORM S 2088-1
HETs = Summe heterozyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

Abbildung 1.3: Feststoffanalysen

Tab. 10: Ausgewählte Ergebnisse der Bodenluftuntersuchungen

Parameter	Einheit	Messwerte			n_{ges}	Anzahl der Proben im jeweiligen Bereich					ÖNORM S 2088-1	
		min	max	Median		n <BG	Bereich von bis	n	Bereich	n	PW (a)	MSW
BTEX	mg/m³	<0,1	180	0,85	25	5	BG ≤ 5	17	>5	3	5	10
Benzol	mg/m³	<0,1	17	<0,1	25	21	BG ≤ 2	2	>2	2	2	10
C_5 - C_{10}	mg/m³	<0,1	5,5	<0,1	25	22	BG ≤ 5	2	>5	1	50	-

n_{ges} = Anzahl der Proben

BG = Bestimmungsgrenze (der Einzelsubstanzen)

PW(a)/MSW = Prüfwert (a) bzw. Maßnahmenschwellenwert gem. ÖNORM S 2088-1

Abbildung 1.4: Bodenluftuntersuchungen

Tab. 19: ausgewählte Analysenergebnisse der Raumluftuntersuchungen

in [µg/m³]	Messwerte			n_{ges}	n<BG
Parameter	**min**	**max**	**Median**		
Benzol		<10	<10	15	15
Toluol	<10	17	<10	15	14
Xylole	<10	0,73	<10	15	14
Naphthalin	<0,1	1,1	0,38	15	2
Acenaphthen	<0,1	0,3	<0,1	15	12

n_{ges} = Anzahl der Proben

BG = Bestimmungsgrenze (der Einzelsubstanzen)

Abbildung 1.5: Untersuchungen der Raumluft aus 15 Häusern innerhalb des Kerngebietes

Tab. 12: Ausgewählte Ergebnisse für Grundwasserpumpproben

			Anstrom			Abstrom Südost			Abstrom Nordost			am Standort						ÖNORM S 2088-1	
			18 Messstellen (n=32)			18 Messstellen (n=60)			25 Messstellen (n=83)			28 Messstellen (n=72)							
Parameter	Einheit	BG	Min.	Max.	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.	Median	nGes.	PW<n≤MSW	n >MSW	PW	MSW
Sauerstoff	mg/l	0,1	<0,1	7,0	2,6	<0,1	8,9	1,3	<0,1	5,4	0,9	<0,1	10,0	1,2	243	-	-		
Natrium	mg/l	1	10	**46**	24	8	**160**	20	6	**280**	**33**	16	**490**	**38**	199	**107**	-	**30**	
Kalium	mg/l	2	<2	**13**	3	<2	**48**	<2	<2	**92**	4	<2	**560**	4	199	**36**	-	**12**	
Nitrat (NO3)	mg/l	0,1	0	**51**	24	<0,1	**890**	17	<0,1	**130**	10	<0,1	**59**	7	200	**20**	-	**50**	
Sulfat	mg/l	2	90	**350**	**230**	52	**450**	**180**	<2	**400**	150	22	**720**	**190**	199	**117**	-	**150**	
Chlorid	mg/l	2	14	**110**	41	2	**110**	29	5	**270**	50	<2	**270**	55	199	**60**	-	**60**	
ΣPAK TVO	µg/l	0,04	<0,04	<0,04	<0,04	<0,04	<0,04	<0,04	<0,04	**10,2**	<0,04	<0,04	**695**	<0,04	246	**4**	**19**	**0,1**	**0,2**
ΣPAK EPA15	µg/l	0,15	<0,15	**1,8**	<0,15	<0,15	**22,1**	<0,15	<0,15	**350**	**3,5**	<0,15	**847000**	**25**	247	**112**	-	**0,5**	
Naphthalin	µg/l	0,01	<0,01	**2,6**	<0,01	<0,01	**85**	0,21	<0,01	**22000**	**1,1**	<0,01	**1200000**	**12**	246	**100**	-	**1**	
ΣBTEX	µg/l	2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	21	<2,5	<2,5	**4560**	<2,5	<2,5	**130000**	5,0	247	**2**	**58**	**30**	**50**
Benzol	µg/l	0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	**4,3**	<0,5	<0,5	**2800**	<0,5	<0,5	**5600**	**0,9**	247	**9**	**71**	**0,6**	**1**
Toluol	µg/l	0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	3,0	<0,5	<0,5	**420**	<0,5	<0,5	**5000**	0,6	247	**7**	**38**	**6**	**10**
KW-Index (GC)	µg/l	50				<50	<50	<50	<50	**1700**	**1000**	<50	**130000**	<50	13	**0**	**7**	**60**	**100**
Arsen	µg/l	1	<1	**63**	<1	<1	**10**	1	<1	**690**	**10,0**	<1	**440**	4	180	**42**	**48**	**6**	**10**
Phenolindex	µg/l	10	<10	10	<10	<10	<10	<10	<10	**13000**	<10	<10	**350000**	<10	186	**45**	-	**30**	
ΣNSO-Heterozyklen	µg/l	3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	6600	10,0	<3	5400	3,8	80	-	-		
Chlornaphtalin	µg/l	0,01				<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	1,7	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	12	-	-		
ΣMethylphenole	µg/l	0,6							<0,6	186	<0,6	<0,6	3470	<0,6	11	-	-		
ΣAromatische Amin	µg/l	0,2				<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	230	<0,2	<0,2	2200	0,36	32	-	-		
ΣPAK Metabolite	µg/l	1				<1	<1	<1	2	271	63				5	-	-		

Abbildung 1.6: Grundwasseranalysen

Tab. 14: Ausgewählte Ergebnisse für Bodenproben innerhalb des Altstandortes

Parameter	Einheit	Messwerte			n_{ges}	Anzahl der Proben im jeweiligen Bereich							ÖNORM S 2088-2	
		min	max	Median		n <BG	Bereich von bis	n	Bereich von bis	n	Bereich	n	PW	MSW
PAK-16	mg/kg	2,2	540	27	51	0	BG ≤ 10	10	>10 ≤ 50	22	>50	19	1	50
Benzo(a)pyren	mg/kg	0,19	28	2,1	51	0	BG ≤ 0,5	6	>0,5 ≤ 5	31	>5	14	0,5	5
KW-Index	mg/kg	16	4.200	260	51	0	BG ≤ 50	3	>50 ≤ 500	30	>500	18	50	-
Arsen	mg/kg	2,4	13	5	51	0	BG ≤ 5	24	>5 ≤ 20	27	>20	0	20	50
Blei	mg/kg	14,0	350	35	51	0	BG ≤ 100	45	>100 ≤ 500	6	>500	0	100	500
Cadmium	mg/kg	0,12	3,6	0,32	51	0	BG ≤ 2	49	>2 ≤ 10	2	>10	0	2	10
Quecksilber	mg/kg	<0,05	4,0	0,29	51	1	BG ≤ 2	46	>2 ≤ 10	4	>10	0	2	10
Zink	mg/kg	35	1.800	110	51	0	BG ≤ 300	40	>300 ≤ 1.000	8	>1.000	3	300*	-
HETs	mg/kg	<0,2	33,5	0,47	26	12	BG ≤ 1	3	>1 ≤ 5	7	>5	4	-	-
PAK-Metabolite	mg/kg	0	3,9	1,5	21	0	BG ≤ 1	10	>1 ≤ 5	11	>5	0	-	-

Tab. 15: Ausgewählte Ergebnisse für Bodenproben außerhalb des Altstandortes

Parameter	Einheit	Messwerte			n_{ges}	Anzahl der Proben im jeweiligen Bereich							ÖNORM S 2088-2	
		min	max	Median		n <BG	Bereich von bis	n	Bereich von bis	n	Bereich	n	PW	MSW
PAK-16	mg/kg	0,22	18	3,0	13	0	BG ≤ 10	11	>10 ≤ 50	2	>50	0	1	50
Benzo(a)pyren	mg/kg	0,0	0,88	0,27	13	0	BG ≤ 0,5	8	>0,5 ≤ 5	5	>5	0	0,5	5
KW-Index	mg/kg	12	93	30	13	0	BG ≤ 50	9	>50 ≤ 500	4	>500	0	50	-
Arsen	mg/kg	3,2	6,3	4,5	13	0	BG ≤ 5	10	>5 ≤ 20	3	>20	0	20	50
Blei	mg/kg	10	27	14	13	0	BG ≤ 100	13	>100 ≤ 500	0	>500	0	100	500
Cadmium	mg/kg	0,13	0,37	0,16	13	0	BG ≤ 2	13	>2 ≤ 10	0	>10	0	2	10
Quecksilber	mg/kg	<0,05	0,28	0,06	13	3	BG ≤ 2	10	>2 ≤ 10	0	>10	0	2	10
Zink	mg/kg	24	140	46	13	0	BG ≤ 300	13	>300 ≤ 1.000	0	>1.000	0	300	-
HETs	mg/kg	-	<0,2	-	5	5	BG ≤ 1	0	>1 ≤ 5	0	>5	0	-	-
PAK-Metabolite	mg/kg	<0,12	0,15	-	2	1	BG ≤ 1	1	>1 ≤ 5	0	>5	0	-	-

n_{ges} = Anzahl der Proben
BG = Bestimmungsgrenze (der Einzelsubstanzen)
PW/MSW = Prüfwert bzw. Maßnahmenschwellenwert gem. ÖNORM S 2088-2 für Nutzungen mit Gefährdung durch orale Aufnahme, Zink für landwirtschaftl. od. gärtn. Nutzung
HETs = Summe heterozyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PAK-Metabolite= Summe 1,2,3,4-Tetrahydroxynaphthoesäure; 9-Fluorencarbonsäure; 1-Naphthoesäure; 2-Naphthoesäure; 5,6,7,8-Tetrahydroxynaphthoesäure;2-Methylnaphthoesäure; 4-Methylnaphthoesäure; 5-Acenaphthencarbonsäure

Abbildung 1.7: Bodenproben

Über Grundwasser zum Begießen sowie über die Beschaffenheit des Bodens gelangen die Chemikalien auch in Pflanzen, die durch den Menschen verzehrt werden können. Um diese weitere Gefahr der Aufnahme von Schadstoffen zu quantifizieren wurden nun auch Zwetschken, Äpfel, Zwiebel, Zucchini, Gurken, Fisolen und Tomaten beprobt:

Tab. 17: Analysenergebnisse der gesamten Pflanzenproben

in [mg/kg]	Messwerte			n_{ges}	n<BG	Parameter	Messwerte			n_{ges}	n<BG
Parameter	min	max	Median				min	max	Median		
PAK-16	<0,001	0,008	<0,001	51	30	Blei	<0,1	0,48	<0,1	51	47
Benzo(a)pyren	<0,001	0,004	<0,001	51	43	Cadmium	<0,01	0,07	<0,01	51	42
KW-Index	-	<50	-	19	19	Quecksilber	<0,02	0,30	<0,02	51	48
HETs	-	<0,01	-	20	20	Zink	<5	55	<5	51	37
aromat. Amine	-	<0,01	-	23	23	Chrom	<0,1	0,94	<0,1	51	31
Phenolindex	<0,1	0,26	<0,1	23	22	Kupfer	<1	5,9	<1	51	31
PAK-Metabolite	-	<0,1	-	23	23	Nickel	<0,1	0,19	<0,1	51	50
						Arsen	<0,01	0,05	<0,01	51	38

nges = Anzahl der Proben

BG = Bestimmungsgrenze (der Einzelsubstanzen)

HETs = Summe heterozyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

PAK-Metabolite= Summe 1,2,3,4-Tetrahydroxynaphthoesäure; 9-Fluorencarbonsäure; 1-Naphthoesäure; 2-Naphthoesäure; 5,6,7,8-Tetrahydroxynaphthoesäure;2-Methylnaphthoesäure; 4-Methylnaphthoesäure; 5-Acenaphthencarbonsäure

Tab. 18: Auswertung der Pflanzenproben für ausgewählte Parameter

in [µg/kg]		Obst		Blattgemüse		Wurzelgemüse		Kartoffeln		Hülsenfrüchte		Fruchtgemüse	
Parameter	BG	i	a	i	a	i	a	i	a	i	a	i	a
PAK-16	34	17,50	17,25	18,33	17,00	18,75	18,00	17,00	18,00	17,75	17,25	17,27	17,25
Arsen	10	10,00	9,00	10,00	5,00	13,00	5,00	5,00	5,00	15,00	9,00	8,27	9,00
Blei	100	81,5	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	134	50,0
Cadmium	10	7,75	5,00	5,00	5,00	11,70	5,00	10,0	5,00	8,75	5,00	11,30	5,00
Chrom	100	118	140	90,0	50,0	70,0	120	50,0	120	315	140	131	140
Kupfer	1000	1480	500	500	500	867	500	2900	500	1230	500	2100	500
Nickel	100	53,5	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	85,0	50,0	50,0	50,0
Quecksilber	20	21,3	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	37,3	10,0
Zink	5000	7580	2500	2500	2500	5200	2500	5000	2500	7800	2500	13400	2500

i = innerhalb des Altstandortes a = außerhalb des Altstandortes (Hintergrund) BG = Bestimmungsgrenze

Abbildung 1.8: Pflanzenproben

Bezüglich des Grundwassers konnte weiter eine eindeutige Schadstofffahne außerhalb des Kerngebietes festgemacht werden:

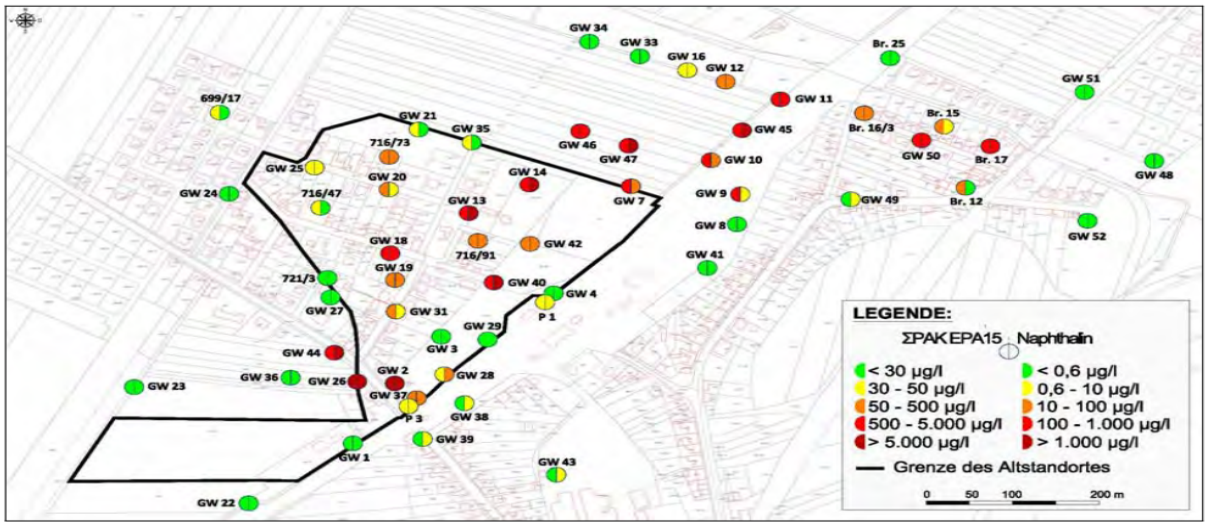


Abb.7: Verunreinigung des Grundwassers (vereinfachte Überblicksdarstellung für PAK)

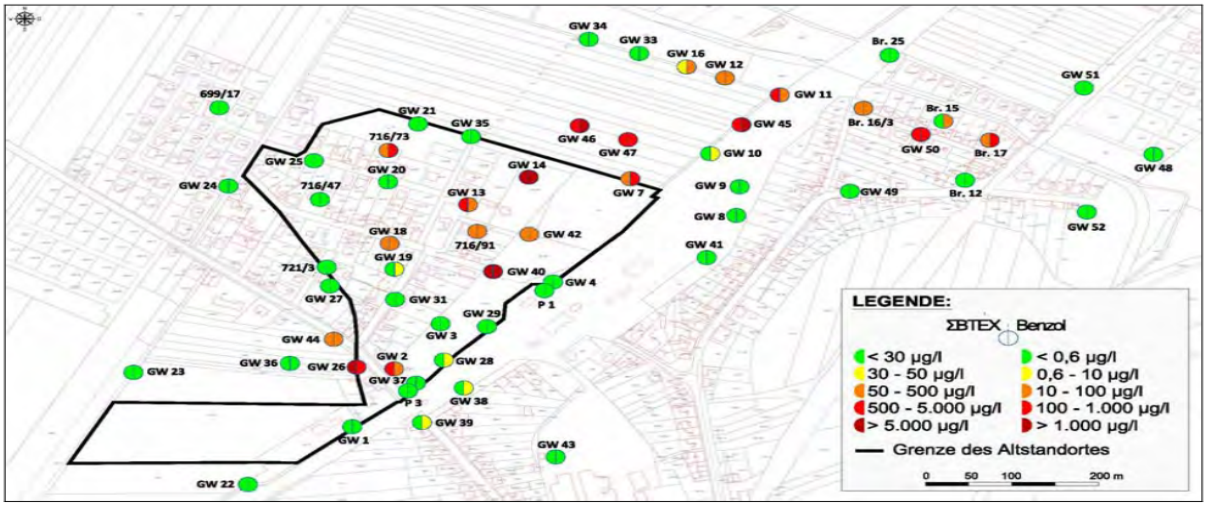


Abb.8: Verunreinigung des Grundwassers (vereinfachte Überblicksdarstellung für BTEX)

Abbildung 1.9: Verunreinigung des Grundwassers

Möglichkeit des Schadstoffabbaus

Im Grundwasser besteht die eingeschränkte Möglichkeit des mikrobiellen Abbaus von Schadstoffen. In einem Projekt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung in Deutschland wurde der Abbau von PAK und BTEX in Deutschland in Karlsruhe-Neureut untersucht, in der eine ähnliche Altlast die Umwelt zu belasten scheint (Frauenhofer IRB, Feldstandort Stürmlinger Sandgrube, Projektnummer 20040252, ca. 90 g/d an PAK (nach EPA ohne Naphthalin), ca. 1000 g/d Naphthalin, ca. 2500 g/d BTEX, davon ca. 1800 g/d Benzol als Grundwasserkontamination in einem Gebiet von 440m x 70m). Die Stabilität dieser speziellen Gundwasserfahne wurde auch in einer Dissertation von M. Birkle behandelt[3].

Voraussetzung für die Wirksamkeit von Mikroben ist das Vorhandensein von terminalen Elektronenakzeptoren (TEA), idealerweise Sauerstoff[4]. Grundwasserströmung und Sorptionseffekte sind weitere Faktoren, die zusammen eine numerische Simulation und somit eine vorausschauende Berechnung des Schadstoffabbaus zulassen. Ist die Abstromfahne allerdings instabil, reichen Mikroben zum Abbau allein nicht aus, und es muss zu weiteren Maßnahmen gegriffen werden. Ungenügende Vergleichbarkeit der Stürmlinger Sandgrube mit der Altlast in Angern ergibt sich auch durch den erheblichen Größenunterschied der Gebiete, allein der Altstandort der Fabrik in Angern beläuft sich auf 11,2 Hektar.

Bisherige Sanierungsmaßnahmen und Verhaltensgebote

Eine Sanierung nach Altlastensanierungsgesetz entspricht einer „Beseitigung der Ursache der Gefährdung sowie die Beseitigung der Kontamination im Umfeld“ (§ 2 Abs 14 ASLAG).

Eine schichtweise Abtragung und Austausch der obersten 50 cm des Bodens wurde als Sofortmaßnahme in den Jahren 2013 bis 2015 vorgenommen. Zwischen dem ursprünglichen Untergrund und der Neuverfüllung wurde ein Geotextil eingesetzt, um Vermischung zu vermeiden. Bei der Detektierung von Teeradern wurde der Boden großzügiger abgetragen. Ziel dieses Bodenaustausches war es, die sichere Nutzung der Gärten durch die Bewohner des Gebietes wieder zu ermöglichen. Durch Entnahme von Bodenproben wurden jene Liegenschaften identifiziert, bei denen die Sanierungszielwerte überschritten wurden und so ein Bodenaustausch notwendig wurde. Als Zielwerte wurden festgelegt: PAK-16: 20 mg/kg, Benzo(a)pyren: 1 mg/kg, Arsen: 15 mg/kg Boden. Folglich wurde der oberflächliche Boden von insgesamt 48 Grundstücken saniert.

Abbildung 1.10: Durchgeführter Bodenaustausch

Laut Umweltbundesamt besteht in den sanierten Arealen keine Gefahr mehr, durch die Nutzung des Bodens negativ in der Gesundheit beeinträchtigt zu werden. Einige Anrainer willigten allerdings nicht in die vorgeschlagenen Maßnahmen ein.
Zu prüfen ist allerdings noch, ob durch Bewässerung mit kontaminiertem Grundwasser im

weiteren Abstrom eine Akkumulation der Schadstoffe in der obersten Bodenschicht entstanden sein könnte.

Die Verschmutzung des Untergrundes und des Grundwassers konnte durch diese Sofortmaßnahme nicht behoben werden. Deshalb schlägt das Umweltbundesamt - abgesehen von den Sofortmaßnahmen - einige Verhaltensregeln vor:

- Das Grundwasser aus den Brunnen im Bereich des Altstandortes und im Abstrom (Siedlung östlich der Schnellbahn) soll nicht als Trink- oder Brauchwasser, zur Bewässerung oder zur Befüllung von Schwimmbecken genutzt werden.
- Manche Gärten im Bereich des unmittelbaren Altstandortes sollten noch immer nicht zum Anbau von Lebensmitteln gebraucht werden. Besonders zu beachten sind hierbei die Gärten jener Anrainer, die die Bodensanierung verweigert haben.
- Bei der Planung von zukünftigen Bauwerken müssen besondere Maßnahmen zur Ableitung des Niederschlags sichergestellt werden, um ein Versickern und somit eine Konzentrierung der Schadstoffe zu verhindern.
- Abfälle aus Arbeiten im Untergrund müssen fachgerecht entsorgt werden.
- Bei Grabungen muss auf die Gefahr des Einatmens von leichtflüchtigen Schadstoffen Rücksicht genommen werden.
- Mobilisierung von Schadstoffen durch geänderte Nutzung muss unterbleiben.

<u>Mögliche Auswirkungen der Kontamination auf die Bevölkerung</u>

Benzol, Benzo(a)pyren, Naphtalin, Dibenzo (a,h)anthrazen, Arsen, Cadmium und aromatische Kohlenwasserstoffe könnten über den Genuss von Obst und Gemüse (früher durch Bewässerung mit Grundwasser aus Brunnen des Gebietes) auf den menschlichen Organismus wirken.
Benzol und Arsen stellen über den möglichen Hautkontakt und über die Gefahr der früher genutzten Trinkwasserbrunnen bzw. des Verschluckens von Poolwasser eine unmittelbare Gefahr für die Gesundheit der Anrainer dar.
Naphtalin wirkt über Inhalation von Dämpfen ebenfalls gesundheitsschädigend.

Es ist zu vermuten, dass Verunreinigungen des Untergrundes nicht nur am unmittelbaren Standort der Teerfabrik, sondern auch rund um das Areal stattfanden und immer noch bestehen. So kann auch außerhalb des Altstandortes eine Gesundheitsbeeinträchtigung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, wenn Grundwasser zum Gießen von Gärten, bzw. für

Poolbefüllungen genutzt wird. Auch aufgrund der beschriebenen Schadstofffahnen liegt es daher nahe, in Studien zu den gesundheitlichen Auswirkungen der Schadstoffbelastung nicht nur das unmittelbare Kerngebiet zu untersuchen, sondern mit dem Gebiet der Fahne einen größeren Radius zur Untersuchung zu ziehen.

Die Wirkung der Chemikalien auf die Gesundheit und besonders ihre karzinogenen Eigenschaften waren bereits Gegenstand einiger Studien, wie in den folgenden Kapiteln näher beschrieben wird.
Da die Auswirkungen der Exposition mit den genannten Schadstoffen sogar als Berufskrankheit klassifiziert werden[5], besteht ein begründeter Verdacht, bei den Verunreinigungen durch die stillgelegte Fabrik von einer Gefahr für die Umwelt und vor allem für die Gesundheit von Menschen auszugehen.
Die Schadstoffbelastung des genannten Altstandortes wurde behördlich anerkannt und bereits öffentlich gelistet. Auch in der offiziellen Bewertung der Altlast des Umweltbundesamtes wird die langfristige Schadstoffaufnahme der ansässigen Bevölkerung über verschiedene Aufnahmepfade aus Boden, Untergrund und Grundwasser als „nicht ganz geringfügig“ vermutet. Die Schadstoffaufnahme durch die Bevölkerung und somit die Gefahr von gesundheitlichen Beeinträchtigungen wird in die Prioritätenklasse 1 eingestuft (Schadstoffpotenzial: äußerst groß, Schadstoffausbreitung: weitreichend, Bedeutung des Schutzgutes: gut nutzbar). Dies entspricht der dringendsten der drei Prioritätenklassen, bei welcher Sanierungsmaßnahmen umgehend notwendig sind. Entscheidend für diese Einstufung waren die Verunreinigungen des Grundwassers. Diese Einstufung in Prioritätenklassen ist im Altlastenatlas zu finden[6]. Das Umweltbundesamt spricht von einer „erhebliche Gefahr für die Umwelt und die Gesundheit der Menschen“, sodass „langfristige Wirkungen auf die Gesundheit der Menschen nicht ausgeschlossen“ werden können[1].
Nun soll durch eine retrospektive Erhebung von Gesundheitsdaten das diesbezüglich möglicherweise erhöhte Gesundheitsrisiko der Bevölkerung dieses Gebietes quantifiziert werden.

3.2 Beschreibung der Chemikalien und Metalle in der Umgebung des Altstandortes

Im § 177 und der ersten Anlage des Allgemeinen Sozialversicherungsgesetztes (ASVG) finden sich die derzeit 53 anerkannten Berufskrankheiten (Stand 20.01.2017), die entweder durch gefährliche Arbeitsprozesse oder durch „Verwendung von gefährlichen

Arbeitsstoffen“[4] entstehen. Die Gefährlichkeit bestimmter industriell genützter Stoffe ist also bekannt und offiziell anerkannt. Durch verschiedene Maßnahmen, wie zum Beispiel die Einführung der MAK (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration) und TRK (Technische Richtkonzentration), konnten die schädlichen Auswirkungen vieler Berufskrankheiten minimiert werden[7]. Zusätzlich konnten manche offenkundig gesundheitsschädlichen Stoffe durch andere Substanzen ersetzt werden, wie etwa das Benzol durch andere BTEX Vertreter in Lösungsmitteln. Für Schwangere besteht für Arbeitsplätze mit Exposition zu manchen Chemikalien ein komplettes Beschäftigungsverbot[8]. Ein kompletter industrieller Verzicht mancher Stoffe ist aber aus heutiger Sicht nicht möglich, weshalb im folgenden Teil die wichtigsten industriellen Gefahrenstoffe, welche in der Teer- und Holzimprägnierungsfabrik in Angern verwendet wurden, und ihre bekannten gesundheitlichen Auswirkungen beschrieben werden.

1.2.1 Aromatische Kohlenwasserstoffe (BTEX)

BTEX (Akronym für Benzol, Toluol, Ethylbenzol und Xylol) bilden eine wichtige Gruppe der volatile organic compounds (VOCs), die aufgrund des hohen Dampfdrucks einen niedrigen Siedepunkt haben. Die höchste Konzentration erreichen z.B. BTEX laut einer Studie am Baltischen Meer im Winter[9]. Gemeinsam ist ihnen auch die Verwendung als Kraftstoff aufgrund der Antiklopfeigenschaft. Die weitreichendsten gesundheitlichen Auswirkungen weist Benzol auf. Insgesamt wurden in 3 verschiedenen Brunnen im Gebiet der Altlast BTEX Werte über 5000 µg/l gemessen. Raumluftmessungen wurden für die Vertreter der BTEX einzeln vorgenommen und folgen bei deren jeweiliger Beschreibung.

Benzol

<u>Eigenschaften und Vorkommen</u>

Diese Verbindung, eine Vorstufe in der Erzeugung von Styrol, alkylierten, nitrierten und halogenierten Benzolen, Phenolen, Anilin und Hexachlorcyclohexan, ist noch immer in bleifreiem Benzin zu finden. Nicht mehr wird es in Lösungs- und Reinigungsmitteln und in der Gummiindustrie benützt[10]. Laut Artikel 2 Ziffer 1 des Übereinkommens 136 der Internationalen Arbeitsorganisation (ILO) ist bis auf die Verwendung in Ottokraftstoffen der Zusatz von Benzol untersagt, wenn es geeignete Alternativstoffe gibt. In Folge rühren 80-90% der Emissionen aus dem Straßenverkehr.

Aufnahmewege und Konzentrationen

Produktion von Kraftstoffen, unsachgemäße Verwendung und anschließend die schwierige korrekte Entsorgung führen zu einer weitreichenden Kontamination der Atemluft (unter 1 µg/m³ in Reinluftgebieten, 5-10 µg/m³ in Ballungsräumen, 20-30 µg/m³ nahe Kraftfahrzeugen als Jahresmittelwerte). Der Wert, bei dem Benzol in der Atemluft über den Geruchssinn wahrzunehmen ist, beläuft sich auf ca. 16 mg/m³. Weiter kommt es zu einer Verschmutzung des Grundwassers und somit zur Aufnahme der Schadstoffe durch den Menschen über Trinkwasser und Lebensmittel. In Angern an der March kam es längere Zeit zu einer Nutzung der Grundwasserbrunnen direkt am Gebiet des Altstandortes. Die Aufnahme über landwirtschaftliche Erzeugnisse kann auch noch heute eine Gefahrenquelle darstellen. Eine natürliche Benzol-Quelle stellen Erdöl, Erdgas und Steinkohleteer dar. Industriell wird es bei Kohle und Erdöldestillation freigesetzt. Laut Marquardt beläuft sich die geschätzte tägliche Aufnahme über die verschiedenen Möglichkeiten auf ca. 250 µg[11].
Gefahrenquellen, die die tägliche Aufnahme über ubiquitäre Quellen erhöhen, sind Tabakrauch und Heizungen durch ihre Abluft. Aber auch Reinigungsbenzin stellt für KFZ-Mechaniker eine Gefahrenquelle dar.

Toxikokinetik und -dynamik

Durch hohen Dampfdruck wird Benzol gut über die Lunge aufgenommen, es kommt zu einer initialen Resorption von ca. 80%, nach Einstellung eines Resorptionsgleichgewichts sinkt diese auf unter 50%, wobei individuelle Faktoren wie Atemminutenvolumen, Biotransformation und Fettgewebsanteil für die Aufnahme ausschlaggebend sind. Die Hälfte der aufgenommenen Menge wird nämlich in den Fettzellen gespeichert, welche aufgrund der Lipophilie des Benzols die höchste Speicherkapazität im Organismus aufweisen. Die andere Hälfte wird metabolisiert. Neben der Aufnahme über die Haut (max. 400 µg/cm^2) stellt die orale Aufnahme über Lebensmittel (da Benzol ebenfalls bei einer Reaktion zwischen Benzoesäure und Ascorbinsäure entsteht[12]) eine weitere, wenn auch neben der inhalativen Aufnahme unbedeutendere, Quelle dar. Aus dem Gastrointestinaltrakt wird Benzol vollständig resorbiert und im Blut an Erythrozyten gebunden. Innerhalb von wenigen Stunden nach Aufnahme stellt sich ein steady state der Konzentration in Blut, Fett, Niere, Lunge und Knochenmark ein. Die Umwandlung in toxische Metaboliten wiederum erfolgt dosisabhängig über das CYP450 System der Leberzellen (Medikamenteninteraktionen und kompetitive Hemmungen verursachen Schwankungen des Toxizitätsausmaßes). Durch Addition eines Sauerstoffatoms am Benzolring entsteht dabei ein reaktives Epoxid, welches hauptsächlich in Phenol, nebenbei noch in Dihydrodiol und Catechol umgewandelt wird. Es entstehen somit Semi/Chinone wie Benzochinon (aus der Aktivierung des Hydrochinons zum Radikal) und

(trans,trans-)Mucondialdehyd.
Diese Metaboliten werden in der Leber und zu einem kleineren aber bedeutenden Teil im roten Knochenmark in Glucuronide und Sulfatkonjugate umgewandelt. Die granulozytären Leukozyten im roten Knochenmark setzen über den „oxidative burst“ (mit den durch den Benzol-Metabolismus entstandenen Substraten Phenol, Hydrochinon und Catechol) Oxidanzien wie H_2O_2, und lysosomale und peroxidative Enzyme wie Myeloperoxidase frei. Diese Reaktionsprodukte binden kovalent an das Desoxyguanosin der DNA. Die Folgen sind Punktmutationen, Deletionen, Inversionen und Translokationen, vor allem in der S und G2 Phase des Zellzyklus, und bewirken damit eine Förderung der Tumorentstehung. Rezeptor für die Metaboliten des Benzols ist die Proteinkinase C. Über Stimulierung intrazellulärer Botenstoffe und Blockade der Zellmembranrezeptoren für Wachstumsregulatoren wirken die Benzolmetaboliten als Tumorpromotoren. Es kommt ebenfalls zu einem Auftreten von Schwesterchromatidenaustausch in peripheren Lymphozyten (durch Glutathion verhinderbar) und einer Entstehung von Mikronuklei. Die somit hervorgerufenen Chromosomenaberationen stellen den sogenannten clastogenen Effekt des Benzols dar, gegenüber welchen männliche Versuchstiere vulnerabler erscheinen. Die Kanzerogenität des Benzols entfaltet sich also über eine Vielzahl von Mechanismen.[13].
Ein weiterer Weg führt über den Weg der Antioxidantien: Aus Benzol entsteht über die Glutathion-S-Transferase ein Konjugat, welches in Folge in eine nierengängige Phenylmercaptursäure umgewandelt wird. Glutathion (GSH) und auch Ascorbinsäure als weitere Antioxidanzien stellen somit eine Entgiftungsmöglichkeit dar. Die Ausscheidung erfolgt dann renal mittels unschädlicher Metabolite, wie zum Beispiel als Sulfat, mit langen Eliminationshalbwertszeiten für die Metaboliten Catechol und Hydrochinon. Erhöhte Sulfatausscheidung kann somit auf erhöhte Benzolaufnahme deuten[14].

Gesundheitliche Auswirkungen und Risiken

Der Zusammenhang zwischen der Einatmung von Benzol und der Entstehung von Lungenkarzinomen ist durch toxikologische Studien belegt: Durch das Verfahren des Hanging drop air systems für toxikologische Studien über volatile Chemikalien wurde die Zellviabilität (Anteil toter Zellen an der Gesamtzellpopulation) von Lungenkarzinomzellen der Zelllinie A549 nach einer und nach 24 Stunden getestet. Die Zelllinien wurden hierbei mit Benzol, aber auch mit Toluol, Ethylbenzol und Xylol exponiert (BTEX). Es kam zu einer 50% Reduktion der Zellviabilität[15]. Eine jüngere Studie beschrieb die Wirkung der genau gleichen Stoffe mit dem Genotoxizitätsmodell mit einer sehr niedrigen Konzentration, wie sie zum Beispiel in Deponiegas zu finden ist. Mittels Einzelzellgelelektrophorese (Comet Assay) konnte danach an Pflanzenzellen DNA Fragmentation beobachtet werden[16].

Neben akuten Vergiftungen, mit Symptomen wie Herzrhythmusstörungen bis zum Kammerflimmern und absoluter Arrhythmie in schweren Fällen, Erbrechen, Krämpfen, Pupillenstarre, Lähmungserscheinungen und rauschähnlichen oder euphorischen Zuständen aufgrund der zentralnervös bedingten depressorischen Wirkung, sind auch chronische Vergiftungen gefährlich für die Gesundheit. Exposition über viele Jahre erhöht das Risiko besonders für aplastische Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie bis zum Vollbild einer Panzytopenie. Dabei können paradoxe Wirkungen, wie die initiale Stimulierung des hämatopoetischen Systems und der Proliferation eines der drei Systeme als Ausgleich für die Deprivierung eines anderen, beobachtet werden. Die Wirkung auf Leukozyten zeigt sich im Tierversuch dosisabhängig, wobei besonders die Abnahme der B Lymphozyten hervorsticht. Insgesamt wird vor allem die humorale Immunantwort auf eine antigene Stimulation beeinträchtigt.
Schlussendlich steigt auch das Risiko einer Leukämie (akute myeloische Leukämie und chronische myeloische Leukämie). Die Wirkung kann zeitversetzt aber auch bereits nach wenigen Monaten nach der Exposition einsetzen und ist auf eine Hemmung der pluripotenten Stammzellen (Promyelozyten, Pronormoblasten, Myelozyten, Erythroblasten) im roten Knochenmark, dem oben genannten Zielorgan der Benzoltoxizität, zurückzuführen. Es kommt zu einer Reduktion des multipotenten Stammzellenpools (colony forming units – spleen, eine Untergruppe der hamatopoetischen Stammzellen). Die Hemmung der Stammzellenproliferation wird ebenso durch eine toxische Wirkung auf Wachstumsfaktoren freisetzende (IL1, IL6 und Erythropoetin) Knochenmarkmakrophagen erzielt. Myelogene Leukämien traten erst nach längerer Exposition (1,5-15 Jahre) und mit einer Latenz von max. 12 Jahren auf[17]. Laut Aktories sind über 500 Fälle von Benzolleukämie verzeichnet. Auch bei NB. Ress wurde die Kanzerogenität indiziert[18]. Laut Marquardt wurde Benzol 1977 aufgrund der leukämogenen Wirkung als Kanzerogen eingestuft. Erstmals wurde der kanzerogene Effekt an türkischen Arbeitern in der Schuhindustrie beobachtet. Im Lehrbuch von Marquardt wird eine im kausalen Zusammenhang stehende Benzolkonzentration von 513-1594 mg/m³ Luft angegeben. Das zusätzliche Lebenszeitrisiko für Leukämie bei Exposition mit Benzol liegt bei 1-32 Leukämiefällen pro 1 Mio Einwohner.
Aus Tierstudien wurden auch andere Zielorgane als das blutbildende System für die Kanzerogenität des Benzols ausfindig gemacht, in epidemiologischen Studien dominieren aber die Leukämie- und Lungenkarzinomfälle[19].

Teratogenität

In Tierversuchen wurde eine gewisse Teratogenität beobachtet, besonders kam es hierbei zu

Störungen in der Ossifikation, zu Wachstumsverzögerungen und zu vermehrten Kiefer- und Gaumenspalten. Diese Wirkungen traten aber erst ab unterschiedlichen Schwellendosen auf[19].

Benzolgefährdung durch die Altlast

In Angern an der March befinden sich laut Umweltbundesamt unmittelbar am Altstandorts bis zu max. 480 mg Benzol pro kg Untergrund, Daten für die Konzentration in der Luft werden nicht angegeben.

Als Arbeitsplatzgrenzwert nach § 3 (2) GKV 2011 (Verordnung des Bundesministers für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz über Grenzwerte für Arbeitsstoffe sowie über krebserzeugende und fortpflanzungsgefährdende (reproduktionstoxische) Arbeitsstoffe) existiert nur eine technische Richtkonzentration, da „keine als unbedenklich anzusehende Konzentration angegeben werden kann". Eine Dosis-Wirkungsbeziehung konnte nicht nachgewiesen werden, und der Zusammenhang gilt folglich als nichtlinear, Empfindlichkeit und Latenzzeiten präsentieren sich für alle beobachteten Fälle unterschiedlich[20]. Laut Aktories wurde der Arbeitsplatzgrenzwert von Dampfgemischen von Benzol in der Luft am Arbeitsplatz auf 1 ml/m3 gesenkt, da beim früheren Grenzwert von 10 ml/ m³ 17 Leukämiefälle auf 1000 Exponierte entfallen[21]. Aus Angerner Gebäuden liegen Messwerte vor, die stets unter 10 µg/m^3 Raumluft liegen, wie es aus den oben angeführten Tabellen und Abbildungen zu entnehmen ist. In 4 Brunnen wurden Werte über 1000 µg Benzol pro Liter Grundwasser vernommen.

Toluol

Eigenschaften und Vorkommen

Dieser zweite Vertreter der BTEX wird aus Kohle und Mineralöl hergestellt und soll in Lösungsmitteln, Anstrichen, Klebstoffen und Druckerschwärze das bekannt kanzerogene Benzol ersetzen. Es ist auch weiterhin Bestandteil von Benzin, wodurch der Straßenverkehr wiederum als größenmäßig wichtigster Emittent aufscheint. Auch Holzfeuer kann in geringen Mengen Toluol freisetzen. Bei der Herstellung kann durch chemische Reinigung der anfallende Benzolanteil weitgehend reduziert werden.

Aufnahmewege und Konzentrationen

Durch die vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten von Toluolprodukten in Wohnräumen kann es zu einer Innenraumkonzentration von bis zu 0,2 mg/m³ kommen. Die durchschnittliche tägliche Aufnahme beläuft sich auf 0,2 mg pro Person. Neben der Luftverschmutzung stammt die Aufnahme zu 40% aus kontaminierten Lebensmitteln, wobei lipidreiche Nahrungsmittel

vermehrt Toluol aus der Umgebungsluft aufnehmen, und somit den täglichen Konsum durch den Menschen erhöhen können. Tabakrauch stellt eine weitere Gefahrenquelle dar. Die Geruchsschwelle liegt bei 9,4 mg/m³.

Toxikokinetik und –dynamik

Inhalativ beträgt die Resorptionsquote 40-60%, dermal werden in einer lipophilen Lösung max. 23 mg Toluol/ cm^2 Haut aufgenommen, und oral wird Toluol beinahe zur Gänze resorbiert. Aufgrund seiner Lipophile ist wie bei Benzol das Fettgewebe der zentrale Speicherort, im ZNS zeigt sich ein unregelmäßiges Muster mit Betonung der Stammganglienregion. Bei sportlicher Aktivität wird die Aufnahme gesteigert. Die Metabolisierung findet wiederum in der Leber über CYP450 statt. Es kommt über Bildung von Benzoesäure zur Konjugation mit hauptsächlich Glycin und weiter mit Schwefelsäure oder Glucuronsäure. Toluolaufnahme hemmt bei gleichzeitiger Aufnahme die Umwandlung von anderen BTEX sowie von Styrol und Trichlorethan. Gesteigert wird allerdings die Toxizität von Benzo(a)pyrensäure. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Niere, wobei die Halbwertszeit im Organismus aufgrund der Einlagerung im individuell unterschiedlich stark ausgeprägten Fettgewebe bis zu drei Tage betragen kann.

Gesundheitliche Auswirkungen und Risiken

Die Auswirkungen einer akuten Toluolintoxikation sind reversibel. Zu ihnen zählen vor allem Schleimhautirritationen, narkotische und neurotoxische Effekte, wie zum Beispiel Störungen der Koordination, Übelkeit, Nervosität, Schlaflosigkeit bis zur Narkose. Leber, Herz und Knochenmark sind weitere Zielorgane der Toxizität von Toluol, wobei diese im Lichte der häufigen Verunreinigung von Toluol mit Benzol zu sehen sind. Als Substrat zum „Schnüffeln“ erzeugt Toluol Intentionstremor und zerebrale Atrophie, welche allerdings ebenfalls reversible Effekte sind.
Weder Mutagenität noch genotoxische Effekte sind bekannt.

Teratogenität

Eine Teratogenität unterhalb des NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) von 1875 mg/m³ Toluol konnte nicht eindeutig durch Studien belegt werden. Zu beachten ist allerdings ein erhöhter embryotoxischer Effekt von Acetylsalicylsäure bei gleichzeitiger Einnahme aufgrund der Erschöpfung der Glycinreserven.

Toluolgefährdung durch die Altlast

Zur Minimierung gesundheitlicher Schäden durch Toluol schlägt die WHO einen maximalen

Wert von 7,5 mg/m³ Luft vor[22], in Angern liegt der gemessene Wert bei maximal 17 µg/m³ Raumluft in Innenräumen.

Ethylbenzol

Eigenschaften und Vorkommen

Ethylbenzol kommt ebenfalls im Treibstoff, als Substrat in der Styrolsynthese und als Lösungsmittel zur Anwendung. Ähnlich wie bei Toluol wird durch den Einsatz von Ethylbenzol die Verdrängung der Anwendung von Benzol angestrebt.
Gewonnen wird es durch Alkylierung von Benzol mit Ethylen und nicht durch die kostspieligere Extrahierung aus Mineralöl.

Aufnahmewege und Konzentrationen

Durchschnittswerte von Ethylbenzol in der Luft sind 40 µg/m³ im städtischen Bereich und bis zu 100 µg/m³ in geschlossenen Räumen. Neben der oralen Aufnahme durch verschiedene Früchte, Käse und Olivenöl ist der Tabakkonsum eine besondere Gefahrenquelle.
In Angern erfolgte die Messung der Verunreinigungen mit Ethylbenzol nie gesondert, erfasst wurde es nur zusammen mit Benzol, Toluol und Xylol.

Toxikokinetik und –dynamik

Genaue Resorptionswerte können nicht quantifiziert werden. Die Elimination der Metaboliten des Ethylbenzols, wie zum Beispiel Mandelsäure, Phenylglyoxylsäure und Glutathionkonjugate, erfolgt großteils über die Niere. Bei gleichzeitiger Aufnahme von Xylol kommt es zu einer verlängerten Halbwertszeit.

Gesundheitliche Auswirkungen und Risiken

Ab einer Exposition von 4400 mg/m³ kommt es zur Irritation der Augen, mit steigender Konzentration zu Tränenfluss und Schwindel. Die Symptome bleiben allerdings lokal. Im Tierversuch zeigten sich Konzentrationen ab 22000 mg/m³ letal durch Herbeiführung von pulmonalen Ödemen und viszeraler Hyperämie aufgrund der Reizung. Bei chronischer Aufnahme ab 1760 mg/m³ kam es zu Spleno- und Hepatomegalie sowie zur Größenzunahme der Testes.
Tests auf Mutagenität, Teratogenität, und Kanzerogenität blieben negativ[23].

Xylol

Eigenschaften und Vorkommen

Xylol, oder auch Dimethylbenzol, tritt in drei Isomeren in Erscheinung, wobei das Meta-Xylol den größten Bestandteil in Handelsprodukten wie Lösungsmitteln für Farb- und Druckprodukte, Anstrichen, Kunst-, Kleb- und Kraftstoffen (zur Erhöhung der Oktanzahl) ausmacht. Die Gewinnung erfolgt aus Mineralöl und Kohle, wobei das Endprodukt eine ungefähr zehnprozentige Verunreinigung mit Benzol aufweist.

Aufnahmewege und Konzentrationen

Neben Kraftfahrzeugen stellen Raffinerien wichtige Emittenten dar. Jahresmittelwerte belaufen sich hierbei auf 70 µg/m³ Luft in Ballungsräumen, in Innenräumen kann es zu Konzentrationen über 300 µg/m³ kommen. In Angern liegt die maximale Konzentration in Innenräumen weit unter diesem Wert mit 0,73 µg/m^3 Raumluft. Für den Menschen ist es erst ab 4 mg/m³ riechbar.
Die hauptsächliche Aufnahmequelle ist die Atemluft, die Resorptionsquote liegt hierbei um 60%, bei körperlicher Anstrengung sinkt sie um ca. zehn Prozentpunkte. Die Aufnahme aus dem Darm liegt bei fast 100%. Zielorgane sind Nebennieren, Knochenmark, ZNS, Milz und Fettgewebe. Nach Oxidation wird es mit Glycin konjugiert. Vernachlässigbar klein ist der Anteil der Konjugierung mit Glucuronsäure. Nicht metabolisiertes Xylol wird über Exhalation ausgeschieden, Metaboliten über die Niere, wobei die Elimination zweiphasig erfolgt mit einer schnellen initialen Halbwertszeit von ein bis zwei Stunden, danach beträgt diese ungefähr 20 Stunden.

Gesundheitliche Auswirkungen und Risiken

Bei kurzzeitiger Exposition mit mehreren hundert mg pro m³ Luft kommt es zu Müdigkeit und Schwindel. Bei chronischer Exposition ab 1300 mg/m³ ist die Wirkung narkotisch, sowie leber-, nephro-, und kardiotoxisch. Die einzelnen beobachteten Leukämiefälle bei beruflich Exponierten könnten aber auch auf das in ähnlichen Gewerben verwendete und als Begleitsubstanz vorhandene Benzol zurückzuführen sein.
Genotoxische Eigenschaften konnten bei Xylol weder im Knochenmarkszelltest noch im Ames-Test nachgewiesen werden. Beim Versuch des Nachweises von Kanzerogenität ist die Vermischung mit Benzol zu berücksichtigen.

Teratogenität

Im Tierversuch zeigte sich eine nachteilige Auswirkung auf die Spermaproduktion, sowie eine Teratogenität ab 500 mg/m³ mit Ossifikationsstörungen[24].

1.2.2 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

Eigenschaften und Vorkommen

Während die eben beschriebenen BTEX jeweils nur einen Benzolring aufweisen, handelt es sich bei den PAKs um Verbindungen mit mindestens zwei, maximal meist sechs verbundenen Ringsystemen. Diese typischen Kanzerogene[25] mit der Leitsubstanz Benzo(a)pyren, werden fast nur als Gemische angetroffen. Sie entstehen durch unvollständige Verbrennung organischer Stoffe (vor allem Holz, Kohle und Mineralöl) und Pyrolyse von Aminosäuren, Fettsäuren, Kohlehydraten, Lösungsmittel und Wachs.

Klassifizierung

Bekannt sind derzeit mehrere hundert Verbindungen von PAK, die wichtigsten wurden von der amerikanischen Environmental Protection Agency[26] und von der EU als „EU Priority PAHs" gelistet. Als Leitsubstanz wurde über viele Jahre allein der Benzo(a)pyren-Gehalt in Nahrungsmitteln reguliert. 2008 wurde aber von der European Food Safety Authority (EFSA) eine Summe aus vier PAKs (PAH 4: Benzo[a]pyren, Chrysen, Benzo[b]fluoranthen und Benzo[a]anthracen) statuiert, die einen besser geeigneten Indikator für Karzinogene in Nahrungsmitteln darstellen soll[27], woran auch die Gesetzgebung angepasst wurde[28].

PAK15 + 1 SCF 2002 /JECFA 2005	**PAK8** EFSA 2008	**PAK4** EFSA 2008	**PAK2** EFSA 2008
Benzo[*a*]pyren	Benzo[*a*]pyren	Benzo[*a*]pyren	Benzo[*a*]pyren
Chrysen	Chrysen	Chrysen	Chrysen
Benzo[*a*]anthracen	Benzo[*a*]anthracen	Benzo[*a*]anthracen	
Benzo[*b*]fluoranthen	Benzo[*b*]fluoranthen	Benzo[*b*]fluoranthen	
Benzo[*k*]fluoranthen	Benzo[*k*]fluoranthen		
Benzo[*ghi*]perylen	Benzo[*ghi*]perylen		
Dibenzo[*a,h*]anthracen	Dibenzo[*a,h*]anthracen		
Indeno[1,2,3-*cd*]pyren	Indeno[1,2,3-*cd*]pyren		
Benzo[*j*]fluoranthen			
Cyclopenta[*cd*]pyren			
Dibenzo[*a,e*]pyren			
Dibenzo[*a,h*]pyren			
Dibenzo[*a,i*]pyren			
Dibenzo[*a,l*]pyren			
5-Methylchrysen			
Benzo[*c*]fluoren			

Abbildung 1.11: PAK Verbindungen der Gruppen PAK 15 + 1, PAK 8, PAK 4 und PAK 2

Aufnahmewege und Konzentrationen

Anders als die volatilen BTEX werden PAK in der Luft an Staub, Ruß oder Pollen gebunden. Aufgrund ihrer geringen Wasserlöslichkeit wird eine ähnliche Bindung an Partikel im Abwasser von einschlägigen Industriewerken beobachtet.

PAK werden besonders um Verkehrswege durch Motorabgase, Industriestandorte (Metallhütten, Kokereien), Altlaststandorte und landwirtschaftliche Flächen (durch Klärschlamm, Müllkompost und Torf) detektiert. Bei Letzterem finden sich Werte zwischen 1,3 und 60 mg/kg. Auch natürliche Flächenbrände, Vulkanaktivität und die biologischen und physikalischen Vorgänge bei der Entstehung fossiler Brennstoffe stellen PAK Quellen dar. Messungen in der Luft und im Boden beziehen sich meist auf die Leitsubstanz Benzo(a)pyren und ergeben Konzentrationen von bis zu 10 ng/m³ in der Luft von Ballungsräumen, in ländlichen Gegenden nur rund 1 ng/m³ Luft. Innenräume mit Kaminfeuer weisen noch höhere Konzentrationen als die Außenluft in Ballungsräumen auf. Die tägliche Aufnahme von PAK über die Luft beträgt in Ballungsräumen 1- 12 ng, in der Nähe von Emissionsquellen gar bis zu 100 ng. Besondere Gefahr entsteht für beruflich Exponierte. Die Konzentration kann sich hierbei auf bis zu 10 000 ng/m³ belaufen.

Die Aufnahme von PAK über die Nahrung scheint jedoch eine größere Rolle zu spielen als die inhalative Aufnahme: Schadstoffquellen sind hierbei Räucherwaren und Muscheln (über das gefilterte Wasser) sowie gebratene und gegrillte Lebensmittel, aber auch bestimmte Gemüsesorten wie Spinat und Kohl (durch Kontamination über die Luft). Sie werden ebenso beim Rösten von Kaffee freigesetzt. Bei hoher Aufnahme an gebratenem Fleisch beläuft sich die tägliche Aufnahme auf ca. 500 ng. Maßgebliche Methode zur Detektierung der Kontamination von Lebensmittel mit PAKs ist die Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung.

Ein großer Risikofaktor ist wiederum Tabakrauch. Durch den Konsum von 20 Zigaretten werden täglich 400 ng aufgenommen.

In Böden, die intensiv durch Agrarbau genutzt werden, oder im Areal von Verkehrswegen (Abgase, Asphalt-, Teer-, und Reifenabrieb), Metallhütten und Altstandorten kann es zu Benzo(a)pyren-Konzentrationen bis zu 1300 µg/kg bzw. 650000 µg/kg Boden kommen. Der größte Anteil der PAK im Boden wird aus Fluoranthen rekrutiert, Benzo(a)pyren stellt nur 9% der Zusammensetzung dar[29].

Toxikokinetik und –dynamik

Reaktive Metaboliten der PAK, wirken lokal und systemisch. Inhalation erzeugt nachgewiesener Weise Lungentumore, bei Hautkontakt entfaltet sich das kanzerogene

Potential eben dort[30]. Nach ca. 50%iger Resorption über die Haut bleiben nur rund 1% in Leber, Niere und Darmwand, der Rest wird über Niere und Darm ausgeschieden.
Bei der Inhalation ist der Partikeldurchmesser ausschlaggebend für den Weg im Bronchialsystem und wird aerodynamischer Durchmesser genannt. Diese sowohl experimentell als auch im Tierversuch erprobte Größe bestimmt die Eindringtiefe der verschiedenen Partikel in den Respirationstrakt[3132]. Große Partikel mit mehr als 5 µm bleiben in den oberen Atemwegen haften, wo sie innerhalb kürzester Zeit wieder ausgeschieden oder verschluckt werden. Diese Partikel enthalten einen relativ geringen Anteil an PAKs, weshalb über diesen Weg in erster Linie Raucher ein erhöhtes Risiko für Tumore aufweisen. Kleinere Partikel gelangen in die Bronchialverzweigungen, wo sie in den mittleren Atemwegen durch Makrophagen oder über die mukoziliäre Clearance ebenfalls in den Magen-Darm-Trakt abtransportiert werden. Bei Kleinstpartikeln unter 0,5 µm Durchmesser sind die Bronchiolen das Zielgewebe der Diffusion, wo sie im Surfactant gelöst und größtenteils desorbiert werden. Im Atemwegsmodell zeigt sich eine Korrelation zwischen der Menge der abgelagerten Staubpartikel in den einzelnen Lungenlappen und der Karzinomhäufigkeit in den entsprechenden Segmenten. Für die Kanzerogenität an der Lunge ist weiter unbedingt notwendig, dass PAK über die Lunge aufgenommen werden, da sie dort erst die metabolisierende Aryl-Hydrocarbonhydroxylase induzieren und dieses Enzym in der Lunge deutlich weniger vorkommt als in der Leber. Wichtig ist auch, dass die Aktivität dieses Enzyms in der Plazenta von Raucherinnen 400mal höher ist als bei Nichtraucherinnen.
Nach oraler Aufnahme werden ca. 10% des Benz(a)pyren resorbiert. Während der ersten 24 Stunden bleibt der größte Anteil in den Hohlorganen des Verdauungstrakts, erst danach kommt es zu einer Verteilung mit Betonung des Fettgewebes, der Nebennieren, mesenterialen Lymphknoten und Ovarien, wo die PAK monatelang gespeichert bleiben können. Die Metabolisierung der PAK unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf, weshalb deren biliär sezernierte Sulfate, Glucuronide, und GSH-Konjugate noch lange zirkulieren. Im Tierexperiment passieren PAK nicht die Plazentaschranke. Eine Akkumulation in der Brustdrüse wurde im Rattenversuch nicht festgestellt, wobei in der Milch wenige Tage nach oraler Zufuhr PAK kurz nachweisbar waren.
Dihydriole als Metaboliten der PAK wurden bereits in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts beschrieben. In den 1960ern wurde das beteiligte Enzym Epoxid-Hydrase in den Mikrosomen identifiziert, welches aus Arenoxiden (Epoxiden aus aromatischen Doppelbindungsstrukturen) Trans-Dihydrodiole bildet. Aber auch das in Mikrosomen der Leber lokalisierte Enzym Benzo(a)pyren-Hydroxylase und die Aryl-Hydrocarbonhydroxylase in Leber, Lunge, Plazenta und weiteren Geweben sind für die Metabolisierung der PAK verantwortlich. Deren 7,8-Oxid,

das 7,8-Dihydrodiol aber besonders das ultimale 7,8-Diol-9,10 Epoxid erwiesen sich als mutagen und kanzerogen. Aufgrund dessen werden PAK auch als indirekte Kanzerogene bezeichnet, da der aufgenommene Schadstoff nicht sofort, sondern erst nach metabolischer Aktivierung die toxische Wirkung entfaltet[33]. Letztgenanntes kann aufgrund der CYP450 Einwirkung in 4 optisch aktiven Isomeren auftreten. Bis auf wenige Ausnahmen ist für die krebserregende Wirkung nach der sogenannten Bay-Region-Theorie eine Einbuchtung im angulären Benzolring entscheidend, welche zur Epoxidation zur Verfügung steht. Diese non-K-Regions (Stellen, an denen die Doppelbindung eher schwach ausgeprägt ist) gehen über die Diolepoxide als Addukte eine kovalente Bindung mit humaner DNA ein [34]. Ein typisches DNA-Basen-Addukt wäre (+)-anti-–Dihydroxy-9,10-epoxy-7,8,9,10-tetrahydro-3,4-benzpyren, welches mit der exocyclischen Aminogruppe von Guanin interagiert. Die DNA Bindung entspricht nicht der Tumorgenität im Zielorgan und ist daher ein unzulänglicher Parameter zur Einschätzung des Gesundheitsrisikos. Die Mutagenität und Kanzerogenität der Benzo(a)pyren-Metaboliten ist vielfach bewiesen, unterschiedliche Expositionszeit verändert dabei den speziellen Mechanismus der DNA Interaktion. Dabei zeigt sich eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung. Konkret sind PAKs somit als Tumorinitiatoren anzusehen.

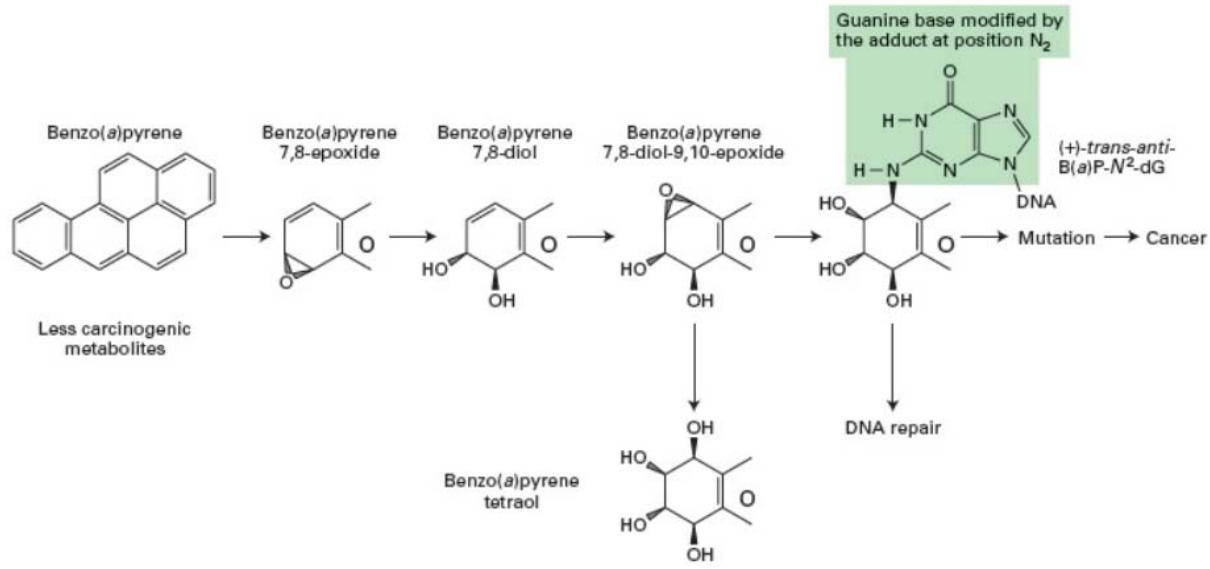


Abbildung 1.12: Metabolisierung des Benzo(a)pyren

Die Bioaktivierung der PAK über CYP450-Monooxygenasen oder über freie Sauerstoffradikale kann durch die Epoxid-Hydrase, die die reaktiven Epoxide in vizinale Diole umwandelt, rückgängig gemacht werden. Ebenfalls zur Elimination in Phase 2 trägt die Konjugation mit GSH bei, sowie die Umwandlung phenolischer Metaboliten in Sulfate und Glucuronide.

Gesundheitliche Auswirkungen und Risiken

Zielorgane sind jene, die eine hohe Mitoserate aufweisen. So kann es sogar bei dermaler Anwendung zu Schäden an Gonaden, der Hohlorgane oder des blutbildenden Systems kommen. Aufgrund einer Hemmung des Zellzyklus in der S-Phase kommt es auch zu Schäden der inneren Nebennierenschichten. Bei Hautkontakt kommt es allerdings vorrangig zu Hauttumoren. Zu Neoplasien in fernen Organen kommt es eher bei enteraler oder parenteraler Aufnahme. Es kann somit zur Entstehung von Leber,- Lungen-, Magen-, oder Mammakarzinomen kommen. PAKs sind deshalb Kontaktkanzerogene, sie induzieren maligne Entartung nur bei direktem Kontakt mit dem Zielorgan. Die Menge an Addukten in der Lunge zeigt eine Differenz bei Konsumenten von filterlosen Rauchwaren und jenen die den Tabak mit Filtern aus Celluloseacetat oder Aktivkohlezigarettenfiltern konsumieren.
Die einzelnen Vertreter der PAK unterscheiden sich in ihrem krebserregendem Potential deutlich, was experimentell nur in vivo erprobt werden kann.
In frühen epidemiologischen Beobachtungen erkannte man bereits, dass es einen Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition von Rauchfangkehrern, bzw. Arbeitern in Kontakt mit Teer und Pech und der Entstehung von Krebs (insbesondere Skrotalhautkrebs) zu geben scheint. Die ersten wissenschaftlichen Studien dazu stammen aus dem 18. Jahrhundert vom englischen Chirurgen Percivall Pott. Er erkannte als Erster 1775 den Zusammenhang der beruflichen Exposition mit Schadstoffen von als Rauchfangkehrer arbeitenden Waisenkindern in London und der darauf folgenden Entstehung von Plattenepithelkarzinomen an der Skrotalhaut[35]. Der erste experimentelle Beweis der Folgen von Schadstoffapplikation mit nachfolgender Entzündung erfolgte durch Yamagiwa und Ichikawa 1915, welche durch Anbringen von Teer an Kaninchenohren Sarkome an genau jenen Stellen verursachten[36].
Im Tierversuch wurden weiter aknegene Effekte beobachtet. PAKs können in der Haut bis zu 3 Monate verweilen.

Teratogenität

Benzo(a)pyren, 3-Methylcholanthren und 7,12-Dimethylbenzoanthracen zeigten sich in vivo reproduktionstoxisch. DNA-Addukte durch PAKs finden sich nach Aufnahme in humanen Lymphozyten, Lunge, Plazenta und auch im fetalen Gewebe. Im Tierversuch zeigte sich, dass die Gabe von Benzo(a)pyren bei schwangeren Mäusen zu Lungen- und Hautkrebs der Neugeborenen führt[37].

PAK-Gefährdung durch die Altlast

Laut Marquardt liegt die für die Kontamination von Nutzpflanzen toxikologisch relevante Schwelle bei 1000 µg/kg Boden. Auch laut der Richtlinie für Brandschadensanierung des VdS Schadenverhütung GmbH (Unternehmen des Gesamtverbandes der Deutschen Versicherungswirtschaft) liegt der Abfallgrenzwert für in diesem Falle Hausmülldeponien bei 25-200 mg/kg[38]. In Angern an der March kam es im Gebiet des Altstandortes teilweise zu Konzentrationen von mehr als 50 mg/kg Boden. Der Zielwert der Sanierungsmaßnahmen in Angern lag bei 20 mg/kg Boden für die PAK-16. Die Halbwertszeit der PAK im Boden und im Gewässersediment schwankt zwischen Monaten und Jahrzenten, wobei Faktoren wie UV-Einstrahlung und Photooxidanzien ausschlaggebend für den Abbau sind.

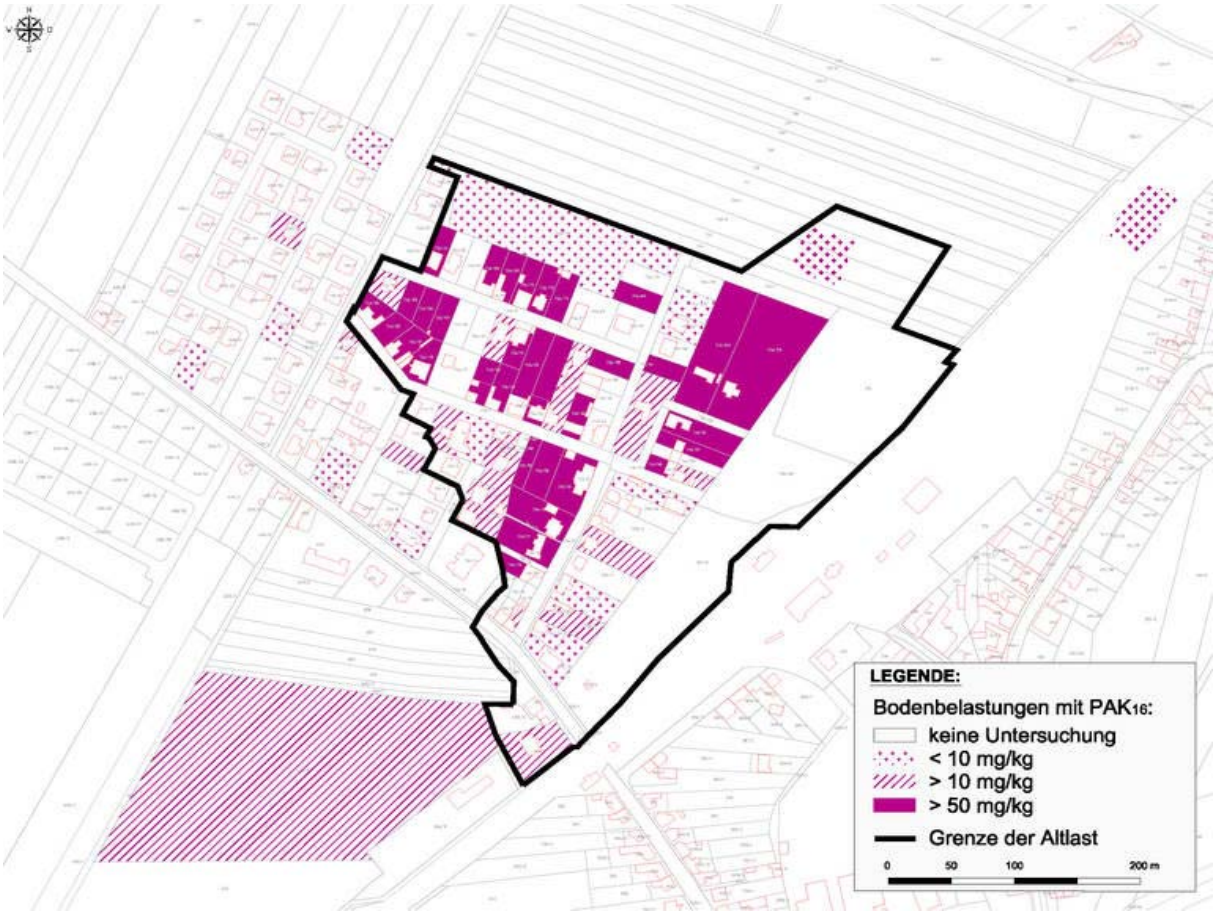


Abbildung 1.13: Bodenbelastung mit PAK im Gebiet der Altlast n53

Im Grundwasser befinden sich in 2 der 57 beprobten Brunnen Werte über 5000 µg/l Grundwasser. Laut Trinkwasserverordnung liegt der Grenzwert bei 0,1 µg/l und somit liegen die erhobenen Werte deutlich darüber. Folglich wurde die Nutzung der Brunnen im Gebiet des Altstandortes sowie im Abstromareal zur Trinkwassergewinnung sowie zur Nutzung in den Gärten untersagt.

Naphthalin

Eigenschaften und Vorkommen

Naphthalin ist als bicyclischer aromatischer Kohlenwasserstoff der kleinste Vertreter der PAK. Als Produkt von Verbrennungen organischer Stoffe ist er in der Umwelt ubiquitär verbreitet. Industriell wird er bei Erdölaufarbeitung, Kunststoffherstellung, früher zur Insektiziderzeugung und als Mottenschutzmittel eingesetzt und durch Aufarbeitung von Steinkohleteer gewonnen. Ein besonders hoher Anteil von Naphthalin findet sich in Kreosot (Teeröl). Auch findet es sich in verschiedenen Pharmaka, Rußen und Weichmachern[39]. Der Einsatz in Kosmetikern ist laut Anhang II der EU Kosmetikverordnung verboten[40].

Aufnahmewege und Konzentrationen

Die Aufnahme erfolgt dermal, oral oder inhalativ, wobei es sich hierbei um Kontaminationen (aus Herstellung, Lagerung oder Verpackung) und nicht um eine beabsichtigte Verwendung handelt. Vorschriften diesbezüglich orientieren sich am Minimierungsprinzip und nicht an epidemiologischen Daten.

Gesundheitliche Auswirkungen und Risiken

Die Bandbreite der toxikologischen Wirkung von Naphthalin erstreckt sich von Ekzemen, Ikterus, Linsen- und Hornhauttrübungen nach Dampf- und Staubexposition, über Anurie bis zur hämolytischen Anämie bei hohen Konzentrationen (z.B. bei G6P-Dehydrogenasemangel, Heinz'sche Körperchen in den Erythrozyten werden sichtbar).
Laut Stand der Tagung des Bundesinstituts für Risikobewertung von 22.09.2011 galt Naphthalin und Methylnaphthalin noch als „möglicherweise Krebs erzeugend beim Menschen" (Kategorie „, CLP Verordnung EG Nr. 1272/2008), da die Kanzerogenität wieder als Folge der chronischen Entzündung vermutet wurde. Fest stand die Induktion von Lungengewebsnekrosen und dadurch kanzerogenes Potential über die chronische Entzündung im respiratorischen Gewebe[41]. Im Vergleich zu anderen Vertretern der PAK ist die krebserzeugende Wirkung von Naphthalin eher gering.
Abgesehen davon gilt Naphthalin als akut toxisch Kategorie 4 bei der Aufnahme durch Verschlucken[39]. Diese Einstufung erfolgt über das GHS System für die Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien[42]. Als Therapie einer oralen Intoxikation dient vorerst induziertes Erbrechen, danach Paraffin, Glaubersalz, Thionin und zuletzt eine Austauschtransfusion[14].

Naphthalingefährdung durch die Altlast

Laut der Kommission Innenraumlufthygiene des Umweltbundesamtes liegt der Schwellenwert aus in vivo Studien, unter dem keine Gefahr für gesundheitliche Nachteile vorliegt, bei 0,01 mg Naphthalin pro m^3 Luft als Richtwert I und 0,03 mg/m^3 als Richtwert II[43]. Die letale orale Dosis wird bei Kindern um 2 g bemessen.

Aus dem Gebiet der untersuchten Altlast liegen Innenluftmessungen von 1,1 µg/m^3 Luft vor, in 8 verschiedenen Brunnen wurden Naphthalinwerte über 1000 µg/l registriert:

Benzo(a)pyren

Kanzerogenität

Ein weiterer und der bestuntersuchte Vertreter der PAK ist das Benzo(a)pyren. Schon 2011 galt diese Substanz als sicherlich „Krebs erzeugend beim Menschen“[41]. Die Kanzerogenität der Leitsubstanz der PAKs wird auch laut Aktories als „sehr stark wirksam“ eingestuft[44] und ist für die Aufnahme über Tabak durch Studien belegt[45]. An der Haut wirkt es als Tumorpromotor[46]. Ebenfalls wird maligne Entartung an jenen Organen induziert, die mit Benzo(a)pyren in Kontakt kommen, wie Bindegewebe und Speiseröhre bei oraler Aufnahme.

Grenzwerte und Konzentrationen in Angern

Da für diesen Schadstoff kein MAK-Wert angegeben werden kann, liegt die definierte Technische Richtkonzentration bei 0,05 mg/m^3 Luft bei der Strangpechherstellung und -verladung sowie im Ofenbereich von Kokereien, 0,002 mg/m^3 Luft bei anderen Berufen (Anhang I/2011 zur Grenzwerteverordnung). Die Trinkwasserleitwerte laut Trinkwasserverordnung Teil B belaufen sich auf 0,010 µg/l.

Das Ziel der Sanierungsmaßnahmen in Angern wurde auf 1 mg/kg Boden festgelegt. Der maximal gemessene Benzo(a)pyren Wert im Boden lag bei 28 mg/kg, auf dem Gebiet des ehemaligen Altstandortes.

1.2.3 Phenolische Kohlenwasserstoffe

Bei Phenolen handelt es sich hauptsächlich um Kohlenwasserstoffe. Diese Verbindungen sind schwache Säuren und weisen Hydroxygruppen am Benzolring auf. Wichtige Phenole sind die Derivate der BTEX, wie z.B. das von Benzol abgeleitete Phenol, oder die Toluol Derivate

Kresol, Naphthol und Thymol. Daneben existieren weitere zwei-, dreiwertige und substituierte Phenole. Als Grundlage für die Herstellung von Kunstharzen wurden sie früher über Destillation aus Kohlenteer hergestellt, heute erfolgt die Herstellung synthetisch. Weitere Verwendungen finden sich in der Herstellung von Plastik, Kosmetika, Pestiziden und in der Fotographie. Mit Vertretern wie den Tanninen zählen die Phenole zu wichtigen Geschmacksträgern.

1.2.4 Arsen

Eigenschaften und Vorkommen

Am Arbeitsplatz spielt Arsen bei der Herstellung von Arsentrioxid für Pestizide und Stoffe zur Taxidermie und bei der Glasherstellung eine Rolle. Ebenfalls eingesetzt wird es als Medikament (Orphan-Arzneimittel gegen akut promyeloische Leukämie zur Apoptose Hemmung über *NF-κB*), früher auch als Nahrungszusatz bei Nutztieren und als Syphilis Medikation „Salvarsan“. Bekannt war es auch als „beliebtes“ Mordgift „Arsenik“. Es wird auch bei der (Zink-)Metallverhüttung, Glasherstellung, Halbleiterindustrie und der Erzschmelze verwendet, wird aber ebenso bei natürlichen Ereignissen wie Vulkanausbrüchen freigesetzt.
Hohe Grundwasserbelastung mit Arsen spielt besonders in Taiwan und Bangladesch eine Rolle[47].

Aufnahmewege und Konzentrationen

Die gesamte Tageszufuhr wird auf 100 µg geschätzt. Seine gesundheitsschädigende Wirkung entfaltet Arsen über Inhalation oder Hautkontakt, bei dem es in Keratin eingebaut wird. Die Halbwertszeit bis zur teilweisen Abschilferung beträgt dort mehrere Wochen. Noch nach vielen Wochen können die sogenannten Mees-Nagelbänder als Zeichen einer Intoxikation nachgewiesen werden.

Toxikokinetik und –dynamik

Systemisch wird Arsen über den GI Trakt vollständig aufgenommen, aber auch inhalativ weist es eine gute Resorptionsrate auf. Ebenso kann in Leber, Niere, Herz, und Knochen eine Akkumulation beobachtet werden. Eine diaplazentare Übertragung findet statt. Es wird über den Urin ausgeschieden, wobei so die Halbwertszeit mit 7-38 Tagen festgelegt werden kann. Arsen wirkt über eine Blockade der Sulfhydrylgruppen von Proteinen. Somit kommt es zur

Hemmung von Membranpumpen, Enzymen und über den Einbau in ATP zur Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung. Diese Eigenschaft kann man sich aber auch zu Nutze machen, um mit Gluthathion Arsen zu binden.

Gesundheitliche Auswirkungen und Risiken

Humantoxisch sind 3-wertiges und 5-wertiges Arsen, sowie organische Arsen Verbindungen. Die Giftigkeit schwankt stark innerhalb der einzelnen Arsenverbindungen und entfaltet sich besonders in den Kapillaren. Schon bei kleinen Dosen kommt es zu einem Gefäßödem („Tonikum“) und bei höheren Dosen zu Exsudation und somit zur akuten Schockgefahr. Es kommt weiter zu einer Hyperämie im Pfortadersystem, es folgen noch mehr Exsudation und eine Hemmung der Zellneubildung. Dies führt über den Flüssigkeitsverlust zu Elektrolytstörungen. Langsam kommt es somit zu gastrointestinalen Symptomen mit dem typischen „Reiswasser-artigen“ Durchfall, zu dem sich bald Blut beimischt. Hämatemesis und Stomatitis sind weitere Folgen. Über die Störung des Flüssigkeitshaushalts kommt es weiter zu Elektrolytstörungen, Herzrhythmusstörungen und Kreislaufkollaps. Magenspülung und Kreislauftherapie können diese Symptome lindern[14]. Schwere Komplikationen stellen eine zusätzliche Oligurie bis Anurie dar, die über eine glomeruläre und tubuläre Nierenschädigung ausgelöst wird. Bei extrem hohen Dosen kann es auch zu einer zentralen Atemlähmung kommen. Im akuten Stadium kann mit Dimercaptopropansulfonsäure (DMPS) (Chelatbildner für viele Metallvergiftungen) Abhilfe verschafft werden, ebenso kann Aktivkohle eingesetzt werden.

Chronisch manifestiert sich die Arsen-Vergiftung besonders im ZNS und peripheren Nervensystem, wobei neben Apathie und Enzephalopathie als mögliche Komplikation besonders die Neuropathie hervorzuheben ist. Typisch manifestiert sich diese Neuropathie sensorisch an den Enden der Extremitäten. Proximal kann es durch eine motorische Neuropathie zu einer Parese der Muskulatur kommen. Die Lähmungserscheinungen stellen sich progressiv und irreversibel dar.

Weitere Auswirkungen der Arsenvergiftung sind eine Endarteriitis, ein chronischer Nasopharyngealkatarrh, latente Leberschäden und Hautveränderungen. Aufgrund der haut- und schleimhautschädigenden Wirkung wurden organische Arsenverbindungen im Ersten Weltkrieg als Haut- und sonstige Kampfstoffe eingesetzt[48]. Melanosen, Haarausfall und Hyperkeratosen (Handflächen) können wegweisend für die Diagnostik sein, besonders die tropfenartige Hyperpigmentierung am Oberkörper stellt ein Charakteristikum dar. Es zeigt sich ein „Milch und Rosen“ Bild, Hautkrebs ist oft die Folge. Durch Schleimhautreizung kommt es zum typischen „Arsenschnupfen“, mit Septumperforation, Bronchitis, Pharyngitis

und Konjunktivitis. An der Leber kommt es zu einer Steatose bis zur Zirrhose. Typisch ist auch eine hyperchrome Anämie sowie eine Leukopenie. Bekannte maligne Auswirkungen manifestieren sich in Lunge, Haut, Niere, Blase und Leber (Hämangiosarkom).
Der Nachweis von Arsen erfolgt spekrophotometrisch im Harn und im Blut nur bei akuter Vergiftung. Bei chronischer Exposition werden Haar- und Nagelproben verwendet. Die letale Dosis wird bei 70-180 mg angegeben[14].

Arsengefährdung durch die Altlast

In den Bodenproben des Altlastgebietes lassen sich Werte bis maximal 13 mg pro kg Boden feststellen. Davon gelangen bis zu 10 µg/kg Arsen in die Früchte der Pflanzen im Kerngebiet.

1.2.5 Cadmium

Eigenschaften und Vorkommen

Cadmium, ein in der Erde ubiquitär als zweiwertiges Kation vorkommendes Metall, findet sich in Legierungen, Klärschlamm, Tabak (0,1-0,2 µg Cd/Zigarette), in Farbpigmenten, als Kathodenmaterien in Batterien, als Nebenprodukt im Bergbau/Erzschmelze, in manchen Nahrungsmitteln (Reis, Weizen) und im Phosphatdünger, wodurch Cadmium in die Nahrungskette gelangt.

Aufnahmewege und Konzentrationen

Die Aufnahme über Nahrungsmittel ist deshalb gering mit 3-8% (bei Calcium- und Eisenmangel erhöht!), weil Cadmium eine hohe Proteinbindung aufweist. Wegen der hohen Toxizität des Metalls soll wöchentlich nicht mehr als 0,5 mg zugeführt werden. (Itai-Itai Krankheit in Japan als Folge von Umweltverschmutzungen). Die Resorption über die Lunge beträgt jedoch 50%.

Toxikokinetik und -dynamik

Bei durchschnittlicher Cadmium-Aufnahme befinden sich 50% des Metalls in der Leber, wo es die Bildung von Metallothioneinen (Thiolatkomplexen), welches wiederum zur Metallbindung zur Verfügung steht, induziert. In der Leber weist Cadmium eine extrem lange Halbwertszeit von 12-35a auf. 15% des Cadmiums werden in der Niere in Metallothioneinkomplexen gebunden, welche bei Kindern eine Halbwertszeit von 34 Jahren aufweisen können. Bei Erwachsenen scheint die Halbwertszeit aufgrund von schwächerer

Komplexbindung auf bis zu 12 Jahre abzusinken. Es erfolgt keine Übertragung über Plazenta oder Muttermilch.

Gesundheitliche Auswirkungen und Risiken

Ab einer Speicherkonzentration ≥ 200 µg/g Nierenrinde kommt es zu Nierenschäden. Die Cadmiumspeicherung in der Nierenrinde weist einen Peak im ca. 50. Lebensjahr auf, danach fällt sie wieder ab[49]. Normalerweise kommt es zu keiner renalen Ausscheidung von Cadmium. Bei Nierenschädigung, aufgrund der Übersättigung der intrazellulären Metallothioninspeicher mit Cadmium, kommt es aber zur Dissoziation aus den Komplexen und so zur Ausscheidung, wodurch das Cadmium im Harn messbar wird.
Akute Vergiftungen sind wegen reflektorischen Erbrechens selten, eventuell über Cd-Salze aus (alten) verkadmierten Speisebehältnissen. Allerdings kann es, aufgrund der hohen Resorptionsrate über die Lunge, zu einer Metallpneumonie und folglich zu toxischen Lungenödemen bei der Inhalation vom sogenanntem „Roten Dampf“ (CdO) (Dampf beim Löten oder Schweißen von Legierungen, bei der Erzschmelze oder aus alten Anstrichen und Rostschutz) kommen. Als Spätfolge verbleibt oftmals eine Bronchiolitis obliterans. Die chronische Vergiftung nach Exposition mit niedrigen inhalativen Dosen von Cadmium ruft pulmonale Symptome wie COPD, Emphysem, chronische Bronchitis, Cadmiumsaum an den Zähnen (klassisches Warnsymptom, bereits vor organischen Vergiftungsfolgen) und entzündliche Degenerierung des Riechepithels mit Folge der Anosmie hervor. Knochenschäden aufgrund der Dekalzifizierung (oben erwähnte Itai Itai Erkrankung mit typischer Osteomalazie und Stressfrakturen), Kachexie, Störungen in der Spermatogonie und besonders die oben erwähnten Nierenschäden mit Proteinurie (symptomlose, irreversible, progrediente ß2-Mikroglobulinurie und eine tubuläre Dysfunktion mit Glukosurie und Aminoazidurie sind die Folge) stellen weitere Symptome dar.
Die Kanzerogenität des Cadmiums konnte durch Tierversuche nachgewiesen werden. Besondere Bedeutung kommt hierbei dem Cadmiumchlorid als Aerosol zu, allerdings nur bei massiver und lang andauernder Inhalation. Neben dieser Kanzerogenität die Lunge betreffend ist ein weiteres Zielorgan für die Kanzerogenität des Cadmiums die Prostata. Eine Teratogenität ist nicht bekannt.
Als Therapie ist bei akuter inhalativer Cadmiumaufnahme Dithiocarbaminsäure oder EDTA i.v. etabliert[14].

Cadmiumgefährdung durch die Altlast

Im Boden der Angerner Altlast wurden Werte bis zu maximal 3,6 mg/kg Erde verzeichnet.

Davon gelangen 11,70 µg/kg beispielsweise ins Wurzelgemüse, 10 µg/kg in Kartoffeln aus dem Kerngebiet der ehemaligen Teerfabrik.

1.2.6 weitere Begriffsbestimmungen

Mineralöl

Bei dem Begriff „Mineralöl“ handelt es sich um einen Oberbegriff für Erzeugnisse aus der Erdöl-Destillation, welche aus verschiedenen gesättigten Kohlenwasserstoffen zusammengesetzt sind. Zu diesen zählen paraffinische, naphthenische und aromatische Kohlenwasserstoffe. Zur Beziehung zwischen Mineralöl und Krebs gibt es vor allem Untersuchungen zu Mineralöl in Lebensmitteln, ihre Wirkung ist dabei von der Viskosität des Mineralöls abhängig. Der ADI (acceptable daily intake) sinkt hierbei mit der Viskosität. Akkumuliert wird Mineralöl besonders in Milz, Leber und Lymphknoten. Mineralöle mit 10 bis16 Kohlenstoffatomen, ausgenommen Aromate, akkumulieren hierbei nicht im Körper. Erst die Anwesenheit von aromatischen Verbindungen erzeugt die Mutagenität und Kanzerogenität dieser Stoffe. Besonders im Papierdruck werden alkylierte Mineralöle freigesetzt[41].

Teer

Als Teer wird eine Mischung aus oben genannten flüchtigen (Benzol, Toluol, Xylol) und nicht-flüchtigen Chemikalien verstanden (PAK, Benzpyren, Methylcholanthren, Dibenzanthracen, usw.)[14]. Es entsteht bei thermischer Einwirkung (Pyrolyse) auf organische Verbindungen.

1.3 Chemische Kanzerogenese

Das Wissen über das karzinogene Potential von Chemikalien in Umwelt und Nahrung geht auf Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien und Tierversuchen hervor. Um als kanzerogen bezeichnet zu werden, muss ein Stoff folgende Kriterien aufweisen:

1. Erhöhung der Inzidenz von Krebserkrankungen durch spontan auftretende Tumore
2. Kürzere Zeit bis zum Auftreten der Tumorerkrankung im Vergleich zur nicht exponierten Kontrolle

3, Organspezifische Kanzerogenese

4. Dosisabhängigkeit der Krebsentstehung

Nach Isaak Beerenblum kann die Krebsentstehung in Tumorinitiation, -promotion, und -progression eingeteilt werden.
Bei den meisten nachgewiesenen kanzerogenen Stoffen handelt es sich um Mutagene.[50] Mutagene induzieren direkt oder indirekt (über Radikale) Veränderungen an den Basen der DNA. In Folge dessen werden DNA-Reparatur Mechanismen ausgelöst. Mutagene wirken nun besonders stark in Zellen mit ineffizientem DNA Reparatur-Mechanismus, daraus ergibt sich das erhöhte Risiko bei Menschen mit kongenitalen DNA-Reparatur Fehlern, die dadurch noch anfälliger für den Einfluss von Karzinogenen sind. Tumore weisen besondere Fehler in den auch für normale Zellen wichtigen Genen, wie zum Beispiel Onkogenen und Tumorsuppressorgenen auf.
Zusätzlich zur DNA Schädigung fördern Karzinogene die Tumorpromotion über cytotoxische Effekte einerseits, mit regenerativer Hyperplasie als Folge, und zweitens über Zellproliferation durch additive Hyperplasie. Eine erhöhte Zellproliferation wiederum steigert die spontane Mutationsrate aufgrund der natürlichen Fehlerrate beim Kopiervorgang der DNA-Polymerase. Zusätzlich steigt die induzierte Mutationsrate, da bei schneller Zellteilung öfters DNA-Basen-Schäden zu Mutationen führen[51].

4 Offene Fragen

Die gesundheitsschädlichen und teilweise sogar kanzerogenen Eigenschaften der einzelnen Stoffe, die durch die ehemalige Teerfabrik ins Grundwasser, den Boden und in die Atemluft gelangten, sind wissenschaftlich fundiert und im vorigen Kapitel detailliert ausgeführt. Folglich stellt sich die Frage, ob es dadurch zu konkreten klinischen Auswirkungen auf die Gesundheit der Bevölkerung Angerns gekommen ist.
Damit zusammenhängend ist unklar, ob die Schadstoffe die dafür notwendige Konzentration in der unmittelbaren Umgebung der exponierten Bevölkerung überhaupt erreicht haben. Die im ersten Kapitel angeführten Messungen aus Boden, Wasser, Innenraumluft und Nutzpflanzen geben einen hilfreichen Ansatz für klinische Untersuchungen, indem sie die Kontamination quantitativ durch biologisch-technische Verfahren darstellen. Diese wissenschaftlichen Schadstoffnachweise müssen nun in einen klinischen Kontext gesetzt werden, um zu verifizieren, ob die Chemikalien überhaupt zu einem relevanten Teil in den menschlichen Organismus gelangt sind, und ob sich diese Belastung auch tatsächlich in Form von Krankheiten auswirkt.

Ob nach erfolgter Untersuchung aber ein konkreter Rückschluss auf die einzelnen Chemikalien möglich ist, ist vermutlich zu verneinen. Erstens ist auf die meist multifaktorielle Genese der untersuchten Krankheiten Rücksicht zu nehmen. Lebenswandel, Schadstoffbelastungen am Arbeitsplatz und genetische Prädisposition dürfen nicht außer Acht gelassen werden.
Hinzu kommt, dass die spezifische Umweltverschmutzung in Angern aus einer Vielzahl von Schadstoffen besteht. Der Einfluss eines einzelnen Schadstoffes muss immer in Kontext der Belastung mit einer Reihe von weiteren unterschiedlichen Chemikalien gesehen werden.
Diese Arbeit kann somit nicht allfällig erhöhte Tumorinzidenzen den einzelnen als kanzerogen anerkannten Chemikalien zuordnen und somit bisherige toxikologische Studienergebnisse weiter verfestigen. Es wurde aber versucht, einen möglichen globalen und klinisch relevanten Einfluss dieser Substanzen auf die Häufigkeit definitiv diagnostizierter Krebsfälle und anderer im Vorhinein definierten Erkrankungen durch eine epidemiologische Untersuchung in einer Allgemeinpraxis zu erfassen.

Während eine Vielzahl an mikrobiologischen in-vitro und in-vivo Studien existiert, gibt es in jüngerer Zeit wenige große epidemiologische Studien zu den gesundheitlichen Folgen einer Umweltbelastung mit potenziell kanzerogenen Schadstoffen. Das Ergebnis der Studie könnte nicht nur dem reinen Erkenntnisgewinn dienen, sondern im Falle eines signifikanten Unterschiedes den betroffenen Personen die Möglichkeit geben, gezielt Vorsorgeuntersuchungen zur früheren Diagnostik bestimmter Malignome in Anspruch zu nehmen.

5 Ziel

Ziel dieser Diplomarbeit war es, die Karzinominzidenz jener Personen, die am Standort der ehemaligen Teerfabrik und im Gebiet der Schadstoffahne wohnen, mit jener der restlichen Bevölkerung der Großgemeinde Angern zu vergleichen.
Im Zuge der retrospektiven Analyse wurde zusätzlich die Inzidenz anderer chronischer Krankheiten erhoben, um diese in Folge mit publizierten offiziellen Daten zu den spezifischen Krankheitsinzidenzen und -prävalenzen zu vergleichen.

6 Methodik

4.1 Studiendesign

Die Inzidenz der Malignome innerhalb der Bevölkerung des kontaminierten Ortsteiles wurde, nach der Einholung eines Ethikvotums der niederösterreichischen Ethikkommission (EK-Nummer: GS4-EK-4/301-2015), im Zuge einer retrospektiven Datenanalyse aus der Gesundheitskartei der Allgemeinpraxis von Gemeindearzt MR Dr. Gustav Kamenski entnommen. Diese Krankenakten wurden seit 1998 elektronisch geführt, von 1981 bis 1998 wurde handschriftlich in Karteikarten eingetragen, wobei beide Methoden in dieser Studie berücksichtigt wurden.
Nachdem die kumulative Inzidenz aller Malignome sowie jene für die einzelnen Malignom-Untergruppen innerhalb dieser Personengruppe errechnet worden ist, wurde sie der kumulativen Inzidenz in der restlichen Bevölkerung Angerns, die nicht in dem kontaminierten Gebiet wohnt, im Sinne eines Kohortenvergleichs gegenübergestellt. Bei diesen nicht exponierten Probanden wurde die kumulative Inzidenz der einzelnen Krebserkrankungen genauso über 35 Jahre, mittels einer von MR Dr. Kamenski seit 1981 geführten Liste über sämtliche Karzinomfälle in der Großgemeinde Angern, analysiert.

Zusätzlich wurde als sekundäres Studienziel über dieselbe Vorgangsweise und mit denselben definierten Arealen und Probanden die kumulative Inzidenz definierter chronischer Erkrankungen der exponierten Einwohner Angerns aus der Krankenkartei erhoben.
Aufgrund der bekannten Datenlage über kausale Zusammenhänge zwischen den toxikologisch relevanten Substanzen rund um die ehemalige Teerfabrik und bestimmten typischen Krankheitsbildern wurde eine erste Auswahl getroffen: Erhoben wurden als Diagnosen für Herzrhythmusstörungen, die möglicherweise durch Benzol und Arsen im Grundwasser, Boden und Luft verursacht sein könnten:

- Linksschenkelblock (LSB)
- Atrioventrikulärer Block ab Grad II (AV Block)
- Vorhofflimmern (VHF)

Aufgrund der Kardiotoxizität von Xylol weiter:

- Kardiomyopathie (CMP)

- Herzinsuffizienz

Da für viele der oben beschriebenen Chemikalien in Grundwasser, Boden und Atemluft Neurotoxizität nachgewiesen wurde (Arsen, Toluol und Benzol), wurde die Liste durch folgende Diagnosen erweitert:

- Morbus Parkinson
- Multiple Sklerose (MS)
- Epilepsie
- Migräne
- Demenz
- Guillan-Barré-Syndrom
- Neuropathien (unter Vernachlässigung der augenscheinlich durch ein Carpaltunnelsyndrom, ein Diskusleiden oder durch schweren Diabetes ausgelösten neuropathischen Schmerzen und Empfindungsstörungen)

Asthmafälle wurden, als Indikator für nicht-maligne pulmonale Auswirkungen von Stoffen, die über die Atemluft inhalativ resorbiert werden können (BTEX, PAK, Arsen, Cadmium) ebenfalls in die Studie miteinbezogen.
Weiter wurden aufgrund der großen epidemiologischen Bedeutung der Krankheiten Hypertonie, Koronare Herzkrankheit (mit möglichem MCI als Folge), Diabetes mellitus, Depression, Insult und Schilddrüsenunter- oder überfunktion erfasst, um mögliche Korrelationen darzustellen. Ebenso wurden cerebrale, und periphere arterielle Verschlusskrankheit als AVK zusammengefasst und erhoben. Ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Diagnosen und den Chemikalien müsste aber in weiterer Folge genauer untersucht werden.

Durch diese Auswahl sollen Krankheiten erfasst werden, bei denen der beachtliche Einfluss externer Faktoren wissenschaftlich anerkannt ist oder vermutet wird[52,53]. Diese Rate wurde in Folge mit allgemeinen nationalen und regional-internationalen Daten zur Inzidenz und Prävalenz dieser Krankheiten verglichen.
Als toxikologische, epidemiologische Studie soll diese Diplomarbeit die große Bandbreite der möglichen Folgen des Schadstoffgemisches quantifizieren. Durch das große und gut definierte Probandenkollektiv können aussagekräftige Anteile erwartet werden.

4.2 Probanden

Untersuchungsgebiet war die Großgemeinde Angern an der March in Niederösterreich, deren Einwohner von zwei Allgemeinmedizinern betreut werden. Für die Datenerhebung wurden die Karteien aus der Praxis von Dr. Kamenski herangezogen. Zur Analyse gelangten hierbei jene Patienten, die einen zeitlichen und örtlichen Bezug zum Gebiet der ehemaligen Teerfabrik haben. So wurde zuerst eine vom Gemeindeamt erstellte Liste der Grundstücke samt Katasternummern und Grundstücksbesitzern des kontaminierten Gebietes herangezogen, um die betroffenen Personen zu identifizieren. Diese Grundstücksnummern wurden mit den Karten des GeoRisks verglichen, um ein genau zu untersuchendes Gebiet zu identifizieren. Die betroffenen Grundstücke wurden also über die Katasterpläne des Umweltbundesamtes[1] mit genau definierten und nach Grundstücksgrenzen optimierten Verdachtsflächen definiert. Für den gesamten Verdachtsflächenbereich wurde ein Untergrundaufschluss mit Feststoffanalyse auf PAK nach US EPA gegliedert nach Entnahmetiefe, und eine Klasseneinteilung der Bodenproben (16 PAK Einzelstoffe) nach Stärke der Kontamination vorgenommen, sodass Stellen mit hohen Werten genau erkennbar werden. Insgesamt handelt es sich bei dem kontaminierten Gebiet um eine Fläche von ca. 59938 m^2. Zusätzlich wurden die Grundstücke in zwei Gebiete geteilt: Erstens in eine Fläche des kontaminierten Kerngebietes, zweitens in jene des Gebietes in der Fahne der Umweltbelastung, welche sich durch die Grundwasserkontamination ergibt.

Abbildung 4.1: Luftbild des gesamten Altstandorts, entsprechend dem Kerngebiet

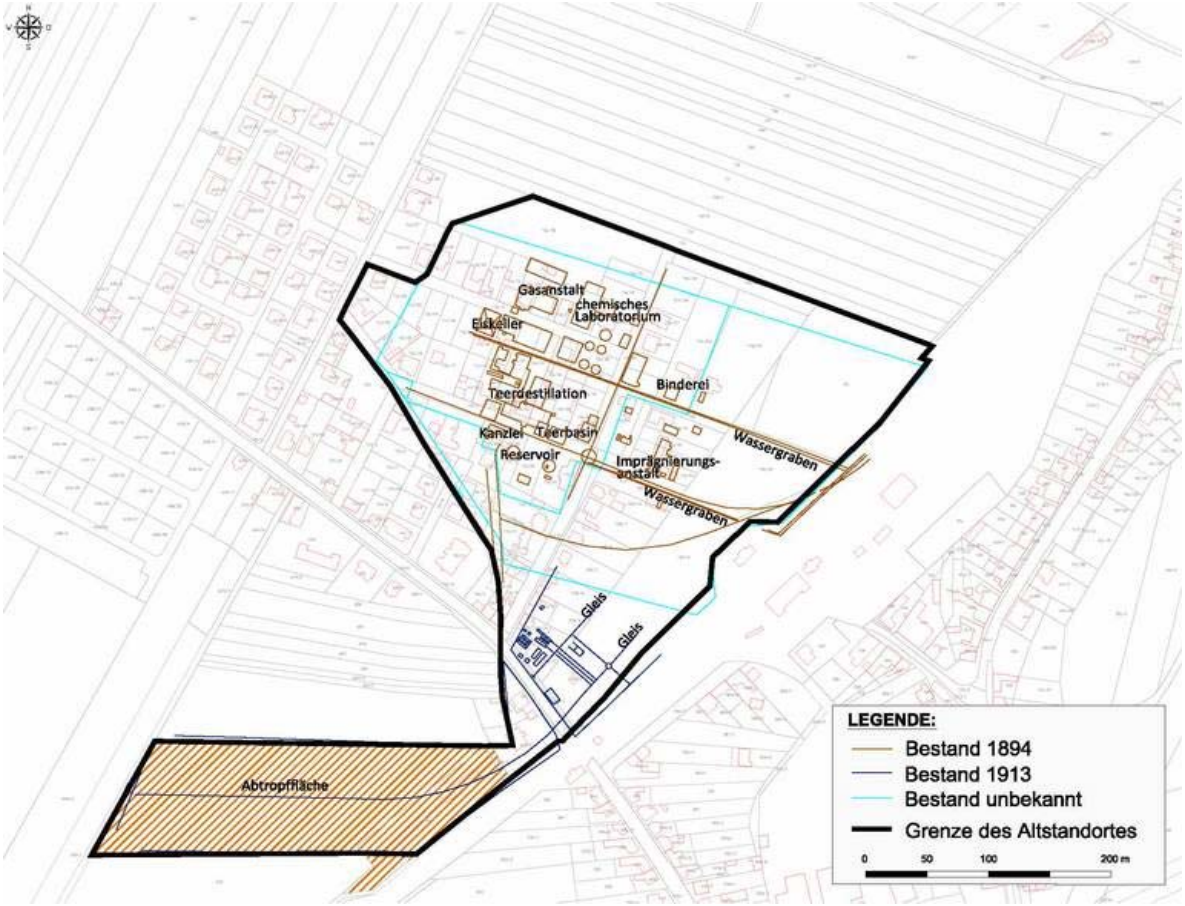


Abbildung 4.2: Karte des Altstandorts mit Gebäuden der Holzimprägnierungsanstalt

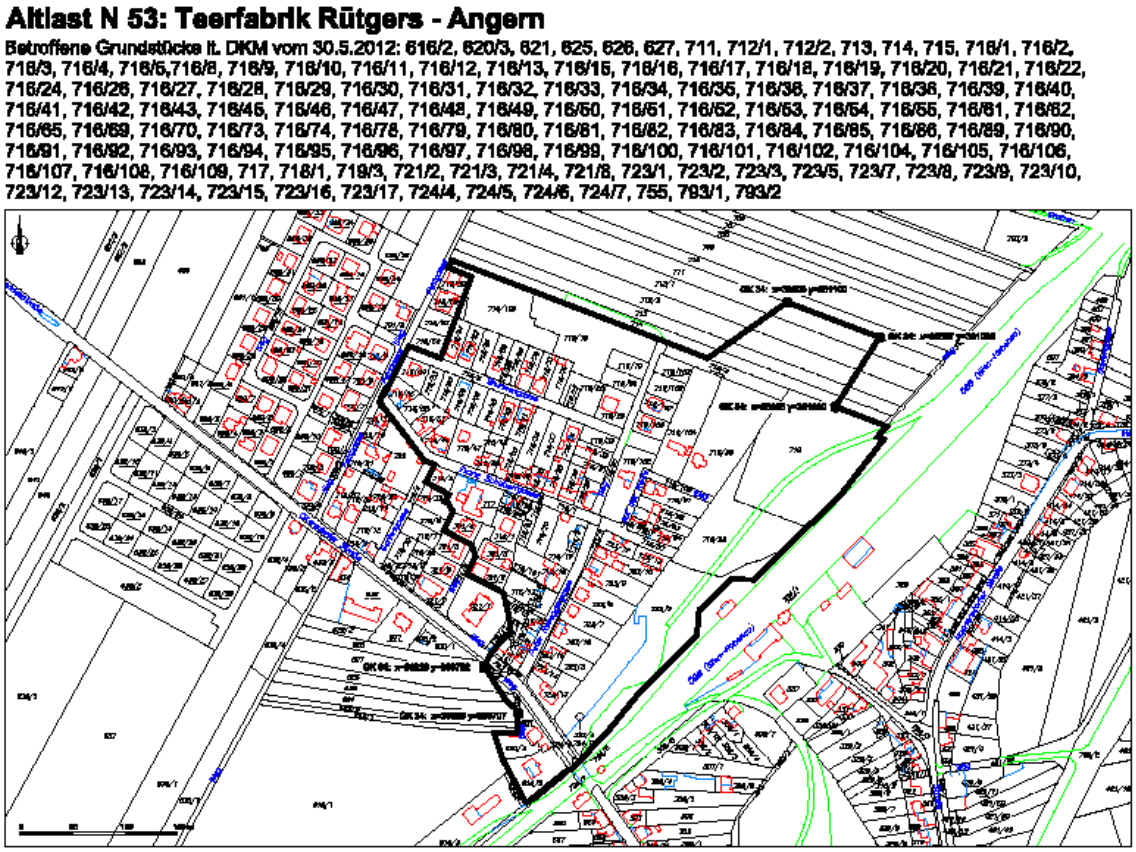


Abbildung 4.3: Katasterplan Kerngebiet

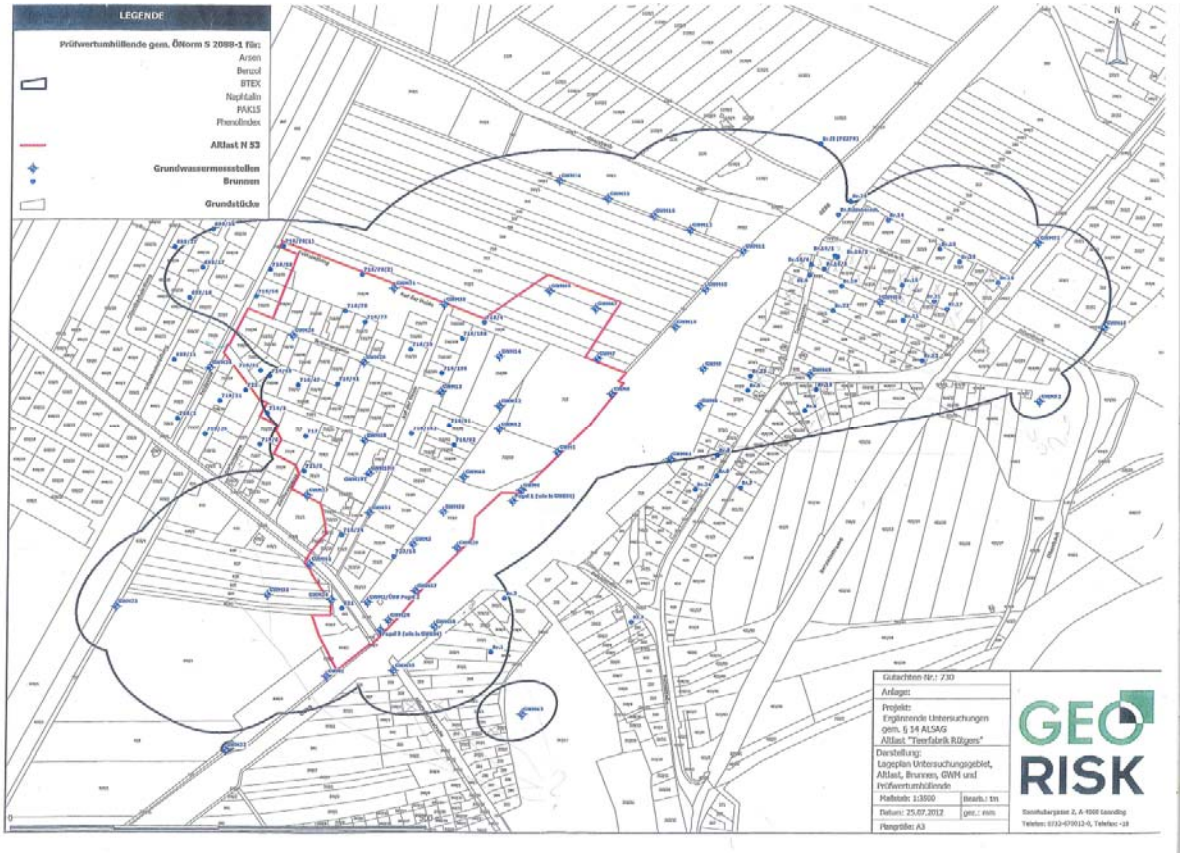


Abbildung 4.4: Zur Identifizierung der Grundstücke und zur Unterscheidung von Kerngebiet und Fahne verwendete Karte

Nun wurde die elektronische Krankenakte ebenso wie die handschriftliche Altkartei Dr. Kamenskis für die lückenlose zeitliche Erfassung herangezogen. Abgesehen von den in der

Gemeindeamtsliste namentlich genannten Grundstücksbesitzern wurde in der Krankenakte nach Patienten mit gleichem Nachnamen gesucht und diese wurden, bei gleicher Adresse, ebenfalls in die Liste aufgenommen. Hierbei war Dr. Kamenskis Wissen über den Wohnsitz seiner Patienten und über die familiären Verhältnisse essentiell, um einerseits zu den Familien zugehörige Personen zu identifizieren (Mädchennamen, Großeltern, gemeinsame Haushalte ohne Ehe und daher unterschiedlichem Nachnamen) und andererseits, um Personen mit faktischem Wohnsitzes außerhalb Angern aus der Liste zu entfernen. Die meisten Patienten befanden sich teilweise bereits in jahrelanger Behandlung in Dr. Kamenskis Allgemeinpraxis in Angern.
In einem zweiten Schritt wurde als Ergänzung und zur Absicherung der Validität der mittels obiger Methode erhobenen Einwohnerdaten die Namensliste einer alteingesessenen Bewohnerin herangezogen, die sie, auf Anfrage Dr. Kamenskis, dankenswerter Weise erstellte. Diese Namen wurden auf Plausibilität überprüft, indem nach den Namen in der Altkartei gesucht wurde und geprüft wurde, ob die Adresse tatsächlich in das untersuchte Gebiet fällt. Mit dieser und zusätzlich einer Liste einer Gemeindeamt-Mitarbeiterin, konnten einige fehlende Personen identifiziert werden.
Als letztes wurden mittels Katasterplan und Vergleich mit Google Maps die Straßennamen und genauen Hausnummern des Gebietes identifiziert und danach gezielt in der elektronischen Altkartei der Ordination gesucht.

Die Identifizierung der Probanden erfolgte also mittels folgender vier Methoden:

- Liste des Gemeindeamts Angern der Grundstücksbesitzer im betroffenen Areal
- Suche nach verwandten Personen in der Krankenkartei von Dr. Kamenski
- Ergänzung durch Listen einer Bewohnerin des Gebietes und einer Mitarbeiterin des Gemeindeamts mit Kontrolle auf Plausibilität[54]
- Eingabe der betroffenen Straßennamen in der elektronischen Krankenkartei von Dr. Kamenski

Nachdem die Liste mit ca. 1300 Personen fertig erstellt wurde, wurde zur Interpretation der Daten mit Dr. Kamenski noch jeder Patient einzeln besprochen. Einerseits um Unklarheiten bei Erkrankungen zu bereinigen und Fehlendes zu ergänzen, andererseits um Abwanderungen, Zuzügen und Grundstücksbesitzern ohne faktischen Wohnsitz in Angern besondere Beachtung zu schenken.

Durch diese umfangreiche Identifizierung der einzelnen Probanden mittels der oben genannten vier Methoden wurden nicht nur aktuelle Grundstücksbesitzer und Bewohner im betroffenen Gebiet erfasst. Auch bereits verzogene oder verstorbene Personen gelangten ebenso in die Analyse, wie Kinder der Einwohner des kontaminierten Gebietes, auch wenn diese bereits vor 1981 einen anderen Wohnsitz in der Großgemeinde Angern gewählt hatten. Weiter erfasst wurden Ehegatten, Partnerschaften, Senioren, die bereits in betreute auswärtige Wohnheime gezogen waren, sowie Neuzuzüge mit einem Mindestmaß von drei Jahren Expositionszeit. Diese Mindestexpositionszeit von 3 Jahren wurde festgelegt, um ein weitgehend unverzerrtes Ergebnis zu erlangen. Davon ausgenommen wurden nur Kinder unter 3 Jahren von langjährigen Bewohnern, die wir in der Datenliste behalten haben. Es wurden sonst keine Altersgruppen oder besonders geschützte Personengruppen ausgeschlossen.
Eine mögliche Fehlerquelle bilden Patienten des zweiten Angerner Allgemeinmediziners, die in Dr. Kamenskis Krankenkartei nicht gelistet wurden. Allerdings wird angenommen, dass besonders bei schweren Erkrankungen auch Dr. Kamenski mit diesen Patienten in Kontakt gekommen ist, sei es durch Vertretungen, Notarztdienste oder Totenbeschau. Somit konnten auch sie erfasst und für diese Studie herangezogen werden.

MR Dr. Kamenski ist als Gemeinde- und Umweltschutzarzt mit der Umweltbelastung der Heimatregion seiner Patienten bestens vertraut. Wegen der gut dokumentierten Belastung durch potenzielle Karzinogene (Brunnenmessungen, Bodenproben) und aufgrund vermuteter Häufung von definierten chronischen Erkrankungen im kontaminierten Gebiet ist ihm als Gemeindearzt die genaue Erforschung dieser Exposition ein besonderes Anliegen.

4.3 Datenerhebung und Auswertung

Die Tumorinzidenz wurde durch retrospektive Analyse unter Verwendung der oben genannten drei Methoden (Gemeindeamtsliste der betroffenen Grundstücke mit Katasterplan, Hinweise und Suche nach Bewohnern der betroffenen Straßen) über die elektronisch und händisch geführten Patientenkarteien von Gemeindearzt MR Dr. Kamenski erhoben.

4.3.1 Hauptzielparameter

Hauptzielparameter ist die kumulative Inzidenz von Malignomen über 35 Jahre mit Unterteilung nach Lokalisation und Art.

4.3.2 Nebenzielparameter

Als Nebenzielgröße dient die kumulative Inzidenz über denselben Zeitraum (seit 1981) von folgenden nicht-malignen chronischen Erkrankungen:
Linksschenkelblock, Atrioventrikulärer Block, Vorhofflimmern, Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Epilepsie, Migräne, Demenz, Guillan-Barré-Syndrom, Neuropathien, Asthma, Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Depression, zerebraler Insult, Hyperthyreose, Hypothyreose und arterielle Verschlusskrankheit.

4.3.3 Statistische Methoden

Die geplante Auswertung erfolgt mittels deskriptiver und analytischer Statistik. Zur Auswertung wurden die Daten über die Karzinominzidenzen vorerst in IBM SPSS Statistic importiert. Für diese stets nominalen Parameter (wohnhaft im Gebiet, Erkrankung mit einer bestimmten Diagnose) werden Kreuztabellen angefertigt und die Signifikanz untereinander mit einem Chi-Quadrat-Test überprüft. Das Signifikanzniveau wird bei einem p-Wert von kleiner 0,05 festgelegt.

Zusätzlich wurde ein Log-Rank Test als „two-group time-to-tumor study“[55] durchgeführt, um die Überlebensraten der beiden Gruppen im Sinne des proportionalen Hazardmodells zu vergleichen. Obwohl die Population für diesen Test grundsätzlich statisch bleiben muss, könnte der Test seine Aussagekraft behalten, da die Fluktuation der Populationen in beiden Gruppen proportional ist und bei der Datenerhebung berücksichtigt wurde.

Zur Beschreibung der Daten zu den restlichen erfassten Erkrankungen werden Standardmethoden verwendet, wie zum Beispiel Häufigkeiten und Prozentsätze für diese kategorialen Daten. Zur Analyse dieser Ergebnisse wurden, aufgrund der schwierigen Vergleichbarkeit der erhobenen kumulativen Inzidenzen über 35 Jahre mit allgemeinen Prävalenzen und Inzidenzen, keine statistischen Tests durchgeführt. Die Gegenüberstellung von erhobenen und zu erwartenden Erkrankungsraten soll aber eine Interpretation

ermöglichen und eventuellen Bedarf an weiteren Statistiken aufzeigen.

4.3.4 Graphische Beschreibung des Probandenkollektivs

Für die qualitativen Merkmale (Malignome mit den einzelnen Untergruppen) wurden die Häufigkeiten mittels Balkendiagrammen dargestellt.
Die Darstellung mittels Kreisdiagramm wurde für die Aufteilung der einzelnen Krebsarten innerhalb der Gesamtzahl verwendet und um die Verteilung der Bevölkerung Angerns innerhalb der einzelnen definierten Gebiete darzustellen.

4.3.5 Fallzahlplanung

Bei der retrospektiven Analyse wurden sämtliche im Karteisystem der Allgemeinpraxis erfassten Karzinomfälle seit 1981 (der Beginn der Aufzeichnungen Dr. Kamenskis) aus der Großgemeinde Angern einbezogen und es wurde ein Vergleich der kumulativen Inzidenz der Malignom- Erkrankungen bei Bewohnern auf dem Gebiet der ehemaligen Teerfabrik und jenen außerhalb dieses Gebietes vorgenommen.

Im Beobachtungszeitraum wurden 695 Bewohner der Großgemeinde zu dem genau definierten Gebiet der ehemaligen Teerfabrik gezählt[1]. Dies entspricht der exakten kumulativen Zahl aller durch die Kontamination gefährdeten Personen, die durch die oben genannten vier Methoden sorgfältig erhoben wurde und Todesfälle, Abzüge und Personen mit faktischem Wohnsitz im kontaminierten Gebiet seit 1981 berücksichtigt. Personen, die nachweislich weniger als 3 Jahre auf dem Gebiet gewohnt haben, wurden ausgeschlossen, da hierbei die Schadstoffexposition als zu gering angenommen wurde. Trotz dieser Grenze wurden Kinder von langjährigen Bewohnern unter 3 Jahren miteinbezogen, um eventuellen erblichen Faktoren Rechnung zu tragen.

Aufgrund der Berücksichtigung von Todesfällen und Abzügen seit 1981 bei der Erfassung der Personen unter Schadstoffexposition musste auch bei der Gesamtzahl der Gemeinde auf diese Fluktuation Rücksicht genommen werden. Die Zahl der Abzüge aus Angern seit 1981 konnte leider nicht erfasst werden. Aufgrund seiner Tätigkeit als Gemeindearzt und seiner Präsenz bei Totenbeschauen kann Dr. Kamenski allerdings die jährlichen Todesfälle in Angern auf ca. 30 pro Jahr festlegen. Kumuliert über 35 Jahre erhält man so ein Fließgleichgewicht von 4393 Personen, die in Angern seit 1981 gelebt haben.

4.4 Nullhypothesen

Kein Unterschied bezüglich der kumulativen Inzidenz von Malignomen zwischen der exponierten und der nicht exponierten Bevölkerung.

Kein Unterschied bezüglich der Inzidenz von kardialen Erkrankungen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Asthma, koronarer Herzkrankheit, Depression, Insult, Schilddrüsenfunktionsstörungen und neurologischen Erkrankungen zwischen der exponierten Bevölkerung Angerns und den allgemeinen Krankheitsinzidenzen und -prävalenzen.

4.5 Alternativhypothesen

Unterschied bezüglich der Malignominzidenzen zwischen der exponierten und der nicht exponierten Bevölkerung.

Unterschied bezüglich der erhobenen chronischen Erkrankungen zwischen der exponierten Bevölkerung Angerns und den allgemeinen Krankheitsinzidenzen und -prävalenzen.

4.6 Datenschutz und Anonymisierung

Die persönlichen Daten wurden anonymisiert, sodass weder ein Rückschluss auf die Patienten noch auf die nicht erkrankten Probanden möglich ist. Durch Vergabe einer ID-Nummer und sicherer Verwahrung dieses Schlüssels wird ein ausreichender Schutz der Personendaten gewährleistet. Auf die Karteieinträge haben ausschließlich authorisierte Personen Zugriff. Der Zugriff durch die Diplomandin fand unter ständiger Aufsicht von MR Dr. Kamenski statt. Für sie und ihre Betreuer gilt zusätzlich die Verschwiegenheitspflicht.
Die Methoden zur Datenerhebung wurden von der Ethikkommission Niederösterreich geprüft und in Folge wurde ein positives Votum vergeben.

4.7 Nutzen Risiko Evaluierung

Die in die Studie eingeschlossenen Probanden werden keinen direkten Nutzen aus der Teilnahme ziehen können. Da es sich um eine retrospektive Datenauswertung handelt, ist aber auch kein Risiko für die Teilnehmer zu erwarten. Das Bekanntwerden der sensiblen Patientendaten wird durch die indirekt personenbezogene Anonymisierung bei der Datenverarbeitung verhindert.
Ein mögliches ethisches Risiko besteht bei Abweichung von der Nullhypothese: Bei signifikant erhöhter Malignominzidenz oder signifikant erhöhtem Auftreten von chronischen Erkrankungen könnte es zur Verunsicherung der betroffenen Bevölkerung kommen, wobei bereits minimale Unterschiede ohne patientengerechte Interpretation der klinischen Relevanz vielleicht Anlass zu unverhältnismäßiger Beunruhigung geben könnten.
In den letzten Jahren wurden bereits mehrmals öffentliche Informationsveranstaltungen zu dieser Thematik in Anwesenheit von MR. Dr. Kamenski durchgeführt, sodass die betroffene Bevölkerung bereits gut vorinformiert ist. Weiter wurde das betroffene Gebiet teilweise Jahrzehnte lang unter Kenntnis der Kontamination durch die aufgelassene Teerfabrik bewohnt, ein vermehrtes Abwandern wird somit kaum in Frage kommen und wurde auch bisher nicht beobachtet. Die Kontamination ist evident, auf einzelnen Grundstücken tritt zum Beispiel in der heißen Jahreszeit sichtbar Teer aus dem Boden aus.
Eine epidemiologische Untersuchung der Tumorinzidenz der betroffenen Bevölkerung ist somit in Ergänzung der genauen toxikologischen Boden- und Wasseruntersuchungen, vor allem in Hinblick auf eine nachweisbare humanmedizinische Relevanz, angezeigt. Seit Herbst 2014 erfolgt bereits ein aufwändiger Austausch der obersten Bodenschichten aller betroffenen Grundstücke, die Verwendung von Brunnenwasser zum Gießen und zur Berregnung ist bereits seit Jahren untersagt. Das Ergebnis der Studie könnte nun Klarheit bezüglich der gesundheitlichen Auswirkungen schaffen und weitere Maßnahmen, wie zum Beispiel weiterführende Studien und gezielte Vorsorgeuntersuchungen, ermöglichen.
Bei Bestätigung der Nullhypothese könnte es auch zu einer gewissen Beruhigung kommen. Weiter würde es zur Annahme führen, dass die getroffenen Maßnahmen durch die Gemeinde sinnvoll und zielführend waren und vorallem, dass die Expositionsstärke und Zeitdauer des Einwirkens der vielfältigen Karzinogene den kritischen Schwellenwert nicht erreichte.

7 Ergebnisse

7.1. Malignome im Gruppenvergleich

Zur Analyse gelangten vorerst alle Personen, welche im Gemeindegebiet Angern gemeldet sind, was laut Statistik Austria - „Einwohnerzahl nach Gemeinden“ (Stand 01.01.2016) einer Zahl von 3343 Einwohnern entspricht. Diese Einwohner entsprechen der Summe der Einwohner von Angern, Stillfried, Grub, Mannersdorf und Ollersdorf.
Um die Fluktuation durch Todesfälle auch im nicht-kontaminierten Gebiet zu berücksichtigen, wurde zu dieser Zahl die geschätzte Anzahl der Todesfälle (ca. 30 pro Jahr laut Dr. Kamenski) addiert, um ein passendes Fließgleichgewicht zu erhalten. Da von 1981 bis zum Ende der Datenerfassung für diese Studie 35 Jahre vergangen sind, wurde nun 30 mit 35 multipliziert, um die ungefähre Anzahl der Todesfälle in den letzten 35 Jahren zu erhalten. Diese Zahl wurde nun zu 3343 hinzugerechnet, und folglich liegt die Gesamtzahl der Probanden, die in dieser Studie berücksichtigt wurden, bei 4393.
Davon bewohnten 695 Personen seit 1981 für mindestens drei Jahre das früher erwähnte kontaminierte Gebiet, was einem relativen Wert von 15,8% entspricht.

Die Probanden teilen sich somit in eine Gruppe von Probanden ohne Wohnraum im kontaminierten Gebiet mit einer Anzahl von 3698 Personen (84,2%), und eine Gruppe mit Wohnraum im kontaminierten Gebiet, die einer Anzahl von 695 (15,8%) entspricht, auf.
Weiter wurde das Gebiet der „Fahne“ untersucht, welches nicht dem Kernzentrum der Kontamination entspricht, jedoch den Umkreis bildet und der Verteilung des Schadstoffabzugs entspricht. Das Gebiet wurde über die Karten des GeoRisk identifiziert. In diesem Gebiet waren von den 695 Personen aus dem kontaminierten Gebiet 448 Personen wohnhaft.
Somit beinhaltet das Kerngebiet 247 Bewohner.

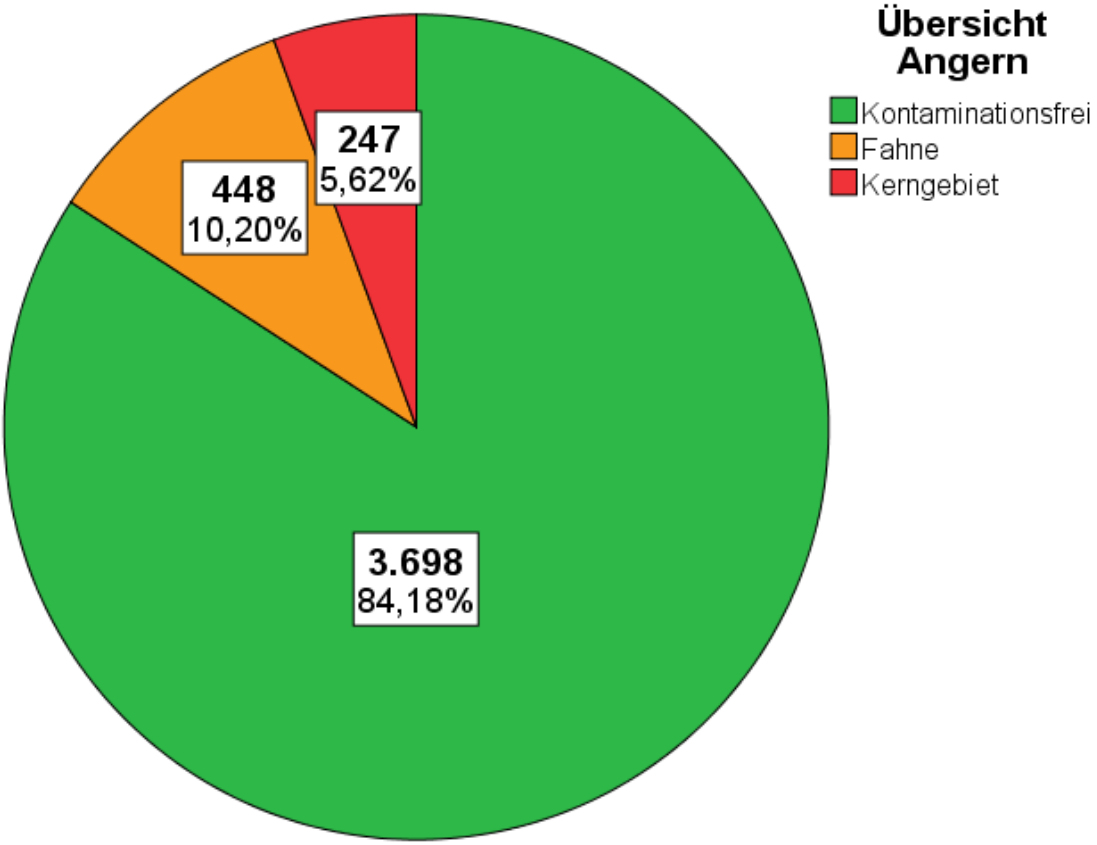


Abbildung 7.1: Aufteilung der gesamten Probandenzahl in der Großgemeinde

In dem nicht-kontaminierten Gebiet kam es bei 391 (10,6%) der 3698 Einwohner zu einer Krebserkrankung.
Insgesamt kam es bei diesen Probanden zu 414 Karzinomen, da bei 23 Patienten zwei maligne Erkrankungen diagnostiziert wurden.

In dem kontaminierten Gebiet kam es bei 75 (10,8%) der 695 Probanden zu einer Krebserkrankung.
Insgesamt entspricht dies 84 Karzinomen, da hier bei 9 Patienten zwei Karzinome vermerkt wurden.

Insgesamt kam es also zu 498 verschiedenen Krebsdiagnosen bei 466 Probanden.

Die Krebserkrankungen sind unterteilt in:

- Mamma Ca
- Ösophagus Ca
- Darm Ca
- Prostata Ca

- Cervix Ca
- Uterus Ca
- Ovarial Ca
- Lymphom
- Lungen Ca
- Pankreas Ca
- Magen Ca
- Gehirntumore
- Knochen Sarkom
- Blutkrebs
- Nieren Ca
- Urothel Ca
- Hautkrebs
- Basaliom
- Hoden Ca
- Schilddrüsen Ca
- Pharynx Ca
- Larynx Ca
- Leber Ca
- Gallenblasen Ca
- sonstige

	Kontaminiertes Gebiet	Nicht-kontaminiertes Gebiet	Gesamt
Mamma	11	45	56
Ösophagus	2	5	7
Darm	12	61	73
Prostata	8	30	38
Cervix	3	9	12
Uterus	5	16	21

Ovarial	2	5	7
Lymphom	1	12	13
Lunge	2	46	48
Pankreas	5	12	17
Magen	4	20	24
Gehirn	2	6	8
Knochen	1	2	3
Blut	2	10	12
Niere	1	7	8
Urothel	4	22	26
Haut	4	32	36
Basaliom	12	30	42
Hoden	0	2	2
Schilddrüse	0	8	8
Pharynx	0	12	12
Larynx	0	5	5
Leber	1	7	8
Gallenblase	0	3	3
sonstige	2	7	9
GESAMT	84	414	498

Abbildung 7.2: Malignomdiagnosen aufgeteilt nach Wohngebiet

Die sonstigen Karzinome setzen sich in der Gruppe der nicht-kontaminierten Region aus drei okkulten Tumoren mit Metastasen, einem Liposarkom, einem Schwannom, einem Mesotheliom und einem Mukoepidermoid Karzinom zusammen.

Die Hauttumore in dieser Gruppe beinhalten neben PEC und Melanom auch fünf Morbus Bowen Erkrankungen sowie ein Merkelzell-Karzinom.

Bei der Gruppe der im kontaminierten Gebiet lebenden Patienten setzen sich die sonstigen Neoplasien aus einer Peritoneal-Karzinose und einem Sekundarium mit unbekanntem Primum zusammen.

Zuerst wurde der Unterschied in der Zahl der Bewohner mit einer malignen Erkrankung im Kerngebiet und in der Fahne analysiert:

Malignom * Übersicht Angern Kreuztabelle

Anzahl

		Übersicht Angern		Gesamt
		Kerngebiet	Fahne	
Malignom	ja	33	42	75
	nein	214	406	620
Gesamt		247	448	695

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,627[a]	1	,105		
Kontinuitätskorrektur[b]	2,229	1	,135		
Likelihood-Quotient	2,560	1	,110		
Exakter Test nach Fisher				,125	,069

Zusammenhang linear-mit-linear	2,623	1	,105		
Anzahl der gültigen Fälle	695				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 26,65.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Abbildung 7.3: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test bezüglich Wohnort im Kerngebiet oder Fahne

In dieser ersten Berechnung zeigte sich, dass es im Auftreten von Malignomen zwischen Personen, welche im Kerngebiet und jenen, die in der Fahne wohnhaft waren, keinen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,125) gibt.

Aus diesem Grund wird in der folgenden statistischen Auswertung auf eine Differenzierung zwischen Fahne und Kerngebiet verzichtet und beide gemeinsam als „kontaminiertes Gebiet“ bezeichnet. Dieser Bereich wird nun mit dem nicht-kontaminierten Gebiet von Angern verglichen.

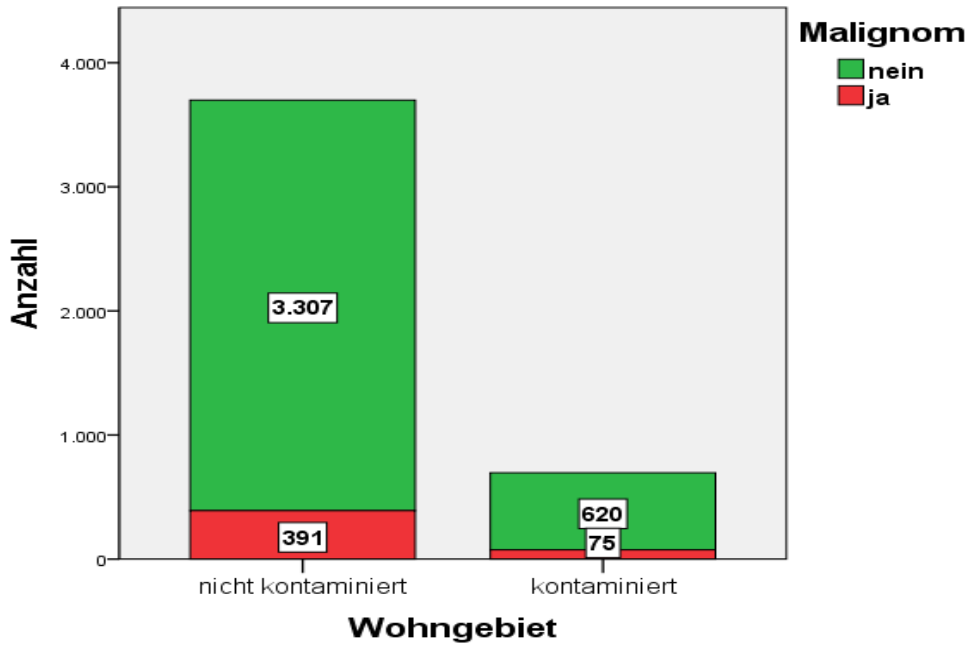
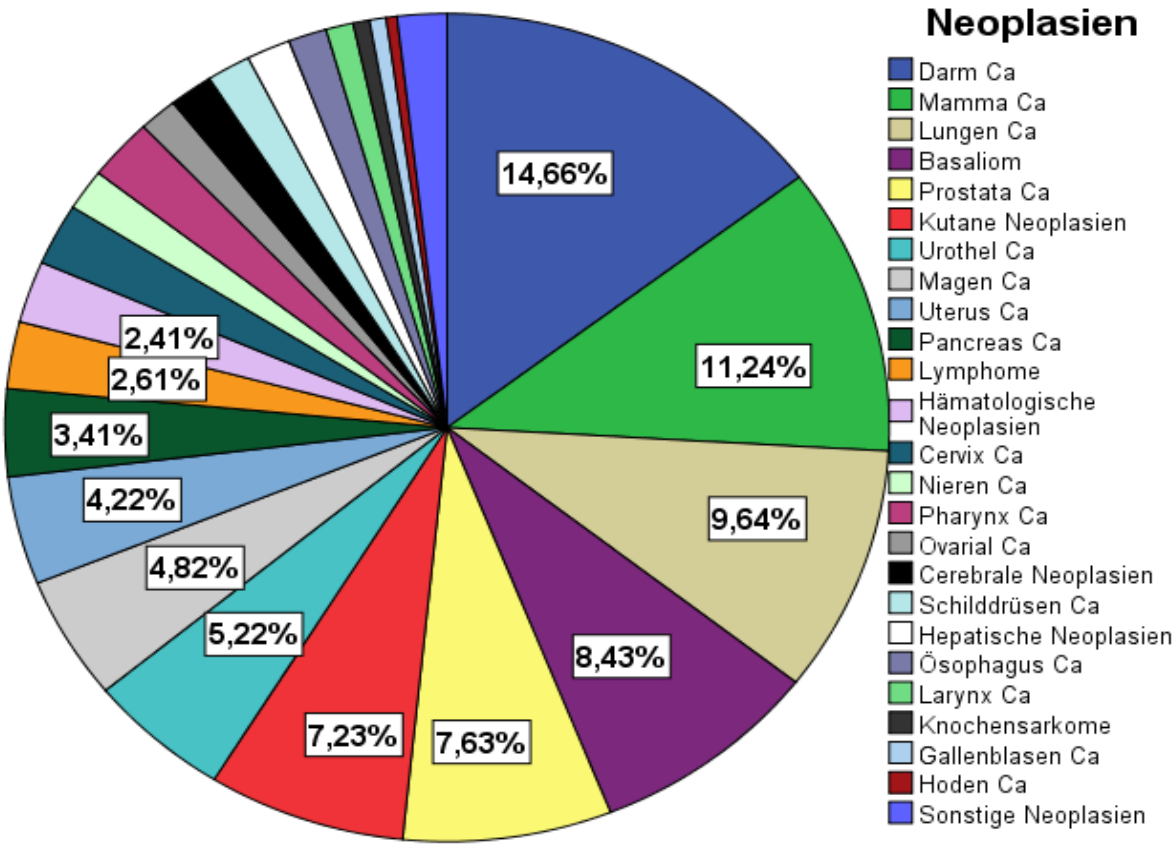


Abbildung 7.4: Malignomauftreten nach Wohngebiet

Die folgenden Grafiken zeigen die Verteilung der einzelnen Karzinomarten am Gesamtkollektiv der Krebspatienten in ganz Angern. Insgesamt gibt es im untersuchten Gebiet mit 4393 Probanden 466 Krebspatienten (10,6 %) mit insgesamt 498 Malignomen.



Neoplasien

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Darm Ca	73	14,7	14,7
Mamma Ca	56	11,2	25,9
Lungen Ca	48	9,6	35,5
Basaliom	42	8,4	44,0
Prostata Ca	38	7,6	51,6
Kutane Neoplasien	36	7,2	58,8

Urothel Ca	26	5,2	64,1
Magen Ca	24	4,8	68,9
Uterus Ca	21	4,2	73,1
Pancreas Ca	17	3,4	76,5
Lymphome	13	2,6	79,1
Hämatologische Neoplasien	12	2,4	81,5
Cervix Ca	12	2,4	83,9
Nieren Ca	8	1,6	85,5
Pharynx Ca	12	2,4	88,0
Ovarial Ca	7	1,4	89,4
Cerebrale Neoplasien	8	1,6	91,0
Schilddrüsen Ca	8	1,6	92,6
Hepatische Neoplasien	8	1,6	94,2
Ösophagus Ca	7	1,4	95,6
Larynx Ca	5	1,0	96,6
Knochensarkome	3	,6	97,2
Gallenblasen Ca	3	,6	97,8
Hoden Ca	2	,4	98,2
Sonstige Neoplasien	9	1,8	100,0
Gesamt	498	100,0	

Abbildung 7.5: Neoplasien nach Lokalisation

Folgende Grafik zeigt die Aufteilung der Lokalisationen der einzelnen Malignome von Krebspatienten nur im kontaminierten Gebiet. An der Y-Achse sind die absoluten Häufigkeiten ablesbar:

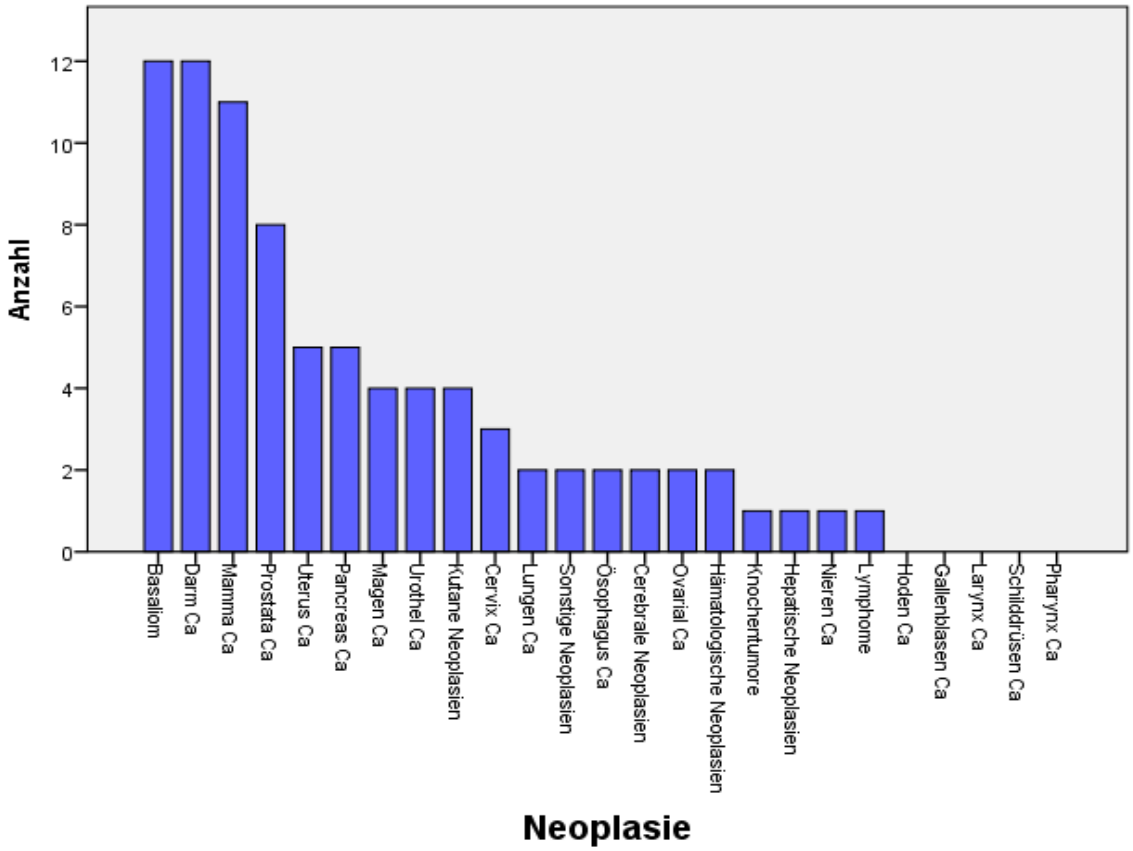


Abbildung 7.6: Die einzelnen Neoplasien nach ihrer absoluten Häufigkeit

Die Analyse im Vergleich der beiden Wohngebiete zeigte, dass es keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von malignen Erkrankungen gibt (p=0,841).

Wohngebiet * Malignom Kreuztabelle

Anzahl

		Malignom		Gesamt
		nein	Ja	
Wohngebiet	kontaminiert	620	75	695
	nicht-kontaminiert	3307	391	3698
Gesamt		3927	466	4393

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,029[a]	1	,864		
Kontinuitätskorrektur[b]	,011	1	,917		
Likelihood-Quotient	,029	1	,864		
Exakter Test nach Fisher				,841	,454
Zusammenhang linear-mit-linear	,029	1	,864		
Anzahl der gültigen Fälle	4393				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 73,72.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Abbildung 7.7: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test bezüglich Malignom- Auftreten

Im Weitern erfolgt die Analyse der spezifischen Karzinomarten. Das Vorkommen der einzelnen Entitäten im nicht-kontaminierten Gebiet wird dem Auftreten der Erkrankungen im kontaminierten Gebiet gegenübergestellt:

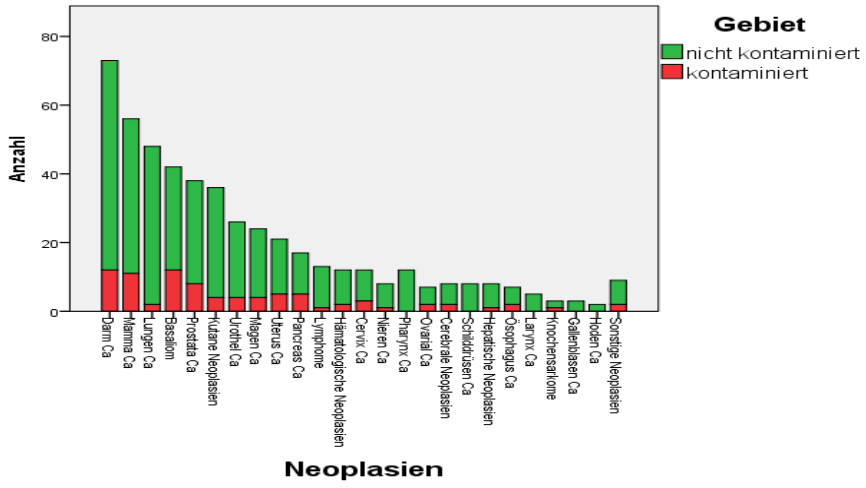


Abbildung 7.8: Neoplasien aufgegliedert nach Wohnort im kontaminierten oder im nicht-kontaminierten Gebiet

Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich hinsichtlich der Lungenkarzinome und der Basaliome vermerken. Es zeigte sich mit einem p=0,026, dass Personen mit Wohnsitz im nicht-kontaminierten Bereich signifikant mehr Lungenkarzinome aufwiesen:

Kreuztabelle

		Lungen Ca		Gesamt
		ja	nein	
Wohngebiet	nicht-kontaminiert	46	3652	3698
	Kontaminiert	2	693	695
Gesamt		48	4345	4393

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,949[a]	1	,026		
Kontinuitätskorrektur[b]	4,104	1	,043		
Likelihood-Quotient	6,646	1	,010		
Exakter Test nach Fisher				,026	,012
Zusammenhang linear-mit-linear	4,948	1	,026		
Anzahl der gültigen Fälle	4393				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,59.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Abbildung 7.9: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test bezüglich Lungenkarzinomen

Bezüglich der Basaliome ließ sich mit einer Signifikanz von p=0,032 verzeichnen, dass im nicht-kontaminierten Gebiet öfters solche Neoplasien der Haut auftreten:

Kreuztabelle

Anzahl

		Basaliom		Gesamt
		ja	nein	
Wohngebiet	nicht-kontaminiert	30	3668	3698
	Kontaminiert	12	683	695
Gesamt		42	4351	4393

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,177[a]	1	,023		
Kontinuitätskorrektur[b]	4,255	1	,039		
Likelihood-Quotient	4,381	1	,036		
Exakter Test nach Fisher				,032	,026
Zusammenhang linear-mit-linear	5,176	1	,023		
Anzahl der gültigen Fälle	4393				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,64.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Abbildung 7.10: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test bezüglich Basaliome

Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Karzinomarten im kontaminierten und nicht-kontaminierten Gebiet zeigte sich für die restlichen untersuchten Krebsdiagnosen:

- Mamma Ca (p=0,459)
- Ösophagus Ca (p=0,306)
- Darm Ca (p=0,872)
- Prostata Ca (p=0,371)
- Cervix Ca (p=0,419)
- Uterus Ca (p=0,362)
- Ovarial Ca (p=0,306)
- Lymphome (p=0,706)
- Pancreas Ca (p=0,171)
- Magen Ca (p=0,784)
- Hirntumore (p=0,369)
- Knochentumore (p=0,404)
- Blutkrebs (p=1,000)
- Nieren Ca (p=1,000)
- Urothel Ca (p=1,000)
- Kutane Neoplasien (p=0,645)
- Hoden Ca (p=1,000)
- Schilddrüsen Ca (p=0,621)
- Pharynx Ca (p=0,234)
- Larynx Ca (p=1,000)
- Lebertumore (p=1,000)
- Gallenblasen Ca (p=1,000)
- Sonstige Neoplasien (p=0,641)

Um die Überlebensraten der zwei Gruppen zu vergleichen, wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt. Unter Risiko stehen alle für die Studie einbezogenen Angerner, also 4393 Probanden. Startpunkt der Berechnungen ist das Jahr 1981, in welchem die Aufzeichnungen Dr. Kamenskis beginnen und ab wann somit Daten erhoben werden konnten. Als Ereignis wird die (erste) Krebsdiagnose festgelegt. Somit wird die Zeit von 1981 bis zum Eintreten des Ereignisses gemessen.
Für alle Krebspatienten in dem Probandenkollektiv wurde das Jahr der Erstdiagnose erhoben.

Die restlichen Proben erhalten einen Cencorship Status, da uns bekannt war, dass sie beim Ende der Datenerhebung im Jahr 2016 keine Krebsdiagnose hatten.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Kontaminiertes Gebiet	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nicht-kontaminiert	3698	391	3307	89,4%
kontaminiert	695	75	620	89,2%
Gesamt	4393	466	3927	89,4%

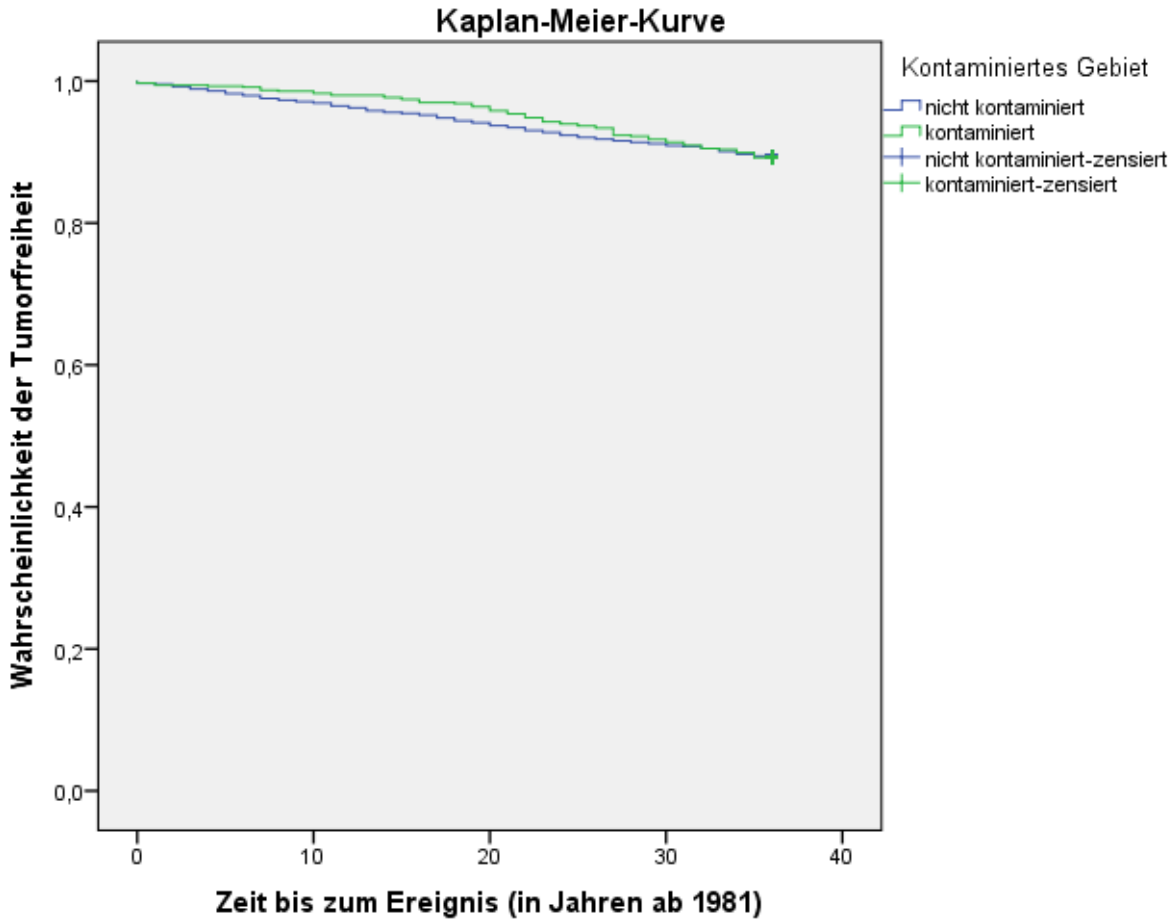


Abbildung 7.11: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich Wahrscheinlichkeit keinen Tumor entwickelt zu haben

Um den Unterschied zwischen den Überlebenskurven mathematisch zu analysieren, wurden folgende Tests durchgeführt:

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,004	1	,951
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,002	1	,962
Tarone-Ware	,000	1	,994

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Kontaminiertes Gebiet.

Abbildung 7.12: Mathematische Analyse der Tumorfreiheit

In keinem der drei Tests (Log Rank, Breslow, Tarone) zum Vergleich der Kaplan-Meier Kurve konnte ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit ein Malignom zu entwickeln zwischen den zwei Gruppen festgestellt werden. Der Log Rank Test, der eher spätere Ereignisse gewichtet[56], bringt ein etwas anderes Ergebnis (p=0,951). Dies deutet auf einen leichten Anstieg der Krebsdiagnosen in den zeitlich späteren Jahren hin. Die Präferenz allerdings, eher frühere Ereignisse zu gewichten, liegt nahe, da der Schadstoffabbau durch Umwelt und menschliche Sanierungsmaßnahmen mit der Zeit fortschreitet und so die anfängliche Schadstoffexposition und somit die Gefährdung der Bewohner verschleiern könnte. Doch auch diese Tests bringen bei weitem kein signifikantes Ergebnis (Breslow: p=0,962; Tarone: p=0,994).

Schlussendlich kann also zusammengefasst werden, dass die Nullhypothese (kein Unterschied bezüglich der kumulativen Inzidenz von Malignomen zwischen der exponierten und der nicht exponierten Bevölkerung) weder durch die Analyse über Kreuztabellen mit den korrepondierenden Chi-Quadrat Tests noch durch Analyse der Kaplan-Meier Kurve verworfen werden kann. **Der Unterschied in der Tumorinzidenz im kontaminierten und im nicht-kontaminierten Gebiet ist also nicht signifikant.**

7.2. Auswertung der Ergebnisse der nicht-malignen Erkrankungen

Kontaminiertes Gebiet und Schadstoffahne folgen den oben beschriebenen Gebietseinteilungen. Zum Vergleich wurden in folgender Tabelle die Fälle im Kerngebiet und im gesamten betroffenen Areal gegenübergestellt. Zur Berechnung der relativen Häufigkeiten wurden als Gesamtzahl entweder 247 (Kerngebiet) oder 695 (gesamtes kontaminiertes Gebiet) exponierte Personen herangezogen:

	Im Kerngebiet (absolute Häufigkeit)	Im Kerngebiet (relative Häufigkeit)	Im kontaminierten Gebiet (absolute Häufigkeit)	Im kontaminierten Gebiet (relative Häufigkeit)
LSB	8	0,03238866 (3,2%)	12	0,01726619 (1,7%)
AV-Block	2	0,00809717 (0,8%)	8	0,01151079 (1,1%)
VHF	13	0,05263158 (5,3%)	38	0,05467626 (5,5%)
CMP	5	0,02024291 (2,0%)	7	0,01007194 (1,0%)
Herzinsuffizienz	8	0,03238866 (3,2%)	30	0,04316547 (4,3%)
Parkinson	5	0,02024291 (2,0%)	12	0,01726619 (1,7%)
MS	1	0,00404858 (0,4%)	2	0,0028777 (0,3%)
Epilepsie	3	0,01214575 (1,2%)	5	0,00719424 (0,7%)
Migräne	2	0,00809717 (0,8%)	16	0,02302158 (2,3%)

Demenz	9	0,03643725 (3,6%)	25	0,03597122 (3,6%)
Guillan-Barré-Syndrom	2	0,00809717 (0,8%)	2	0,0028777 (0,3%)
Neuropathien	14	0,05668016 (5,7%)	20	0,02877698 (2,9%)
Asthma	8	0,03238866 (3,2%)	20	0,02877698 (2,9%)
Hypertonie	65	0,26315789 (26,3%)	190	0,27338129 (27,3%)
KHK	18	0,07287449 (7,3%)	41	0,05899281 (5,9%)
Diabetes	27	0,10931174 (10,9%)	80	0,11510791 (11,5%)
Depression	27	0,10931174 (10,9%)	68	0,09784173 (9,8%)
Insult	7	0,02834008 (2,8%)	20	0,02877698 (2,9%)
Hyperthyreose	2	0,00809717 (0,8%)	13	0,01870504 (1,9%)
Hypothyreose	5	0,02024291 (2,0%)	27	0,03884892 (3,9%)
AVK	7	0,02834008 (2,8%)	18	0,02589928 (2,6%)

Abbildung 7.13: Kumulative Inzidenzen der nicht-malignen Erkrankungen nach Wohngebiet

Nach Analyse dieser Daten werden nun die erhobenen prozentualen Krankheitshäufigkeiten im gesamten kontaminierten Gebiet (Kerngebiet mit Schadstofffahne) mit fundierten Inzidenzen und Prävalenzen für die einzelnen Krankheiten verglichen:

	Im kontaminierten Gebiet (relative Häufigkeit)	Referenzdaten
LSB	1,7%	0,1%[57]
AV-Block	1,1%	Passende Vergleichsdaten nicht zu eruieren.
VHF	5,5%	2,5%[58]
CMP	1,0%	0,45[59]
Herzinsuffizienz	4,3%	2%[60]
Parkinson	1,7%	0,02% - 0,19%[61]
MS	0,3%	0,09%[62]
Epilepsie	0,7%	0,9%[63]
Migräne	2,3%	10%[64]
Demenz	3,6%	1,3% - 1,5%[65]
Guillan-Barré	0,3%	0,01%[66]
Neuropathien	2,9%	2,4%[67]
Asthma	2,9%	4,4%[68] - 10%[69]
Hypertonie	27,3%	21,1 %[68]
KHK	5,9%	3,2%[68]
Diabetes	11,5%	4,7%[68]
Depression	9,8%	5,7%[68]
Insult	2,9%	0,8%[68]
Hyperthyreose	1,9%	2,5%[70]
Hypothyreose	3,9%	0,5% - 0,7%[71]
AVK	2,6%	3-10%[72]

Abbildung 7.14: Kumulative Inzidenzen der nicht-malignen Erkrankungen in Angern verglichen mit Referenzdaten

8 Diskussion

Diese Diplomarbeit ist die bisher größte toxikologisch-epidemiologische Studie zur Frage der Exposition gegenüber PAK, BTEX, phenolischen Kohlenwasserstoffen, Arsen und Cadmium in Europa. Die Großgemeinde Angern und deren aktuelle und ehemalige Bewohner waren über Jahrzehnte einem toxikologisch bedeutsamen Chemikaliengemisch ausgesetzt, sodass ein eindeutiger Bedarf an einer klinischen Untersuchung zu dessen Auswirkungen auf die Gesundheit der Bewohner vorliegt.
Die Ergebnisse zeigen zuallererst, dass es zu keinem erhöhten Auftreten von malignen Erkrankungen im schadstoffbelasteten Areal im Vergleich zum nicht-kontaminierten Gebiet gekommen ist. Allerdings weisen die Erhebungen für einige nicht-maligne Erkrankungen beachtliche Abweichungen zu den zu erwartenden Krankheitsfällen in einer Allgemeinpopulation auf.

Überlegungen zu Probanden und Fallzahl

Für diese Studie ist es gelungen, insgesamt 695 derzeitige und frühere Bewohner des betroffenen Areals seit 1981 zuerst zu identifizieren und deren Datensätze im Anschluss zu analysieren. Der Umfang dieser Studie ist mit kaum einer anderen toxikologisch-epidemiologischen Studie zu vergleichen. Obwohl bereits einige Studien über die Exposition mit PAK und BTEX vorliegen, konzentrieren sich diese zumeist auf bestimmte Regionen[73,74], auf die Auswirkungen auf die Umwelt[75,76] oder auf spezielle Personengruppen[77]. Bis auf jene kulturtechnische Studie über die Stürmlinger Sandgrube[3] scheinen Studien über Exposition mit BTEX und PAK zusätzlich eher aus Entwicklungsländern zu stammen, wie jene aus Indien von A. Masih et al. sowie jener über die Exposition schwangerer Frauen in Guatemala von J. Weinstein et al. Mit dieser Studie wurde nun erstmals ein derart großer Datensatz über die direkten klinischen Auswirkungen einer Schadstoffexposition in einem Industrieland mit dem Ziel erhoben, das breite Spektrum der möglichen Auswirkungen der Chemikalien an dem großen Probandenkollektiv der Bewohner Angerns zu erfassen.
Durch die engmaschige, kontinuierliche und jahrelange Datenerfassung in der Allgemeinpraxis von Dr. Kamenski wurde diese Analyse maßgeblich erleichtert. Hierbei spielte auch die umfassende Kenntnis der Patienten und deren Lebensbedingungen, wie sie in dieser Form nur in einer Allgemeinpraxis möglich ist, eine große Rolle. Die Patienten sind teilweise in jahrzehntelangem Kontakt mit Dr. Kamenski. Es ist besonders aus Sicht eines praktischen Arztes unerlässlich, über die möglicherweise gesundheitsgefährdenden Umstände in seiner Gemeinde Bescheid zu wissen. So liegt diese Studie auch im Interesse der Allgemeinpraxis und der gesamten Gemeinde.

Die Auswahl der betroffenen Patienten erfolgte äußerst gewissenhaft und vollständig über die oben beschriebenen, aufwendigen Methoden. Es wurde höchster Wert darauf gelegt, möglichst alle von der Umweltverschmutzung betroffenen Personen zu erfassen und diese dabei aber auch genau von jenen Personen zu unterscheiden, die nur eine zeitlich äußerst geringe Exposition erfahren haben. Trotz aller Bemühung bleibt das kleine Risiko, nicht alle Personen registriert zu haben, bzw. Personen ohne wirkliche Exposition nicht ausgeschlossen zu haben. Eine mögliche Fehlerquelle stellen hierbei seit langem verstorbene Personen dar, die nie bei Dr. Kamenski vorstellig wurden, und deren Verwandte auch nicht mehr innerhalb des Areals wohnen. Gesundheitsdaten dieser Personen können nicht eingesehen werden. Weiter besteht die Gefahr, Patienten des zweiten Angerner Allgemeinmediziners nicht genau erfasst zu haben. Aufgrund von wechselnden Diensten und Urlaubszeiten und gegenseitiger Vertretung kann aber angenommen werden, dass besonders schwer kranke Patienten mit den definierten chronischen Erkrankungen bzw. Krebsdiagnosen zumindest einmal bei Dr. Kamenski vorstellig wurden um sich zum Beispiel ein Rezept, eine Heilmittelverordnung, eine Infusion, eine Überweisung oder eine Krankenhauseinweisung zu holen. Bereits dann wurden ihre Diagnosen und Erstsymptomatik sorgfältig in der Krankenkartei gelistet und konnten somit für die Analyse herangezogen werden. Eine weiterere Unsicherheit ergibt sich bei Personen, die bei Ärzten außerhalb Angerns in Betreuung sind.
Dieses Fehlerkalkül kann aber aufgrund der gründlichen Durchsuchung mittels 4 verschiedener Methoden (Straßensuche, Gemeindeamtsliste, Wissen Doktor Kamenskis und Komplettierung über das Recherchieren nach bereits bekannten Nachnamen, um Verwandte zu finden) als verschwindend klein angenommen werden..

In der Berechnung der Gesamtzahl wurde die Zahl der Todesfälle von 1981 bis 2016 berücksichtigt, um der erfassten Zahl der Personen unter Schadstoffexposition gerecht zu werden. Die Zahl der Weg- und Zuzüge aus ganz Angern konnte nicht genau erfasst werden und führt dadurch wahrscheinlich zu einer minimalen Verzerrung der Ergebnisse mit einer leicht unterbewerteten Annahme der Größe der Gesamtpopulation der Gemeinde Angern.

Malignome im Gruppenvergleich

Bei keiner der Malignomarten kam es zu einem signifikant erhöhtem Auftreten im kontaminierten Gebiet im Vergeich zum nicht-kontaminierten Gebiet.

Trotz des eindeutigen Belegs der negativen Auswirkungen des Benzols auf das hämatopoetische System[78,18] wurden nur zwei Fälle von Leukämien unter den 696 Personen im kontaminierten Gebiet festgestellt. Diese beiden Probanden waren in der Schadstofffahne wohnhaft, und nicht im offiziell deklarierten Kerngebiet. Diese Leukämiefälle waren

allerdings beide vom myelogenen Typ, welcher für die Benzoltoxizität typisch ist, nämlich in einem Fall eine akute und im anderen Fall eine chronisch myeloische Leukämie. Der Unterschied zur nicht-kontaminierten Bevölkerung zeigte sich aber im Chi-Quadrat Test trotzdem als nicht signifikant.
Die nicht-malignen Wirkungen des Benzols auf das Zellbild wurden in dieser Studie nicht erfasst, da die Ursachen für Anämien, Leukopenien und Thrombopenien zu vielfältig (chronische Erkrankungen, Eisenmangel, Chemotherapie, Blutverdünnung usw.) und oft aus den Karteien den Gründen nicht mehr genau zuzuordnen sind.

Trotz der hohen PAK Belastung konnte im Probandenkollektiv nicht einmal unter den Rauchern ein Tumor im Nasen-Rachenraum notiert werden.
Ob die orale Aufnahme über kontaminierte Lebensmittel im kontaminierten Gebiet von Angern eine quantitativ bedeutsame Rolle spielt, ist unsicher, allerdings wurde über viele Jahre Brunnenwasser zum Gießen und zur Beregnung des Gemüses und Obstes (für den Eigenbedarf) verwendet, und die Schadstoffe sind in jenen auch heute noch objektiv nachweisbar (siehe Tabelle 8). Die Aufnahme von verunreinigtem Grundwasser als Trinkwasser spielte jedoch eine große Rolle, bevor die Verwendung von Brunnenwasser im betroffenen Areal verboten wurde.

Ob die zwei weiteren Fälle von Lungenkarzinomen auf Inhalation von Benzol zurückzuführen sind, bleibt fraglich. Der eindeutige Zusammenhang zwischen Benzolaufnahme und Lungenkrebs ist in erster Linie bei inhalativer Aufnahme belegt[15]. Von diesen zwei Probanden lebte einer im Kerngebiet und einer im Gebiet der Schadstofffahne. Es zeigte sich hierbei ein unerwarteter Unterschied, nämlich, dass signifikant mehr Lungenkrebsfälle im nicht-kontaminierten Gebiet zu verzeichnen sind (p=0,026). Laut Statistik Austria wurden in ganz Österreich für das Jahr 2012 4567 Lungenkarzinomfälle verzeichnet, was bei einer Bevölkerungszahl für dasselbe Jahr von 8.385.407 Menschen einer Prävalenz von 0,05% entspricht[79]. Im nicht-kontaminierten Gebiet Angerns kam es zu 46 Erkrankungen bei insgesamt 3698 Probanden, was wiederum eine kumulative Inzidenz von 1,24% ergibt (im Vergleich zur kumulativen Inzidenz von 0,29% im kontaminierten Gebiet). Die leicht erhöhte Zahl der Erkrankten in der Bevölkerung Angerns im nicht-kontaminierten Gebiet könnte entweder durch Ausreißer oder durch genetische Gründe bedingt sein, da sich im untersuchten Gebiet viele zusammengehörige Familien befinden.

Bezüglich der Basaliome ließ sich Ähnliches beobachten, nämlich dass mit p=0,032 mehr Diagnosen dem nicht-kontaminierten Gebiet zuzuordnen waren. In Hinblick auf die durchschnittlichen Erkrankungsfälle in ganz Mitteleuropa ist die erhobene Zahl mit einer

Inzidenz von 400 Neuerkrankungen pro Jahr pro 100 000 Einwohner zu vergleichen[80], entsprechend 0,4%. In unserem, nicht den Schadstoffen exponierten, Patientenkollektiv kam es zu einer kumulativen Inzidenz von 30 Basaliomen innerhalb der 3698 Probanden, einem Wert von 0,8% entsprechend. Diese kumulative Inzidenz setzt sich allerdings aus Neuerkrankungen von insgesamt 35 Jahren zusammen und liegt somit unter den gesamtösterreichischen Zahlen. Diese Zahl könnte jedoch auch zu niedrig sein, da Patienten möglicherweise direkt einen Hautfacharzt aufsuchten und nur inkomplett erfasst wurden.

Trotz des möglichen Bias durch eine nicht statische Population wurde der Log-Rank Test für diese Studie durchgeführt, um die Überlebensraten in einen vergleichbaren zeitlichen Bezug zu setzen. Die Ab- und Zuzüge, sowie die Sterbefälle und Geburten sind in beiden Populationen gleich anzunehmen und können die Vewendung des Log-Rank Test rechtfertigen.
Der Log-Rank Test legt die Betonung eher auf zeitlich spätere Ereignisse. Die anderen durchgeführten Untertests der Kaplan-Meier Kurve, nämlich der Tarone und Wilcoxon Test, gewichten die Ereignisse im frühen Zeitverlauf[56] und würden demnach dem geringeren biologischen und technischen Abbau der Schadstoffe zu einem frühen Zeitpunkt nach 1981 Rechnung tragen.

Eine Abweichung von der Nullhypothese im Chi-Quadrat Test wurde folglich in keiner der untersuchten Malignomkategorien beobachtet. Auch durch die zusätzliche Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven und Durchführung eines Log-rank Tests konnte die Nullhypothese nicht verworfen werden. Somit liegt die Vermutung nahe, dass die Expositionszeit mit Kanzerogenen zu gering war, oder dass die Chemikalien nicht die für die kanzerogene Wirkung maßgebliche Konzentration erreichten.

Vergleich der nicht-malignen Erkrankungen

LSB

Im gesamten kontaminierten Gebiet wurden 12 Fälle von Linksschenkelblock identifiziert, was einer kumulativen Inzidenz von 1,7% entspricht. Diese auf myokardiale Schädigung deutende Krankheit[81] wurde zum Beispiel an einem irischen Patientenkollektiv (110 000 Teilnehmer) untersucht und zeigte hierbei eine Prävalenz von 0,1%[57]. Demnach wäre die Erkrankungsrate in Angern um das 17-fache erhöht.

AV Block

Erhoben wurde diese Pathologie nur von Patienten mit einer AV Blockierung ab Grad II. Hierbei wurden 8 Fälle registriert, was einer kumulativen Inzidenz von 1,1% entspricht. Für diese Entität war es schwierig, allgemein gültige Erkrankungsraten zu finden. Die meisten Prävalenzen beziehen sich auf weiterführende Komplikationen und können somit nicht für einen Vergleich herangezogen werden.

VHF

Laut einer deutschen Studie, die 5000 Probanden miteinschloss, beläuft sich die Prävalenz von Vorhofflimmern auf 2,5%[58]. Das mittlere Alter dieser Probanden lag bei 52,2 ± 11 Jahre, was mit der Population für diese Studie vergleichbar ist. Im kontaminierten Gebiet Angerns lag die kumulative Inzidenz bei 5,5%, somit ist diese Erkrankung mehr als doppelt so häufig im beschriebenen Gebiet aufgetreten.

CMP

Die Prävalenz für diese Krankheit liegt laut einer Präsentation der Uni Heidelberg bei ca. 0,45%. Die Häufigkeit des Auftretens in unserem Probandenkollektiv liegt bei 1%. Aufgrund der Bedeutung der genetischen Faktoren (90% bei Hypertropher Kardiomyopathie sowie 30-40% bei der dilatativen Kardiomyopathie) ist diese um mehr als das Zweifache erhöhte Rate in unserem Kollektiv möglicherweise zu erklären[59]. 2 der 7 CMP Patienten haben zum Beispiel denselben Nachnamen.

Herzinsuffizienz

Laut European Society of Cardiology, die ungefähr 900 Millionen Menschen in ihre Statistik miteinbezieht, beläuft sich die Prävalenz der Herzinsuffizienz in Europa auf ca. 2%[60]. In dieser Studie wurde für das Gebiet der Altlast mit Fahne eine Erkrankungsrate von 4,3% erhoben. Es zeigt sich also ein mehr als zweifach erhöhtes Auftreten von Herzinsuffizienz-Erkrankungen.

Parkinson

Laut Parkinson Web liegt die Zahl der Betroffenen in Deutschland zwischen 18 und 194 Patienten pro 100.000 Einwohner. Im Zuge dieser Studie wurden 12 Fälle für das untersuchte

Gebiet registriert, was eine relative Häufigkeit von 1,7% ergibt. Somit wären hochgerechnet 1700 Menschen pro 100.000 über den Zeitraum von 35 Jahren betroffen. Von den zwölf Parkinson Fällen fallen fünf auf das zentrale Gebiet. Es ließ sich also ein enorm erhöhtes Parkinson-Auftreten verzeichnen (ca. 10- bis 100-fach).
Das Vorkommen ist starken regionalen Unterschieden unterlegen. Doch ist davon auszugehen, dass die Epidemiologie dieser Krankheit in Angern mit jener einer deutschen Population vergleichbar ist[61].

MS

2015 waren rund 8000 Menschen von dieser chronisch-entzündlichen Erkrankung allein in Österreich betroffen[62]. Laut Statistik Austria betrug die Einwohnerzahl Österreichs 2013 rund 8,7 Millionen Menschen. Dies entspricht einem Prozentsatz von 0,09. Im kontaminierten Gebiet entsprechen die 2 erhobenen Multiple Sklerose Fälle einer kumulativen Inzidenz von 0,3% über 35 Jahre. Somit fanden sich im kontaminierten Gebiet ca. dreimal so viele Multiple Sklerose Patienten als dies in Österreich zu erwarten wäre.

Epilepsie

Etwa 80 000[63] der 8,7 Millionen Österreicher (Stand 2015 laut Statistik Austria) leiden an dieser Erkrankung, entsprechend einer Prozentzahl von 0,9. Die erhobene kumulative Inzidenz im Gebiet der ehemaligen Teer- und Imprägnierungsmittelfabrik liegt bei 0,7%, also unter dem Wert für ganz Österreich.

Migräne

Rund 10% der Einwohner Österreichs leiden an Migräne. In diesem Probandenkollektiv wurden nur Patienten zu Migränefällen gezählt, die mehr als eine Attacke erlebt hatten und deren Cephalea nicht augenscheinlich durch Fieber, einschlägige Primärerkrankungen oder Medikamente induziert war. Zu beachten ist hier wiederum die erbliche Komponente der Krankheit, welche durch Gen Polymorphismen bedingt ist[64]. Die Anzahl der reinen Migränefälle ergab eine relative Häufigkeit von 2,3%, und bringt somit kein beunruhigendes Ergebnis.

Demenz

Laut Schätzungen des Gesundheitsministeriums leiden etwa 115.000 bis 130.000 Österreicher an unterschiedlichen Formen von Demenz[65]. Bei 8,7 Millionen Einwohnern in Österreich im Jahr 2015 entspricht dies einer Prävalenz von 1,3-1,5%. Zu vergleichen ist diese Rate mit der im untersuchten Gebiet Angerns erhobenen Häufigkeit von 3,6%, die also um mehr als das Zweifache erhöht ist.

Guillan-Barré-Syndrom

Laut Orphanet liegt die Prävalenz dieser demyelinisierenden Neuropathien bei 9-10 Fällen pro 100. 000 Menschen[66]. Die zwei registrierten Fälle lagen beide im Kerngebiet des kontaminierten Gebietes und ergeben eine Häufigkeit von 0,3% der 695 Bewohner. Dies entspricht 300 Erkrankten von 100.000 Menschen. Eine Erhöhung um den Faktor 30 scheint demnach beachtlich, allerdings kann bei nur zwei Fällen eine zufällige Häufung nicht ausgeschlossen werden.
Das Guillan-Barré-Syndrom wurde deshalb in die Analyse miteinbezogen, da 2 Erkrankungen in 695 untersuchten Fällen schon vor der Analyse außerordentlich viel erschienen. Das Guillan-Barré-Syndrom tritt zwar gehäuft nach respiratorischen und gastrointestinalen Infektionen auf[82], allerdings ist die genaue Ätiologie nicht vollständig geklärt, was die Untersuchung in dieser Studie rechtfertigen könnte[83].

Neuropathien

Bei der Erhebung dieser neurologischen Symptomatik wurden bewusst die offensichtlich durch ein Carpaltunnelsyndrom, Diskusleiden und schweren Diabetes ausgelösten Neuropathien ausgelassen, um den Einfluss der Schadstoffe auf die Krankheitsentstehung besser zu erfassen. Laut der österreichischen Ärztezeitung liegt die Neuerkrankungsrate bei 118 pro 100.000, die Prävalenz liegt bei 2,4% in der Allgemeinbevölkerung[67]. Bei diesen Angaben wurde allerdings auf eine Aufteilung nach Ätiologie verzichtet, und somit enthalten diese auch die oben angeführten sekundären Neuropathien. Unbeachtet dessen liegt die erhobene relative Häufigkeit der Neuropathie im untersuchten Areal bei 2,9%, und liegt also über jener in der Allgemeinbevölkerung.

Asthma

Laut österreichischem Ärzteblatt haben atopische Erkrankungen (Asthma, allergische Rhinitis und atopische Dermatitis) eine Prävalenz von 25% in der Allgemeinbevölkerung[84]. Gemäß des Global Asthma Report lag die Prävalenz der Symptome von Asthma in Österreich 2014 bei bis zu 10%[69], Statistik Austria nennt eine Prävalenz von 4,4%. Die Daten für chronische Erkrankungen der Statistik Austria stammen aus der „Österreichischen Gesundheitsbefragung 2014". Mit insgesamt 20 Asthma Fällen liegt die Erkrankungsrate im untersuchten Areal Angerns bei 2,9% und somit weit unter dem maximal zu erwartenden Wert.

Hypertonie

21,1 % der österreichischen Bevölkerung litten Statistik Austria zu Folge an einer Hypertonie in 2014. Somit liegt die in Angern erhobene relative Häufigkeit von 27,3% etwas über dem Wert für die restliche Allgemeinbevölkerung.

KHK

2014 registrierte Statistik Austria, dass 2,2 % der Österreicher an koronarer Herzkrankheit oder Angina pectoris leiden. Hinzu kommen 1% der Gesamtbevölkerung mit vergangenem Herzinfarkt oder chronischen Beschwerden infolge eines Herzinfarkts. Bei der Datenerhebung konnte bei 5,9% der Probanden in Angern eine KHK, Angina oder ein Herzinfarkt in der Krankenakte gefunden werden, was deutlich über den 3,2% laut Statistik Austria liegt.

Diabetes

Laut Angaben von Statistik Austria liegt die Prävalenz dieser metabolischen Erkrankung bei 4,9% in der Gesamtbevölkerung, 4,7% davon haben eine ärztliche Diagnose. Von den 695 exponierten Bewohnern Angerns haben 11,5% die entsprechende Diagnose erhalten, also mehr als doppelt so viele als dies in Österreich zu erwarten wäre.

Depression

5,7% der österreichischen Bevölkerung haben gemäß Statistik Austria eine diagnostizierte Depression, 7,7% leiden laut Angaben der Befragten unter den Folgen dieser Krankheit. Die

Ergebnisse der Recherche für diese Studie ergeben eine kumulative Inzidenz im kontaminierten Gebiet von 9,8%. Es ließen sich also im untersuchten Gebiet fast doppelt so viele Diagnosen verzeichnen.

Insult

Die „Österreichische Gesundheitsbefragung 2014“ ergab eine Prävalenz für Schlaganfälle von 0,8 % in der österreichischen Bevölkerung[68]. Für 20 Probanden in dem von 695 Menschen über 35 Jahre bewohnten Gebiet wurde ein Schlaganfall in ihrer Krankenkartei verzeichnet, was einer kumulativen Inzidenz von 2,9% und somit einem Unterschied um mehr als das Dreifache entspricht.

Hyperthyreose

Die unserer Region in Europa entsprechende Prävalenz der Hyperthyreose liegt bei ca. 2,5% der Gesamtbevölkerung[70]. Im untersuchten Gebiet Angerns wurde hingegen nur bei 1,9% der Probanden diese Diagnose gefunden.

Hypothyreose

Als ehemaliges Jodmangelgebiet[85] ist Österreich mit der in der „Study of Health in Pomerania" (SHIP)[86] Region vergleichbar. Diese Studie ergab eine Prävalenz für subklinische Hypothyreose von 0,5 % sowie 0,7 % für manifeste Hypothyreose[71]. In Angern wurde eine deutlich höhere kumulative Inzidenz von 3,9% erhoben.

AVK

In Bezug auf die arterielle Verschlusskrankheit muss zuerst zwischen peripherer, koronarer und cerebraler arterieller Verschlusskrankheit unterschieden werden. Für die pAVK konnten Prävalenzen von 3-10% in allgemeinen Patientenkollektiven, vergleichbar mit jenem in dieser Studie, erhoben werden[72]. Die cerebrale arterielle Verschlusskrankheit wurde im kontaminierten Gebiet nur bei einem der insgesamt 18 AVK Patienten detektiert, koronare arterielle Verschlusskrankheit als solche wurde bei keinem der untersuchten Probanden diagnostiziert. Die kumulative Inzidenz für arterielle Verschlusskrankheiten beträgt im kontaminierten Gebiet also insgesamt 2,6%, bereinigt um den einen Fall der cAVK 2,4%. Diese Raten liegen also unter den allgemeinen Prävalenzen in größeren Gesamtkollektiven.

Der Vergleich der Inzidenzen der nicht-malignen Erkrankungen mit nationalen, und für diese Region relevanten internationalen Inzidenzen basiert auf Angaben, deren Quelle genau geprüft und bewertet wurde, wie zum größten Teil durch Gesundheitsdaten der Statistik Austria[68]. Ob der Vergleich eines Gebietes mit „nur“ 695 Personen mit großflächig und umfangreich untersuchten Inzidenzen aussagekräftig ist, ist schwer zu beurteilen. In diesem Zusammenhang stechen besonders die zwei Guillan-Barré-Syndrom Fälle und die zwölf Diagnosen mit Morbus Parkinson im Vergleich zur Gesamtzahl von 695 ins Auge.

Insgesamt lagen die in Angern erhobenen Erkrankungsfälle von KHK, Hypertonie, Demenz, Diabetes, Insult, Parkinson, Linksschenkelblock, Vorhofflimmern, Cardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Multiple Sklerose, Guillan-Barre-Syndrom, Depression und Hypothyreose tendenziell über dem zu erwartenden Wert in der Allgemeinbevölkerung.
Die im Gegensatz zu den allgemeinen Erkrankungsraten teilweise hoch erscheinenden kumulativen Inzidenzen über 35 Jahre für Linksschenkelblock, Herzinsuffizienz, KHK, Hypertonie, Demenz, Diabetes, Insult, Parkinson, Vorhofflimmern und Cardiomyopathie könnten aus dem generell eher höheren Alter der Patienten in der Allgemeinpraxis rühren. Trotz der Einbeziehung aller in der Krankenkartei eingetragenen Patienten wurden nämlich jene Kinder und Jugendliche nicht erfasst, die noch keinen einzigen Kontakt mit Dr. Kamenski hatten. Diese Zahl ist trotzdem als eher gering einzuschätzen, da für Impfungen, Schwangerschaftsuntersuchungen und Mutter-Kind-Pass Untersuchungen bereits der Arzt konsultiert worden sein könnte. Zusätzlich ist zu vermuten, dass die bekannte Kontamination des Gebietes eine Rolle in der Altersverteilung der dort ansässigen Bevölkerung spielt: Die offiziell bestätigte und teilweise sichtbare Kontamination der Baugründe mit Schadstoffen sowie die öffentlichen Sanierungsmaßnahmen stehen im hohen Verdacht, potenzielle neue Bewohner von der Anschaffung eines Grundstückes abzuhalten, beziehungsweise junge Familienmitglieder zum Abzug in nicht-kontaminierte Gebiete zu animieren.
Die hohen Prozentsätze der Fälle von Parkinson und Multipler Sklerose können auch auf die genetische Komponente dieser Erkrankungen zurückzuführen sein[87,88], da in die Studie naturgemäß einige, im Gebiet ansässige große Familien miteinbezogen wurden.

<u>Mögliche Fehlerquellen dieser Studie</u>

Da gezeigt werden konnte, dass die Krebserkrankungen nicht signifikant häufiger im kontaminierten Bereich aufgetreten sind, beziehungsweise, da im Falle der Lungenkarzinome

und Basaliome sogar beobachtet wurde, dass im eigentlich nicht belasteten Gebiet ein vermehrtes Auftreten zu beobachten war, liegt die Überlegung nahe, dass der Grenzbereich möglicherweise zu klein gezogen wurde, und sich die Fahne noch über weitere nicht dokumentierte Gebiete zieht. Gerade bei der für die pulmonale Toxizität von Benzol wichtigen, inhalativen Aufnahme kann ein genauer Grenzbereich nur schwer definiert werden.

Zusätzlich stellte die Erhebung einer angemessenen und begründeten Fallzahl eine Schwierigkeit da, der mit aufwendige Suchmethoden und sorgfältigen Überlegungen über Ergänzungen und Abzügen begegnet wurde.

Zu beachten ist ebenfalls die Verwendung von Prävalenzen und jährlichen Inzidenzen zum Vergleich der Krankheitsfälle der nicht-malignen Erkrankungen im kontaminierten Gebiet Angerns mit größeren Populationen. Bei den erhobenen Prozentsätzen im untersuchten Areal handelt es sich nämlich um kumulierte Inzidenzen über 35 Jahre, und somit ist die Vergleichbarkeit naturgemäß eingeschränkt.

Bei einem derartigen Schadstoffgemisch, wie es in Angern zu verzeichnen ist, die genaue Rückführung auf die einzelne Substanz sehr schwierig. Die kombinierte Aufnahme kann durch Enzymauslastung die Metabolisierung verhindern und somit den Effekt steigern[89]. Durch die Erhebung der Krankheitsfälle in einem schadstoffbelasteten Gebiet werden nun nicht unbedingt Rückschlüsse von Krankheitsfällen auf Exposition mit bestimmten Schadstoffgruppen ermöglicht. Es wurden vielmehr Tendenzen erfasst, die eine Richtungsfindung für weitere klinische Untersuchungen über die Auswirkungen der einzelnen Chemikalien möglich machen und indizieren.

Stärken dieser Studie

Bei dieser Studie sticht eindeutig die große untersuchte Probandenzahl heraus. Es wurden insgesamt die Krankengeschichten von 695 Patienten analysiert, welche zuvor durch ein aufwändiges Verfahren identifiziert, und dem kontaminierten Areal, eingeteilt in Kerngebiet und Schadstoffahne, zugeordnet wurden. Verglichen mit einer Gesamtzahl von 4393 Probanden bietet sich ein sicherer Rahmen für klinische Vergleiche.

Ebenfalls beachtlich ist der lange Untersuchungszeitraum. Um die Krankenakten von 1981 bis 2016 verwerten zu können wurde sowohl die elektronische als auch die händische

Krankenkartei genauestens studiert, um alle relevanten Diagnosen der 695 Probanden im kritischen Gebiet zu erfassen.

Schlussendlich bieten die einschlägigen Voruntersuchungen einen wissenschaftlichen Rahmen, um nun folglich die Auswirkungen der Schadstoffexposition klinisch zu untersuchen. Wie oben beschrieben liefern zahlreiche in-vitro und in-vivo Studien zur Kanzerogenität und Toxizität der einzelnen Substanzen, mit denen das Gebiet der ehemaligen Teer- und Holzimprägnierungsfabrik belastet ist, eindeutige Ergebnisse, die die Auswirkungen der Schadstoffe auf den Menschen erahnen lassen. Toxikologische und technische Untersuchungen haben zusätzlich unerlässliche Voruntersuchungen geliefert, um die möglichen Auswirkungen auf die Entstehung von Krankheiten in einen chemisch-biologischen Kontext zu setzen[1].

Vor allem war diese Studie dringend geboten, da die jahrelange Kontamination eines reichlich bewohnten Areals mit Schadstoffen empirische Untersuchungen geradezu fordert.

Ausblick

Trotz des Beibehaltens der Nullhypothese bezüglich eines Unterschiedes im Auftreten maligner Erkrankungen und trotz der schweren Vergleichbarkeit der kumulativen Inzidenzen mit allgemeinen Erkrankungsraten, darf nicht der Rückschluss gezogen werden, dass die Schadstoffe keinerlei klinisch relevante Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit haben. Die Schließung der Teerfabrik liegt bereits 93 Jahre zurück. Der oben genannte bereits untersuchte Abbau der Chemikalien durch natürliche Mikroben im Grundwasser[3] könnte in diesem Zusammenhang eine Rolle gespielt haben. Die einzelnen toxikologisch sicherlich relevanten Substanzen haben wohl nicht die klinisch relevante Konzentrationsschwelle erreicht.
Die Gemeinde Angern hat in der Vergangenheit und Gegenwart viele Maßnahmen zur Eindämmung der Gefahr durch die Verschmutzung veranlasst. Die Schließung der Grundwasserbrunnen im definierten Areal und die Abtragung des Untergrunds stellen sinnvolle und, im Einklang mit den Ergebnissen dieser Studie für Malignome, erfolgreiche Vorkehrungen dar, um die gesundheitlichen Auswirkungen zu minimieren.

Die Ergebnisse der Erhebungen über nicht-maligne Erkrankungen- besonders jene über Multiple Sklerose, Guillan-Barre-Syndrom, Depression und Hypothyreose- sollten allerdings als Anlass für neue Hypothesen gesehen werden. Die meisten der in Angern gefundenen

Schadstoffe haben eine nachgewiesene neurotoxische Wirkung, wie im obrigen Kapitel bereits ausführlich beschrieben wurde (vorallem Benzol, Toluol, Arsen). Hier besteht ein eindeutiger Bedarf nach einer Untersuchung der klinischen Relevanz einer derartigen Schadstoffaufnahme.

Zusammenfassend kann das Ergebnis dieser Studie im Hinblick auf das hierbei statistisch nicht erhöhte Krebsrisiko in der exponierten und nicht exponierten Bevölkerung als durchaus beruhigend aufgefasst werden. Ob ein Zusammenhang zwischen den restlichen chronischen Erkrankungen und den im beschriebenen Gebiet ubiquitär verbreiteten Schadstoffen besteht, bleibt fraglich und sollte Gegenstand zukünftiger klinischer Studien sein.

11 Glossar

ADI… Acceptable Daily Intake

AOX… Adsorbierbare Organisch gebundene Halogene

ASLAG… Altlastensanierungsgesetz

ASVG… Allgemeines Sozialversicherungsgesetz

AV Block… Atrioventrikulärer Block

AVK… Arterielle Verschlusskrankheit

BTEX… Benzol, Toluol, Ethylbenzol, Xylol

Cd… Cadmium

CdO… Cadmiumoxid

CLP Verordnung EG… Verordnung der Europäischen Union zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien (Classification, Labelling and Packaging)

CMP… CArdiomyopathie

COPD… Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CSB… Chemische Sauerstoffbedarf

CYP450… Cytochrome P450

DMPS… Dimercaptopropansulfonsäure

DNA… Deoxyribonucleic Acid

EDTA… Ethylendiamintetraessigsäure

EPA… Environmental Protection Agency

GHS-System, Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals

GI… Gastrointestinal Trakt

GKV 2011 Verordnung des Bundesministers für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz über Grenzwerte für Arbeitsstoffe sowie über krebserzeugende und fortpflanzungsgefährdende (reproduktionstoxische) Arbeitsstoffe (Grenzwerteverordnung 2011)

GSH… Glutathion

IL1, IL6… Interleukin 1, Interleukin 6

ILO… International Labour Organization

KHK… Koronare Herzkrankheit

KW Index… Kohlenwasserstoff-Index

LSB… Linksschenkelblock

MAK… Maximale Arbeitsplatz-Konzentration

MCI… Myokardinfarkt

MKW… Mineralölkohlenwasserstoffe

MS… Multiple Sklerose

NF-κB… Nuclear Factor kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells

NOAEL… No Observed Adverse Effect Level

PAH… Polycyclic Aromatic Hydrocarbons

PAK… Polyzyklische aromatische Kohlen Wasserstoffe

TEA… Terminale Elektronenakzeptoren

TRK… Technische Richtkonzentration

VHF… Vorhofflimmern

VOCs… Volatile Organic Compounds

WHO… World Health Organization

ZNS… Zentrales Nervensystem

12 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Grundwasserbelastung in Angern an der March

Abbildung 1.2: Wesentliche Expositionspfade

Abbildung 1.3: Feststoffanalysen

Abbildung 1.4: Bodenluftuntersuchungen

Abbildung 1.5: Untersuchungen der Raumluft aus 15 Häusern innerhalb des Kerngebietes

Abbildung 1.6: Grundwasseranalysen

Abbildung 1.7: Bodenproben

Abbildung 1.8: Pflanzenproben

Abbildung 1.9: Verunreinigung des Grundwassers

Abbildung 1.10: Durchgeführter Bodenaustausch, Abbildung 1.1 bis 1.10 aus Umweltbundesamt, http://www.umweltbundesamt.at/umweltsituation/altlasten/verzeichnisse/altlasten3/niederoesterreich/n53/, aufgerufen am 16. Dezember 2014

Abbildung 1.11: PAK Verbindungen der Gruppen PAK 15 + 1, PAK 8, PAK 4 und PAK 2 aus Bundesinstitut für Risikobewertung, Markersubstanzen für polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) zur Lebensmittelüberwachung, 2009 Oct, Stellungnahme Nr. 003/2010

Abbildung 1.12: Metabolisierung des Benzo(a)pyren, aus H. Lodish, A. Berk, C. Kaiser, M. Krieger, M. Scott, A. Bretscher, Molecular Cell Biology, https://www.albert.io/learn/cellular-biology/question/consequences-of-benzoapyrene-exposure, aufgerufen am 26.04.2017

Abbildung 1.13: Bodenbelastung mit PAK im Gebiet der Altlast n53

Abbildung 4.1: Luftbild des gesamten Altstandorts, entsprechend dem Kerngebiet

Abbildung 4.2: Karte des Altstandorts mit Gebäuden der Holzimprägnierungsanstalt

Abbildung 4.3: Katasterplan Kerngebiet, Abbildungen 1.13 bis 4.3 aus Umweltbundesamt, http://www.umweltbundesamt.at/umweltsituation/altlasten/verzeichnisse/altlasten3/niederoesterreich/n53/, aufgerufen am 16. Dezember 2014

Abbildung 4.4: Zur Identifizierung der Grundstücke und zur Unterscheidung von Kerngebiet und Fahne verwendete Karte, GeoRisk Gruppe, Eigentum Dr. Kamenski

Abbildung 7.1: Aufteilung der gesamten Probandenzahl in der Großgemeinde

Abbildung 7.2: Malignomdiagnosen aufgeteilt nach Wohngebiet

Abbildung 7.3: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test bezüglich Wohnort im Kerngebiet oder Fahne

Abbildung 7.4: Malignomauftreten nach Wohngebiet

Abbildung 7.5: Neoplasien nach Lokalisation

Abbildung 7.6: Neoplasien nach Lokalisation, nach Häufigkeit des Gesamtauftretens

Abbildung 7.7: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test bezüglich Malignomauftreten

Abbildung 7.8: Neoplasien nach Wohnort im kontaminierten oder im nicht-kontaminierten Gebiet

Abbildung 7.9: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test bezüglich Lungenkarzinomen

Abbildung 7.10: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test bezüglich Basaliome

Abbildung 7.11: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich Tumorfreiheit

Abbildung 7.12: Mathematische Analyse der Tumorfreiheit

Abbildung 7.13: Kumulative Inzidenzen der nicht-malignen Erkrankungen nach Wohngebiet

Abbildung 7.14: Kumulative Inzidenzen der nicht-malignen Erkrankungen in Angern verglichen mit Referenzdaten

13 Referenzen

[1] Umweltbundesamt, *http://www.umweltbundesamt.at/umweltsituation/altlasten/verzeichnisse/altlasten3/niederoesterreich/n53/*, aufgerufen am 16. Dezember 2014

[2] Bundesinstitut für Risikobewertung, *Markersubstanzen für polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) zur Lebensmittelüberwachung*, 2009 Oct, Stellungnahme Nr. 003/2010

[3] M. Birkle, *Nachweis der Stationarität von Schadstofffahnen am Beispiel der PAK-Kontamination der Stürmlinger Sandgrube,* 2004, https://publikationen.bibliothek.kit.edu/1000002960, aufgerufen am 24.01.2016

[4] Technologiezentrum Wasser, Mikrobiologischer BTEX/PAK-Abbau im Grundwasserleiter *http://www.tzw.de/de/projekte/altlasten/mikrobiologischer_btexpak-abba-38/*, aufgerufen am 24.01.2016

[5] Arbeiterkammer, *http://www.arbeiterkammer.at/beratung/ArbeitundGesundheit/gesetzlichegrundlagen/Berufskrankheit.html*, aufgerufen am 17. Dezember 2014

[6] Umweltbundesamt, *Verdachtsflächen und Altlastenatlas*, http://www.umweltbundesamt.at/fileadmin/site/publikationen/REP0411.pdf, aufgerufen am 10.03.2017

[7] Sozialministerium Arbeitsinspektion, *https://www.arbeitsinspektion.gv.at/inspektorat/Arbeitsstoffe/Grenzwerte/*, aufgerufen am 29.01.2017

[8] Uniklinikum Saarland, *http://www.uniklinikum-saarland.de/fileadmin/UKS/Aktuelles/Zeitschrift_UKS_Report/Medizinlexikon/Meizinlexikon_ab_2005/Benzol-Erkrankungen.pdf*, aufgerufen am 17. Dezember 2014

[9] E. Marčiulaitienė, V. Šerevičienė, P. Baltrėnas, E. Baltrėnaitė*, The characteristics of BTEX concentration in various types of environment in the Baltic Sea Region*, Lithuania., Environ Sci Pollut Res Int. 2016 Dec 9

[10] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2009(10), p. 1063-1064

[11] H. Marquardt, S. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, 2004(2), p. 579

[12]Bundesinstitut für Risikobewertung, *http://www.bfr.bund.de/de/forschung_zum_nachweis_und_zur_wirkung_toxischer_substanzen_in_lebensmitteln-9997.html*, aufgerufen am 17. Dezember 2014

[13] H. Marquardt, S. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, 2004(2), pp. 579-585

[14] Medizinische Universität Wien, Toxikologie, *https://www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/zpp/downloads/toxikologie.pdf*, aufgerufen am 23.01.2016

[15] F. Liu, B. Escher, S. Were, L. Duffy, J. Ng, *Mixture effects of benzene, toluene, ethylbenzene, and xylenes (BTEX) on lung carcinoma cells via a hanging drop air exposure system*, Chem Res Toxicol., 2014 Jun 16, 27(6), pp. 952-9

[16] V. Na Roi-Et, W. Chiemchaisri, C. Chiemchaisri, *Genotoxicity Assessment of Volatile Organic Compounds in Landfill Gas Emission Using Comet Assay in Higher Terrestrial Plant.,* Bull Environ Contam Toxicol., 2016 Dec 30

[17] H. Marquardt, S. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, 2004(2), p. 583

[18] N. Ress, *NTP Technical Report on the metabolism, toxicity and predicted carcinogenicity of diazoaminobenzene (CAS No. 136-35-6).*, Toxic Rep Ser., 2002 Sep, (73), pp.:1-23

[19] H. Marquardt, S. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, 2004(2), p. 583

[20] Anhang I/2011 zur Grenzwerteverordnung 2011, RIS, *https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/Bundesnormen/NOR40135110/II_429_2011_Anhang_I_2011.pdf*, aufgerufen am 30.10.2016

[21] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2009(10), p. 1063-1064

[22] H. Marquardt, S. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, 2004(2), pp. 585-587

[23] H. Marquardt, S. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, 2004(2), pp. 587-589

[24] H. Marquardt, S. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, 2004(2), pp. 589-590

[25] Carcinogenicity potency database, *https://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/chemnameindex.html*, aufgerufen am 30.10.2016

[26] Environmental Protection Agency, *Compendium of Methods for the Determination of Toxic Organic Compounds in Ambient Air Second Edition Compendium Method TO-13A Determination of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in Ambient Air Using Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS)*, https://www3.epa.gov/ttnamti1/files/ambient/airtox/to-13arr.pdf, aufgerufen am 28.01.2017

[27] http://www.foodqualityandsafety.com/article/different-stationary-phases-for-pah-analysis/?singlepage=1&theme=print-friendly, aufgerufen am 28.01.2017

[28] Europäische Kommission, *Legislation on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs),* https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/pahs/legislation**,** aufgerufen am 28.01.2017

[29] H. Marquardt, S. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, 2004(2), p. 594

[30] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2009(10), p. 1015

[31] F. Garlipp, *Evaluierung verschiedener prozesstechnischer Handlungsoptionen zur Reduktion luftgetragener Partikel beim Einsatz von Einstreumaterialien und der Vorlage von Rau- und Kraftfuttermitteln in der Pferdehaltung*, https://ediss.uni-goettingen.de/bitstream/handle/11858/00-1735-0000-0006-AB1D-D/garlipp.pdf?sequence=1, aufgerufen am 02.03.2017

[32] E. Szabo, *Experimentelle Untersuchungen luftgetragener Partikel und Schimmelpilze in Pferdeställen*, https://books.google.at/books?id=Tg7c2qY41MYC&pg=PA16&lpg=PA16&dq=atemluft+partikel+verteilung+atemweg&source=bl&ots=ZA7eObMf4t&sig=JcBmJlGqY71gXZ_dOX9DP_sZUzs&hl=de&sa=X&ved=0ahUKEwi5xtfx_7fSAhVC2ywKHSd_C88Q6AEIKjAC#v=onepage&q=atemluft%20partikel%20verteilung%20atemweg&f=false, aufgerufen am 02.03.2017

[33] H. Marquardt, S. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, 2004(2), p. 164

[34] H. Marquardt, S. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, 2004(2), p. 594

[35] J. Brown, J. Thornton, *Percivall Pott (1714-1788) and Chimney Sweepers' Cancer of the Scrotum*, Br J Ind Med., 1957 Jan, 14(1), pp. 68–70

[36] H. Fujiki, *Gist of Dr. Katsusaburo Yamagiwa's papers entitled "Experimental study on the pathogenesis of epithelial tumors" (I to VI reports)*, Cancer Sci., 2014 Feb, 105(2), pp. 143–149

[37] H. Marquardt, S. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, 2004(2), p. 909

[38] VdS Schadenverhütung GmbH, *Richtlinien zur Brandschadensanierung*, http://www.mtm.de/uploads/pdf/richtlinie-brandschadensanierung.pdf, aufgerufen am 28.01.2017

[39] Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), *http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_naphthalin_in_verbraucherprodukten-199088.html,* aufgerufen am 23.01.2016

[40] EUR-Lex, Verordnung (EG) Nr.1223/2009 des europäischen Parlaments und des Rates vom 30.November 2009 über kosmetische Mittel, *http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:DE:PDF*, aufgerufen am 23.01.2016

[41] Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), D. Wölfle, N. Hellwig, *Aktueller Stand aus toxikologischer Sicht,* aufgerufen am 23.01.2016

[42] Bundesministerium für Wissenschaft, Forschung und Wirtschaft, Das GHS-System in der EU, *http://www.bmwfw.gv.at/Unternehmen/Documents/CLP_Folder.pdf*, aufgerufen am 23.01.2016

[43] Umweltbundesamt**,** Die Richtwerte I und II für Stoffe der Innenraumlauft, *http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/bilder/dateien/0_ausschuss_fuer-innenraumrichtwerte_empfehlungen_und_richtwerte20161202.pdf*, aufgerufen am 23.01.2016

[44] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2009(10), p. 1015

[45] J. Zhang, L. Chang, H. Jin, Y. Xia, L. Wang, W. He, W. Li, H. Chen, *Benzopyrene promotes lung cancer A549 cell migration and invasion through up-regulating cytokine IL8 and chemokines CCL2 and CCL3 expression*., Exp Biol Med (Maywood)., 2016 Aug, 241(14), pp. 1516-23

[46] H. Marquardt, S. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, 2004(2), p. 213

[47] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2009(10), p. 1000

[48] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2009(10), p. 1000

[49] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2009(10), p. 1015

[50] B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie*, 2005(3), p. 775

[51] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2009(10), pp. 1013-1014

[52] M. Song, Y. Park, J. Ryu, *Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)-mediated upregulation of hepatic microRNA-181 family promotes cancer cell migration by targeting MAPK phosphatase-5, regulating the activation of p38 MAPK*, Toxicol Appl Pharmacol., 2013 Nov 15, 273(1), pp. 130-9

[53] M. Qasemian Lemraski, M. Soodi, M. Fakhr Taha, M. Zarei, E. Jafarzade, *Study of Lead induced neurotoxicity in neural cells differentiated from adipose tissue -derived stem cells*, I, 2014 Dec 15, pp.1-21

[54] An dieser Stelle möchte ich mich für die große Hilfe bei der besagten Mitarbeiterin des Gemeindeamts bedanken, die mir einerseits die Grundstückslisten und weiter eine weitreichende Ergänzung mit weiteren Namen zur Verfügung gestellt hat. Ein besonderer Dank gilt auch der obengenannten Patientin Dr. Kamenskis, die eine sorgsame und umfangreiche Liste mit möglichen Grundstücken und sämtlichen Familienmitgliedern für dieses Projekt zusammengestellt hat.

[55] NCSS, *NCSS Statistical Software*, p. 555-1

[56] D. Kleinbaum, *M. Klein, Survival Analysis*, 2005(2)

[57] M. Wehr, *Praktische Arrhythmiediagnostik und -therapie: Ein Leitfaden für Studenten und Ärzte in Klinik und Praxis*, 2001

[58] R. Schnabel, S. Wilde, P. Wild, T. Munzel, S. Blankenberg, *Atrial Fibrillation: Its Prevalence and Risk Factor Profile in the German General Population*, Dtsch Arztebl Int., 2012, 109(16), pp.293-9

[59] P. Ehlermann, *Kardiomyopathien*, https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medizinische_klinik/Abteilung_3/Lehre/Kardiomyopathien_20071206.pdf, aufgerufen am 24.03.2017

[60] Ärztekammer Initiative Arznei &Vernunft, *Koronare Herzerkrankung*, 2009 Jan(1)

[61] Parkinson Web, *http://www.parkinson-web.de/content/was_ist_parkinson/die_parkinson_krankheit/haeufigkeit/index_ger.html,* aufgerufen am 24.03.2017

[62] Multiple Sklerose Forschungsgesellschaft, *http://www.msges-forschung.at/multiple-sklerose/*, aufgerufen am 24.03.2017

[63] Netdoktor, *http://www.netdoktor.at/krankheit/epilepsie-wird-vielfach-unterschaetzt-6677886*, aufgerufen am 24.03.2017

[64] H. Sutherland, L. Griffiths, *Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders*, Headache., 2017 Mar 8

[65] Ministerium für Frauen und Gesundheit, *Österreichischer Demenzbericht*, http://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Krankheiten/Demenz/Oesterreichischer_Demenzbericht, aufgerufen am 25.03.2017

[66] Orphanet, *http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=2103*, aufgerufen am 25.03.2017

[67] Österreichische Ärztezeitung, Periphere Neuropathien, *http://www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/2014_Verlinkungen/State_Neuropathien.pdf*, aufgerufen am 25.03.2017

[68] Statistik Austria, *Chronische Krankheiten und Gesundheitsprobleme 2014*, http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitszustand/chronische_krankheiten/index.html, aufgerufen am 25.03.2017

[69] Global Asthma Network Steering Group, *The Global Asthma Report 2014*, http://www.globalasthmareport.org/resources/resources.php, aufgerufen am 25.03.2017

[70] M. Siekiera, *Hyperthyreose Diagnostik und Therapie*, https://www.google.at/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0ahUKEwiT3qLa7fLSAhUBXiwKHTIMBYEQFgguMAM&url=http%3A%2F%2Fwww.uniklinik-duesseldorf.de%2Ffileadmin%2FDatenpool%2Feinrichtungen%2Fklinik_fuer_kardiologie_pneumologie_und_angiologie_id7%2Fdateien%2Fhyperthyreosesiekiera.ppt&usg=AFQjCNHD9rcX7ZXCEczC6Aj8yDAbmR4cFg&cad=rja, aufgerufen am 25.03.2017

[71] H. Völzke, J. Lüdemann, D. Robinson, K.Spieker, C. Schwahn, A. Kramer, U. John, W. Meng, *The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area.*, Thyroid., 2003 Aug, 13(8), pp.803-10

[72] Thieme, *Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Epidemiologie, Komorbidität und Prognose*, https://www.thieme.de/de/innere-medizin/periphere-arterielle-verschlusskrankheit-93846.htm, aufgerufen am 21.03.2016

[73] E. Marčiulaitienė, V. Šerevičienė, P. Baltrėnas, E. Baltrėnaitė, *The characteristics of BTEX concentration in various types of environment in the Baltic Sea Region*, Lithuania., Environ Sci Pollut Res Int., 2016 Dec 9

[74] A. Masih, A. Lall, A. Taneja, R. Singhvi, *Exposure profiles, seasonal variation and health risk assessment of BTEX in indoor air of homes at different microenvironments of a terai province of northern India., Chemosphere.*, 2017 Jun, 17, pp.6-17

[75] M. Willie, D. Esler, W. Boyd, P. Molloy, R. Ydenberg, *Spatial variation in polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in Barrow's goldeneye (Bucephala islandica) in coastal British Columbia.*, Mar Pollut Bull., 2017 Feb 24(17), pp.30124-8

[76] M. Guo, Z. Gong, X. Li, G. Allison, J. Rookes, D. Cahill, *Polycyclic aromatic hydrocarbons bioavailability in industrial and agricultural soils: Linking SPME and Tenax extraction with bioassays.*, Ecotoxicol Environ Saf., 2017 Mar 2, 140, pp.191-197

[77] J. Weinstein, R. Asteria-Peñaloza, A. Diaz-Artiga, G. Davila, S. Hammond, I. Ryde, J. Meyer, N. Benowitz, L. Thompson, *Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and volatile organic compounds among recently pregnant rural Guatemalan women cooking and heating with solid fuels.*, Int J Hyg Environ Health., 2017 Mar 10, 16, pp.30576-4

[78] H. Marquardt, S. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, 2004(2), p. 583

[79] Statistik Austria, *Statcube*, http://statcube.at/statistik.at/ext/statcube/jsf/tableView/tableView.xhtml#, aufgerufen am 26.01.2016

[80] Netdoktor, *http://www.netdoktor.at/krankheit/basaliom-7472*, aufgerufen am 26.01.2016

[81] M. Pichler, *Chronisch stabile Angina pectoris*, Österreichische Ärtezeitung, 2009 Mai(10)

[82] L. Ha, F. Abbas, M. Rao, *Guillain-Barré Syndrome Presenting with Sinus Node Dysfunction and Refractory Shock.*, Am J Case Rep., 2017 Mar 11

[83] S. Sudulagunta, M. Sodalagunta, M. Sepehrar, H. Khorram, S. Bangalore Raja, S. Kothandapani, Z. Noroozpour, M. Aheta Sham, N. Prasad, S. Sunny, M. Mohammed, R. Gangadharappa, R. Nidsale Sudarshan, *Guillain-Barré syndrome: clinical profile and management.*, Ger Med Sci., 2015 Sep 21(13)

[84] Österreichische Ärztezeitung, Asthma bronchiale, *http://www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/2011_Verlinkungen/StateAsthmaBronchiale.pdf*, aufgerufen am 25.03.2017

[85] Österreichische Schilddrüsengesellschaft, *http://www.schilddruesengesellschaft.at/jodversorgung-oesterreich-0*, aufgerufen am 25.03.2017

[86] Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, *SHIP - Study of Health in Pomerania*, http://www2.medizin.uni-greifswald.de/cm/fv/ship/, aufgerufen am 25.03.2017

[87] K. Stangl, *Familiäres Parkinson-Syndrom mit Pyramidenbahnzeichen im Allgäu*, https://epub.uni-regensburg.de/18763/1/DoktorarbeitStangl_Katrin_Druckversion_151210.pdf, aufgerufen am 27.01.2016

[88] Max-Planck-Institut für Psychiatrie, *Multiple Sklerose: Pathogenese und Möglichkeiten einer individualisierten Therapie*, https://www.psych.mpg.de/135251/research_report_411133?c=2007179, aufgerufen am 27.01.2016

[89] H. Marquardt, S. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, 2004(2)