

GEMEINSAMES MINISTERIALBLATT

*des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie / des Auswärtigen Amtes / des Bundesministeriums des Innern
des Bundesministeriums der Finanzen / des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales
des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft / des Bundesministeriums der Verteidigung
des Bundesministeriums für Familie, Senioren, Frauen und Jugend / des Bundesministeriums für Gesundheit
des Bundesministeriums für Verkehr und digitale Infrastruktur
des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit
des Bundesministeriums für Bildung und Forschung / des Bundesministeriums für wirtschaftliche Zusammenarbeit
und Entwicklung / der Beauftragten der Bundesregierung für Kultur und Medien*

HERAUSGEGEBEN VOM BUNDESMINISTERIUM DES INNERN

67. Jahrgang

ISSN 0939-4729

Berlin, den 26. August 2016

Nr. 33/34

INHALT

Amtlicher Teil	Seite
Bundesministerium für Arbeit und Soziales	
Bek. v. 1.7.16; Berufskrankheiten-Verordnung; Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ – Leukämie durch Butadien.....	650
Bek. v. 1.7.16; Berufskrankheiten-Verordnung; Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ – Kehlkopfkrebs durch PAK.....	653
Bek. v. 1.7.16; Berufskrankheiten-Verordnung; Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ – Harnblasenkrebs durch PAK.....	659
Bek. v. 1.7.16; Berufskrankheiten-Verordnung; Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ – Fokale Dystonie.....	666
Bek. v. 1.7.16; Berufskrankheiten-Verordnung; Wissenschaftliche Stellungnahme zur Berufskrankheit Nr. 1301 – Blasenkrebs durch aromatische Amine.....	687

Amtlicher Teil

Bundesministerium für Arbeit und Soziales

Berufskrankheiten-Verordnung

hier: Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ – Leukämie durch Butadien –

– Bek. d. BMAS v. 1.7.2016 – IVa 4-45222
– Leukämie durch Butadien –

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2016 empfohlen, in die Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung folgende neue Berufskrankheit aufzunehmen:

„Chronisch-myeloische oder chronisch-lymphatische Leukämie durch 1,3-Butadien bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 180 Butadien-Jahren (ppm x Jahre)“

Die hierzu vom Ärztlichen Sachverständigenbeirat erarbeitete wissenschaftliche Begründung lautet wie folgt:

1. Vorkommen und Gefahrenquellen

1,3-Butadien (CAS-Nr. 106-99-0) ist bei Umgebungsbedingungen ein farbloses Gas mit einem aromatischen Geruch (European Chemicals Bureau 2002). Möglichkeiten der Exposition bestehen vor allem in der Herstellung und der Weiterverarbeitung von 1,3-Butadien.

1.1 Herstellung von 1,3-Butadien

Historisch wurde 1,3-Butadien auch in Deutschland auf Kohle-Karbidbasis hergestellt, in den neuen Bundesländern bis 1992. Dafür standen im Wesentlichen drei chemische Verfahren zur Verfügung (Weissermel und Arpe 1978):

- Das Vier-Stufenverfahren mit Acetaldehyd aus Acetylen
- Einstufige Direktsynthese aus Ethanol nach Lebedew
- Das Reppe-Verfahren

Auf der Basis von Olefinen kamen und kommen insbesondere großtechnisch die Isolierung aus C4-Steamcrack-schnitten und die Dehydrierung von C4-Alkanen und Alkenen aus Erdgas und Raffinerieabgasen zur Anwendung.

1.2 Verarbeitung von 1,3-Butadien

- Herstellung verschiedener Kautschuksorten (historisch und aktuell) wie z. B. Styrol-Butadien-Kautschuk (SBR), Polybutadien-Kautschuk (BR), Chloropren-Kautschuk (CR), Olefin-Kautschuk (EPM, EPDM), Butyl-Kautschuk (HR), Polyisopren-Kautschuk (IR) und Nitrilkautschuk (NBR)
- Herstellung von Methylmetacrylat-Butadien-Styrol (MBS) als Kunststoff
- Herstellung von Tetrahydrophthalsäureanhydrid als Komponente von Weichmachern durch Addition von Maleinsäureanhydrid an 1,3-Butadien
- Herstellung von Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) und nachfolgende Verarbeitung in der Konsumgüterproduktion
- Herstellung von Adiponitril zwecks Weiterverarbeitung zu Polyamiden (Kunstfasern)
- Herstellung von Treibstoff für Feststoffraketen (Hydroxylterminiertes Polybutadien[HTPB])

Anwendungsbedingt kann der 1,3-Butadien-Anteil im Styrol-Butadien-Kautschuk (SBR) schwanken. Typisch ist ein Verhältnis von 1,3-Butadien zu Styrol von 77:23. Wird der Styrolanteil erhöht, entsteht ein Styrol-Butadien-Latex, dabei sind Styrolanteile bis zu 40-45 % möglich. Diese Latices finden u. a. Anwendung in Teppichklebern, bei der Papierbeschichtung und Dachpappen. Eine weitere Spezialanwendung ist Carboxyl-Latex (XSBR) mit Anteilen von Carboxyl-Säuren von bis zu 5 % und Styrol zwischen 35 % und 85 % und dadurch bedingt auch variablen 1,3-Butadien-Anteilen. Dieser XSBR wird besonders verwendet in Klebern und als Beschichtung (Fedtke und Pritzko 1992, European Chemicals Bureau 2002).

In der Herstellung von Styrol-Butadien-Polymer schwankte die Exposition mit 1,3-Butadien in früheren Jahrzehnten zwischen 8–20 mg/m³, entsprechend 3,6–8,9 ppm, während sie bei Messungen in letzter Zeit unter 2 mg/m³, entsprechend < 0,89 ppm, lag. Es kamen früher jedoch auch höhere kurzzeitige Expositionen in Höhe von 200 mg/m³, entsprechend 89 ppm, vor (IARC 2008). Tabelle 1 zeigt das Ergebnis von 733 Messungen, die die Präventionsdienste der Unfallversicherungsträger im Zeitraum 1984–2013 durchgeführt haben.

Tabelle 1: 1,3-Butadien-Messwerte nach mindestens sechsstündiger Probenahmedauer, die in den Jahren 1984–2013 von den Unfallversicherungsträgern erhoben wurden (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung 2014, S.7)

Branche	Anzahl Betriebe	Anzahl Messwerte	1,3-Butadien-Konzentration			
			Median (mg/m ³)	95 %-Wert (mg/m ³)	Median (ppm)	95 %-Wert (ppm)
alle Branchen	376	733	<a. B. ¹	2,8	<a. B. ¹	1,2
darunter: Chemische Industrie:						
– Destillation u. Reaktionsbehälter	2	21	1,0	8,8	0,4	3,9
– Lager u. Tanklager	1	20	1,0	20,0	0,4	8,9
Schifffahrt, Güter- u. Tankschifffahrt	1	25	3,0	6,7	1,3	3,0

¹ analytische Bestimmungsgrenze

Die technische Richtkonzentration für 1,3-Butadien betrug bis zum Jahr 2004 für den Bereich der Aufarbeitung nach Polymerisation und für die Verladung 34 mg/m³, entsprechend 15,1 ppm, und im Übrigen 11 mg/m³, entsprechend 4,9 ppm (DFG 2004).

2. Kenntnisse über die Wirkung

2.1 Aufnahme, Metabolisierung und Ausscheidung

1,3-Butadien wird inhalativ aufgenommen und durch mikrosomale Monooxygenasen in sein reaktives Monoepoxid (1,2-Epoxybuten-3) überführt. In der weiteren Metabolisierung entsteht 3-Buten-1,2-diol und 3,4-Epoxi-1,2-Butandiol. 1,3-Butadien wird nach Metabolisierung als 3,4-Dihydroxybutylmerkaptursäure und 2-Hydroxy-3-Butenylmerkaptursäure im Harn ausgeschieden. Diese Metaboliten eignen sich auch für das Biomonitoring (Deutsche Forschungsgemeinschaft 1998 und 2006).

2.2 Tier- und Zelleexperimentelle Studien

1,3-Butadien zeigt dosisabhängig eine krebserzeugende Wirkung bei Mäusen und Ratten. Unter anderem werden bei Mäusen Lymphome erzeugt. 1,3-Butadien wirkt nach metabolischer Aktivierung mutagen. D,L-Diepoxybutan, einer der Metabolite des 1,3-Butadien, wirkt selbst in tiereperimentellen Studien bei Mäusen und Ratten krebserzeugend. 1,3-Butadien bildet mit der DNA Addukte, die in Lymphozyten von beruflich exponierten Beschäftigten nachgewiesen werden können. 1,3-Butadien verursacht Chromosomenaberrationen sowie den Austausch des Schwesterchromatids.

Die Bildung und Elimination der krebserzeugenden Metaboliten des 1,3-Butadien, z. B. D,L-Diepoxybutan, ist abhängig von verschiedenen Enzymen, für die Polymorphismen in der Bevölkerung existieren. Beruflich gegenüber 1,3-Butadien-exponierte Beschäftigte mit einer niedrigen Aktivität der Epoxidhydrolase zeigten eine vermehrte genotoxische Wirkung durch 1,3-Butadien (IARC 2008).

Die IARC geht von einer ausreichenden Evidenz für eine krebserzeugende Wirkung von 1,3-Butadien nach experimenteller Exposition von Tieren aus (IARC 2008).

2.3 Epidemiologische Studien zur krebserzeugenden Wirkung von 1,3-Butadien

Die wesentlichen Erkenntnisse über die krebserzeugende Wirkung von 1,3-Butadien stammen aus einer historischen Kohortenstudie mit ca. 16.000 Beschäftigten in acht Chemiebetrieben in den USA und Kanada, die Kunstkautschuk (Styrol-Butadien-Polymer) herstellten (Macaluso et al. 1996, Delzell et al. 2001, Sathiakumar et al. 2005, Graff et al. 2005, Cheng et al. 2007).

Die Studie hat den Vorteil eines ausreichenden Kohortenumfangs und einer detaillierten Expositionsermittlung mit Absolutangabe der 1,3-Butadien-Konzentration und der Berechnung von kumulativen Dosen. Die Kohortenmitglieder sind zusätzlich einer relativ niedrigen Styroleinwirkung und einer Exposition mit Natriumdimethyldithiocarbamat (DMDTC) ausgesetzt. In den Tabellen 2 und 3 sind die aktuellsten Auswertungen in Bezug auf die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der kumulativen 1,3-Butadien-Dosis und dem Leukämie-Risiko dargestellt.

Tabelle 2: Relatives Risiko der Leukämiemortalität in Abhängigkeit von der Kategorie der 1,3-Butadien-Dosis nach der Studie von Graff et al. (2005)

Kumulative 1,3-Butadien-Dosis [ppm x Jahre]	Leukämiemortalität		
	Beobachtet	RR ¹ (95 %-KI)	RR ² (95 %-KI)
Bereich			
0	10	1,0	1,0
>0-<33,7	17	1,4 (0,7-3,1)	1,4 (0,5-3,9)
33,7-<184,7	18	1,2 (0,6-2,7)	0,9 (0,3-2,6)
184,7-<425	18	2,9 (1,4-6,4)	2,1 (0,7-6,2)
≥425,0	18	3,7 (1,7-8,0)	3,0 (1,0-9,2)

1 Relatives Risiko gemäß Poisson-Regression, multivariates Modell mit den Variablen Alter, Zeit seit Beschäftigungsbeginn und 1,3-Butadiendosis (KI = Konfidenzintervall)
 2 Relatives Risiko gemäß Poisson-Regression, multivariates Modell mit den Variablen Alter, Zeit seit Beschäftigungsbeginn, 1,3-Butadiendosis, Styrol- und DMDTC-Dosis

In Tabelle 2 wurde die kumulative 1,3-Butadien-Dosis in Quartile eingeteilt. Es fand sich eine signifikante lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der kumulativen 1,3-Butadien-Dosis. In der zweithöchsten Dosisklasse bestand ein signifikant um den Faktor 2,9 erhöhtes Leukämierisiko und in der höchsten Dosisklasse ein signifikant um den Faktor 3,7 erhöhtes Leukämierisiko (Tabelle 2, Spalte 3). Wegen der Frage, ob das erhöhte Leukämierisiko in dieser Kohorte auf 1,3-Butadien oder andere Gefahrstoffe zurückzuführen ist, wurde in der Studie eine Adjustierung des Leukämierisikos für Styrol und DMDTC durchgeführt. Durch diese Adjustierung sinken die Leukämierisiken, bleiben jedoch erhöht (Tabelle 2, Spalte 4). Zwischen der kumulativen Styrol- und

dem Leukämierisiko fand sich nach Adjustierung für 1,3-Butadien und DMDTC eine inverse Dosis-Wirkungs-Beziehung. Zwischen DMDTC und Leukämie bestand nach Adjustierung für Styrol und 1,3-Butadien keine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung (Daten nicht gezeigt).

Ferner bestand in der Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen der 1,3-Butadien-Dosis und der Mortalität durch chronisch-lymphatische Leukämie, chronisch-myeloische Leukämie und andere Leukämieformen, nicht jedoch in Bezug auf die Mortalität durch akute myeloische Leukämie. Das relative Risiko war in der höchsten Dosisklasse der 1,3-Butadien-Dosis von mindestens 425 (ppm x Jahre) für

chronisch-lymphatische Leukämie um den Faktor 3,9, für chronisch-myeloische Leukämie um den Faktor 7,2 und für sonstige Leukämievorkommen um den Faktor 4,0 signifikant erhöht. Der Studie ist nicht zu entnehmen, was unter anderen Leukämieformen verstanden wird. Ferner fand sich kein klarer Zusammenhang zwischen der 1,3-Butadien-Dosis und der Mortalität durch Non-Hodgkin-Lymphom und durch multiples Myelom.

In Tabelle 3 ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der 1,3-Butadien-Dosis, die in Dezile eingeteilt wurde, und

dem Leukämierisiko dargestellt. Es ergibt sich erneut eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung mit einem signifikant über 2 erhöhten Risiko oberhalb einer 1,3-Butadien-Dosis von etwa 185 (ppm x Jahre). Die Deutsche Forschungsgemeinschaft stufte 1,3-Butadien im Jahr 1998 wegen der krebserzeugenden Wirkung in Tierversuchen und dem Nachweis eines dosisabhängig erhöhten Leukämierisikos bei Beschäftigten in der Kunstkautschukherstellung in die Kategorie 1 der gesichert bei Menschen krebserzeugend wirkenden Gefahrstoffe ein (Deutsche Forschungsgemeinschaft 1998).

Tabelle 3: Relatives Risiko der Leukämiemortalität in Abhängigkeit von der 1,3-Butadien-Dosis nach der Studie von Cheng et al. (2007)

Kumulative 1,3-Butadien-Dosis [ppm x Jahre]	Leukämiemortalität	
	Beobachtet	RR ¹ (95 %-KI)
Bereich		
0	10	1,0
>0–<12,1	7	1,13 (0,43–2,98)
12,1–<22,9	7	2,12 (0,81–5,56)
22,9–<38,8	7	2,03 (0,77–5,34)
38,8–<78,1	7	1,22 (0,47–3,22)
78,1–<184,6	7	0,94 (0,36–2,46)
184,6–<251,1	7	2,96 (1,13–7,79)
251,1–<318,5	7	4,00 (1,52–10,51)
318,5–<450,9	7	3,37 (1,28–8,86)
450,9–<829,6	7	2,94 (1,12–7,73)
≥829,6	8	3,84 (1,51–9,76)

¹ Relatives Risiko gemäß Cox-Regression ohne Berücksichtigung von Kovariablen wie Geburtsjahr, Ethnie, Fabrik und DMDTC-Exposition, KI = Konfidenzintervall

Von der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) wurde 1,3-Butadien im Jahr 2008 in die Gruppe 1 der Stoffe eingestuft, von denen ein Krebsrisiko beim Menschen ausgeht. Maßgeblich war der dosisabhängige Anstieg des Leukämierisikos bei Beschäftigten in der Kunstkautschukherstellung. Sowohl die DFG als auch die IARC weisen darauf hin, dass das Leukämierisiko in der Kunstkautschukherstellung von der 1,3-Butadien-Dosis, aber nicht von der Styroldosis abhängig ist. DMDTC ist bislang nicht als krebserzeugend eingestuft. Die Substanz wirkt supprimierend auf das Immunsystem (Cheng et al. 2007). Die IARC (2002) hat Styrol nicht in die Gruppe 1 der Substanzen eingestuft, die bösartige Tumore verursachen. Vielmehr wurde Styrol der Gruppe 2B der möglicherweise krebserzeugenden Stoffe zugeordnet. Es bestehe lediglich begrenzte Evidenz, dass Styrol beim Menschen Krebs verursache. In der aktuellsten Auswertung der größten Kohortenstudie bei ca. 75.000 Styrol-exponierten Beschäftigten in dänischen Betrieben, die glasfaserverstärkte Kunststoffe herstellten, fand sich kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leukämie und anderer hämatopoetischer Tumoren (Christensen et al. 2014).

3. Krankheitsbild

Die hämatologischen Kriterien für die Diagnose einer chronisch-myeloischen und chronisch-lymphatischen Leukämie sind Hallek et al. (2008) und Hochhaus et al. (2013) zu entnehmen.

4. Abgrenzung der besonderen Personengruppe

Als besondere Personengruppe im Sinne des §9 Absatz 1 SGB VII werden Beschäftigte angesehen, die einer kumulativen 1,3-Butadien-Dosis von mindestens 180 (ppm x Jahre) ausgesetzt waren.

5. Anzeigekriterien für einen begründeten Verdacht

Bei der Erfüllung folgender Kriterien ist der Verdacht auf Vorliegen dieser Berufskrankheit begründet:

- Berufliche Einwirkung von 1,3-Butadien (siehe Kapitel 1).
- Pathologische Sicherung einer chronisch-myeloischen oder chronisch-lymphatischen Leukämie.

6. Literatur

Cheng H, Sathiakumar N, Graff J, Matthews R, Delzell E. 1,3-Butadiene and leukemia among synthetic rubber industry workers: exposure-response relationships. *Chem Biol Interact* 166 (2007) 15-24.

Christensen M, Hansen J, Ramlau-Hansen Ch, Toft G, d'Amore F, Kolstadt H.: Exposure to styrene and risk of cancer: a long-term follow-up study of workers in the Danish reinforced plastics industry. *Occup Environ Med* 71 (2014) Suppl 1, A 82-83.

Delzell E Macaluso M Sathiakumar N Matthews R Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyl-dithiocarbamate among workers in synthetic rubber industry. *Chem Biol Interact* 135-136 (2001) 515-34.

Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste 2004, Weinheim, Wiley-VCH-Verlag, 2004, S. 151.

Deutsche Forschungsgemeinschaft: 1,3-Butadien, gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (max. Arbeitsplatzkonzentration), Weinheim, Wiley-VCH-Verlag, Loseblattsammlung, 26. Lieferung, 1998.

Deutsche Forschungsgemeinschaft: 1,3-Butadien, In: Grenzwerte in biologischem Material, Weinheim, Wiley-VCH-Verlag, 13. Lieferung 2006.

European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report, 1,3 Butadiene, 2002, <http://echa.europa.eu/documents/10162/1f512549-5bf8-49a8-ba51-1cf67dc07b72>.

Fedtke M, Pritzkow W, Zimmermann G: Technisch-Organische Chemie, Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig, 1992.

Graff JJ, Sathiakumar N, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E.: Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality. *J Occup Environ Med* 47 (2005) 916-932.

Hallek M, Cheson B, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the international workshop on chronic lymphocytic leukemia updating the national cancer institute-working group 1996 guidelines. *Blood* 111 (2008) 5446-5456.

Hochhaus A, Baerlocher G, Brümmendorf TH, Chalandon Y, Dölken G, Thiede C, Wolf D: Chronisch Myeloische Leukämie (CML), Leitlinie, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, Stand: Januar 2013, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@view/html/index.html>, zugegriffen: 14.8.2015.

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung: MEGA-Auswertungen zur Exposition gegen 1,3-Butadien, Sankt Augustin, 2014, <http://www.dguv.de/dguv/medien/ifa/de/gestis/mega/1-3-butadien-2.pdf>.

International agency for research on cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 82: Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. Lyon, 2002, p. 437-550.

International agency for research on cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, Vol.

97, 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Flouride, Vinyl Chloride and Vinyl-Bromide), Lyon, 2008 p. 45-184.

International agency for research on cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, Vol. 100 F, chemical agents and related occupations, A review of human carcinogens, Lyon 2012, p. 309-338.

Macaluso M Larson R Delzell E Sathiakumar N Hovinga M Julian J Muir D Cole P: Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry. *Toxicology* 113 (1996) 190-202.

Sathiakumar N, Graff J, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E.: An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Occup Environ Med* 62 (2005) 822-829.

Weissermel K, Arpe HJ: Industrielle Organische Chemie – bedeutende Vor- und Zwischenprodukte 2. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim- New York, 1978, S. 100ff.

GMBI 2016, S. 650

Berufskrankheiten-Verordnung

hier: Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ – Kehlkopfkrebs durch PAK

– Bek. d. BMAS v. 1.7.2016 – IVa 4-45222-4113
– Kehlkopfkrebs durch PAK –

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2016 empfohlen, die Legaldefinition der Berufskrankheit Nr. 4113 der Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung um folgende neue Krankheit zu ergänzen:

„Kehlkopfkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo(a)pyren-Jahren [($\mu\text{g}/\text{m}^3$) x Jahre]“

Die hierzu vom Ärztlichen Sachverständigenbeirat erarbeitete wissenschaftliche Begründung lautet wie folgt:

1. Gefahrenquellen

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) sind eine Gruppe von Substanzen mit drei bis sieben aromatischen Ringsystemen. Als Leitkomponente für die toxikologische Bewertung und die messtechnische Überwachung dient Benzo(a)pyren (BaP) (Bolm-Audorff 1998, DGUV 2013). Tabelle 1 sind Arbeitsplätze zu entnehmen, u. a. an denen in der Vergangenheit eine PAK-Einwirkung bestand.

2. Kenntnisse über die Wirkung

2.1 Aufnahme, Metabolisierung und Ausscheidung

Für diese Berufskrankheit maßgebend ist die inhalative Aufnahme von PAK und deren Deponierung auf der Schleimhaut des Kehlkopfs. PAK werden durch Cytochrom-P-450 Monoxygenasen oxidiert und durch mikrosomale Epoxid-

hydrolasen hydrolysiert. Die entstehenden Dirole können nach Glucuronidierung mit dem Stuhlgang oder dem Urin ausgeschieden werden. Eine andere Metabolisierungsmöglichkeit ist die weitere Oxydierung durch Cytochrom-P-450 Monoxygenasen zu Diolepoxiden. Bestimmte Diolepoxide, z. B. 9,10-Epoxy-7,8-dihydroxy-benzo(a)pyren, können eine kovalente Bindung mit der DNA eingehen und gelten als ultimales Kanzerogen der PAK. Andererseits können die Diolepoxide durch verschiedene Enzyme aus der Familie der Glutathion-S-Transferasen, insbesondere die Glutathion-S-Transferasen M1 (GSTM1), P1 (GSTP1) und T1 (GSTT1) mit Glutathion konjugiert und ausgeschieden werden. Die Giftung und Entgiftung von PAK ist somit von der interindividuell unterschiedlichen Enzymausstattung der exponierten Individuen abhängig. Eine wesentliche Bedeutung spielen hier insbesondere die verschiedenen Enzyme aus der Familie der Glutathion-S-Transferasen und Cytochrom-P-450 1A1 (IARC 2010). PAK werden hauptsächlich als GSH-, Glucuronsäure- und Schwefelsäure-Konjugate im Stuhlgang, in der Gallenflüssigkeit sowie über den Harn ausgeschieden (IARC 2010).

Der Kehlkopf besteht anatomisch aus drei Teilen, dem supraglottischen (oberhalb der Stimmlippe), glottischen und

infraglottischen (unterhalb der Stimmlippe) Teil. Der infraglottische Anteil ist mit respiratorischem Epithel bedeckt wie auch die Luftröhre (Trachea) und die Bronchien. Der supraglottische Teil ist hingegen mit nicht verhornendem Plattenepithel bedeckt wie auch der Rachen und die Mundhöhle. Untersuchungen zur Enzymausstattung des Larynx haben ergeben, dass diese beim Menschen weitgehend derjenigen der Lunge entspricht mit der Ausnahme einer fehlenden Expression von CYP1A2 (Sarıkaya et al. 2006). Insbesondere werden die Cytochrom P450-abhängigen Monoxygenasen 1A1, 1A2, 2A6, SB6, 2C, 2D6, 2E1, 3A3/4, 3A7 und 4B1 im Larynxgewebe exprimiert (Badawi et al. 1996, Sarıkaya et al. 2006). Die Bildung genotoxischer und kanzerogener Diolepoxide aus PAK wird durch die Cytochrom P450-abhängigen Monoxygenasen katalysiert, während Epoxidhydrolasen eine überwiegend entgiftende Wirkung haben (DFG 2008). Eine Bildung DNA-reaktiver und somit potentiell krebserzeugender Stoffwechselprodukte aus PAK kann jedoch auch ohne enzymatische Katalyse erfolgen. So können PAK-Radikal-Kationen in einer Ein-Elektron-Oxidation direkt aus den PAK gebildet werden und in vivo zur Bildung von PAK-Purin-Addukten in der DNA führen (DFG 2008).

Tabelle 1: Branchen und Tätigkeiten mit PAK-Einwirkung (nach Bolm-Audorff 1998, Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung 1998 und Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung 2013)

Branche ¹	Tätigkeiten mit PAK-Einwirkung
Abbruchbetriebe	Abbruch und Schneidbrennen von Metallteilen, die mit SKTP ² beschichtet sind.
Aluminiumindustrie	Verarbeitung von SKTP ² in der Elektrographit-Herstellung und in der Söderbergelektrolyse
Bauindustrie	Abdichten von Fundamenten mit SKTP ²
Bootsbauer	Abdichten mit SKTP ²
Böttchereibetriebe	Abdichten mit SKTP ²
Braunkohlenteer-Raffinerien	Destillation von Braunkohlenschwelteer
Braunkohlenschwelereien	Herstellung von Braunkohlenschwelteer
Brikettherstellung	Steinkohlenteerpech als Binder
Chemieindustrie	Herstellung von PAK-haltigen Beschichtungsstoffen
Dachpappenherstellung	Verarbeitung von SKTP ²
Dachdeckerbetriebe	Verlegung und Abriss von SKTP ² -haltigen Dachbahnen
Druckindustrie	Verarbeitung von PAK-haltigen Druckfarben
Elektrographitindustrie	Verarbeitung von SKTP ² zur Elektrographitherstellung
Feuerfestindustrie	Herstellung von SKTP ² -haltigen Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen
Fischnetzherstellung	Herstellung von Netzen, die mit SKPT ² imprägniert wurden.
Gaserzeugung	Steinkohlenteer- und Teeröl als Beiprodukt, Einwirkung von Kokerohgasen
Gießereindustrie	Verarbeitung von SKTP ² -haltigen Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen, Pyrolyse von Kohlenstoffhaltigen Glanzbildnern
Gummiindustrie	Verarbeitung von Kokerölen; Überführung von Altreifen zu aromatischen Rohstoffen (Recycling)
Hafenbetriebe	Hafenumschlag von SKTP ²
Holzimprägnierung	Imprägnierung mit Steinkohlenteeröl

Hüttenindustrie	Verarbeitung von SKTP ² -haltigen Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen
Isolierbetriebe	Verarbeitung von SKTP ²
Korksteinherstellung	Verarbeitung von SKTP ²
Lackierereien	Verarbeitung SKTP ² -haltiger Beschichtungen ³
Metallindustrie	Verarbeitung von PAK-haltigen Kühlschmierstoffen
Mineralölraffinerien	Gewinnung von Kokerölen, Gewinnung von aromatischen Gemischen in Crackanlagen
Optische Industrie	Verarbeitung von Holzteer zum Einkitten von Linsenrohlingen
Parkett- und Holzplasterverlegung	Verarbeitung von SKTP ² -haltigen Klebern
Räuchereien	Einwirkung von PAK-haltigem Räucherrauch
Schornsteinfeger	Umgang von PAK-haltigem Kaminruß
Schuhmacher	Verarbeitung von Schusterpech
Siliciumcarbidherstellung	Verarbeitung von SKTP ²
Steinkohlenkokereien	Einwirkung von Kokereirohgasen auf der Ofendecke und der Ofenseite
Steinkohlenteer-Raffinerien	Umgang mit Steinkohlenteer und SKTP ²
Straßenbau	Verarbeitung von SKTP ² als Bindemittel
Textilindustrie	Verwendung von PAK-haltigen Spindelölen

1 alphabetisch geordnet

2 Steinkohlenteerpech

3 Z. B. im Wasserbau bei der Beschichtung von Schleusentoren u. Kaianlagen sowie in der Werftindustrie

2.2 Experimentelle Evidenz

BaP und andere PAK können nach metabolischer Aktivierung eine kovalente Bindung mit der DNA eingehen und wirken mutagen im Ames-Test. In Zellkulturen wurde nach Applikation von BaP und anderen PAK Schwesterchromatidaustausch, Chromosomenaberrationen und Punktmutationen nachgewiesen (IARC 2010).

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (2008) stufte BaP und zehn andere PAK in die Gruppe 2 der Stoffe ein, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweisen aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten.

Ferner hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft Pyrolyseprodukte aus organischem Material wie Braunkohlenteer, Steinkohlenteer, Steinkohlenteerpech und Steinkohlenteeröl, die regelmäßig einen hohen PAK-Gehalt aufweisen, in die Kategorie 1 der Stoffe eingestuft, die beim Menschen Krebs erzeugen.

Die internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) der WHO kam zu dem Ergebnis, dass ausreichende Evidenz für eine krebserzeugende Wirkung von BaP und zwölf ande-

ren PAK in tierexperimentellen Studien bestehe. BaP sei in allen untersuchten Tierspezies krebserzeugend und zwar unabhängig von der Applikation (oral, dermal, inhalativ oder durch intratracheale, intrabronchiale, subkutane, peritoneale oder intravenöse Applikation). BaP habe sowohl lokale als auch systemische krebserzeugende Wirkungen. BaP wirke nach inhalativer und intratrachealer Aufnahme beim Hamster dosisabhängig krebserzeugend u. a. im Bereich des Kehlkopfs (IARC 2010).

2.3 Epidemiologische Studien

2.3.1 Systematische Reviews

Paget-Bailly et al. (2012) veröffentlichten einen systematischen Review über 29 epidemiologische Studien und beschrieben ein signifikant um den Faktor 1,29 (95 % KI 1,10–1,52) erhöhtes Kehlkopfkrebsrisiko bei PAK-exponierten Beschäftigten. In Tabelle 2 ist das Kehlkopfkrebsrisiko in verschiedenen Branchen mit PAK-Einwirkung dargestellt. Bei Beschäftigten in der Aluminiumherstellung, der Gießereiindustrie sowie sonstigen Branchen mit PAK-Einwirkung (Kokereien, Schornsteinfegerbetrieb sowie der Ruß- und Gummiherstellung) fand sich ein signifikant erhöhtes Kehlkopfkrebsrisiko mit einem relativen Risiko in der Metaanalyse zwischen 1,22–2,42.

Tabelle 2: Kehlkopfkrebs in verschiedenen Branchen (nach Paget-Bailly et al. 2012)

Branche	Anzahl Studien	RR Meta ¹	95 % KI ²
Aluminiumherstellung	5	1,22	1,00–1,49
Elektrographitherstellung	3	1,33	0,52–3,38
Branchen mit Exposition gegenüber Steinkohlenteer und verwandten Produkten ³	5	1,51	0,84–2,73
Gießereien	4	1,41	1,05–1,90
Andere Branchen mit PAK-Einwirkung ⁴	5	2,42	1,29–4,52

1 Relatives Risiko für Kehlkopfkrebs nach der Metaanalyse

2 95%-Konfidenzintervall

3 Steinkohlenteerraffinerien, Bitumenverarbeitung im Hoch- und Tiefbau, Dachdecker, Imprägnierung von Holz mit Steinkohlenteeröl

4 Kokereien, Herstellung von technischem Ruß, Gummiherstellung, Schornsteinfegerbetriebe

Wagner et al. (2015) kamen in einem systematischen Review von 89 epidemiologischen Studien zu dem Ergebnis, dass das relative Risiko für die Entwicklung eines Kehlkopfkrebsrisikos bei PAK-exponierten Beschäftigten bei 1,45 (95 % KI 1,30–1,62) lag. Tabelle 3 zeigt das Kehlkopfkrebsrisiko nach der Metaanalyse in verschiedenen Branchen mit PAK-Exposition. Das relative Risiko für Kehlkopfkrebs

nach der Metaanalyse schwankt zwischen 1,24–2,41. Im Bereich der Aluminiumherstellung, der Verarbeitung von Kühlschmierstoffen in der Metallindustrie, in Gießereien, in der Elektrographitherstellung, bei Schornsteinfegern, in der Druckindustrie, in der Gummiindustrie sowie in Kokereien fand sich ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für Kehlkopfkrebs nach der Metaanalyse.

Tabelle 3: Kehlkopfkrebsrisiko in verschiedenen Branchen (nach Wagner et al. 2015)

Branche	Anzahl Studien	RR Meta ¹	95 % KI ²
Asphaltverarbeitung im Straßenbau	12	1,30	0,95–1,78
Aluminiumherstellung	10	1,32	1,04–1,67
Verarbeitung von Kühlschmierstoffen in der Metallindustrie	12	1,55	1,10–2,20
Gießereien	19	1,27	1,17–1,39
Elektrographitherstellung	3	1,33	0,52–3,38
Schornsteinfeger	6	1,47	1,08–1,99
Druckindustrie	8	1,24	1,10–1,39
Gummiindustrie	8	2,41	1,54–3,79
Kokereien	2	2,21	1,60–3,04

1 Relatives Risiko für Kehlkopfkrebs nach der Metaanalyse

2 95 %-Konfidenzintervall

2.3.2 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Nach dem systematischen Review von Wagner et al. (2015) finden sich in folgenden Studien Hinweise für die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der beruflichen BaP-Einwirkung und dem Risiko für die Entwicklung eines Kehlkopfkrebsrisikos:

Tolbert et al. (1992) fanden in einer Kohorte von 33.619 Beschäftigten in der amerikanischen Automobilindustrie bei weißen Fabrikarbeitern mit einer Exposition durch mineralölhaltige Kühlschmierstoffe (straight fluids) eine signifikant um den Faktor 1,98 (95 % KI 1,26–2,98) erhöhte standardisierte Mortalitätsratio (SMR) durch Kehlkopfkrebsrisiko, basierend auf 23 Todesfällen.

Mineralölhaltige Kühlschmierstoffe waren früher PAK-haltig, insbesondere wenn der PAK-Anteil der Mineralöle unzureichend entfernt wurde. Dies war der Fall, wenn die Reinigung lediglich mit Säuren und Lösungsmitteln durchgeführt wurde (IARC 1984). Die internationale Agentur für

Krebsforschung der WHO (IARC) hat Mineralöle, die in der textil- und metallverarbeitenden Industrie eingesetzt wurden, wegen der krebserzeugenden Wirkung auf die Haut als gesichert beim Menschen krebserzeugend wirkenden Stoff eingestuft (IARC 1984). 2012 wurde diese Einstufung auf Mineralöle beschränkt, die unbehandelt sind oder in denen die PAK-Verunreinigung nur unzureichend entfernt wurde (Untreated and mildly-treated oils, IARC 2012 b).

Für lösliche Kühlschmierstoffe (soluble fluids) lag die SMR bei 1,41 (95 % KI 0,95–2,01, n=30) und für synthetische Kühlschmierstoffe (synthetic fluids) bei 1,57 (95 % KI 0,68–3,09, n=8). Zum Kehlkopfkrebsrisiko von schwarzen Arbeitern in dieser Kohorte konnten die Autoren wegen der geringen Fallzahl keine zuverlässigen Aussagen machen. Die Studie leidet unter einer fehlenden Adjustierung für den Tabak- und Alkoholkonsum. Folgende Überlegungen sprechen dagegen, dass der Tabak- und Alkoholkonsum dieser Kohorte wesentlich von der Vergleichsgruppe der übrigen Bevölkerung abweicht:

1. In dieser Kohorte fand sich bei weißen Arbeitern eine signifikant um den Faktor 0,88 (95 % KI 0,78–0,98) erniedrigte Mortalität durch gutartige Erkrankungen der Atemwege, darunter Asthma und chronische Bronchitis (Eisen et al. 1992).
2. Bei weißen Beschäftigten dieser Kohorte war die Mortalität durch Leberzirrhose nicht wesentlich erhöht (SMR 1,19, 95 % KI 0,97–1,45).

In der Gesamtkohorte fanden sich Hinweise für eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Dauer der Exposition mit mineralöhlhaltigen Kühlschmierstoffen (straight oil) und der Kehlkopfkrebstermortalität mit einer nicht signifikant um den Faktor 2,02 (95 % KI 0,86–4,75) erhöhten Kehlkopfkrebstermortalität in der höchsten Expositions-kategorie von mindestens 7,5 Jahren. In einem Update kamen Eisen et al. (2001) zu dem Ergebnis, dass Beschäftigte mit einer kumulativen Exposition mit mineralöhlhaltigen Kühlschmierstoffen (straight metal fluids) von >3 mg/m³ x Jahre ein Kehlkopfkrebsrisiko mit einem relativen Risiko von 1,85 (95 % KI 0,86–3,98) aufwiesen. Es fanden sich Hinweise für eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Die von Gustavsson et al. (1998) durchgeführte Fall-Kontroll-Studie basiert auf allen Männern zwischen 40 und 79 Jahren zweier schwedischer Regionen. Innerhalb dieser Population wurden zwischen 1988 und 1990 alle inzidenten Fälle an Kehlkopfkrebs dokumentiert (n=157). Die Kontrollpersonen wurden als Zufallsstichprobe ebenfalls aus der genannten Population gezogen. An der Befragung zur Berufsanamnese und zu weiteren Lifestyle-Faktoren nahmen 90 % der Fälle und 85 % der Kontrollpersonen teil. Durch Experten erfolgte eine anschließende Einschätzung der Exposition gegenüber 17 Stoffgruppen, darunter auch PAK. Für Personen, die einer geringen PAK-Exposition ausgesetzt waren, betrug das relative Risiko 0,77 (95 % KI 0,46–1,28), während bei einer hohen PAK-Belastung das relative Risiko grenzwertig signifikant auf 1,47 (95 % KI 0,96–2,24) anstieg.

Die Fall-Kontroll-Studie von Becher et al. (2005) untersuchte 257 Personen mit Kehlkopfkrebs und 769 Kontrollpersonen in Deutschland (Studienregion: Rhein-Neckar-Odenwald). Dabei wurden inzidente Fälle mit histologisch gesichertem Kehlkopfkrebs rekrutiert (Responserate von

89,2 %). Die Kontrollpersonen wurden aus dem Einwohner-melderegister der Studienregion gezogen und 1:3 nach Geschlecht und Alter gematcht (Responserate 62,4 %). Die Probanden wurden mittels eines standardisierten Fragebo-gens zu Rauchverhalten, Alkoholkonsum, Ernährung und familiären Vorbelastungen befragt. Die Einschätzung zur beruflichen Exposition mit PAK erfolgte einerseits durch eine detaillierte Berufsanamnese mit Einbezug aller Tätig-keiten, die länger als sechs Monate ausgeübt wurden. Basie-rend auf Checklisten von bestimmten Berufsgruppen oder Industriezweigen, bei denen eine PAK-Exposition bekannt oder vermutet wurde, wurden zusätzlich ergänzende Frage-bögen verwendet, um die Lebenszeit-Exposition in Stunden abschätzen zu können. Weiterhin erfolgte die Einschätzung zur beruflichen Exposition mit PAK über direkte Fragen zur Benutzung von PAK-haltigen Substanzen. Sofern die PAK-Exposition mit berufsspezifischen Zusatzfragebögen ermit-telt wurde, fand sich bei jemals PAK-Exponierten eine signi-fikant um den Faktor 2,3 erhöhte Odds Ratio (OR) [95 % KI 1,05–5,2], die u. a. für den Zigaretten- und Alkoholkon-sum adjustiert war. Sofern die PAK-Exposition mit einer Substanzliste erfasst wurde, war die OR nicht signifikant er-höht (OR 1,6, 95 % KI 0,85–3,1). Beschäftigte, die nach bei-den Erfassungsmethoden PAK-exponiert waren, wiesen eine stark erhöhte OR von 5,2 (95 % KI 1,6–17,1) auf. Zwischen der kumulativen Expositionsdauer und der OR fand sich ein signifikanter linearer Trend (p < 0,01). Sofern die mit Zusatz-fragebögen ermittelte PAK-Expositionsdauer klassifiziert wurde, bestand folgende Beziehung: 0 Stunden: OR = 1,0 (Referenzkategorie); > 0–1.300 Stunden: OR = 1,06 (95 % KI 0,28–4,0) und > 1.300 Stunden: OR = 3,8 (95 % KI 1,3–11,1). Die Berufsgruppe mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung eines Kehlkopfkrebsrisikos waren Straßenbau-arbeiter (OR = 5,5, 95 % KI 1,3–22,4).

Gibbs et al. (2014) beschrieben in einer Kohorte von ca. 17.000 Beschäftigten in der Aluminiumherstellung in Kana-da eine signifikant um den Faktor 1,35 erhöhte Kehlkopf-krebsinzidenz. Tabelle 4 zeigt den Zusammenhang zwischen der kumulativen BaP-Dosis und der Kehlkopfkrebsinzidenz in dieser Kohorte.

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen der kumulativen BaP-Dosis und der Kehlkopfkrebsinzidenz in der kanadischen Aluminiumindustrie (nach Gibbs et al. 2014)

Kehlkopfkrebs	Kumulative BaP-Dosis [(Mikrogramm BaP/m ³) x Jahre]					
	0	> 0–20	> 20–40	> 40–80	> 80–160	> 160
Beobachtet	6	34	5	6	12	12
SIR	0,94	1,23	1,15	1,28	2,05*	1,82

SIR = Standardisierte Inzidenzratio, * p < 0,05

Es deutet sich ein positiver Trend zwischen der kumulati-ven BaP-Dosis und der Kehlkopfkrebsinzidenz an (p = 0,084). In der Subgruppe der Beschäftigten mit einer kumulativen BaP-Dosis von >80–160 [(µg BaP/m³) x Jahre] fand sich eine signifikant um den Faktor 2,05 erhöhte Kehlkopfkrebsinzidenz. Bei Beschäftigten mit einer BaP-Dosis von >160 [(µg BaP/m³) x Jahre] war das Kehlkopfkrebsrisi-ko nicht signifikant um den Faktor 1,82 erhöht. Die Daten in Tabelle 2 sind nicht für den Zigaretten- und Alkoholkonsum

adjustiert. Allerdings sprechen folgende Überlegungen da-gegen, dass die Kohorte von Gibbs et al. (2014) einen Ziga- retten- und Alkoholkonsum aufweist, der wesentlich von der Wohnbevölkerung abweicht:

- a) In dieser Kohorte fand sich nach Adjustierung für die Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten keine wesent-liche Änderung der Mortalität für Harnblasenkrebs im Vergleich zu den unadjustierten Daten (Gibbs et al.

2007), obwohl der Zusammenhang zwischen Aktivrauchen von Zigaretten und Harnblasenkrebs gesichert ist (IARC 2012a).

- b) Die Teile der Kohorte von Gibbs et al. (2014), die keine berufliche PAK-Einwirkung aufwiesen, zeigten im Vergleich zur Wohnbevölkerung eine signifikant erniedrigte Lungenkrebsinzidenz (SIR = 0,62).
- c) Gegen ein wesentliches Confounding durch den Alkoholkonsum spricht, dass die Kohorte eine signifikant erniedrigte Mortalität durch Leberzirrhose (SMR 0,67, 95 % KI 0,49–0,88) aufweist (Gibbs et al. 2014).

3. Krankheitsbild und Diagnose

Die Erkrankung beginnt mit Heiserkeit, Schluckbeschwerden und Fremdkörpergefühl. Später treten Luftnot bzw. Schwellungen der Halslymphknoten hinzu. Die Diagnosesicherung erfolgt mittels Kehlkopfspiegelung und bioptischer Verfahren zur histologischen Differenzierung. Das Kehlkopfkarzinom durch PAK weist klinisch und diagnostisch keine verwertbaren Unterscheidungsmerkmale gegenüber Kehlkopfkarzinomen anderer Ätiologie auf.

4. Besondere Personengruppe

Als besondere Personengruppe im Sinne des §9 Absatz 1 SGB VII werden Beschäftigte mit einer Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 BaP-Jahren $[(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}]$ angesehen. Für diese Dosis, die identisch mit der bisherigen Berufskrankheit-Nr.4113 ist, sprechen folgende Überlegungen:

1. In der Studie von Gibbs et al. (2014) wiesen Beschäftigte mit einer kumulativen BaP-Dosis in Höhe von >80–160 $[(\mu\text{g BaP}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}]$ eine signifikant um den Faktor 2,05 erhöhte Kehlkopfkrebsinzidenz auf.
2. Es ist biologisch plausibel, für die Lokalisation Kehlkopf eine vergleichbare Dosis anzunehmen wie in der benachbarten Lokalisation Lunge. Es liegen keine Erkenntnisse vor, denen zufolge die PAK-haltige Staubfraktion, die sich im Bereich des Kehlkopfs niederschlägt, einen anderen PAK-Gehalt aufweisen würde als der Bronchial- und Alveolarstaub.

5. Berufskrankheitenanzeige

Bei der Erfüllung folgender Kriterien ist eine Berufskrankheitenanzeige zu erstatten:

1. Berufliche Einwirkung mit BaP (siehe Kapitel 1).
2. Histologische Sicherung eines Kehlkopfkarzinoms.

6. Literatur

Badawi AF, Stern SJ, Lang NP, Kadlubar FF (1996): Cytochrome P-450 and acetyltransferase expression as biomarkers of carcinogen-DNA adduct levels and human cancer susceptibility. *Progress in Clinical Biological Research* 395: 109140.

Becher H, Ramroth H, Ahrens W, Risch A, Schmezer P, Dietz A (2005) Occupation, exposure to polycyclic aromatic

hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *International Journal of Cancer* 116: 451-457.

Bolm-Audorff U (1998) Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, In: Konietzko J Dupius H (Herausgeber): *Handbuch der Arbeitsmedizin*, Landsberg, Ecomed-Verlag, Loseblattsammlung, 1-31.

Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (1998): Bekanntmachung einer Empfehlung des ärztlichen Sachverständigenbeirats, Sektion Berufskrankheiten: „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo(a)pyren-Jahren $[(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}]$ “, Bekanntmachung des BMAS vom 05.02.1998, *Bundesarbeitsblatt* Nr. 4, 54-61.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2008) Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (max. Arbeitsplatzkonzentration), *Loseblattsammlung*, 45. Lieferung, Seite 1–209.

Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (2013): BaP-Jahre, *BK-Report* 2/2013.

Eisen EA (1992) Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry I: A standardized mortality ratio analysis. *American Journal of Industrial Medicine* 22: 809-82.4

Eisen EA (2001) Exposure-response models based on extended follow-up of a cohort mortality study in the automobile industry. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 27: 240-249.

Gibbs GW, Armstrong B, Sevigny M (2007) Mortality and cancer experience of Quebec aluminum reduction plant workers. Part 2: mortality of three cohorts hired on or before January 1, 1951. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 49: 1105-1123.

Gibbs GW, Labrèche F, Busque MA, Duguay P (2014) Mortality and Cancer Incidence in Aluminum Smelter Workers, A 5-Year Update. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 56: 739-764.

Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist LE (1998) Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occupational and Environmental Medicine* 55: 393-400.

International Agency for Research on Cancer (IARC) (1984) Polynuclear aromatic hydrocarbons, Part 2, Carbon blacks, mineral oils (lubricant base oils and derived products) and some nitroarenes. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, Volume 33.

International Agency for Research on Cancer (IARC) (2010) Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, Volume 92.

International Agency on Research on Cancer (IARC) (2012a): *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, A Review of Human Carcinogens: Personal Habits and Indoor Combustions*, Volume 100E.

International Agency for Research on Cancer (IARC) (2012b) Chemical agents and related occupations. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 100 F.

Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D (2012) Occupational exposures and cancer of the larynx-systematic review and meta-analysis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 54: 71-84.

Sarikaya D, Bilgen C, Kamataki T, Topcu Z (2006): Comparative cytochrome P450 -1A1, -2A6, -2B6, -2C, -2D6, -2E1, -3A5 and -4B1 expressions in human larynx tissue analysed at mRNA level. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 27: 353359.

Tolbert PE, Eisen EA, Pothier LJ, Monson RR, Hallock MF, Smith, TJ (1992) Mortality studies of machining-fluid exposure in the automobile industry. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 18: 351-360

Wagner M, Bolm-Audorff U, Hegewald J, Fishta A, Schlattmann P, Schmitt J, Seidler A (2015) Occupational polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and risk of larynx cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine* 72: 226-233.

GMBI 2016, S. 653

Berufskrankheiten-Verordnung

hier: Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ – Harnblasenkrebs durch PAK –

**– Bek. d. BMAS v. 1.7.2016 – IVa 4-45222
– Harnblasenkrebs durch PAK –**

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2016 empfohlen, in die Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung folgende neue Berufskrankheit aufzunehmen:

„Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 80 Benzo(a)pyren-Jahren [(µgm³) x Jahre]“

Die hierzu vom Ärztlichen Sachverständigenbeirat erarbeitete wissenschaftliche Begründung lautet wie folgt:

1. Vorkommen und Gefahrenquellen

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) sind eine Gruppe von Substanzen mit drei bis sieben aromatischen Ringsystemen. Als Leitkomponente für die toxikologische Bewertung und die messtechnische Überwachung dient Benzo(a)pyren (BaP) (Bolm-Audorff 1998, Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung 2013). Tabelle 1 sind Arbeitsplätze zu entnehmen, u.a. an denen in der Vergangenheit eine PAK-Einwirkung bestand.

2. Kenntnisse über die Wirkung

2.1 Aufnahme Metabolisierung und Ausscheidung

PAK werden inhalativ und über die Haut aufgenommen. Als Maß für die innere Einwirkung kann im Rahmen des Biomonitorings die Konzentration von 1-Hydroxypyren im Harn bestimmt werden (Deutsche Forschungsgemeinschaft 2008 und 2015).

PAK werden durch Cytochrom-P-450 Monooxygenasen oxidiert und durch mikrosomale Epoxidhydrolasen hydrolysiert. Die entstehenden Dirole können nach Glucuronidierung mit dem Stuhlgang oder dem Urin ausgeschieden werden. Eine andere Metabolisierungsmöglichkeit ist die weitere Oxydierung durch Cytochrom-P-450 Monooxygenasen zu Diolepoxiden. Bestimmte Diolepoxide, z.B. 9,10-Epoxy-7,8-dihydroxy-7,8-dihydro-benzo(a)pyren, können eine kovalente Bindung mit der DNA eingehen und gelten als ultimales Kanzerogen der PAK. Andererseits können die Diolepoxide durch verschiedene Enzyme aus der Familie der Glutathion-S-Transferasen, insbesondere die Glutathion-S-Transferasen M1 (GSTM1), P1 (GSTP1) und T1 (GSTT1), mit Glutathion konjugiert und ausgeschieden werden. Die Giftung und Entgiftung von PAK ist somit von der interindividuell unterschiedlichen Enzymausstattung der exponierten Individuen abhängig. Eine wesentliche Bedeutung spielen hier insbesondere die verschiedenen Enzyme aus der Familie der Glutathion-S-Transferasen und Cytochrom-P-450 1A1 (IARC 2010). PAK werden hauptsächlich als GSH-, Glucuronsäure- und Schwefelsäure-Konjugate im Stuhlgang, in der Gallenflüssigkeit sowie über den Harn ausgeschieden (IARC 2010). Bei Kokerei- und Straßenbauarbeitern konnte jedoch auch unkonjugiertes BaP und andere PAK im Urin nachgewiesen werden (Haugen et al. 1986, Campo et al. 2006, 2009 2010, 2011 und 2014, Rossella et al. 2009, Sobus et al. 2009 und Fustinoni et al. 2010).

Tabelle 1: Branchen und Tätigkeiten mit PAK-Einwirkung (nach Bolm-Audorff 1998, Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung 1998 und Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung 2013)

Branche ¹	Tätigkeiten mit PAK-Einwirkung
Abbruchbetriebe	Abbruch und Schneidbrennen von Metallteilen, die mit SKTP ² beschichtet sind.
Aluminiumindustrie	Verarbeitung von SKTP ² in der Elektrographit-Herstellung und in der Söderbergelektrolyse
Bauindustrie	Abdichten von Fundamenten mit SKTP ²
Bootsbauer	Abdichten mit SKTP ²
Böttchereibetriebe	Abdichten mit SKTP ²
Braunkohlenteer-Raffinerien	Destillation von Braunkohlenschwelteer
Braunkohlenschwelereien	Herstellung von Braunkohlenschwelteer
Brikettherstellung	Steinkohlenteerpech als Binder
Chemieindustrie	Herstellung von PAK-haltigen Beschichtungsstoffen
Dachpappenherstellung	Verarbeitung von SKTP ²
Dachdeckerbetriebe	Verlegung und Abriss von SKTP ² -haltigen Dachbahnen
Druckindustrie	Verarbeitung von PAK-haltigen Druckfarben
Elektrographitindustrie	Verarbeitung von SKTP ² zur Elektrographitherstellung
Feuerfestindustrie	Herstellung von SKTP ² -haltigen Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen
Fischnetzherstellung	Herstellung von Netzen, die mit SKTP ² imprägniert wurden.
Gaserzeugung	Steinkohlenteer- und Teeröl als Beiprodukt, Einwirkung von Kokereirohgasen
Gießereindustrie	Verarbeitung von SKTP ² -haltigen Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen, Pyrolyse von Kohlenstoff-haltigen Glanzbildnern
Gummiindustrie	Verarbeitung von Kokerölen; Überführung von Altreifen zu aromatischen Rohstoffen (Recycling)
Hafenbetriebe	Hafenumschlag von SKTP ²
Holzimprägnierung	Imprägnierung mit Steinkohlenteeröl
Hüttenindustrie	Verarbeitung von SKTP ² -haltigen Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen
Isolierbetriebe	Verarbeitung von SKTP ²
Korksteinherstellung	Verarbeitung von SKTP ²
Lackierereien	Verarbeitung SKTP ² -haltiger Beschichtungen ³
Metallindustrie	Verarbeitung von PAK-haltigen Kühlschmierstoffen
Mineralölraffinerien	Gewinnung von Kokerölen, Gewinnung von aromatischen Gemischen in Crackanlagen
Optische Industrie	Verarbeitung von Holzteer zum Einkitten von Linsenrohlingen
Parkett- und Holzpflasterverlegung	Verarbeitung von SKTP ² -haltigen Klebern
Räuchereien	Einwirkung von PAK-haltigem Räucherrauch
Schornsteinfeger	Umgang von PAK-haltigem Kaminruß
Schuhmacher	Verarbeitung von Schusterpech
Siliciumcarbidherstellung	Verarbeitung von SKTP ²
Steinkohlenkokereien	Einwirkung von Kokereirohgasen auf der Ofendecke und der Ofenseite
Steinkohlenteer-Raffinerien	Umgang mit Steinkohlenteer und SKTP ²
Straßenbau	Verarbeitung von SKTP ² als Bindemittel
Textilindustrie	Verwendung von PAK-haltigen Spindelölen

1 alphabetisch geordnet

2 Steinkohlenteerpech,

3 Z. B. im Wasserbau bei der Beschichtung von Schleusentoren und Kaianlagen sowie in der Werftindustrie

In Tabelle 2 ist die PAK-Konzentration im Harn bei polnischen Kokereiarbeitern und Kontrollen dargestellt. Kokereiarbeiter wiesen eine signifikant höhere Konzentration der PAK Phenanthren, Fluoranthren, Chrysen, Benz(a)anthracen und Anthracen auf. Dagegen war die BaP-Konzentration bei Kokereiarbeitern im Vergleich zu Kontrollen ebenfalls erhöht, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass die von

Campo et al. (2014) untersuchten Kokereiarbeiter alle Nichtraucher waren. Dies wurde anhand der Cotinin-Konzentration im Harn kontrolliert. Dagegen waren drei der 49 Kontrollprobanden Raucher. Daher ist davon auszugehen, dass die in Tabelle 1 dargestellten Unterschiede der PAK-Konzentration im Harn zwischen Kokereiarbeitern und Kontrollprobanden noch deutlicher ausgefallen wären, wenn die drei rauchenden Kontrollprobanden ausgeschlossen worden wären.

Tabelle 2: PAK-Konzentration im Harn bei polnischen Kokereiarbeitern und Kontrollen (nach Campo et al. 2014)

PAK	PAK-Konzentration im Harn (ng/l)			
	Kokereiarbeiter ¹		Kontrollen ²	
	Median	5.–95. Perzentile	Median	5.–95. Perzentile
Phenanthren	219,7 ³	5,8–858,8	20,6	7,5–99,5
Fluoranthren	48,0 ³	<2,2–157,8	3,0	<2,2–10,0
Chrysen	14,9 ³	<0,6–55,1	0,7	<0,6–2,5
Benz(a)anthracen	13,4 ³	<1,5–56,2	2,3	<1,5–5,9
Anthracen	13,0 ³	<0,8–69,4	1,3	<0,8–3,7
Benzo(a)pyren	0,7	<0,5–17,2	<0,5	<0,5–1,1

1 49 Nichtraucher
 2 3 Raucher und 46 Nichtraucher
 3 p <0,05

2.2 Experimentelle Evidenz

BaP und andere PAK können nach metabolischer Aktivierung eine kovalente Bindung mit der DNA eingehen und wirken mutagen im AmesTest. In Zellkulturen wurde nach Applikation von Benzo[a]pyren und anderen PAK Schwesterchromatidaustausch, Chromosomenaberrationen und Punktmutationen nachgewiesen (IARC 2010).

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (2008) kam zu dem Ergebnis, dass BaP und zehn andere PAK in die Gruppe 2 der Stoffe eingestuft wurden, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweisen aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten. U. a. wurde darauf hingewiesen, dass nach Implantation des PAK 1,2-Dibenzanthracen in die Harnblase von Mäusen signifikant mehr Harnblasenkarzinome beobachtet wurden als bei Kontrolltieren (Clayson et al. 1968).

Die internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) der WHO kam zu dem Ergebnis, dass ausreichende Evidenz für eine krebserzeugende Wirkung von BaP und zwölf anderen PAK in tierversimentellen Studien bestehe. BaP sei in allen untersuchten Tierspezies krebserzeugend und zwar un-

abhängig von der Applikation (oral, dermal, inhalativ oder durch intratracheale, intrabronchiale, subkutane, peritoneale oder intravenöse Applikation). BaP habe sowohl lokale als auch systemische krebserzeugende Wirkungen (IARC 2010).

2.3 Epidemiologische Studien

2.3.1 Systematische Reviews

Bosetti et al. (2007) kamen in einem systematischen Review über die bis zum Jahr 2005 veröffentlichten Kohortenstudien in Branchen mit PAK-Einwirkung zu dem Ergebnis, dass das Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkrebses weniger konsistent erhöht sei als das Risiko für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms. Das Risiko für Harnblasenkrebs sei mit Ausnahme der Beschäftigten in der Herstellung von Generatorgas in den meisten Branchen nur mäßiggradig erhöht. Eine Verzerrung könne nicht ausgeschlossen werden, weil die Rauchgewohnheiten in den meisten Kohorten unbekannt seien. Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Metaanalyse. In allen PAK-exponierten Kohorten mit Ausnahme der Verarbeitung von Bitumen zeigt sich ein erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms in der Metaanalyse, das zwischen 1,19 und 2,39 schwankt und in der Herstellung von Aluminium und Generatorgas sowie in Eisen- und Stahlgießereien signifikant erhöht ist.

Tabelle 3: Harnblasenkrebsrisiko in Kohorten mit PAK-Einwirkung nach Bosetti et al. (2007)

Branche	Anzahl Kohorten	Anzahl Fälle	Relatives Risiko	95 %-Konfidenzintervall
Aluminiumherstellung	8	196	1,29	1,12–1,49
Generatorgasherstellung	2	12	2,39	1,36–4,21
Kokereien	10	k.A. ¹	k.A. ¹	k.A. ¹
Eisen- und Stahlgießereien	7	99	1,29	1,06–1,57

Steinkohlenterraffinierung	3	5	1,82	0,76–4,37
Dachdecker	2	16	1,57	0,96–2,56
Elektrographitherstellung	4	16	1,35	0,83–2,20
Bitumenverarbeitung im Straßenbau	2	109	1,02	0,85–1,23

1 Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt.

In einem weiteren systematischen Review dieser Arbeitsgruppe wurden die bis zum Jahr 2014 veröffentlichten Kohortenstudien in Branchen mit PAK-Einwirkung beurteilt

(Rota et al. 2014). Das Ergebnis der Metaanalyse ist Tabelle 4 zu entnehmen:

Tabelle 4: Harnblasenkrebsrisiko in PAK-exponierten Kohorten nach dem systematischen Review von Rota et al. (2014)

Branche	Anzahl Kohorten	Anzahl Fälle	Relatives Risiko	95 %-Konfidenzintervall
Aluminiumherstellung	10	279	1,28	0,98–1,68
Eisen- und Stahlgießereien	9	151	1,38	1,00–1,91
Bitumenverarbeitung im Straßenbau	2	109	1,03	0,82–1,30
Rußherstellung	3	15	1,10	0,61–2,00

Insgesamt bestätigte sich das leichtgradig erhöhte Harnblasenkrebsrisiko von Beschäftigten im Bereich der Aluminiumherstellung sowie in Eisen- und Stahlgießereien. Dagegen fand sich kein wesentlich erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko im Bereich der Bitumenverarbeitung im Straßenbau sowie in der Rußherstellung. Insgesamt vertreten die Autoren die Auffassung, dass ihr systematisches Review die Einstufung der IARC (2012) bestätigt, dass in der Aluminiumherstellung ein erhöhtes Krebsrisiko für Lungen- und Harnblasenkrebs bestehe. Ferner vertraten die Autoren die Auffassung, dass das erhöhte Harnblasenkrebsrisiko in Eisen- und Stahlgießereien nicht auf PAK allein zurückgeführt werden könne, weil in dieser Branche eine Mischexposition mit verschiedenen krebserzeugenden Stoffen, darunter verschiedenen Schwermetallen, Quarzstaub und Asbest vorkomme. In Bezug auf die Bitumen-Verarbeitung im Straßenbau sowie die Herstellung von Ruß seien die Daten in Bezug auf ein erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko unzureichend.

In der Studie wird keine systematische Betrachtung der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der beruflichen PAK-Einwirkung und dem Harnblasenkrebsrisiko durchgeführt.

Die IARC hat den Zusammenhang zwischen Einwirkungen in der Aluminiumherstellung und der Verursachung von Erkrankungen an Harnblasenkarzinom als ursächlich eingestuft (IARC 2012).

2.3.2 Dosis-Wirkungs-Beziehung

2.3.2.1 Fall-Kontroll-Studien

Kogevinas et al. (2003) legten die Ergebnisse einer gemeinsamen Auswertung von elf Fall-Kontroll-Studien in sechs europäischen Ländern, darunter drei Studien aus Deutschland, vor, die 3.346 Fälle und 6.840 Kontrollen umfasste. Mit einer finnischen Berufs-Expositions-Matrix wurde der Zusammenhang zwischen einer beruflichen PAK-Einwirkung und dem Harnblasenkrebsrisiko untersucht. Bei Beschäftigten mit einer hohen PAK-Einwirkung fand sich ein signifikant um den Faktor 1,27 (95 %-Konfidenzintervall 1,04–1,54) erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko.

Pesch et al. (2013) berichteten über die Ergebnisse einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie bei 879 Fällen mit Harnblasenkrebs und 966 Kontrollen ohne Harnblasenkrebs, die in eine multizentrische Kohortenstudie bei 521.000 Probanden der EPIC-Kohorte eingebettet wurde. Bei Fällen und Kontrollen wurde eine lebenslange Arbeitsanamnese für den ausgeübten Beruf durchgeführt und von drei Experten anhand einer Berufs-Expositions-Matrix die Wahrscheinlichkeit und Höhe der beruflichen PAK-Einwirkung eingeschätzt. Ferner lagen von den Fällen und Kontrollen Informationen über die Rauchgewohnheiten vor, für die adjustiert wurde. Bei Beschäftigten mit einer niedrigen PAK-Exposition lag das relative Risiko für Harnblasenkrebs bei 1,24 (95 %-Konfidenzintervall 0,94–1,63) und bei mittelgradiger Exposition bei 1,09 (95 %-Konfidenzintervall 0,77–1,54). Bei Beschäftigten mit einer hohen PAK-Einwirkung nach der Experteneinstufung fand sich ein signifikant um den Faktor 1,50 (95 %-Konfidenzintervall 1,09–2,05) erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko, das für Geschlecht, Alter, Region und Rauchgewohnheiten adjustiert wurde. Bei Beschäftigten mit einer hohen Einwirkung durch aromatische Amine lag das relative Risiko bei 1,37 (95 %-Konfidenzintervall 1,02–1,84).

2.3.2.2 Kohortenstudien

In vier Kohortenstudien wurde unabhängig voneinander der Zusammenhang zwischen der kumulativen PAK-Dosis und dem Harnblasenkrebsrisiko untersucht.

Romundstad et al. (2000) legten die Ergebnisse einer Kohortenstudie bei 11.103 Beschäftigten in sechs Aluminiumherstellenden Betrieben in Norwegen vor. In den Betrieben wurde sowohl nach dem Söderberg-Verfahren produziert, bei dem große Mengen von PAK freigesetzt werden, als auch mit Graphitelektroden mit geringerer PAK-Freisetzung gearbeitet. In Abhängigkeit von der Gesamtdosis partikulärer PAK fand sich eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung in Bezug auf das relative Harnblasenkrebsrisiko, das in der höchsten Dosisklasse grenzwertig signifikant um den Faktor 1,6 erhöht war. Bei einem mindestens 30-jährigen Zeitraum vor der Tumordiagnose, innerhalb dessen die PAK-Dosis unberücksichtigt blieb, war das Harnblasenkrebsrisiko signifikant um den Faktor 2,0 erhöht (Tabelle 5).

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen der kumulativen PAK-Dosis und dem Harnblasenkrebsrisiko in der norwegischen Aluminiumindustrie (nach Romundstad et al. (2000))

Gesamtdosis partikulärer PAK [(Mikrogramm/m ³) x Jahre]	Anzahl der Fälle	Relatives Risiko ¹
Lag time 20 Jahre		
0 [(µg /m ³) x Jahre]	38	1,0
0,1–499 [(µg /m ³) x Jahre]	22	1,3 (0,7–2,1)
500–1.999 [(µg /m ³) x Jahre]	29	1,3 (0,8–2,1)
>2.000 [(µg /m ³) x Jahre]	41	1,6 (1,0–2,4)
Trend-Test: p = 0,08		
Lag time ² 20 Jahre		
0 [(µg /m ³) x Jahre]	52	1,0
0,1–499 [(µg /m ³) x Jahre]	20	1,3 (0,8–2,1)
500–1.999 [(µg /m ³) x Jahre]	27	1,3 (0,8–1,9)
>2.000 [(µg /m ³) x Jahre]	31	1,8 (1,1–2,8)
Trend-Test: p = 0,04		
Lag time ² 30 Jahre		
0 [(µg /m ³) x Jahre]	75	1,0
0,1–499 [(µg /m ³) x Jahre]	15	1,0 (0,7–1,9)
500–1.999 [(µg /m ³) x Jahre]	22	1,3 (0,8–2,0)
>2.000 [(µg /m ³) x Jahre]	18	2,0 (1,1–3,4)
Trend-Test: p = 0,003		

1 In Klammern: 95%-Konfidenzintervall

2 Zeitraum vor der Tumordiagnose, innerhalb dessen die PAK-Dosis unberücksichtigt blieb

Spinelli et al. (2006) beschrieben die Harnblasenkrebs-Inzidenz bei 6.400 Beschäftigten eines Aluminium-herstellenden Betriebes in Kanada, in dem das Söderberg-Verfahren angewendet wurde. Zwischen der kumulativen BaP-Dosis und der Harnblasenkrebs-Inzidenz fand sich nach Adjustie-

rung für Rauchen eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung mit einer signifikant um den Faktor 2,12 erhöhten Harnblasenkrebs-Inzidenz in der höchsten Dosisklasse mit mehr als 80 BaP-Jahren (p < 0,001, siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen der kumulativen BaP-Dosis bei Beschäftigten in der kanadischen Aluminium-Herstellung und der Harnblasenkrebs-Inzidenz (nach Spinelli et al (2006))

BaP-Dosis [(Mikrogramm BaP/m ³) x Jahre]	Anzahl der Fälle	standardisierte Inzidenz-Ratio ^{1,2}
0–0,5	17	1,0
0,5–20	20	0,82 (0,43–1,58)
20–40	13	1,14 (0,55–2,36)
40–80	18	1,62 (0,83–3,17)
> 80	22	2,12 (1,11–4,06)

1 Adjustiert für Kalenderzeit, Alter und Raucherstatus

2 In Klammern: 95 %-Konfidenzintervall

Hogstedt et al. (2013) untersuchten die Krebsindidenz in einer Kohorte von 6.320 schwedischen Schornsteinfegern. Zwischen der Dauer der Tätigkeit als Schornsteinfeger und dem relativen Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms fand sich eine positive Dosis-Wirkungs-Be-

ziehung mit einem grenzwertig signifikanten Trend (p = 0,055, Tabelle 7). Bei Beschäftigten mit mehr als 30-jähriger Expositionsdauer war das Harnblasenkrebsrisiko um den Faktor 2,26 signifikant erhöht.

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen der Dauer der Tätigkeit als Schornsteinfeger und der Harnblasenkrebsinzidenz nach Hogstedt et al. (2013)

Dauer der Tätigkeit	Anzahl der Fälle	Standardisierte Inzidenzratio	95 %-Konfidenz-Intervall
0–9 Jahre	14	1,24	0,68–2,09
10–19 Jahre	13	1,64	0,87–2,80
20–29 Jahre	13	2,02	1,07–2,80
>30 Jahre	30	2,26	1,52–3,22

Die Studie leidet darunter, dass keine individuellen Daten über die Rauchgewohnheiten der Kohortenmitglieder vorliegen. Eine Befragung von 1.040 Schornsteinfegern in Schweden im Jahr 1972 ergab jedoch, dass die Raucherprävalenz um 25 % höher lag als in der altersvergleichbaren Wohnbevölkerung. Die Autoren vertreten die Auffassung, dass in Anlehnung an Axelson (1978) das stark erhöhte Harnblasenkrebsrisiko der Schornsteinfeger nicht auf diese moderate Erhöhung der Raucherprävalenz zurückgeführt werden könne.

Gibbs et al. (2014) berichteten über den Zusammenhang zwischen der kumulativen BaP-Dosis bei ca. 17.000 Beschäftigten eines anderen Aluminium-herstellenden Betriebes in Kanada mit dem Söderberg-Verfahren und der Harnblasenkrebsinzidenz. Auch in diesem Betrieb fand sich zwischen

der kumulativen BaP-Dosis und der Harnblasenkarzinominzidenz ein positiver Trend ($p < 0,001$) mit einer signifikant um den Faktor 2,78 erhöhten standardisierten Inzidenz-Ratio bei Beschäftigten mit einer kumulativen BaP-Dosis von mindestens 80 BaP-Jahren (Tabelle 8). Diese Ergebnisse sind nicht für den Tabakkonsum der Kohortenmitglieder adjustiert. Folgende Überlegung spricht dagegen, dass der Tabakkonsum dieser Kohorte im Vergleich zur Wohnbevölkerung erhöht ist:

In einer Vorläuferveröffentlichung dieser Kohortenstudie fand sich nach Adjustierung für die Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten keine wesentliche Änderung der Mortalität für Harnblasenkrebs im Vergleich zu den unadjustierten Daten (Gibbs et al. 2007).

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen der kumulativen BaP-Dosis und der Harnblasenkrebs-Inzidenz bei Beschäftigten in der kanadischen Aluminiumherstellung (nach Gibbs et al. 2014)

BaP-Dosis [(Mikrogramm BaP/m ³) x Jahre]	Anzahl der Fälle	standardisierte Inzidenz-Ratio
0	13	0,63
> 0–20	83	0,99
> 20–40	12	0,94
> 40–80	24	1,70 ¹
> 80–160	49	2,78 ²
> 160–320	103	5,02 ²

¹ $p < 0,05$

² $p < 0,01$

3. Krankheitsbild

Das Hauptsymptom ist die asymptomatische Mikro- oder Makrohämaturie. Die Diagnose erfolgt in der Regel im Rahmen einer Zystoskopie nach histologischer Untersuchung von entnommenem Tumorgewebe (Scholz et al. 2010).

4. Konkurrierende Faktoren

Als konkurrierender Faktor für die Entwicklung von bösartigen Tumoren der Harnwege ist insbesondere Aktivrauchen von Tabakprodukten anzusehen (IARC 2012).

5. Besondere Personengruppe

Als besondere Personengruppe im Sinne des §9 Absatz 1 SGB VII gelten Beschäftigte, die einer beruflichen Einwirkung mit einer kumulativen Dosis in Höhe von mindestens 80 [($\mu\text{g BaP/m}^3$) x Jahre] ausgesetzt waren. Bei dieser Dosis war nach den Studien von Spinelli et al. (2006) sowie Gibbs et al. (2014) das relative Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms um mehr als das Zweifache erhöht. Dagegen wurde die Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Studie von Romundstad et al. (2000) nicht für die Benennung der besonderen Personengruppe verwertet, weil in dieser Studie nur die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Gesamtdosis partikulärer PAK und dem Harnblasenkrebsrisiko angegeben und die kumulative BaP-Dosis nicht berechnet wurde.

6. Kriterien für die Berufskrankheiten-Anzeige

Sofern folgende Kriterien erfüllt sind, ist eine Berufskrankheitenanzeige zu stellen:

1. Berufliche Einwirkung mit PAK (siehe Kapitel 1).
2. Nachweis von Schleimhautveränderungen, Krebs oder anderen Neubildungen der Harnwege.

7. Literatur

Axelson O: Aspects on confounding in occupational health epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 98-102.

Bolm-Audorff U: Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, In: Konietzko, J; Dupius, H. (Herausgeber): *Handbuch der Arbeitsmedizin Landsberg*, Ecomed-Verlag, (Erg.lfg. 1998), 1-31.

Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C: Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005. *Annals of Oncology* 18 (2007) 431-446.

Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (BMA): Bekanntmachung einer Empfehlung des ärztlichen Sachverständigenbeirats, Sektion Berufskrankheiten: „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo(a)pyren-Jahren [(Mikrogramm/m³) x Jahre]“, Bekanntmachung des BMA vom 05.02.1998, Bundesarbeitsblatt Nr. 4/1998, 54-61.

- Campo L, Addario L, Buratti M, Scibetta L, Longhi O, Valla C, Cirila PE, Martinotti I, Foà V, Fustinoni S.: Biological monitoring of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons by determination of unmetabolized compounds in urine. *Toxicol Lett* 10 (2006) 132–138.
- Campo L, Mercadante R, Rossella F, Fustinoni S.: Quantification of 13 priority polycyclic aromatic hydrocarbons in human urine by headspace solid-phase microextraction gas chromatography-isotope dilution mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 631 (2009) 196–205.
- Campo L, Rossella F, Pavanello S, Mielzynska E, Kapka L, Bertazzi PA, Fustinoni S.: Urinary profiles to assess polycyclic aromatic hydrocarbons exposure in coke-oven workers. *Toxicol Lett* 15 (2010) 72–78.
- Campo L, Fustinoni S, Bertazzi P.: Quantification of carcinogenic 4- to 6-ring polycyclic aromatic hydrocarbons in human urine by solid-phase microextraction gas chromatography-isotope dilution mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 401 (2011) 625–634.
- Campo L, Fustioni S, Consonni D, Pavanello S, Kapka L, Siwinska E, Mielzynska D, Bertazzi P: Urinary carcinogenic 4-6 ring polycyclic aromatic hydrocarbons in coke oven workers and in subjects belonging to the general population: role of occupational and environmental exposure. *Int J Hyg Environ Health* 217 (2014) 231–238.
- Clayson DB, Pringle JAS, Bonser G, Wood M (1968) The technique of bladder implantation: further results and an assessment. *Br J Cancer* 22: 825-832.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (2008) Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (maximale Arbeitsplatzkonzentration), Wiley-VCH Verlag, Loseblattsammlung, 45. Lieferung, Seite 1–209.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (2015) MAK- und BAT-Werte-Liste 2015, Wiley-VCH Verlag.
- Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung: BaP-Jahre, BK-Report 2/2013, Berlin, 2013.
- Fustinoni S, Campo L, Piero C, Martinotti I, Buratti M, Longhi O, Foà V, Bertazzi PA.: Dermal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in asphalt workers. *Occup Environ Med* 67 (2010) 456–463.
- Gibbs G.W, Armstrong B, Sevigny M, Mortality and cancer experience of Quebec aluminum reduction plant workers. Part 2: mortality of three cohorts hired on or before January 1, 1951. *Occup Environ Med* 49 (2007) 1105-1123.
- Gibbs G W, Labrèche F, Busque M A, Duguay P: Mortality and Cancer Incidence in Aluminum Smelter Workers, A 5-Year Update. *Occup Environ Med* 56 (2014) 739-764.
- Haugen A, Becher G, Benestad C, Vahakangas K, Trivers G E, Newman M J, Harris C C: Determination of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Urine, Benzo(a)pyrene Diol Epoxide-DNA Adducts in Lymphocyte DNA, and antibodies to the Adducts in Sera from Coke Oven Workers Exposed to Measured Amounts of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Work Atmosphere. *Cancer Res* 46 (1986) 4178-4183.
- Hogstedt C, Jansson C, Hugosson M, Tinnerberg H, Gustavsson P: Cancer Incidence in a Cohort of Swedish Chimney Sweeps, 1958-2006. *Am J Publ Health* 103 (2013) 1708-1714.
- International Agency for Research on Cancer (IARC): Polynuclear aromatic compounds, Part 3, Industrial exposures in aluminium production, coal gasification, coke production, and iron and steel founding. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 34 (1984) 37-64.
- International Agency for Research on Cancer (IARC): Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 92 (2010).
- International Agency for Research on Cancer (IARC): Personal Habits and Indoor Combustions, IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to humans, Volume 100E (2012a) 43-212.
- International Agency for Research on Cancer (IARC): Chemical agents and related occupations. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 100 F (2012b) 215-224.
- Kogevinas M, Mannetje A, Cordier S, Ranft U, González CA, Vineis P, Chang-Claude J, Lynge E, Wahrendorf J, Tzounou A, Jöckel KH, Serra C, Porru S, Hours M, Greiser E, Boffetta P (2003). Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes and Control* 14: 907-914.
- Pesch B, Gawrych K, Rabstein S, Weiss T, Casjens S, Rihs H P, Ding H, Angerer J, Illig T, Klopp N, Bueno-de-Mesquita B, Ros M M, Kaaks R, Chang-Claude J, Roswall N, Tjonne-land A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M C, Dossus L, Boeing H, Weikert S, Trichopoulos D, Palli D, Sieri S, Tumino R, Panico S, Quiros J R, Gonzalez C, Sanchez M J, Dorronsoro M, Navarro C, Barricarte A, Ljungberg B, Johansson M, Ulmert D, Ehrnström R, Khaw K T, Wareham N, Key T J, Ferrari P, Romieu I, Riboli E, Brüning T, Vineis P.: N-acetyltransferase 2 Phenotype, Occupation, and Bladder Cancer Risk: Results vom the EPIC Cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 22 (2013) 2055-2065.
- Rossella F, Campo L, Pavanello S, Kapka L, Siwinska E, Fustinoni S.: Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and monohydroxy metabolites as biomarkers of exposure in coke oven workers. *Occup Environ Med* 66 (2009) 509–516.
- Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T: Cancer Incidence among workers in six Norwegian aluminium plants. *Scand J Work Environ Health* 26 (2000) 461-469.
- Rota M, Bosetti C, Boccia S, Boffetta P, La Vecchia C: Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014. *Arch Toxicol* 88(2014) 1479-1490.
- Scholz M, Bucher A, De Santis M, Klimpfinger M: Leitlinie Blasenkarzinom. *J Urol Urogynäkol* 17 (2010) 22-30.
- Sobus J R, Waidyanatha S, McClean M D, Herrick R F, Smith T J, Garshick E, Laden F, Hart J E, Zheng Y, Rappaport S M.: Urinary naphthalene and phenanthrene as biomarkers of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Occup Environ Med* 66 (2009) 99–104.
- Spinelli J J: Cancer risk in aluminum reduction plant workers (Canada). *Cancer Causes Control* 17 (2006) 939-948.

Berufskrankheiten-Verordnung

**hier: Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ – Fokale Dystonie –
– Bek. d. BMAS v. 1.7.2016 – IVa 4-45222
– Fokale Dystonie –**

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2015 empfohlen, in die Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung folgende neue Berufskrankheit aufzunehmen:

„Fokale Dystonie als Erkrankung des zentralen Nervensystems bei Instrumentalmusikern durch feinmotorische Tätigkeit hoher Intensität“

Die hierzu vom Ärztlichen Sachverständigenbeirat erarbeitete wissenschaftliche Begründung lautet wie folgt:

1. Quellen des aktuellen Kenntnisstands

Der aktuelle Kenntnisstand basiert vorrangig auf einem systematischen Review der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur zur Frage, ob intensives Musizieren zur Entstehung der aufgabenspezifischen fokalen Dystonie bei Berufsmusikern wesentlich beiträgt (Rozanski et al., 2014, Rozanski et al., 2015).

Vorab wurden hierbei die für einen systematischen Review erforderlichen PICOS-Kriterien (=Participants, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design) (Stroup et al., 2000, Liberati et al., 2009) wie folgt festgelegt:

- Participants: untersuchte Zielgruppe, in diesem Falle professionelle Musiker
- Intervention/Indikator: zu untersuchender Faktor, der möglicherweise an der Entstehung der Erkrankung beteiligt ist, in diesem Falle intensives Musizieren, um das Niveau eines professionellen Musikers zu erlangen und aufrechtzuerhalten
- Comparison: Kontrollgruppe, die der Exposition nicht ausgesetzt ist, in diesem Falle die nicht auf professionellem Niveau musizierende Normalbevölkerung
- Outcome: die fokale, aufgabenspezifische Dystonie des Musikers, die möglicherweise als Folge der Exposition entsteht oder deren Entstehung durch die Exposition begünstigt wird
- Study Design: Einschluss aller primären klinischen und epidemiologischen Studien, die Informationen zur fokalen Dystonie bei Berufsmusikern liefern. Um einen möglichen Interpretationsbias zu diesem Krankheitsbild zu vermeiden, wurden alle Studien, die sich nicht mit Primärdaten zur fokalen Dystonie des Berufsmusikers befassen, nicht berücksichtigt.

Da bislang keine Querschnittsuntersuchungen an großen Musikerkollektiven bekannt sind, die die Prävalenz aufgabenspezifischer fokaler Dystonien untersucht haben, und da ein hoher Prozentsatz betroffener Musiker aus diesem Beruf ausscheidet, ist die epidemiologische Recherche zu diesem Krankheitsbild erschwert, da sie auf klinische Fallserien und Einzelfallberichte zurückgreifen muss. Insbesondere gibt es keine Studien, in denen die Bedeutung von Risikofaktoren in

der Pathogenese aufgabenspezifischer fokaler Dystonien im Vergleich zu nicht erkrankten Exponierten untersucht wurde.

Die Datenlage zu diesem Krankheitsbild erforderte daher eine breitgefächerte Suchstrategie, um möglichst viele Informationen zu diesem Krankheitsbild zu erhalten. Da die Trainingsintensität als externer Risikofaktor für die Krankheitsentstehung bisher noch nicht systematisch untersucht wurde, wurden auch Parameter zu dessen Abschätzung definiert und aus den gegebenen Fallserien extrahiert. Als Grundlage des systematischen Reviews wurden alle verfügbaren Studien, die klinische und nach Möglichkeit epidemiologische Daten zum Krankheitsbild der Musikerdystonie enthalten, herangezogen.

Die Auswahlkriterien für Publikationen, die für den systematischen Review (Rozanski et al., 2014, Rozanski et al., 2015) verwendet wurden, waren folgendermaßen entsprechend weit definiert:

Einschluss-Kriterien:

- Diagnosesicherung durch erfahrene Ärzte
- Publikation mit klinischen und/oder epidemiologischen Informationen zu mindestens einem Patienten mit Musikerdystonie

Ausschluss-Kriterien:

- Tierexperimente

Reviews wurden nur zur Sichtung der Literaturangaben (handsearch) herangezogen. Einzelfallberichte, die meist einen ungewöhnlichen Aspekt der Erkrankung beleuchten, wurden verwendet, um differentialdiagnostische Ursachen der Erkrankung zu berücksichtigen. Sie flossen jedoch nicht in die statistische Auswertung ein, da sie möglicherweise aufgrund der sehr selektiven Fragestellung zu einem stärkeren Selektionsbias geführt hätten.

Aus Gründen der Praktikabilität wurden weiterhin folgende Festlegungen getroffen:

- Publikationszeitraum: 1990–2013
- Studien, die auf englisch bzw. deutsch verfasst wurden

Insgesamt wurden 22 internationale und nationale medizinische sowie musikwissenschaftliche Datenbanken herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Suchstrategie, der Studienauswahl, der Datenauswertung und der Qualitätsbewertung findet sich bei (Rozanski et al., 2014, Rozanski et al., 2015). Letztlich erfüllten aus 678 identifizierten Artikeln 16 Studien und sieben Fallberichte die Validitätskriterien für den systematischen Review und konnten in diesen eingeschlossen werden, wobei die vier umfassendsten Studien klinische Daten zu 930 Musikern beinhalteten. Insgesamt wurden die Daten zu 1144 Musikern mit fokaler, aufgabenspezifischer Dystonie erfasst.

Ergänzend zu diesem systematischen Review zur Frage der aufgabenspezifischen fokalen Dystonie des professionellen Musikers wurde die Frage geprüft, für welche anderen Tätigkeiten belastbare kasuistische oder epidemiologisch verwertbare Aussagen über das Auftreten aufgabenspezifischer fokaler Dystonien vorliegen. Ausführungen hierzu finden sich im Abschnitt „Abgrenzung der bestimmten Personengruppe“ unter „Abgrenzung der aufgabenspezifischen fokalen Dystonie des professionellen Instrumentalmusikers von anderen tätigkeitsbezogenen Dystonien“.

2 Gefahrenquellen

Unter einer Tätigkeit im Sinne dieser Berufskrankheit wird in der Regel langjähriges Musizieren hoher Intensität auf Musikinstrumenten verstanden, welches mit repetitiven stereotypen feinmotorischen Bewegungen einhergeht. Unter Musizieren „hoher Intensität“ wird in der Regel professionelles Instrumentalmusizieren unter besonderer Konzentration und Anspannung im Solo- oder Konzertbetrieb verstanden. Anhaltspunkt hierfür ist, dass den größeren Teil des Jahres ein solches Instrument in der Regel mehrstündig arbeitstäglich gespielt wird.

Betroffen sind Spieler von

- Tasteninstrumenten
- Streichinstrumenten
- Zupfinstrumenten
- Holzblasinstrumenten
- Blechblasinstrumenten
- Perkussionsinstrumenten

Diese Auflistung ist nicht abschließend.

3 Fallserien, klinische/experimentelle Studien und ungewöhnliche Kasuistiken aufgabenspezifischer fokaler Dystonien bei professionellen Musikern

3.1 Fallserien

Wie bereits im Abschnitt 1 ausgeführt, liegen keine Querschnittsstudien zur Frage der aufgabenspezifischen fokalen Dystonie bei professionellen Musikern vor, wobei die Aussagekraft von Querschnittsstudien angesichts des Ausscheidens Erkrankter aus dem Beruf ohnehin sehr limitiert wäre. Auch existieren keine Längsschnittdaten, die Inzidenzen errechnen ließen.

Die vier umfassendsten Studien, die die Manifestation fokaler, aufgabenspezifischer Dystonien bei professionellen Musikern untersuchten, wurden als retrospektive Datenanalysen an musikmedizinischen Zentren in Deutschland (Altenmüller et al., 2012), Frankreich (Tubiana, 2003), Spanien (Rosset-Llobet et al., 2007) und den USA (Brandfonbrener et al., 2004) erhoben. Insgesamt beinhalten sie klinische Informationen zu 930 Instrumentalmusikern, die an einer fokalen Dystonie erkrankt sind.

In der umfassendsten Fallserie von Altenmüller et al. (2012) wurden 591 Musiker mit fokaler Dystonie erfasst, die sich zwischen 1994 und 2007 am Institut für Musikphysiologie und Musikermedizin der Hochschule für Musik, Theater und Medien in Hannover vorgestellt hatten. In die Studie aufgenommen wurden ausschließlich Patienten mit einer eindeutigen Diagnose, die von einem erfahrenen Neurologen und Musikwissenschaftler (E. Altenmüller) bestätigt worden war. In dieser Studie wurden die Manifestationen der Dystonie in Bezug auf Instrumentengattung im Vergleich zu einem Kollektiv aus 2651 gesunden professionellen Musikern untersucht. Dabei waren eine deutliche, statistisch signifikante männliche Dominanz unter den Patienten (Männeranteil 77,8 %) im Vergleich zu den gesunden Musikern (Männeranteil 44,5 %) aufgefallen. Einschränkend sei hierzu angemerkt, dass die Kollektive (Patienten vs. Studierende) nicht der gleichen Grundgesamtheit entstammten. Weiterhin zeigte sich eine Instrumenten-spezifische Häufig-

keit des Auftretens der Musikerdystonie. Einem besonders hohen Risiko für Dystonien ausgesetzt sind demnach Spieler von Zupfinstrumenten sowie Blech- und Holzbläser. Aus dieser Datenlage ziehen die Autoren die Schlussfolgerung, dass die hohen Anforderungen an feinmotorische Präzision und Komplexität der beim Musizieren erforderten Bewegungen Risikofaktoren für die Entwicklung der Musikerdystonie darstellen. Auf Anfrage wurden die anonymisierten Originaldaten der Patienten mit Informationen zu Geschlecht, Manifestationsalter, Instrumentengattung und klinischer Manifestation der Dystonie zur Verfügung gestellt. Diese wurden entsprechend dem Datenextraktionsformular (siehe Rozanski et al., 2014) ausgewertet.

In der Fallserie von Rosset-Llobet et al. (2007) wurden Instrumentalmusiker mit fokaler Dystonie hinsichtlich des Auftretens weiterer Bewegungsstörungen untersucht. Dabei wurden 101 Musiker mit fokaler Dystonie aus einem Gesamtkollektiv von 771 Musikern, die sich zwischen 2002 und 2007 am Institute de Fisiologia i Medicina de l'Art in Terrassa, Spanien, vorgestellt hatten, untersucht. Die Diagnose wurde von erfahrenen Neurologen gestellt und durch Beobachtung des Musizierens bestätigt. Von 94 Fällen liegt eine detaillierte klinische Beschreibung vor mit Angaben zu Manifestationsalter, Geschlecht, Phänotyp der Dystonie und Instrumentengattung. Die hier erfassten Dystonien bezogen sich alle auf das Erstinstrument. Darüber hinaus gaben 54 Patienten (53 %) auch Bewegungsbeschwerden an, die in anderen Situationen auftraten, z.B. beim Spielen eines Zweitinstrumentes. Bei 34 dieser 54 Patienten umfasste die Dystonie mit einer gewissen Verzögerung von bis zu zwei Jahren auch alltägliche Aktivitäten, insbesondere solche, die in ihren Bewegungsabläufen dem Musizieren nahekamen. Aus ihren Daten leiten die Autoren eine Korrelation zwischen der klinischen Manifestationsform der Dystonie und dem am stärksten beanspruchten Körperteil ab.

In der Arbeit von Brandfonbrener et al. (2004) wurden 113 Instrumentalmusiker mit fokaler Dystonie beschrieben, die im Zeitraum zwischen 1985 und 2002 an einem Institut für Rehabilitation in Chicago gesehen worden waren. Die Diagnose wurde von erfahrenen Neurologen gestellt und nur Patienten, bei denen die Diagnose einer fokalen Dystonie eindeutig gesichert wurde, wurden in die Analyse eingeschlossen. Von 105 Musikern sind Daten zu klinischem Phänotyp der Dystonie, Alter, Geschlecht und Instrumentengattung dokumentiert.

In der Arbeit von Tubiana (2003) liegen klinische Informationen zu 140 Instrumentalmusikern mit fokaler Dystonie vor, die im Zeitraum von 1992 bis 1999 an einem spezialisierten Zentrum (Institut de la Main) in Paris gesehen worden waren. Die Studie wurde im Rahmen eines mehrmonatigen Rehabilitationsprogrammes durchgeführt, dessen Erfolg anhand einer großen retrospektiven Datenerhebung geprüft werden sollte. Der Phänotyp der Dystonie ist für alle Instrumentengattungen dokumentiert. 110 Musiker beendeten das Rehabilitationsprogramm. Während 85 über eine Verbesserung ihrer Dystonie unter der Behandlung berichten, kehrten nur 39 wieder in ihren Beruf zurück. Von diesen Daten ausgehend, betonen die Autoren die Notwendigkeit eines langen, interdisziplinären Rehabilitationsprogrammes als Therapie der Musikerdystonie.

3.2 Klinische/experimentelle Studien zur Pathophysiologie aufgabenspezifischer fokaler Dystonien bei professionellen Musikern

Klinische und experimentelle Studien zur fokalen, aufgabenspezifischen Dystonie wurden meist unter Berücksichtigung einer speziellen wissenschaftlichen pathophysiologischen Fragestellung erstellt. Die Auswahl der Patienten orientiert sich daher an der Geeignetheit in Bezug auf die Fragestellung sowie der Bereitschaft zur freiwilligen Teilnahme an der Studie. Diese Vorauswahl kann bereits eine Filterung des Patientenkollektives bedingen (selection bias).

Das Phänomen der orofazialen Ansatzdystonie (embouchure) wurde in drei Studien analysiert. Frucht et al. (2001) untersuchten das klinische Erscheinungsbild bei 14 Holzbläsern und zwölf Blechbläsern und entdeckten eine Beteiligung des Kiefers, der Zunge wie auch der Lippen an den dystonen Symptomen. Therapieversuche mit Botulinumtoxin waren nicht erfolgreich gewesen und bei einigen Patienten hatten sich die Symptome auch auf andere orofaziale Tätigkeiten ausgebreitet.

Der Fragestellung, ob bei der Ansatzdystonie auch kortikale Veränderungen im Mundbereich des Homunculus (Repräsentation des Mundes auf der Hirnrinde) zu beobachten sind, widmen sich Hirata et al. (2004). Acht männliche Patienten mit Ansatzdystonie (vier Blechbläser und vier Holzbläser) wurden mittels Magnetencephalographie untersucht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fiel eine deutliche Vergrößerung des Mundareals auf dem somatosensorischen Cortex auf. In dieser Studie sind umfassende klinische Angaben zu den Musikern enthalten, insbesondere ist auch die noch vorhandene Spielleistung dokumentiert, die bei den meisten Musikern deutlich reduziert war.

Lederman (2001) liefert eine detaillierte retrospektive Analyse über 43 Blechbläser, die zwischen 1985 und 2000 an einem Musikinstitut gesehen worden waren (Medical Centre for Performing Arts, Cleveland, USA). Neben einer umfangreichen Schilderung der klinischen Manifestationen erfolgte in dieser Arbeit auch eine Abgrenzung der Dystonie gegenüber muskuloskelettalen Erkrankungen (overuse-Syndrom), die meist mit Schmerz und lokalen Gewebe- und Weichteilirritationen einhergehen.

Von einer veränderten sensomotorischen Integration (zentrale Verrechnung von motorischen Impulsen des Gehirns und sensorischen Informationen der Extremitäten) als bedeutsames pathophysiologisches Phänomen geht vor allem die Arbeitsgruppe um Rosenkranz et al. (2008) aus. In dieser Arbeit wird an sechs Musikern aus unterschiedlichen Instrumentengattungen untersucht, ob eine Veränderung der sensomotorischen Integration eine Verbesserung der motorischen Leistung bewirkt. Nach Durchführung eines propriozeptiven Trainings von 15 Minuten zeigten sich die sensomotorische Integration wie auch die motorische Leistung deutlich gebessert.

Von einer Veränderung der sensomotorischen Integration gehen auch Nowak et al. (2005) aus, die eine Kraftmessung an neun Patienten mit aufgabenspezifischen Dystonien durchführten. Dabei untersuchten sie sowohl fünf Patienten mit Musikerdystonie als auch vier mit Schreibkrampf und fanden eine erhöhte Greifkraft während einer motorischen Aufgabe bei den Patienten im Vergleich zu zehn gesunden Kontrollen. Weiterhin war die Latenzreaktion auf eine Veränderung des Bewegungsmusters bei den Patienten verkürzt.

Eine Korrelation zwischen pathophysiologischem Befund und motorischer Leistung ist auch in der Bildgebungs-Studie von Granert et al. (2011) enthalten. An elf Pianisten mit fokaler Handdystonie wurden die musikalische Spielpräzision wie auch mittels MRT das putaminale Volumen (Putamen = motorisches Hirnareal) erhoben. Während ein kleineres putaminales Volumen mit einer erhöhten motorischen Leistungsfähigkeit korrelierte, zeigte sich bei den Patienten mit Dystonie eine Vergrößerung des Putamens. Dies bedeutet, dass bei den dystonen Musikern morphologische Veränderungen der cerebralen Bewegungszentren nachweisbar sind.

Musiker mit fokaler Handdystonie weisen während motorischer Aufgaben ein anderes cerebrales Aktivitätsmuster auf als gesunde Musiker. Zu diesem Ergebnis kam eine funktionelle MRT-Studie an sieben Musikern verschiedener Instrumentengattungen mit Handdystonie aus Japan (Kadota et al., 2010). Ein ähnliches Ergebnis erzielte auch eine funktionelle MRT-Studie aus Barcelona von Pujol et al. (2000), die das Aktivierungsmuster von fünf an Dystonie erkrankten Gitarristen während des Spiels untersuchten. Im Vergleich zu gesunden Musikern wiesen Patienten mit fokaler Handdystonie eine größere Aktivierung des kontralateralen sensomotorischen Cortex auf, während die prämotorischen Areale beidseits unteraktiviert waren.

Ferrarin et al. (2008) untersuchten, ob die objektivierte Erfassung der Dystonie durch Bewegungssensoren im Vergleich zur klinischen Untersuchung die Diagnosestellung beeinflusst. 18 erkrankte Musiker, deren klinische Daten vorhanden waren, wurden in dieser Studie untersucht und ihre Bewegungsmuster dokumentiert. Die apparative Bewegungsmessung ermöglichte im Vergleich zur klinischen Untersuchung eine genauere Erfassung der betroffenen Muskelgruppen und damit eine objektivere Quantifizierung der Erkrankung.

Therapieerfolge und Krankheitsverläufe von Musikern mit Dystonie wurden in drei Studien berichtet. In der ersten von Hayes et al. (1996) sind nur drei Musiker mit fokaler Dystonie beschrieben, die sich zur Applikation von Botulinumtoxin vorstellten. Zwei von ihnen profitierten von der Injektion, während ein Musiker keinen Therapieerfolg aufwies. Einer der Therapie-Responder konnte sogar seinen Beruf wieder aufnehmen. Über welchen Zeitraum hinweg der positive Effekt anhielt, wurde in dieser Studie nicht berichtet.

Über den Langzeitverlauf und die Berufsfähigkeit von Streichern berichten Schuele et al. (2004) in ihrer retrospektiven Datenerhebung. Bei 21 Streichern wurde der Krankheitsverlauf nach 14 Jahren retrospektiv untersucht. Trotz unterschiedlicher Therapieversuche mit Nervendekompression, Physiotherapie und Umstellung der Übungspraktiken waren nur 38 % der Patienten in der Lage, ihren Beruf als professionelle Musiker wieder aufzunehmen.

In einer Therapie- und Verlaufsstudie aus der Gruppe um E. Altenmüller wurde berichtet, dass bei 54 betroffenen Pianisten durch verschiedene Therapiestrategien über einen Zeitraum von im Mittel vier Jahren nur bei 5,6 % eine vollständige Remission erreicht wurde, während jedoch 81,5 % eine Besserung berichteten (van Vugt et al., 2014).

Conti et al. (2008) lieferten einen Review über alle bis 2008 veröffentlichten Fälle sowie klinische Daten zu 61 bislang nicht publizierten Patienten. Während der (nicht-systematische) Teil dieses Reviews auf geeignete Literaturangaben hin überprüft wurde, wurden die Primärdaten zu den noch nicht

publizierten Fällen eingeschlossen. Hier liefern die Autoren eine detaillierte Übersicht über den klinischen Phänotyp der Dystonie, die Instrumentengattung sowie Manifestationsalter und Geschlechtsverteilung. Die Fragestellung dieser Arbeit widmete sich der Erfassung der fokalen Handdystonie bei Musikern, so dass Musiker mit Ansatzdystonie und Fußdystonien nicht betrachtet wurden. Ziel der Autoren war es, spezifische klinische Dystonieformen in Abhängigkeit der Instrumentengattungen zu erfassen. Die Datenauswertung anhand von 899 Musikern zeigt ein instrumenten-spezifisches Manifestationsmuster der Dystonie: Spieler von Tasteninstrumenten und Zupfinstrumenten weisen zu 77 % eine besondere Betroffenheit der rechten Hand auf, bei Streichern war die linke Hand zu 68 % betroffen. Überwiegend lag eine Flexion der Finger D 3-5 vor. Daraus schlussfolgern die Autoren eine gewisse pathophysiologische Bedeutung des Trainings in der Genese der Musikerdystonie.

3.3 Kasuistische Berichte über ungewöhnliche Formen der Musikerdystonie

In Einzelfallberichten werden ungewöhnliche Formen der Musikerdystonie berichtet. Da sie im Vergleich zu den großen Studien nur einen minimalen Datenzuwachs bedeuten, gleichzeitig jedoch aufgrund der ungewöhnlichen Form und Fragestellung einen hohen outcome reporting bias in sich tragen, sollen sie nicht in die Gesamtstatistik einfließen. Vielmehr sollen diese Schilderungen bei der Diskussion möglicher Differentialdiagnosen oder der Abgrenzung der geeigneten Personengruppe für die neue Berufskrankheit Berücksichtigung finden.

Über einen Gitarristen mit einer Flexion der rechten Hand, vor allem der Finger D 3-5, berichten Vecchio et al. (2012). Unter einer Therapie mit Botulinumtoxin zeigte sich der Krankheitsverlauf über 18 Monate hinweg gut kontrolliert.

Ebenfalls über einen Gitarristen mit einer fokalen Dystonie der rechten Hand berichten Leijnse und Hallett (2007). Dieser Patient bemerkte eine unvollständige Extension des rechten Zeigefingers sowie eine Daumenflexion beim Spielen. Die dystonen Symptome waren nur bei langsamem, nicht bei schnellem Spiel vorhanden. Zwei Jahre vor Manifestation der Dystonie hatte er ein Perforationstrauma der rechten Hand erlitten. Die Autoren schlussfolgern aus diesem Fall, dass eine aufgabenspezifische Dystonie durch Überkompensation einer peripheren muskuloskelettalen Schwäche entstehen kann.

Über die Ansatzdystonie eines Tubaspielers berichten Kim et al. (2007). Bemerkenswert an diesem Bericht ist die detaillierte Schilderung der bisherigen Spielzeit (zwölf Jahre, tägliche Übungszeit fünf Stunden) sowie die Tatsache, dass der Patient in dem Zeitraum vor der Erstmanifestation eine deutliche Intensivierung seines Musizierens vorgenommen hatte. Nach Kühlung der perioralen Region mit Eis verbesserte sich die klinische Symptomatik, was sich elektromyographisch durch eine Reduktion der Spontanaktivität dokumentieren ließ.

Eine Besserung der dystonen Symptome konnten auch Jabusch et al. (2004 b) an einem Pianisten nach kontrollierter Einnahme von THC (Tetrahydrocannabinol) beobachten. Bei dem Pianisten, der unter einer fokalen Dystonie der rechten Hand litt, waren zuvor Therapieversuche mit Trihexiphenidyl und Botulinumtoxin fehlgeschlagen.

Ebenfalls über eine Ansatzdystonie berichten Marchini et al. (2001), die einen Hornspieler fast vier Jahrzehnte nach der Erstmanifestation untersuchten. Der Patient hatte im Alter von 32 Jahren eine Ansatzdystonie entwickelt, die sich nach einigen Jahren auch auf das Schlucken ausgebreitet hatte.

Über die ungewöhnliche Kombination aus fokaler, aufgabenspezifischer Dystonie beim Musizieren und dem Vorliegen eines essentiellen Tremors berichten Gatto et al. (2001). Im Alter von 44 Jahren hatte eine Harfenspielerin eine Verkrampfung der rechten Hand und eine Koordinationsstörung der linken Hand bemerkt. In der Familie der Patientin waren die Mutter, zwei Tanten und zwei Onkel von einem essentiellen Tremor betroffen. Eine Tante, ebenfalls Harfenspielerin, litt ebenfalls unter einer aufgabenspezifischen Dystonie. Eine medikamentöse Therapie mit Propranolol und Primidon besserte beide Symptome bei der Indexpatientin deutlich.

Rosset-Llobet et al. 2012a, berichten über zwei ungewöhnliche Fälle von aufgabenspezifischen Dystonien der unteren Extremität bei zwei Perkussionisten. Der erste Patient hatte sein Instrument seit sieben Jahren gespielt und seine Spieltechnik vor der Erstmanifestation verändert. Auch bei dem zweiten Musiker war eine Intensivierung und Veränderung der Spieltechnik der Manifestation vorausgegangen. Die Symptome waren drei Jahre nach Beginn des Instrumentenspiels aufgetreten, wobei er auch in seinem Beruf als Kraftfahrer auf einen repetitiven Einsatz seiner Füße angewiesen war. Beide Musiker profitierten von physiotherapeutischen Maßnahmen und Veränderung ihrer Spieltechnik.

4 Aktuelle Hypothesen zur Pathogenese der aufgabenspezifischen fokalen Dystonie bei professionellen Musikern

Unter Berücksichtigung aller Erkenntnisse und Daten zur fokalen Dystonie der Musiker ist die Pathogenese als multifaktoriell zu betrachten. Das familiär gehäufte Auftreten, die höhere Prävalenz an Bewegungsstörungen in den Familien von betroffenen Musikern (Schmidt et al., 2006) sowie das häufig beobachtete Phänomen der Ausbreitung auf andere Tätigkeitsbereiche (Rosset-Llobet et al., 2009) mögen auf eine gewisse anlagebedingte Prädisposition hinweisen. Diese vermutete Prädisposition wird bildgebend und neurophysiologisch im Sinne einer reduzierten zentralen Inhibition, erhöhten Plastizität und veränderten sensomotorischen Verarbeitung beschrieben (Haslinger et al., 2010; Rosenkranz et al., 2005; Kadota et al., 2010). Dies bedeutet, dass die Hemmschwelle für die Entwicklung einer fokalen Dystonie bei diesen Patienten reduziert ist. Allerdings sind diese Studien zur Bildgebung nur bedingt stichhaltig im Sinne einer echten Prädisposition zu interpretieren, da keine systematischen Befunde vorliegen, bei denen die Dystonie-Patienten vor Erstmanifestation der Erkrankung untersucht worden sind, und die „Prädisposition“ regelhaft erst ex post interpretiert wurde. Eine monogenetische Mutation ließ sich nur in wenigen Einzelfällen nachweisen (Schmidt et al., 2006).

Zu dieser ggfs. vorhandenen Prädisposition treten externe Faktoren hinzu, deren Kombination höchstwahrscheinlich zur Manifestation der Erkrankung führt. Wesentlicher und dominierender externer Faktor ist das intensive Musizieren. Besonders beeindruckend in diesem Zusammenhang ist die sehr starke Korrelation zwischen der Lokalisation und der fokalen Dystonie und dem gespielten Instrument sowie die

Stärke der Assoziation zwischen Exposition und Erkrankung, die im Vergleich zu einem nicht-exponierten Kollektiv um den Faktor 100 anstieg (s. Abschnitt 5.1). Dabei ist das Körperteil, welches die Hauptlast an feinmotorischer Anforderung und Präzision trägt, am häufigsten von dystonen Symptomen betroffen. Weitere Einflussfaktoren, wie innere Anspannung und Nervosität, können möglicherweise die Symptomatik verstärken, wie bei allen Erkrankungen der Basalganglien, sind aber nicht als Auslöser oder Reaktion der Erkrankung zu verstehen, sondern als Bestandteil der Erkrankung, da in den Basalganglien motorische und limbische Anteile nahe beieinander liegen.

Altenmüller und Kollegen präsentieren ein multifaktorielles, heuristisches Modell für die Ätiologie der Musikerdystonie, in dem sie eine Prädisposition von intrinsischen und extrinsischen Triggerfaktoren abgrenzen. Zu den intrinsischen Triggerfaktoren zählen sie die vom Musiker selbst ausgehenden Faktoren wie Perfektionismus, Kontrollzwang und anatomische Besonderheiten wie z.B. Sehnenverkürzungen. Unter die extrinsischen Faktoren werden feinmotorische Belastungen und Anforderungen sowie Erwartungsdruck durch Kollegen oder Publikum gerechnet (Altenmüller et al., 2010). Ähnliche multifaktorielle Ansätze über die Pathogenese der Musikerdystonie werden auch von Conti und Frucht vertreten (Conti et al., 2008; Frucht, 2009), die ebenfalls das Zusammentreffen einer genetisch bedingten Prädisposition sowie externen Umweltfaktoren betonen.

5 Diskussion eines Kausalzusammenhangs zwischen professionellem Musizieren und der fokalen Dystonie anhand der Bradford-Hill-Kriterien

Da, wie bereits im Kapitel 1 erwähnt, Fall-Kontroll-Studien mit Erkrankten im Vergleich zu ebenfalls exponierten Gesunden für diese Fragestellung nicht vorhanden sind, ist auch eine zusammenfassende statistische Auswertung von Odds Ratios im Sinne einer Metaanalyse nicht möglich. Um einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen Exposition (professionellem Instrumentalmusizieren) und Outcome (fokale, aufgabenspezifische Dystonie) herauszuarbeiten, sollen daher die in der Epidemiologie gebräuchlichen Bradford-Hill-Kriterien herangezogen werden, die insbesondere bei multifaktoriellen Ereignissen Anwendung finden (Lucas und McMichael, 2005). Zu den Bradford-Hill-Kriterien zählen die Stärke der Assoziation, Konsistenz, Spezifität, zeitliche Abfolge, biologischer Gradient, Plausibilität, Kohärenz, Experiment und Analogie. Im folgenden Abschnitt werden die einzelnen Kriterien gezielt auf die eingangs erwähnte Fragestellung angewandt.

5.1 Stärke der Assoziation

Um die Stärke der Assoziation darzustellen, muss die Bedeutung der Exposition, also des Musizierens für das Eintreten des Outcomes, also der fokalen Dystonie erfasst werden. Hierzu eignet sich der Vergleich von Prävalenzdaten zu fokalen Dystonien im exponierten Kollektiv, also bei Musikern, im Vergleich zur nicht-exponierten Normalbevölkerung.

Gemäß den umfassendsten Daten zur fokalen, aufgabenspezifischen Dystonie bei professionellen Musikern in Deutschland liegt die Prävalenz der Erkrankung bei näherungsweise etwa 1 % (Spahn et al., 2011, S.208). Diese Daten

ergeben sich überschlägig aus den Statistiken des Deutschen Musikrates, wo 2010 etwa 80.000 professionelle Instrumentalmusiker registriert waren, sowie der Anzahl der Instrumentalmusiker mit aufgabenspezifischer Dystonie, die im Zeitraum 1994–2007 vor allem am Institut für Musikphysiologie und Musikermedizin in Hannover, aber auch weiteren, auf Musiker spezialisierten Hochschulambulanzen betreut wurden.

Allerdings ist diese Prävalenzschätzung mit viel Unsicherheit behaftet. Die Anzahl der medizinisch behandelten Instrumentalmusiker mit aufgabenspezifischer Dystonie ist nur begrenzt für Deutschland repräsentativ, da nicht alle erkrankten Berufsmusiker an Zentren für Musikermedizin vorstellig werden; außerdem ist anzunehmen, dass die verbreitete Stigmatisierung der Erkrankung (Conti et al., 2008) sowie falsche Diagnosen (Rosset-Llobet et al., 2009) für eine Dunkelziffer verantwortlich sind. Beide Faktoren tragen zu einer Unterschätzung der Prävalenz bei. Demgegenüber muss festgehalten werden, dass Spahn et al. (2011) die Anzahl der an fokalen Dystonien erkrankten Musiker kumulativ über einen Zeitraum von 14 Jahren ermittelt haben, was – im Falle einer deutlichen Symptomlinderung oder Heilung der Betroffenen – zu einer Überschätzung der Prävalenz führen würde. Außerdem musizieren einzelne der in Hannover behandelten Patienten nicht beruflich oder leben im Ausland und sind somit nicht beim Deutschen Musikrat registriert. Auch gilt es zu bedenken, dass die Zahl der in Deutschland registrierten Berufsmusiker für einen späteren Zeitpunkt, nämlich das Jahr 2010, vorliegt und Fluktuationen aufgrund von Migration, beruflicher Veränderung, Krankheit oder Tod unterliegt.

Zusammenfassend kann man aber davon ausgehen, dass die Faktoren, die zu einer Unterschätzung der Prävalenz führen (insbesondere die hohe Dunkelziffer und die Tatsache, dass nicht alle erkrankten Berufsmusiker in Spezialambulanzen vorstellig werden) eine wohl wichtigere Rolle spielen, als die Faktoren, die zu einer Überschätzung der Prävalenz führen. Eine Ermittlung aller in Deutschland tätigen Berufsmusiker einschließlich ehemaliger Berufsmusiker wäre für eine genauere Prävalenzschätzung essentiell.

Die Prävalenzangaben zu fokalen Dystonien in der Normalbevölkerung wurden detailliert in einer Querschnittsstudie in acht europäischen Ländern erfasst (ESDE: Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative Group, 2000). Die Prävalenzdaten wurden dabei nach dem Subtyp der Dystonie klassifiziert. Diese Daten wurden mit den Angaben aus bisherigen Studien verglichen. Insgesamt wurde eine Bevölkerungsgruppe von annähernd sechs Millionen Menschen erfasst, in der sich eine durchschnittliche Prävalenz von 117 pro Million für die fokale Dystonie des Erwachsenenalters ergab (ESDE, 2000). Weiterhin liefert die Übersichtsarbeit von Defazio (Defazio, 2004) einen Überblick über dokumentierte Studien zur Prävalenz fokaler Dystonien. Da die dort eingeschlossene Arbeit von Müller et al. (2002) eine Altersbeschränkung beinhaltet, wurde diese in die hier angestellten Betrachtungen nicht mit eingeschlossen. Da die ESDE die größte und systematischste Erfassung darstellt, kann für die weiteren Betrachtungen der dort ermittelte Prävalenzwert von 117 pro Million (bzw. 0,1 pro Tausend) angenommen werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Prävalenzangaben zu idiopathischen fokalen Dystonien

Autor, Jahr	Land	Prävalenzdaten pro Million	Datengenerierung
Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative Group (ESDS), 2000	8 europäische Länder	Fokale Dystonie: 117 Blepharospasmus: 208 Zervikale Dystonie: 330 Schreibkrampf: 81 Laryngeale Dystonie: 39	Querschnittsstudie
Defazio, 2004	weltweit	30–430 (unter Ausschluss einer nicht plausiblen Studie)	Review über Prävalenzstudien

Dies bedeutet, dass für den Prävalenzvergleich der Exponierten, also der professionellen Musiker, versus Nicht-Exponierten ein Verhältnis von etwa zehn pro Tausend im Vergleich zu 0,1 pro Tausend vorliegt. Das heißt, dass fokale Dystonien unter Berufsinstrumentalisten grob um den Faktor 100 häufiger auftreten als in der Normalbevölkerung und somit die Stärke der Assoziation erheblich ist.

Bei den angeführten Daten zur Prävalenz der Musikerdystonie handelt es sich um eine kumulative Inzidenz. Aufgrund der nicht ausreichenden Therapierbarkeit der Erkrankung sowie der in Anbetracht des jungen Patientenalters berechtigten Annahme einer niedrigen Anzahl an Todesfällen unter den Erkrankten ist in diesem Fall die kumulative Inzidenz mit der Prävalenz *näherungsweise* gleichzusetzen. Damit wurde bei der vorstehend vorgenommenen Betrachtung in beiden Kollektiven, d. h. bei Erkrankten wie bei der Normalbevölkerung, das gleiche Häufigkeitsmaß angewandt.

Weiterhin muss die Tatsache berücksichtigt werden, dass das Vorkommen der Ansatzdystonie in der Normalbevölkerung in der Literatur nicht beschrieben ist. Dies bedeutet, dass die Prävalenz in der Normalbevölkerung gegen Null geht und ein hypothetisch zu berechnendes relatives Risiko gegen unendlich zielen würde.

5.2 Konsistenz

Das Kriterium der Konsistenz ist definiert durch die Ähnlichkeit der Ergebnisse in unterschiedlichen Populationen und durch Anwendung unterschiedlicher Methoden (Lucas und McMichael, 2005). Die hier erhobenen Daten wurden großenteils aus vier Fallserien zusammengefasst, ergänzt durch Einzelfallberichte. Prospektive Studien an exponierten Kollektiven existieren nicht. Die dokumentierten Daten hinsichtlich Geschlecht und Manifestationsalter der betroffenen Musiker und der Korrelation zwischen Instrument und klinischem Phänotyp sind über alle europäischen und nordamerikanischen Kohorten hinweg vergleichbar. Insbesondere die vier großen Kollektive (Altenmüller et al., 2012; Tubiana, 2003; Rosset-Llobet et al., 2009; Brandfonbrener, 2004) liefern ähnliche Daten aus drei europäischen Ländern (Deutschland, Frankreich, Spanien) sowie aus den USA. In nicht-europäischen Ländern wurden nur wenige Daten erhoben (Hayes et al., 1996: Australien, drei Musiker; Kadota et al., 2010: Japan, sieben Musiker; Sakai et al., 2006: Japan, 20 Musiker), die sich jedoch mit den europäischen Daten decken. Ebenso stehen die Daten aus nordamerikanischen Studien (Frucht et al., 2001: 26 Blasinstrumentalisten; Schuele et al., 2004: 21 Streicher; Lederman, 2001: 43 Blechbläser; Conti et al., 2008: 61 Musiker unterschiedlicher Instrumentengattungen) in Einklang mit den in Europa erhobenen. So ergibt sich insgesamt ein über unterschiedliche Länder und

Kulturkreise hinweg einheitliches Bild hinsichtlich der in dieser Arbeit betrachteten Fragestellung.

5.3 Spezifität

Die Spezifität ist ein Kriterium für die Selektivität des beobachteten Phänomens unter bestimmten Voraussetzungen und Rahmenbedingungen. Je stärker dieser Zusammenhang ausfällt, umso wahrscheinlicher ist es, dass diese Rahmenbedingungen das Phänomen auch verursachen. Die Spezifität der Exposition, also des Musizierens, ist eindeutig, da intensives Musizieren ausschließlich von (semi)professionellen Musikern ausgeübt wird, nicht von anderen Berufsgruppen. Um die Spezifität der Zielgröße, also der fokalen Dystonie des Musikers, zu beurteilen, ist eine Literaturrecherche ohne Angabe der Exposition, also des Musizierens, erforderlich. Die für den systematischen Review erfassten Fälle an Musikerdystonien lassen sich im Wesentlichen einteilen in die fokale Handdystonie und die Ansatzdystonie. Würden diese Erkrankungen auch in Zusammenhang mit anderen Tätigkeiten beschrieben worden sein, so wären sie als nicht spezifisch für Musiker zu werten und können möglicherweise auch durch andere äußere Einwirkungen verursacht werden oder ohne Einwirkungen äußerer Faktoren (= idiopathisch) entstehen.

Die Suchbegriffe „focal hand-dystonia“ und „embouchure dystonia“ wurden in der Datenbank PUBMED eingegeben. Die Suche nach „focal hand dystonia“ ergab 117 Treffer (Listen 3 und 4 des Anhangs bei Rozanski et al., 2014). In 88 Artikeln wurde die fokale Handdystonie als Schreibkrampf oder Musikerdystonie beschrieben, in 29 Fällen waren keine Angaben zur klinischen Manifestation dokumentiert. In keinem der Artikel wurde eine idiopathische, aufgaben-unabhängige Handdystonie beschrieben oder eine fokale Dystonie, die mit anderen Tätigkeiten assoziiert ist.

Für die Suche nach dem Stichwort „embouchure dystonia“ wurden bei PUBMED zehn Treffer erzielt. Alle diese Artikel beschreiben eine orofaciale Dystonie bei professionellen Blasinstrumentalisten. Dies bedeutet, dass das Auftreten einer fokalen Hand- und Ansatzdystonie sehr spezifisch für das professionelle Musizieren ist. Während die Handdystonie auch beim Schreiben auftreten kann, ist die Ansatzdystonie ausschließlich bei Spielern von Blasinstrumenten beschrieben. Beiden Formen ist gemeinsam, dass sie nur in Zusammenhang mit repetitiven motorischen Tätigkeiten auftreten. Eine Manifestation der fokalen Handdystonie oder der orofacialen Dystonie ohne vorangegangene Exposition, also ein idiopathisches Auftreten, ist nicht beschrieben.

Weiterhin fällt auf, dass sich die fokale Dystonie der Musiker bevorzugt an der feinmotorisch am stärksten beanspruchten Extremität manifestiert und sich für jede Instrumentengattung deutlich, möglicherweise spezifisch, unterscheidet. Bei Spielern von Tasteninstrumenten ist die rechte

Hand am häufigsten beeinträchtigt, die die Hauptmelodie spielt, ebenso bei den Spielern von Zupfinstrumenten. Streichinstrumentalisten, deren feinmotorische Hauptlast hinsichtlich Koordination und Muskelkraft von der linken Hand getragen wird, leiden dort am häufigsten unter der aufgabenspezifischen Dystonie. Am deutlichsten fällt hierbei die Ansatzdystonie auf, die ausschließlich bei Spielern von Blasinstrumenten beschrieben ist, nicht aber bei anderen Musikern.

5.4 Zeitliche Abfolge

Die Beachtung der zeitlichen Abfolge zwischen Exposition und Outcome ist für die Argumentation im Hinblick auf Kausalität erforderlich, da das Eintreten der Erkrankung vor Einwirken der Exposition einen kausalen Zusammenhang ausschließen würde. Für die Fragestellung, ob intensives Musizieren an der Entstehung der fokalen Dystonie bei Berufsmusikern wesentlich teilursächlich beteiligt ist, lässt sich die Frage nach der zeitlichen Abfolge klar beantworten. Der Terminus des Instrumentalmusikers im Sinne dieser Berufskrankheit impliziert die Fähigkeit zur Handhabung eines Instrumentes auf einem Niveau, das sich ausschließlich durch intensives Musizieren erreichen lässt. Auch wenn Begabung und andere Faktoren hierbei eine gewisse Rolle spielen, ist der Zeitfaktor, d. h. die kumulative Übungsdauer, die entscheidende Variable (Ericsson et al., 1993). Die Autoren dieses Artikels berichten, dass erst nach zehn Jahren, entsprechend ca. 10.000 Übungsstunden, „Exzellenz“ erreicht werden kann. Der potentiell denkbare Fall, dass ein professioneller Musiker ohne intensives Training zu diesen Fähig-

keiten gelangt und über diese Fähigkeiten von Geburt an verfügt, ist in der in diesem Review erfassten Literatur nicht beschrieben und kann als höchst unwahrscheinlich betrachtet und damit verworfen werden. Damit beinhaltet der Begriff des Instrumentalmusikers im Sinne dieser Berufskrankheit bereits das notwendige Vorhandensein der Exposition, nämlich des Musizierens. In einigen Publikationen wurde erwähnt, dass die Erstmanifestation häufig im Anschluss an eine Intensivierung des Trainings oder eine Veränderung der Spieltechnik erfolgte (Altenmüller, 2010; Schuele et al., 2004; Rosset-Llobet et al., 2009; Kim et al., 2007). Diese Angaben verdeutlichen erneut das zeitlich gestaffelte Auftreten von Exposition und Erkrankung.

5.5 Biologischer Gradient

Als biologischen Gradienten bezeichnet man eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Exposition und dem Ausmaß der Zielgröße, die üblicherweise in Form einer Dosis-Wirkungs-Beziehung angegeben wird. Eine derartige Darstellung ist aufgrund der verfügbaren Literatur nicht möglich, da quantitativ detaillierte Angaben zur Trainingsintensität der Musiker nicht regelhaft systematisch erfragt und dokumentiert wurden.

Aus insgesamt sechs Arbeiten lässt sich eine kumulative Exposition ermitteln, es sind dies (in der Reihenfolge des Erscheinungsjahres) die Studien von Pujol et al. (2000), Furcht et al. (2001), Rosenkranz et al. (2009), Rosset-Llobet et al. (2007), Hirata et al. (2004) sowie Granert et al. (2011). Die Daten sind summarisch in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Quantitative Angaben zur Exposition der Erkrankten in den publizierten Fallserien (k. A. = keine Angabe). Zahlen, die auf abgeleiteten Berechnungen auf der Basis von Annahmen entsprechend dem der Tabelle nachfolgenden Text beruhen, sind kursiv dargestellt.

Zitat	Musiker Nr	Geschlecht	Lokalisation	Beginn Musizieren	Stunden/Tag	Stunden/Jahr	Erstmanifestation	Spieljahre bis Erstmanifestation	Jahre professionellen Spielens (nach 18. Lebensjahr) bis Erstmanifestation	Kumulative Stundenzahl nach 18. Lebensjahr bis Erstmanifestation	Mittelwert, Standardabweichung
Pujol et al., 2000	1	m	Linke Hand	k.A.	k.A.		k.A.	10			
	2	m	Rechte Hand					22			
	3	w	Rechte Hand					12			
	4	m	Rechte Hand					40			
	5	m	Linke Hand					22			
Frucht et al., 2001	1	k.A.	Ansatz		9	k.A.	k.A.	16	7	-2	k.A.
	2		Ansatz		12			35	23	17	
	3		Ansatz		9			44	35	26	
	4		Ansatz	k.A.				46	k.A.	28	
	5		Ansatz		13			42	29	24	
	6		Ansatz		9			28	19	10	
	7		Ansatz		10			29	19	11	
	8		Ansatz		10			34	24	16	
	9		Ansatz	k.A.				24	k.A.	6	
	10		Ansatz		11			29	18	11	
	11		Ansatz		14			59	45	41	
	12		Ansatz		9			28	19	10	
	13		Ansatz		13			19	6	1	
	14		Ansatz		15			40	25	22	
	15		Ansatz		10			25	15	7	
	16		Ansatz		21			66	45	48	
	17		Ansatz		15			41	26	23	
	18		Ansatz		15			42	27	24	
	19		Ansatz		9			40	31	22	
	20		Ansatz		9			26	17	8	
	21		Ansatz		17			61	44	43	
	22		Ansatz		10			25	15	7	
	23		Ansatz		10			49	39	31	
	24		Ansatz		9			50	41	32	
	25		Ansatz		22			44	22	26	
	26		Ansatz		13			43	30	25	
Hirata et al., 2004	1	m	Ansatz		10	6 (Mittelw.)	1320	20	10	2	2640
	2	m	Ansatz		6	6 (Mittelw.)	1320	35	29	17	22440
	3	m	Ansatz		9	6 (Mittelw.)	1320	26	17	8	10560
	4	m	Ansatz		12	6 (Mittelw.)	1320	37	25	19	25080
	5	m	Ansatz		8	6 (Mittelw.)	1320	23	15	5	6600
	6	m	Ansatz		10	6 (Mittelw.)	1320	23	13	5	6600
	7	m	Ansatz		16	6 (Mittelw.)	1320	27	9	9	11880
	8	m	Ansatz		11	6 (Mittelw.)	1320	38	27	20	26400
Roset-Llobet et al., 2007	G: n=101	M: n=89	Hand: n=98	G: 12,2 (+/-5,2)	G: 5,1 (+/-2,1)		G: 29,3 (+/-0,8)	G: 17,1	G: 11,3		12679
		W: n=12	Ansatz n=3	range: 4-40	range: 1-11		range: 18-56	M: 17	M: 11,6		13015
				M: 12,6 (+/-5,5)	M: 5,1 (+/-2,2)		M: 29,6 (+/-7,7)	W: 17,8			9823
Rosenkranz et al., 2009	1	m	Rechte Hand		6	3	660	30	24	12	7920
	2	m	Rechte Hand		5	3,5	770	31	26	13	10010
	3	m	Rechte Hand		6	3	660	29	23	11	7260
	4	w	Rechte Hand		6	3	660	35	29	17	11220
	5	w	Rechte Hand		5	6	1320	24	19	6	7920
	6	w	Rechte Hand		3	5	1100	23	20	5	5500
	7	m	Rechte Hand		6	4	880	25	19	7	6160
	8	m	Rechte Hand		6	3	660	35	29	17	11220
Granert et al., 2011	1	k.A.	Hand		7	k.A.	690	27	20	9	6210
	2		Hand		7	k.A.	1329	27	20	9	11961
	3		Hand		9	k.A.	738	31	22	13	9594
	4		Hand		6	k.A.	811	34	28	16	12976
	5		Hand		11	k.A.	680	40	29	22	14960
	6		Hand		9	k.A.	411	60	51	42	17262
	7		Hand		4	k.A.	1722	24	20	6	10332
	8		Hand		6	k.A.	891	40	34	22	19602
	9		Hand		7	k.A.	799	50	43	32	25568
	10		Hand		7	k.A.	1612	30	23	12	19344
	11		Hand		5	k.A.	1667	34	29	16	26672

Pujol et al. (2000) beschrieben fünf Patienten mit Hand-Dystonien bei professionellen Gitarristen, gaben jedoch nur die Zahl der Jahre an, in denen das Gitarrenspielen bis zur Erkrankung praktiziert wurde, sie lag zwischen zehn und 40 Jahren. Dabei wird jedoch nicht erkennbar, welche Zeiträume auf Spielzeiten in der Kindheit/Adoleszenz (vor dem 18. Lebensjahr) entfallen. Eine kumulative Stundenzahl vor Erkrankungsbeginn kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden.

Furcht et al. (2001) beschrieben 26 Patienten (Bläser) mit Ansatzdystonie und machten größtenteils Angaben zum Alter bei Beginn des Musizierens, jedoch nicht zur Anzahl der Stunden pro Tag oder pro Jahr. Das Alter der Erstmanifestation lag zwischen 16 und 66 Jahren. Bis zum Erkrankungsbeginn hatten die Bläser auf ihrem Instrument zwischen sechs und 45 Jahren gespielt. Nimmt man (fiktiv) das 18. Lebensjahr als Beginn beruflichen (potentiell versicherten) Musizierens, kommt man auf null (bzw. rechnerisch -2 bei einem mit 16 Jahren Erkrankten) bis 48 Jahre Exposition nach dem 18. Lebensjahr. Da keine Stundenzahl pro Tag angegeben ist, die das Instrument eingesetzt wurde, kann eine kumulative Stundenzahl vor Erkrankungsbeginn aus dieser Studie nicht abgeleitet werden.

In der Fallserie von Hirata et al. (2004) über acht Musiker mit Ansatzdystonien sind umfangreichere Daten zur Einwirkung verfügbar: Die Erkrankten begannen zwischen dem sechsten und dem 16. Lebensjahr zu spielen, sie spielten im Mittel sechs Stunden pro Tag, d. h., umgerechnet auf (konservativ) 220 Arbeitstage, im Mittel 1.320 Stunden pro Jahr. Die Erstmanifestation war zwischen dem 20. und 38. Lebensjahr, also zwei bis 20 Jahre nach dem 18. Lebensjahr, welches (wiederum fiktiv) als Beginn professionellen (potentiell versicherten) Musizierens angesetzt werden kann. Bei Erkrankungsbeginn hatten die Patienten zwischen 2.640 und 26.400 Stunden kumulativ Blasinstrumente gespielt, die mittlere (\pm Standardabweichung) Stundenzahl betrug 14.025 ± 9.279 Stunden. Mit großem Abstand fällt hierin ein Patient mit nur zwei Jahren professionellen Spielens mit einer kumulativen Stundenzahl nach dem 18. Lebensjahr von 2.640 Stunden aus dem Rahmen der übrigen kumulativen Expositionen (6.600–26.400 Stunden nach dem 18. Lebensjahr bis Erstmanifestation).

Rosset-Llobet et al. (2007) präsentierten eine große Fallserie von 101 Berufsmusikern, von denen 98 eine Handdystonie (Gitarre, Klavier, Geige u. a.) und drei eine isolierte Ansatzdystonie (Bläser) aufwiesen. Die Erkrankten hatten zwischen dem vierten und dem 40. Lebensjahr mit dem Instrumentalmusizieren begonnen, im Mittel $5,1 \pm 2,1$ Stunden pro Tag gespielt, und zwar bis zur Erstmanifestation im Mittel 17,1 Jahre lang, davon 11,3 Jahre nach dem 18. Lebensjahr. Die kumulative Stundenzahl nach dem 18. Lebensjahr bis zur Erstmanifestation der Erkrankung lag im Mittel bei 12.679 Stunden, eine Standardabweichung ist nicht erreichbar.

Rosenkranz et al. (2009) publizierten eine Fallserie von acht Erkrankten mit Hand-Dystonie. Die Patienten hatten zwischen dem dritten und dem sechsten Lebensjahr mit dem Klavierspielen begonnen. Sie spielten zwischen drei und sechs Stunden pro Tag, also bei einer (konservativen) Annahme von 220 Arbeits-/Spieltagen pro Jahr zwischen 660 und 1.320 Stunden pro Jahr. Die Erstmanifestation war zwischen dem 23. und 35. Lebensjahr, also nach 19 bis 26 Jahren Spielens, entsprechend fünf bis 17 Jahren professionellen (fiktiv nach dem 18. Lebensjahr angenommenen) Spielens.

Die kumulative Stundenzahl des Klavierspielens nach dem 18. Lebensjahr bis zum Erkrankungsbeginn streute zwischen 5.500 und 11.220 Stunden, im Mittel \pm Standardabweichung betrug sie 8.401 ± 2.104 Stunden.

Granert et al. (2011) berichteten über elf Klavierspieler mit Hand-Dyskinesien, die zwischen dem vierten und elften Lebensjahr zu spielen begonnen hatten. Angaben zur täglichen Dauer der Tätigkeit liegen nicht vor, wohl aber die kumulative Stundenzahl des Klavierspielens pro Jahr, sie betrug zwischen 411 und 1.722 Stunden. Die Erstmanifestation war zwischen 27 und 60 Jahren, also nach 20 bis 51 Jahren des Spielens, entsprechend fünf bis 17 Jahren des Spielens nach dem 18. Lebensjahr. Die kumulative Stundenzahl des Klavierspielens nach dem 18. Lebensjahr bis zum Erkrankungsbeginn streute zwischen 6.210 und 26.672 Stunden, im Mittel \pm Standardabweichung betrug sie 15.862 ± 6.531 Stunden.

Die früheste dokumentierte Manifestation einer fokalen Dystonie eines Drummers ist nach einer Gesamtspielzeit von drei Jahren in einem Einzelfallbericht beschrieben (Rosset-Llobet, 2012a), wobei der Patient auch an seinem Arbeitsplatz als Berufsfahrer einer motorischen Mehrbeanspruchung des Fußes durch repetitives Bedienen der Autopedale ausgesetzt war.

Sieht man von den beiden Patienten mit der kürzesten dokumentierten Expositionsdauer ab (drei Jahre Exposition, Rosset-Llobet, 2012a, sowie 2.640 Stunden Exposition, Hirata et al. 2004), bei denen nur spekuliert werden kann, ob weitere außerberufliche prädisponierende Faktoren zu einer Erstmanifestation nach vergleichsweise geringer Exposition nach dem 18. Lebensjahr beigetragen haben können, liegt die Mehrzahl der Erkrankten im Bereich einer fünfstelligen (> 10.000 Stunden) kumulativen Exposition in Stunden nach dem 18. Lebensjahr, zumindest im Bereich einer höheren vierstelligen kumulativen Exposition in Stunden nach dem 18. Lebensjahr ($> ca. 5.000$ Stunden). Diese Stundenzahl gilt als Annäherung an die erforderliche Dauer der versicherten Tätigkeit.

Diese abgeleitete Stundenzahl entspricht in der Regel als Orientierung dem Maß der kumulativen Stundenzahl unter versicherter Tätigkeit. Die Heranziehung des 18. Lebensjahres in Tabelle 2 bedeutet nicht, dass im Einzelfall versicherte Expositionszeiten, die bereits vor dem 18. Lebensjahr erworben wurden, nicht berücksichtigt werden können. Die Orientierung erfolgt im Einzelfall an der versicherten Tätigkeit, nicht am Alter.

5.6 Plausibilität

Das Kriterium der Plausibilität wirft die Frage auf, ob die beobachteten Ergebnisse nach neurophysiologischen Kriterien sinnvoll sind oder sogar zu erwarten gewesen wären.

Anhand der in diesem systematischen Review erhobenen Daten fällt auf, dass die Extremität, die die höchste feinmotorische Belastung aufweist, am häufigsten dystone Symptome entwickelt.

Diese Korrelation zwischen repetitiver feinmotorischer manueller Betätigung und der Entstehung der fokalen, aufgabenspezifischen Dystonie konnte auch tierversuchlich gezeigt werden (Byl et al., 1996). Bei zwei Affen wurden täglich über mehrere Wochen repetitive stereotype Handbewegungen trainiert, bei denen sie die Hand schnell öffnen und schließen mussten. Als Anreiz für die Aufgabe wurde Futter an die zuvor auf Diät gesetzten Affen verteilt. Die beiden

Affen führten zwischen 1.100 und 3.000 dieser Bewegungen pro Tag aus und die motorische Leistung wurde mittels Videokamera überwacht. Nach zwölf bzw. 25 Wochen verschlechterte sich die feinmotorische Leistung der Affen dahingehend, dass ihre Koordinationsfähigkeit, Schnelligkeit wie auch Kraft abnahmen. Anschließend wurde mittels Mikroelektrodenableitung von der Hirnoberfläche die Größe des zur betroffenen Hand kontralateralen somatosensorischen Hirnareals bestimmt. Dabei zeigte sich im Vergleich zu gesunden Affen eine deutliche Vergrößerung des sensorischen Handareals, das der übertrainierten und von der Koordinationsstörung betroffenen Hand entsprach.

In einer Weiterführung dieses Experimentes wurden vier Affen auf ähnliche Weise trainiert (Topp und Byl, 1999). Zwei Affen durchliefen das oben beschriebene motorische Training mit repetitiven stereotypen Bewegungen, ein weiterer Affe führte repetitive, jedoch nicht-stereotype Handbewegungen durch und ein weiterer Affe wurde zur Diskriminierung repetitiver sensorischer Reize angehalten. Nur die beiden Affen, die repetitive und stereotype Bewegungen durchführten, entwickelten eine fokale Dystonie der Hand, während dies bei Affen, die nicht-stereotype Bewegungen ausführen oder Reize diskriminieren mussten, nicht der Fall war. Eine wie oben beschriebene Reorganisation des somatosensorischen Cortex war ebenfalls nur bei den beiden Affen mit den motorischen Defiziten vorhanden. Eine histologische Analyse des postmortalen Handdissekates der Affen zeigte keine Entzündung der peripheren Nerven oder Sehnen. Allerdings wies der Affe, der die dystonen Symptome als erster entwickelt hatte, eine anatomische Normvariante der Sehne des *M. flexor profundus* des vierten Fingers auf. Die Autoren schlussfolgern aus diesen Beobachtungen, dass fokale Dystonien durch repetitive und stereotype motorische Bewegungen induziert werden können und dass eine dystone Bewegungsstörung nicht mit einer peripheren Nervenentzündung/-kompression verbunden ist, sondern in ihrer Pathophysiologie zentralnervös gesteuert wird.

Diese tierexperimentellen Befunde lassen sich sehr gut auf das Modell des Musizierens übertragen, bei dem ebenfalls repetitive und stereotype feinmotorische Bewegungen einer Extremität wiederholt ausgeführt werden.

5.7 Kohärenz

Die im systematischen Review (Rozanski et al., 2014, Rozanski et al., 2015) erhobenen Daten zur fokalen, aufgabenspezifischen Dystonie des Berufsmusikers decken sich nicht nur nach dem Kriterium der biologischen Plausibilität, sondern sind auch kohärent in Bezug auf die zeitliche Abfolge zwischen Exposition und Manifestation. Wie bereits erwähnt, besteht eine deutliche zeitliche Differenz zwischen Exposition und Outcome. In Zusammenschau dieses zeitlichen Bezuges, der Korrelation zwischen höchster feinmotorischer Präzision und Manifestation der Dystonie sowie des abschließlichen Auftretens dieser Dystonieform bei professionellen Musikern ist ein kausaler Zusammenhang zwischen intensivem Musizieren und dem Auftreten der aufgabenspezifischen Dystonie sehr wahrscheinlich.

5.8 Experiment

Unter dem Kriterium „Experiment“ werden alle forschenden Ansätze subsumiert, bei denen die Exposition kontrolliert modifiziert werden soll. Idealerweise soll durch Reduktion der Exposition die Manifestation der Zielvariablen, also in diesem Fall der fokalen Dystonie, verringert werden.

Prospektive Ansätze zur graduellen Evaluation der Exposition existieren in der Literatur nicht. Jedoch gibt es einige präventive Ansätze, bei denen die Exposition modifiziert wird:

Sakai et al. (2006) forderten 20 japanische Pianisten mit Dystonie dazu auf, ein Musikstück auszuwählen, bei dem ihre dystonen Symptome regelmäßig auftraten. Durch ein gezieltes Training wurden sie mittels Metronom dazu angehalten, dieses Stück über zwei Wochen hinweg sehr langsam zu spielen, worunter die dystonen Symptome nicht auftraten. Das Spieltempo wurde anschließend im Intervall von zwei Wochen auf ca. 90 % der ursprünglichen Geschwindigkeit erhöht. Nach diesem Training wiesen die Musiker eine deutliche Verbesserung ihrer musikalischen Leistung auf, die dystonen Symptome waren fast vollständig verschwunden. Wie lange dieser Effekt anhielt und ob sich dieses Vorgehen auch auf Musiker anderer Instrumentengattungen übertragen lässt, geht aus dieser Studie jedoch nicht hervor.

Eine weitere Modifikation des Spiels erfolgte durch die sogenannte „constraint-induced therapy“, die von Rehabilitationsverfahren bei Schlaganfall-Patienten abgeleitet wurde (Candia et al., 1999). Dabei werden benachbarte, nicht von der Dystonie betroffene Finger mit einer Schiene gezielt immobilisiert. Die Musiker sollten anschließend unter Tragen der Schiene üben und gezielte Koordinationsübungen mit den von der Dystonie betroffenen Fingern ausführen. Nach Beendigung des Trainings konnten die meisten Musiker ohne Schiene eine deutlich verbesserte Spielleistung erzielen. Zwei von fünf Musikern konnten anschließend ihre Konzerte wieder spielen. Auch hier sind keine Langzeitergebnisse berichtet.

5.9 Analogie

Die der Musikerdystonie am nächsten stehende Erkrankung ist der Schreibkrampf, der ebenfalls aufgabenspezifisch ausgelöst wird. Beim Schreibkrampf wird der Stift häufig übermäßig fest gehalten, die Hand verkrampft sich meist in Flexionsstellung und koordiniertes Schreiben ist nicht mehr möglich. Das Erstmanifestationsalter von im Mittel 38 Jahren ist ebenfalls wie bei der Musikerdystonie deutlich niedriger als bei Patienten mit idiopathischen fokalen Dystonien des Erwachsenenalters, und die Symptome können sich auf benachbarte Körperregionen, wie z. B. den Arm ausbreiten (Torres-Russotto und Perlmutter, 2008). Pathophysiologisch scheint beim Schreibkrampf eine lange Schreibzeit mit feinmotorischer Beanspruchung bedeutsam zu sein (Hallett, 2006). Da nicht alle Menschen, die viel schreiben, einen Schreibkrampf entwickeln, spielen wahrscheinlich auch genetische Faktoren eine Rolle in der Pathogenese (Hallett, 2006). Ebenso wie die Musikerdystonie ist auch der Schreibkrampf sehr aufgabenspezifisch und manifestiert sich nur beim Schreiben, nicht aber in anderen Situationen. Die Selektivität beim Auftreten der Dystonieformen kann so ausgeprägt sein, dass nur das Schreiben einzelner Buchstaben oder Ziffern beeinträchtigt sein kann (Shamim et al., 2011). Für den Schreibkrampf wurde eine Fall-Kontroll-Studie zur Erfassung der Risikofaktoren durchgeführt (Roze et al., 2009), in der häufiges Schreiben sowie eine Zunahme der Schreibintensität vor der Erstmanifestation als Risikofaktoren identifiziert wurden. Eine vorausgehende Verletzung, Schreiben in angespannten Situationen oder die Wahl des Stiftes erwiesen sich nicht als Risikofaktoren.

Neben dem Schreibkrampf gibt es weitere aufgabenspezifische Dystonien, die meist an die Ausübung spezialisierter

und sehr repetitiver feinmotorischer Aufgaben gekoppelt sind. Bei Golfspielern ist ein Koordinationsverlust des Schwungarmes beschrieben, der sogenannte golfer's yip (Adler et al., 2011). Weiterhin liegen Einzelfallberichte zu ungewöhnlichen, aufgabenspezifischen Dystonien vor, wie bei Läufern (Wu und Jankovic, 2006), einem Pistolenschützen (Sitburana und Ondo, 2008) oder einem professionellen Tennisspieler (Mayer et al., 1999). All diesen Krankheitsbildern ist gemeinsam, dass sie nach intensiver Durchführung repetitiver Bewegungsmuster und -abläufe auftreten.

Aus Gründen, die weiter unten (Kapitel 7: Abgrenzung der bestimmten Personengruppe, speziell: Abschnitt 7.2 – Abgrenzung der aufgabenspezifischen fokalen Dystonie des Instrumentalmusikers von anderen tätigkeitsbezogenen Dystonien) ausgeführt werden, sind die hier unter dem Kriterium der Analogie genannten Krankheitsbilder **nicht** Gegenstand der vorliegenden Berufskrankheit.

6. Zusammenfassung der systematischen Erhebung und Auswertung der verfügbaren Daten (Fallserien, klinisch-experimentelle Befunde, Kasuistiken) zur tätigkeitsbezogenen fokalen Dystonie bei Instrumentalmusikern

Die Schlussfolgerungen des systematischen Review (Rozanski et al., 2014, Rozanski et al., 2015) lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- (1) Die Prävalenz fokaler, aufgabenspezifischer dystoner Symptome liegt bei professionellen Instrumentalmusikern um ein Vielfaches – etwa den Faktor 100 – höher als die Prävalenz dystoner Symptome bei der nicht-exponierten Normalbevölkerung.
- (2) Das Manifestationsalter für die fokale Dystonie des professionellen Instrumentalmusikers liegt bei im Mittel etwa 38, für die idiopathischen Dystonien der Normalbevölkerung bei im Mittel etwa 55 Jahren. Es besteht somit eine Differenz von fast zwei Dekaden. Von der Dystonie des Musikers sind überwiegend Männer betroffen (75–88 % Männeranteil), während die idiopathischen Dystonien bei Frauen gehäuft auftreten (66 %).
- (3) Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen dem gespielten Instrument und dem Phänotyp der Dystonie. Dabei ist die Extremität, die die feinmotorische Hauptlast trägt, auch am häufigsten von dystonen Symptomen betroffen.
- (4) Die Dystonie des professionellen Instrumentalmusikers manifestiert sich zumeist während oder nach einer Phase intensivierten Übens. In Einzelfällen ließen sich vorangegangene Traumata feststellen, z. B. ein Perforations-trauma der Hand oder eine Sehnenverletzung.
- (5) Meist führt die Dystonie des professionellen Instrumentalmusikers zur Beendigung der Karriere als professioneller Musiker. Unter Fortführung der Exposition, also des Musizierens, verstärken sich die Beschwerden. Ob eine Übungskarenz zu einer Besserung führt, kann der aktuellen Datenlage nicht entnommen werden.
- (6) Die fokale Dystonie des professionellen Instrumentalmusikers ist ein eigenständiges Krankheitsbild. Sie kann von anderen Bewegungsstörungen, z. B. Tremor, begleitet werden und kann auch familiär gehäuft auftreten. Die fokale Dystonie des Musikers ist jedoch nicht Teil eines übergeordneten Syndroms.

- (7) Psychische Faktoren sind keine Auslösefaktoren der fokalen Dystonie des Musikers. Erkrankte Musiker können psychische Symptome wie Angst- oder Zwangsstörungen aufweisen, jedoch sind diese als Teil der Erkrankung zu werten, nicht als Auslöser (siehe weiter unten Abschnitt 8.5 „Differentialdiagnostische Überlegungen...“, und zwar 8.5.1 „Psychische Faktoren“.
- (8) Die Dystonie ist eine zentralnervöse Erkrankung, im Gegensatz zu rein peripheren Kompressionserkrankungen. Traumata können in Einzelfällen der Entwicklung dystoner Symptome vorangehen, sind aber meist nicht vorhanden.
- (9) Einige betroffene Musiker wiesen im Vergleich zu gesunden auf Kernspinaufnahmen Veränderungen motorischer Hirnareale auf und unterschieden sich in elektrophysiologischen Experimenten von den gesunden Musikern. Diese Veränderungen können als Krankheitsindiz gewertet werden. Es fehlen jedoch detaillierte Kenntnisse und Informationen, wie häufig und wie regelmäßig diese Veränderungen vorhanden sind.

7 Abgrenzung der bestimmten Personengruppe

Für das Krankheitsbild der aufgabenspezifischen fokalen Dystonie des Instrumentalmusikers ist anhand der im systematischen Review (Rozanski et al., 2014, Rozanski et al., 2015) erhobenen Daten davon auszugehen, dass repetitives und stereotypes feinmotorisches Training in hoher Intensität eine pathogenetisch bedeutsame Exposition darstellt. Dieses Training üben Instrumentalmusiker in Form des intensiven Musizierens über mehrere Stunden und Jahre hinweg täglich aus. Zu der bestimmten Personengruppe, die – im Vergleich zur Normalbevölkerung – der Exposition in erhöhtem Maße bzw. überhaupt ausgesetzt sind, gehören daher professionelle Instrumentalmusiker. Diese Personengruppe umfasst alle intensiv und professionell Musizierenden, d. h. Musikstudenten, Solomusiker, Orchestermusiker und Musiklehrer.

7.1 Lateralität, Geschlechterverhältnis und Manifestationsalter der aufgabenspezifischen fokalen Dystonie des professionellen Instrumentalmusikers

Bezüglich der höchsten instrumentenspezifischen feinmotorischen Belastung sei auf die entsprechenden musikphysiologischen Publikationen verwiesen (Conti et al., 2008; Altenmüller et al., 2012), in denen für Tasteninstrumente die höchste Belastung in der rechten Hand beschrieben wird. Da bei Streichinstrumentalisten die Bogenführung durch die rechte Hand nicht nur grob-, sondern auch feinmotorische Präzision erfordert, besteht hier kein Widerspruch zu der Dokumentation einer rechtsseitigen Handdystonie zu 30 %.

Die im systematischen Review (Rozanski et al., 2014, Rozanski et al., 2015) erhobene Dominanz von Männern unter den an einer fokalen Dystonie erkrankten Musikern deckt sich mit den Ergebnissen der weiteren Literatur, in der ebenfalls ein deutlich erhöhter Männeranteil unter den betroffenen Musikern berichtet wird. Die angeführten Relationen variieren zwischen 2:1 und 6:1 (Lim und Altenmüller, 2003) und lassen sich nicht allein durch einen möglicherweise früher vorhandenen niedrigeren Frauenanteil in professionellen Orchestern erklären. So konnten Altenmüller et al. einen signifikant höheren Männeranteil unter erkrankten Musikern (78 %) im Vergleich zu einer gesunden Musikerkontrollgruppe (55 %) aufzeigen (Altenmüller et al., 2012).

Ebenso konnte eine Fall-Kontroll-Studie, in der an Dystonie erkrankte Musiker mit gesunden Berufsmusikern verglichen wurden, eine deutliche Männerdominanz unter den erkrankten Musikern (71 %), nicht aber den gesunden Kontrollen (50 %) aufzeigen.

Eine Arbeitsgruppe führt eine möglicherweise protektive Wirkung von Östrogenen als Argumentation an (Rosset-Llobet et al., 2012), jedoch liegen noch keine Daten vor, die diese Hypothese systematisch verifizieren.

Das mittlere Manifestationsalter der aufgabenspezifischen fokalen Dystonie des professionellen Musikers variiert zwischen etwa 25 und 40 Jahren, wie sich aus der Zusammenstellung der aus den vier großen Fallserien (Altenmüller et al., 2012, Tubiana, 2003, Rosset-Llobet et al., 2007, Brandfonbrener et al., 2004) konkret extrahierbaren Daten ergibt (Rozanski et al., 2014), Tabelle 4:

Tabelle 4: Geschlechterverhältnis und mittleres Manifestationsalter der aufgabenspezifischen fokalen Dystonie in Abhängigkeit von der Instrumentengattung, extrahiert aus vier großen Fallserien (Altenmüller et al., 2012, Tubiana, 2003, Rosset-Llobet et al., 2007, Brandfonbrener et al., 2004, siehe Rozanski et al., 2014)

Instrumentengattung	Anzahl	Geschlechterverhältnis	Durchschnittliches Manifestationsalter [Jahre]
Streichinstrumente	45	84 % M	33
Zupfinstrumente	87	90 % M	36
Holzblasinstrumente	38	63 % M	38
Blechblasinstrumente	89	87 % M	36
Perkussion	12	92 % M	26
Tastensinstrumente	78	77 % M	39

7.2 Abgrenzung der aufgabenspezifischen Dystonie des professionellen Instrumentalmusikers von anderen tätigkeitsbezogenen Dystonien

Der Schreibkrampf ist eine der Musikerdystonie ähnliche fokale Dystonie der Hand. Er beginnt mit einer distal betonten Verkrampfung der Finger an der dominanten Hand (Rosset-Llobet et al., 2007) und kann sich im Verlauf auch auf die gesamte Hand und den Arm ausbreiten. Ebenso wie bei der Musikerdystonie liegt das Manifestationsalter mit 38 Jahren unter dem durchschnittlichen Manifestationsalter idiopathischer fokaler Dystonien (Rosset-Llobet et al., 2007). Weiterhin ist auch für den Schreibkrampf eine Ausweitung der Symptome, z. B. auf die Gegenseite, beschrieben und Spontanremissionen sind selten (Geyer und Bressman, 2006).

Ebenso wie bei der Musikerdystonie wird hier pathophysiologisch eine Kombination aus einer Prädisposition und extrinsischen Auslösefaktoren diskutiert (Roze et al., 2009). Eine Fall-Kontroll-Studie, in der systematisch nach Risiko- und Auslösefaktoren gesucht wurde, konnte einen hohen Ausbildungsgrad, eine hohe Anzahl an Schreibstunden sowie einen Anstieg der Schreibtätigkeit unmittelbar vor der Erstmanifestation von Symptomen als Risikofaktoren identifizieren (Roze et al., 2009).

Ähnlich wie bei der Musikerdystonie konnten auch beim Schreibkrampf typische pathophysiologische Merkmale von Dystonien nachgewiesen werden, so z. B. eine erhöhte Plastizität des Motorcortex (Quartarone et al., 2006) und eine reduzierte intrakortikale Inhibition. Ein pathophysiologischer Unterschied zwischen beiden Krankheitsbildern ist jedoch die höhere Beeinflussbarkeit der Symptome durch sensible Reize (Rosenkranz et al., 2005), was auf Unterschiede in der sensomotorischen Integration hinweist.

Zusammenfassend weisen die Musikerdystonie und der Schreibkrampf sehr viele ähnliche klinische wie auch pathophysiologische Merkmale von fokalen, tätigkeitsbezogenen Dystonien auf. Der wesentliche Unterschied zwischen bei-

den Krankheitsbildern ist, dass der Schreibkrampf zwar tätigkeitsbezogen, jedoch nicht mehr berufsbezogen oder berufsspezifisch auftritt. Die wissenschaftliche Evidenz des Schreibkrampfes war nicht Gegenstand der Prüfung der vorliegenden Berufskrankheit. Dasselbe gilt für die spastische Dysphonie.

Beim golfer's yip handelt es sich um eine Verkrampfung des Armes beim Putten, die eher eine grobmotorische Verzerrung denn eine Verkrampfung der Feinmotorik ist. Ob es sich dabei um eine klassische Form einer aufgabenspezifischen Dystonie handelt, ist nicht abschließend geklärt (Adler et al., 2011). Auch für einige andere Sportarten wurden spezifische Dystonien beschrieben, so für Tischtennispieler und sogar Läufer (Torres-Russotto und Perlmutter, 2008; Wu et al., 2006).

Außer den Musikern scheinen andere Berufsgruppen somit nicht systematisch von aufgabenspezifischen Dystonien betroffen zu sein. Zwar sind eine „typist dystonia“ und eine „telegraphist dystonia“ beschrieben (Ferguson D., 1971), die bei Betätigung mechanischer Schreibmaschinen bzw. Morsetasten vorkamen (Torres-Russotto und Perlmutter, 2008). Eine Munddystonie wurde in einem Einzelfall bei einem Auktionator gefunden (Scolding et al., 1995). Oppenheim erwähnt in diesem Zusammenhang den „Melkerkrampf“ und den „Näherinnen- und Schneiderkrampf“ (Oppenheim, 1905), jedoch dürften diese heute aufgrund der veränderten Arbeitsbedingungen nicht mehr in reproduzierbar beobachtbarem Ausmaß diese Berufsgruppen befallen. Zu den Begriffen „Melkerdystonie“, „Glasbläserdystonie“ und „Zigarrendreherdystonie“ finden sich derzeit weder in der deutschen noch englischen Literatur bei gründlicher Recherche Publikationen. Eine Umfrage unter sechs Neurologen im deutschen Sprachraum, die über jahrzehntelange Erfahrung im Umgang mit Dystonie-Patienten verfügen, ergab, dass weder eine „Melkerdystonie“ noch eine „Glasbläserdystonie“ von diesen jemals diagnostiziert worden war. Es gibt somit keine dokumentierten Hinweise darauf, dass aufgabenspezifische Dystonien in quantitativ relevantem Umfang

bei anderen Berufsgruppen als professionellen Instrumentalmusikern derzeit auftreten.

Es scheint daher sinnvoll, das anhand größerer Fallserien gut beschriebene und abgrenzbare Krankheitsbild der fokalen Dystonie als Erkrankung des zentralen Nervensystems durch feinmotorische Tätigkeit hoher Intensität bei Instrumentalmusikern im Sinne der hier vorgenommenen Berufskrankheiten-Definition auf diesen Personenkreis zu begrenzen und etwaige weitere, eher kasuistisch vorkommende, tätigkeitsbezogene Dystonien nicht unter diese Berufskrankheit zu subsumieren.

8 Krankheitsbild und Diagnose

8.1 Klassifikation von Dystonien

Der Terminus „Dystonie“ bezeichnet eine Bewegungsstörung, die durch länger anhaltende unwillkürliche Kontraktionen der quergestreiften Muskulatur gekennzeichnet ist. Dystone Verkrampfungen treten häufig repetitiv auf und können zu Fehlstellungen der betroffenen Extremität bzw. des Rumpfes führen (Leitlinie Dystonie der DGN, 2013: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2389-ll-11-2012-dystonie.html>). Im Rahmen der Dystonie können auch bestimmte Tremorformen an den betroffenen Gliedmaßen beobachtet werden. Der Begriff der Dystonie kann sowohl für ein klinisches Symptom im Rahmen einer Grunderkrankung (z.B. dystone Armfehlstellung nach bestimmten Hirninfarkten) als auch für eine eigenständige Krankheitsentität verwendet werden (Ceballos-Baumann, 2005). Im Folgenden soll der Begriff „Dystonie“ ausschließlich auf das eigenständige Krankheitsbild der Dystonie angewendet werden.

Die Klassifikation der Krankheitsentität „Dystonie“ erfolgt nach klinischem Phänotyp, dem Manifestationsalter und der Ätiologie. Entsprechend ihrer Lokalisation werden Dystonien in generalisierte (den ganzen Körper betreffende), segmentale (zwei oder mehrere benachbarte Körperteile betreffende), in multifokale (zwei oder mehrere Extremitäten betreffende) und in fokale (einzelne Körperteile betreffende) Dystonien eingeteilt (de Carvalho et al., 2002). Nach dem Manifestationsalter werden die seltenen juvenilen Dystonien, deren Beginn vor dem 26. Lebensjahr liegt, von den deutlich häufigeren adulten Formen unterschieden. Juvenile Dystonien tendieren im Gegensatz zu den adulten vermehrt zu einer Ausbreitung der Symptome, so dass sich aus fokalen Dystonien multifokale bzw. generalisierte entwickeln (Schmidt et al., 2008). Eine Sonderform der fokalen Dystonien bilden die Dystonien, die hochselektiv bei bestimmten Tätigkeiten auftreten, wie z.B. der Schreibkrampf oder die Musikersdystonie.

Ätiologisch werden Dystonien klassifiziert in primäre bzw. idiopathische Dystonien, deren Ursache nicht bekannt ist oder genetisch bedingt sein kann, und sekundäre. Für primäre Dystonien wurden 21 Gene der DYT-Familie entdeckt, die meist autosomal-dominant mit reduzierter Penetranz vererbt werden (Ozelius und Bressman, 2011). Bei den meisten primären Dystonien handelt es sich um fokale Dystonien (Klein, 2005).

Davon abzugrenzen sind die wesentlich selteneren sekundären Dystonien, bei denen dystone Symptome im Rahmen einer Grunderkrankung auftreten. Zu den Dystonie auslösenden Grunderkrankungen zählen neurodegenerative Erkrankungen und metabolische (M. Wilson, Neuro-Akan-

thozytose, Leukodystrophien), seltener vaskuläre oder traumatische Läsionen der Basalganglien (Schneider und Bhatia, 2010). Ebenso können dystone Symptome durch die Einnahme von Dopamin-Antagonisten (Neuroleptika) oder Calcium-Antagonisten (Schmidt et al., 2008) ausgelöst werden.

Bei den Dystonie-Plus-Syndromen treten dystone Symptome gemeinsam mit anderen neurologischen Symptomen oder Syndromen auf, wie z.B. einem hypokinetisch-rigiden Syndrom oder Myoklonien. Den Dystonie-Plus-Syndromen liegt häufig eine genetische Prädisposition zugrunde (Phukan et al., 2011).

Lange Zeit galten die aufgabenspezifischen Dystonien als „Beschäftigungsneurosen“ (Gowers, 1886). So schrieb Oppenheim (Oppenheim, 1905) als Erklärung für den Schreibkrampf: „Es sind jedoch niemals Individuen mit intaktem Nervensystem, welche von solchem Uebel heimgesucht werden, es lässt sich vielmehr in der großen Mehrzahl der Fälle eine neuropathische Anlage nachweisen. Fast alle meine Patienten gehörten in die Kategorie der Neurastheniker, einige litten an Hemikranie, andere an Neuralgie, einer an Stottern, einer an hartnäckigem Schwindel, einer an Epilepsie.“

Im Gegensatz zu historischen Konzepten, gemäß denen dystone Verkrampfungen einer psychischen Genese zugeordnet wurden, gilt die organische, d.h. zentralnervöse Pathogenese von Dystonien seit der Arbeit David Marsdens von 1976 als wissenschaftlich anerkannt (Munts und Koehler, 2010; Marsden, 1976; Sheehy und Marsden, 1982). Die langjährige Einordnung von Dystonien als psychogene Erkrankungen wurde vor allem auf ihr bizarres Aussehen, ihr teilweise selektives Auftreten und ihre Verstärkung durch emotionale Anspannung zurückgeführt (Marsden, 1976). Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft werden Dystonien jedoch auf bislang nicht exakt benennbare Fehlfunktionen verschiedener Regelkreise des Gehirns (pallido-thalamo-kortikaler Bahnen) zurückgeführt (Poston und Eidelberg, 2012).

8.2 Diagnostik von Dystonien

Die Diagnose einer Dystonie erfolgt klinisch nach dem vorherrschenden Symptom, also einer länger andauernden Verkrampfung einer oder mehrerer Extremitäten, die mit Funktionsverlust oder -einschränkung einhergeht. Als Begleiterscheinung kann der sog. dystone Tremor beobachtet werden, ein feinschlägiger, niederfrequenter Aktionstremor, der sich vor allem bei Bewegung verstärkt (Ceballos-Baumann, Kapitel 9). Dystone Bewegungen sind meist irregulär und verstärken sich bei Bewegung und emotionalem Stress (Phukan et al., 2011). Initial sind sie vor allem bei Aktionen vorhanden, im weiteren Verlauf der Erkrankung können sie auch in Ruhe auftreten. Eine diagnostisch hilfreiche Besonderheit, die vor allem bei der zervikalen Dystonie zu beobachten ist, ist das Vorhandensein einer geste antagoniste, einer gezielt gesetzten Berührung meist des Gesichtes oder des Kinns, die zu einer kurzfristigen Linderung dystoner Symptome führt (Martino et al., 2010). Weitere typische Merkmale bei Dystonien sind das Phänomen des „overflow“, bei dem sich dystone Kontraktionen von der initial betroffenen Extremität auf benachbarte Extremitäten ausbreiten, sowie das „Spiegelphänomen“, bei dem dystone Symptome durch Bewegung der kontralateralen entsprechenden Extremität ausgelöst werden können (Phukan et al., 2011). Zur Bestätigung der klinischen Untersuchung kann

eine EMG (Elektromyographie)-Untersuchung veranlasst werden, die eine Kokontraktion von Agonist und Antagonist zeigt. Es gibt jedoch keinen pathognomonischen, die Dystonie beweisenden Befund oder Parameter, so dass die klinische Erfahrung des Untersuchers eine zentrale Rolle in der Diagnostik einnimmt.

Die Diagnose einer primären Dystonie muss in Frage gestellt werden, wenn sich in der klinischen Untersuchung weitere neurologische Symptome finden wie z. B. ein hypokinethisch-rigides Syndrom, prominente oromandibuläre Symptomatik oder eine Hemidystonie. Ebenso müssen ein ungewöhnlicher klinischer Verlauf (sehr rasche Progression, Beginn an der unteren Extremität im Erwachsenenalter) und anamnestic Hinweise auf Entwicklungsverzögerung, epileptische Anfälle und auffällige Begleiterkrankungen ergänzende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer sekundären Dystonie veranlassen (detaillierte Übersicht s. Schneider und Bathia, 2010).

8.3 Besonderheiten der fokalen Dystonie als Erkrankung des zentralen Nervensystems bei Instrumentalmusikern durch feinmotorische Tätigkeit hoher Intensität im Vergleich zu anderen adulten fokalen Dystonien

Die fokale, aufgabenspezifische Dystonie des Musikers weist im Vergleich zu anderen adulten fokalen Dystonien einige Besonderheiten auf. Als Vergleich sollen Daten aus einer Übersichtsarbeit herangezogen werden (Defazio et al., 2007). Von der Musikerdystonie sind überwiegend Männer betroffen, bei idiopathischen fokalen Dystonien hingegen überwiegend Frauen. Weiterhin fallen ein deutlich jüngeres durchschnittliches Manifestationsalter (38 Jahre vs. 55 Jahre) sowie eine deutlich höhere Prävalenz auf, die nach grober Schätzung etwa den Faktor 100 ausmacht. Damit sind die Prävalenzunterschiede zwischen den exponierten und nicht-exponierten Patientenkollektiven so deutlich, dass ein kausaler Zusammenhang nahe liegt.

Das deutlich jüngere Manifestationsalter bei der Musikerdystonie im Vergleich zu idiopathischen Dystonieformen stellt die Bedeutung externer Einflussfaktoren, also das Musizieren, in den Vordergrund. Nimmt man eine gemeinsame multifaktorielle Ätiologie der verschiedenen fokalen Dystonien an, wie dies von Defazio vorgeschlagen wurde (Defazio et al., 2007), so würde dies bedeuten, dass die dystonen Symptome aufgrund des intensiven und viel stärkeren Einwirkens der externen Einflussfaktoren deutlich früher auftreten als dies bei idiopathischen fokalen Dystonien der Fall ist.

Das deutlich häufigere Auftreten der Musikerdystonie bei Männern, das auch durch einen leicht erhöhten Männeranteil in Orchestern nicht suffizient zu erklären ist, gab Anlass zu einer Studie, die einen möglichen protektiven Einfluss von Östrogenen und Gestagenen in der Pathogenese der Musikerdystonie untersucht. In dieser Untersuchung an Patienten mit Musikerdystonie zeigte sich anhand von ausgewerteten Fragebögen keine Beeinflussung der dystonen Symptome durch Schwangerschaft oder Einnahme oraler Kontrazeptiva, jedoch fiel eine niedrigere Prävalenz an Menstruationsstörungen unter den Patientinnen mit fokaler Dystonie auf. Die Autoren interpretieren diese Datenlage als möglichen Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und dem Auftreten der Musikerdystonie, auch wenn der pathophysiologische Mechanismus ungeklärt bleibt (Rosset-Llobet et al., 2012b).

Der eindrucksvollste epidemiologische Befund ist jedoch die instrumenten-charakteristische, fast schon eindeutige Zuordnung zwischen dem gespielten Instrument bzw. der feinmotorischen Hauptlast und der Manifestation der fokalen Dystonie, wie es im systematischen Review von Rozanski et al. (2014), Rozanski et al. (2015) gezeigt werden konnte. Spieler von Tasteninstrumenten entwickeln überwiegend eine Dystonie der rechten Hand, ebenso Spieler von Zupfinstrumenten. Die linke Hand ist bei Streichinstrumentalisten bevorzugt betroffen, die Ansatzdystonie tritt ausschließlich bei Blasinstrumentalisten auf.

8.4 Fokale Dystonie als Erkrankung des zentralen Nervensystems bei Instrumentalmusikern durch feinmotorische Aktivität hoher Intensität im Sinne dieser Berufskrankheit

Bei der Musikerdystonie im Sinne der vorliegend beschriebenen Berufskrankheit handelt es sich um eine Sonderform der fokalen Dystonie des Erwachsenenalters, nämlich um eine aufgabenspezifische Dystonie. Diese äußert sich primär hoch selektiv ausschließlich bei der Ausübung des Instrumentenspiels. Die Symptome beginnen meist mit einer Ungeschicklichkeit der betroffenen Extremität, manifestieren sich dann beim Ausüben der bestimmten Tätigkeit und können sich im Verlauf auch auf andere Tätigkeiten ausweiten und sogar im Ruhezustand auftreten (Torres-Russotto und Perlmutter, 2008).

Auf der Grundlage der im systematischen Review (Rozanski et al., 2014, Rozanski et al., 2015) erhobenen Daten wird deutlich, dass es sich bei der fokalen, aufgabenspezifischen Dystonie des Instrumentalmusikers um eine eigenständige Erkrankung aus dem Formenkreis der fokalen adulten Dystonien handelt. Sie ist gekennzeichnet durch einen zunächst schmerzlosen Verlust der Koordinationsfähigkeit an einer Extremität und tritt initial nur beim Musizieren auf, kann sich jedoch im weiteren Verlauf auch ausbreiten und in Ruhe oder bei anderen Aktivitäten auftreten. Diese Erkrankung ist nur bei Instrumentalmusikern beschrieben, deren Alltag durch intensives und lang andauerndes Spielen ihres Instrumentes zum Erwerb hochspezialisierter feinmotorischer Fähigkeiten über viele Jahre hinweg gekennzeichnet ist. Dazu zählen vor allem aktive professionelle Orchester- und Solomusiker, aber auch ehemals aktive Musiker, die aufgrund ihrer Dystonie andere Tätigkeitsbereiche aufsuchen mussten. Für die Entstehung der Erkrankung relevant ist das langjährige, repetitive und intensive Musizieren auf professionellem Niveau.

Nach den Aussagen der bei Rozanski et al. (2014), Rozanski et al. (2015) erfassten Studien wiesen betroffene Musiker eine aufsummierte Übungszeit von in der Regel mindestens etwa 10.000 Stunden nach dem 18. Lebensjahr, zumindest im Bereich einer höheren vierstelligen kumulativen Exposition (> ca. 5.000 Stunden) nach dem 18. Lebensjahr auf (siehe Ausführungen unter 5.5 und Tabelle 2). Aufgrund der heterogenen Erfassung der Übungszeit sind das Aufstellen einer quantitativ eindeutigen Dosis-Wirkungs-Beziehung und das Ableiten einer wissenschaftlich tragfähigen „Abschneidenschwelle“ nicht möglich.

Diese im Erkrankungsfalle zur Manifestation der Musikerdystonie führende Stundenzahl (in der Regel fünfstellig, zumindest hoch vierstellig, meist >ca. 5.000 Stunden nach dem 18. Lebensjahr) ist nicht in dem Sinne als kumulatives Dosismaß zu verstehen, welches sich gewissermaßen über ein Berufsleben „ansammeln“ kann. Diese Feststellung er-

gibt sich zum einen schon allein aus dem mittleren Manifestationsalter zwischen 25 und 40 Jahren, zum anderen daraus, dass die Erstmanifestation oft zeitnah bei Karrieresprüngen mit intensiviertem Üben einsetzt. Ein nur gelegentliches Musizieren über viele Jahrzehnte hinweg verursacht das Krankheitsbild der fokalen Dystonie als Erkrankung des zentralen Nervensystems bei Instrumentalmusikern durch feinmotorische Tätigkeit hoher Intensität im Sinne dieser Berufskrankheit **nicht**.

Abbildung 1 und Tabelle 5 zeigen die prozentuale Verteilung des klinischen Phänotyps der fokalen Dystonie in Abhängigkeit der Instrumentengattung. Insgesamt wurden dabei 1.144 Musiker erfasst, dabei 930 aus vier großen Fallserien und 214 aus zwölf klinischen/experimentellen Studien (s. Abschnitt 3.1 und 3.2). Entlang der x-Achse sind die Instrumentengruppen aufgetragen, entlang der y-Achse die prozentuale Verteilung des klinischen Phänotyps der Dystonie.

Unter den erkrankten Spielern von Tasteninstrumenten war insbesondere die rechte Hand mit 78 % von einer Dystonie betroffen (linke Hand: 15 %, beide Hände: 6 %, Torticollis: 1 %). Bei den erkrankten Spielern von Streichinstrumenten dominierte die linke Hand mit 68 % (rechte Hand: 30 %, beide Hände: 1 %, Torticollis: 1 %). Erkrankte Spieler von Zupfinstrumenten wiesen mit 78 % am häufigsten eine Dystonie der rechten Hand auf (linke Hand: 19 %, beide Hände: 3 %). Ausgewogener ist die Verteilung der dystonen

Extremität bei den Spielern von Holzblasinstrumenten, bei denen in 39 % der Erkrankten die linke Hand betroffen ist, in 33 % die rechte (beide Hände: 2 %, Torticollis: 1 %). Bemerkenswert ist weiterhin das Auftreten der orofazialen Ansatzdystonie mit 26 %. Diese Form der fokalen Dystonie tritt ausschließlich bei Spielern von Blasinstrumenten auf. Blechbläser sind mit 96 % am häufigsten von der orofazialen Ansatzdystonie betroffen (linke Hand: 2 %, rechte Hand: 1 %, Torticollis: 1 %). Bei erkrankten Perkussionisten ist mit 49 % die rechte Hand, mit 41 % die linke Hand, zu 2 % beide Hände und zu 8 % der Fuß betroffen.

Abbildung 2 und Tabelle 6 zeigen die entsprechende Verteilung, wobei hier nur die Daten von 930 Musikern aus Fallserien aus den größten musikmedizinischen Zentren erfasst wurden.

Die Graphiken zeigen eine deutlich divergierende, für die Instrumentengattungen spezifische Verteilung der Manifestationsformen der fokalen Dystonie. Die am häufigsten berichtete fokale Dystonie war die Dystonie der Hand, die bei den erkrankten Spielern von Tasten- und Zupfinstrumenten überwiegend die rechte betraf, bei Spielern von Streichinstrumenten vornehmlich die linke. Bei Holzblasinstrumenten sind beide Hände gleichermaßen betroffen. Die Ansatzdystonie des Mundes wird ausschließlich bei erkrankten Spielern von Blasinstrumenten beobachtet, wobei hier die Blechbläser besonders betroffen sind.

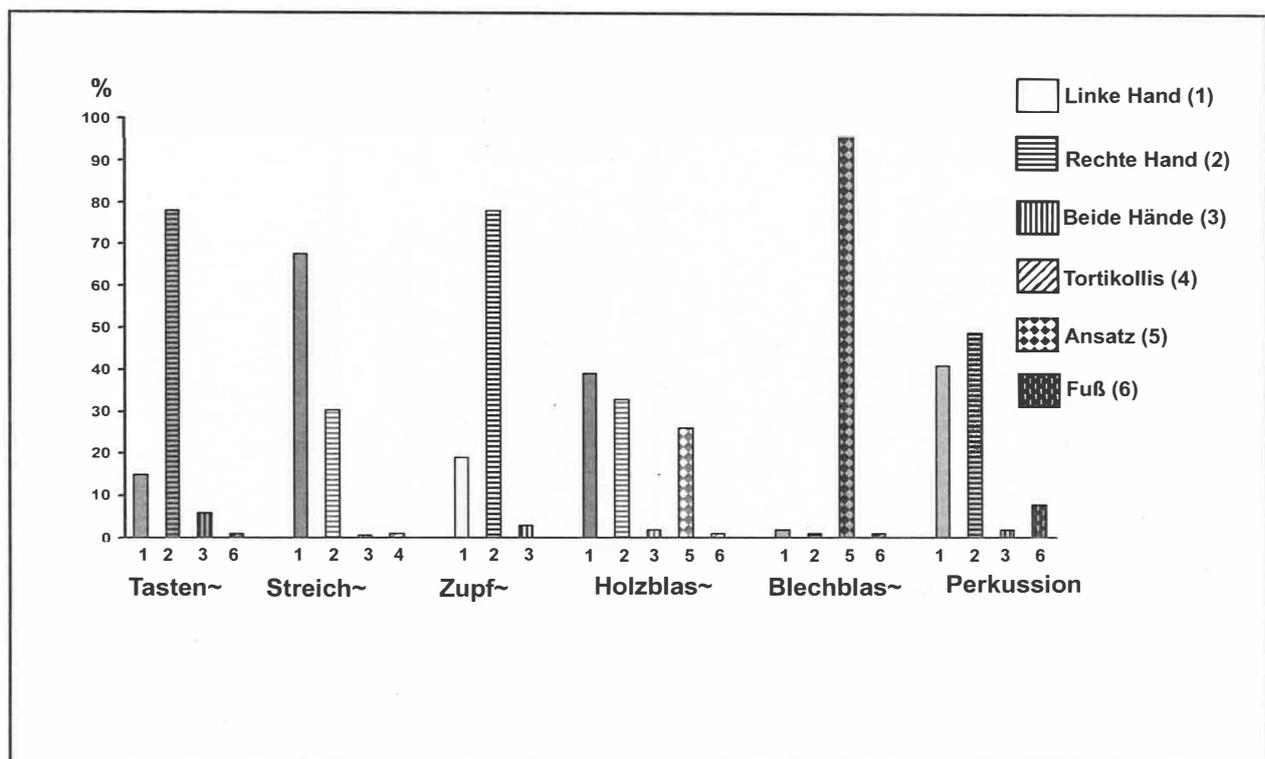


Abbildung 1: Betroffene Organe in Abhängigkeit der Instrumentengattung, Datenbasis (n=1144)

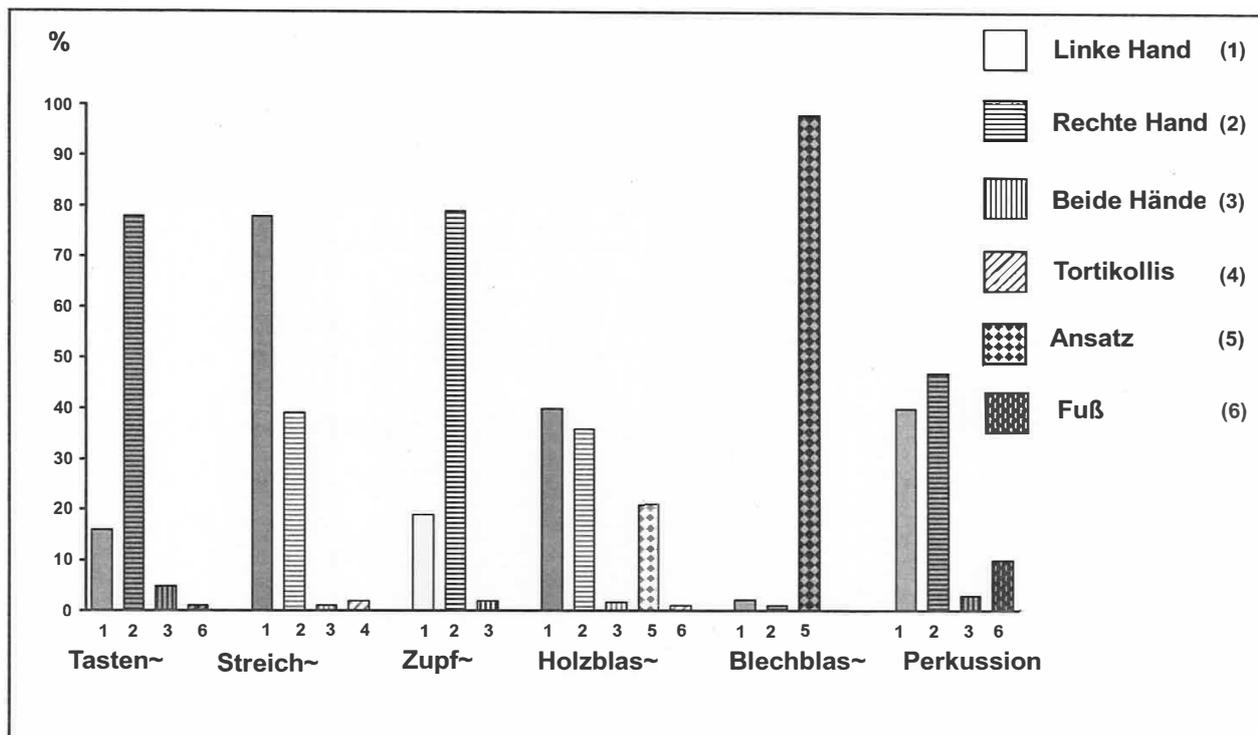


Abbildung 2: Betroffene Organe in Abhängigkeit der Instrumentengattung, Datenbasis (n=930)

Tabelle 5: Betroffene Organe in Abhängigkeit der Instrumentengattung, Datenbasis (n = 1144), Angabe der prozentualen Verteilung

Instrumentengattung	Linke Hand	Rechte Hand	Beide Hände	Ansatz	Torticollis	Fuß
Tastensinstrumente	15	78	6	0	1	0
Streichinstrumente	68	30	1	0	1	0
Zupfinstrumente	19	78	3	0	0	0
Holzblasinstrumente	39	33	2	26	1	0
Blechblasinstrumente	2	1	0	96	1	0
Perkussion	41	49	2	0	0	8

Tabelle 6: Betroffene Organe in Abhängigkeit der Instrumentengattung, Datenbasis (n = 930), Angabe der prozentualen Verteilung

Instrumentengattung	Linke Hand	Rechte Hand	Beide Hände	Ansatz	Torticollis	Fuß
Tastensinstrumente	16	78	5	0	1	0
Streichinstrumente	78	20	1	0	1	0
Zupfinstrumente	19	79	2	0	0	0
Holzblasinstrumente	40	36	2	21	1	0
Blechblasinstrumente	2	1	0	97	0	0
Perkussion	40	47	3	0	0	10

Die Musikerdystonie manifestiert sich häufig erstmalig während oder nach einer Karrierephase, die geprägt ist von intensiviertem Üben aufgrund einer Aufstiegsmöglichkeit oder Konzertserie (Altenmüller, 2010). Meist beginnt die Erkrankung akut mit einem schmerzlosen Verlust der Koordination beim Spielen bestimmter Passagen (Altenmüller, 2010) und breitet sich im weiteren Verlauf auf zahlreiche andere Spielsituationen aus. Im fortgeschrittenen Stadium kann die dystone Verkrampfung auch bei ähnlichen Bewegungsabläufen im Alltag auftreten, wie z. B. beim Halten des Bestecks. Sehr häufig sind die Hände und Finger betroffen, die sich beim Spielen entweder in Flexions- oder Extensionsstellung dyston verkrampfen. Bei Spielern von Blasinstrumenten ist oft die orofaciale Muskulatur von Verkrampfungen betroffen, was als Ansatzdystonie bezeichnet wird. Durch die fehlende Koordination der orofacialen Muskulatur kann die Luft nicht mehr adäquat durch das Mundstück des Instrumentes gepresst und damit der Ton nicht mehr richtig erzeugt werden (Jankovic, Ashoori, 1998). Aufgrund der dystonen Symptome sind diese Musiker meist nicht mehr in der Lage ihre professionelle Tätigkeit aufrecht zu erhalten, sondern müssen ihre Karriere in 50 % aller Fälle beenden (Schuele et al., 2004). Die Behandlung kann pharmakologisch erfolgen, durch Injektionen von Botulinumtoxin in die betroffenen Muskeln oder in letzter Zeit auch durch Umlernprogramme (Retraining), (van Vugt et al., 2014).

Ein bekanntes historisches Beispiel für die fokale Dystonie des professionellen Musikers ist Robert Schumann, der unter einem Verlust der Koordinationsfähigkeit der rechten Hand litt (Garcia de Yebenes, 1995). Nach einer Episode intensiven Musizierens beklagte Robert Schumann erstmals 1830, im Alter von 20 Jahren, eine fehlende Kontrolle über einen Finger der rechten Hand, die zunächst nur intermittierend vorhanden war, im weiteren Verlauf jedoch immer häufiger auftrat und dann die ganze rechte Hand betraf. Schumann versuchte sich an Änderungen seines Stils und benutzte zeitweise eine Schiene, was jedoch die Beschwerden nicht linderte. Bereits drei Jahre später, 1833, war er nicht mehr in der Lage, Konzerte zu geben (Garcia de Yebenes, 1995).

8.5 Differentialdiagnostische Überlegungen zur Fokalen Dystonie als Erkrankung des Zentralen Nervensystems bei Instrumentalmusikern durch feinmotorische Tätigkeiten hoher Intensität

8.5.1. Psychische Faktoren

In einem früheren Gutachten wurde die Vorstellung geäußert, die beim Musizieren beobachteten Verkrampfungen seien Ausdruck innerer Anspannung und im Sinne einer „Beschäftigungsneurose“ zu werten (Zeller, arbeitsmedizinisches Gutachten, 2000). Diese Wahrnehmung mag in Anbetracht der ausgeprägten Aufgaben-Selektivität der Musikerdystonie sowie der hohen Anspannung und des Erfolgsdrucks, dem die Musiker ausgesetzt sind, vordergründig nachvollziehbar erscheinen. Dass es sich bei der fokalen, aufgabenspezifischen Dystonie des Musikers jedoch um eine fokale Dystonie, nicht um eine psychogene Erkrankung handelt, zeigen die Nachweise pathophysiologischer Befunde an diesem Patientenkollektiv (Munts und Koehler, 2010). Dazu zählen die Dedifferenzierung somatosensorischer Kortexareale, eine erhöhte Neuroplastizität sowie eine veränderte sensomotorische Integration. Trotz dieser klaren

Datenlage müssen psychologische Faktoren weiter berücksichtigt und diskutiert werden.

Dass sich die Symptome bei Erkrankungen der Basalganglien unter emotionaler Anspannung verstärken, zeigt die klinische Erfahrung im Umgang mit Parkinson-, Dystonie- und Tremorpatienten. Weiterhin gibt es einige Publikationen, die psychiatrische Symptome bei Patienten mit fokaler Dystonie berichten. Patienten mit primärer Dystonie wiesen im Vergleich zu Patienten mit ähnlichen motorischen Beeinträchtigungen (periphere Nervenkompressionen, Hemispasmus facialis) höhere Raten an Depressionen, Angststörungen, Zwangstörungen und sozialen Phobien auf (Barahona et al., 2011; Gündel et al., 2001). Insbesondere Zwangsstörungen wurden bei Patienten mit primärer Dystonie vermehrt registriert (Broocks et al., 1998). Diese Daten ließen sich auch an großen Patientenkollektiven mit 76 Patienten nachvollziehen (Cavallaro et al., 2002), was die Autoren als Hinweis auf eine gemeinsame pathophysiologische Grundlage für Dystonien und Zwangsstörungen werteten. Dies erscheint neuropathologisch und anatomisch plausibel, da die bei Dystonien beeinträchtigten striato-thalamo-kortikalen Funktionsschleifen auch pathophysiologisch bedeutsam bei Zwangsstörungen sind (Karch und Pogarell, 2011). Die gemeinsame pathophysiologische Grundlage beider Krankheitsbilder legt nahe, dass psychiatrische Symptome nicht als Reaktion auf die Erkrankung, sondern als Teil der Erkrankung im Sinne eines Endophänotyps zu werten sind. Dies bedeutet, dass sowohl die psychiatrischen Auffälligkeiten als auch die motorischen Symptome durch Fehlfunktionen der striato-thalamo-kortikalen Schleifen hervorgerufen werden.

Auch bei Patienten mit Musikerdystonie wurden auf entsprechenden Skalen erhöhte Werte für Ängstlichkeit und Neurotizismus im Vergleich zu gesunden Musikern ermittelt (Enders et al., 2011). Weiterhin wurden bei Musikern mit fokaler Dystonie ebenso hohe Ängstlichkeitswerte gesehen wie bei Musikern mit chronischem Schmerzsyndrom, jedoch erhöhte Werte für Neurotizismus (Jabusch et al., 2004 a). Diese Befunde sollten ebenfalls als psychiatrische Begleiteffekte im Rahmen der Dystonie gewertet werden.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass es sich bei der fokalen, aufgabenspezifischen Dystonie des Musikers um eine neurologische Erkrankung handelt, die klare pathophysiologische Krankheitskorrelate im zentralen Nervensystem aufweist und daher nicht als psychogen zu werten ist. Da die Basalganglien sowohl motorische als auch limbische Anteile aufweisen, ist es naheliegend, dass die beobachteten psychischen Begleitsymptome Teil der Erkrankung im Sinne eines Endophänotyps sind und nicht als externe Triggerfaktoren für die Entstehung der motorischen Symptome.

8.5.2 Genetische Beiträge zur Musikerdystonie

Die Beobachtung, dass viele Musiker intensiv praktizieren, aber nur wenige eine fokale Dystonie entwickeln, lässt sich durch eine unterschiedliche Prädisposition für die Erkrankung erklären. Für die Annahme einer Prädisposition spricht der Nachweis kortikaler Veränderungen (Dedifferenzierung somatosensorischer Cortexareale), die nicht nur in dem für die dystone Extremität korrespondierenden Cortexareal nachweisbar waren, sondern als generelles Phänomen (Garraux et al., 2004). Dies würde bedeuten, dass die beobachteten kortikalen Veränderungen nicht reaktiv im Verlauf der Erkrankung vorhanden sind, sondern primär im Sinne einer Prädisposition. Da Prädispositionen meist hereditär sind, verdient die Datenlage zu genetisch bedingten Dystonien

weitere Beachtung. Sensorische Veränderungen wurden auch bei asymptomatischen Verwandten ersten Grades von Dystonie-Patienten entdeckt (O'Dwyer et al., 2005).

Für die idiopathischen, also nicht-aufgabenspezifischen Dystonien sind aktuell 21 Genloci beschrieben, DYT 1-21 (Paudel et al., 2012). Die meisten dieser Mutationen folgen einem autosomal-dominanten Erbgang mit reduzierter Penetranz und führen zu einer generalisierten Dystonie. Für fokale Dystonien sind die Loci DYT6 und DYT7 beschrieben (Müller et al., 2010).

Eine ähnliche genetische Situation ist auch für die Musikerdystonie anzunehmen. Es fiel eine familiäre Häufung des Auftretens an Musikerdystonien auf (Schmidt et al., 2006). Weiterhin zeigt sich unter den Patienten mit Musikerdystonie auch eine Tendenz zur Entwicklung weiterer Bewegungsstörungen (Rosset-Llobet et al., 2009; Schmidt et al., 2006), was für eine erhöhte Prädisposition spricht. Pathophysiologisch kann die bei Patienten mit Dystonien nachgewiesene erhöhte Neuroplastizität (Quartarone et al., 2006) bei reduzierter zentraler Inhibition angenommen werden. Bei einer Studie wies die Hälfte der untersuchten Musiker mit Dystonien weitere Bewegungsstörungen auf, meist eine Ausweitung der dystonen Symptome auf andere Aktivitäten (Rosset-Llobet et al., 2009). Im Rahmen einer weiteren Studie zur Erfassung von Bewegungsstörungen bei Verwandten von Musikern mit Dystonie fiel bei einer genauen neurologischen Untersuchung bei 36 % der Verwandten ebenfalls eine Dystonie auf, die von diesen zum Teil nicht als solche wahrgenommen worden war (Schmidt et al., 2009).

In Einzelfällen gelang auch der Nachweis einer Genmutation bei Musikern mit fokaler Dystonie, so etwa der DYT-1-Mutation (Schmidt et al., 2012) und der DYT-6-Mutation (Lohmann et al., 2013). Dabei handelt es sich jedoch um Einzelfälle innerhalb großer Kollektive (Schmidt et al., 2012), so dass monogenetische Erbgänge bei der Musikerdystonie entweder als Ausnahmefall anzusehen sind oder aber auf bislang noch nicht entdeckten Genloci kodiert werden.

Das von Altenmüller vorgeschlagene Modell einer Konstellation aus intrinsischen und extrinsischen Faktoren bei der Pathogenese der fokalen, aufgabenspezifischen Dystonie bei Musikern konnte in einer Fall-Kontroll-Studie (Schmidt et al., 2013) noch erhärtet werden. In dieser Studie konnte zum einen die höhere familiäre Belastung bei erkrankten Musikern festgestellt werden, was für eine genetische, also intrinsische, Prädisposition spricht. Zum anderen stellte sich heraus, dass erkrankte Musiker – im Vergleich zu ihren gesunden Verwandten – feinmotorischen Belastungen gegenüber exponiert sind und daher extrinsische Triggerfaktoren einwirken.

Hinsichtlich konkurrierender Triggerfaktoren konnten den Studien, die in den systematischen Review (Rozanski et al., 2014, Rozanski et al., 2015) eingeschlossen wurden, nur spärliche Informationen entnommen werden, eine systematische Analyse dieser Faktoren ist in der Literatur nicht beschrieben.

8.5.3 Differentialdiagnostische Bedeutung mechanischer Belastungen

Die fokale, aufgabenspezifische Dystonie des Musikers ist eine Erkrankung der Basalganglien und damit des zentralen Nervensystems. Von den muskuloskelettalen und peripher-neurologischen Erkrankungen bei Musikern, die durch mechanische Überbeanspruchung verursacht werden können,

ist die Dystonie des Musikers klar abzugrenzen. Das sogenannte „overuse syndrome“ ist durch das frühzeitige Auftreten von Schmerzen gekennzeichnet, das bei den Dystonien gar nicht oder erst später durch die Fehlstellung der Extremität auftritt. Primäres Symptom bei Dystonien ist ein schmerzloser Verlust der Koordination an einer Extremität. Diese Abgrenzung ist daher von besonderer Bedeutung, da bei mangelnder Kenntnis dieses Krankheitsbildes Dystonien oft als muskuloskelettale Probleme verkannt werden. So stellt Bird in seiner Übersichtsarbeit über Bewegungseinschränkungen bei Musikern den (klinisch wenig hilfreichen) Terminus „work-related upper limb disorders (WRULD)“ vor. Differentialdiagnostisch führt er zahlreiche muskuloskelettale und peripher-neurologische Ursachen an, ohne jedoch die fokale Dystonie zu berücksichtigen (Bird, 2013). Über eine ähnliche Situation berichten Rosset-Llobet et al. (2009), die ein Musikerkollektiv mit Dystonien untersuchten. Bei der Hälfte der Patienten, die von Neurologen und Orthopäden gesehen worden waren, war nicht eine fokale Dystonie diagnostiziert worden, sondern Nervenkompressionen und diverse muskuloskelettale Probleme (Rosset-Llobet et al., 2009). Diese Daten belegen die Notwendigkeit einer exakten Kenntnis des Krankheitsbildes und der Differentialdiagnosen. In den letzten Jahren hat die Kenntnis darüber jedoch erheblich zugenommen (E. Altenmüller, pers. Mitteilung).

Auch wenn die fokale Dystonie des Musikers klar von peripheren Nervenerkrankungen oder muskuloskelettalen Erkrankungen abzugrenzen ist, bleibt zu diskutieren, inwiefern muskuloskelettale oder peripher-neurologische Veränderungen zur Entstehung der fokalen Handdystonie beitragen können. Bei der tierexperimentellen Induktion fokaler Dystonien (Topp und Byl, 1999) wies der Affe, der als erster dystone Symptome entwickelte, an der dyston erkrankten Extremität eine Sehnenverkürzung auf. Auch Einzelfallberichte zeigen, dass dystone Symptome im Anschluss an ein Handtrauma (Leijnse und Hallett, 2007) oder ein thoracic-outlet-Syndrom entstanden (Quartarone et al., 1998). In diesem Zusammenhang ist die Bedeutung von Umweltfaktoren für die Pathogenese der fokalen Dystonie zu betrachten. In solchen Einzelfällen können offensichtlich solche mechanischen „Vorschäden“ prädisponierend wirken.

Es ist beachtenswert, dass bei Patienten mit idiopathischen fokalen Dystonien eine vorangegangene vermehrte Exposition gegenüber lokalen Belastungen an der von der Dystonie betroffenen Extremität nachgewiesen werden konnte. Patienten mit cervikaler Dystonie wiesen eine doppelt so hohe Prävalenz an Skoliosen auf wie ein alters- und geschlechtsadaptiertes Kollektiv an gesunden Normalpersonen (Defazio et al., 2003). In einer Fall-Kontroll-Studie zeigten Patienten mit Blepharospasmus eine um den Faktor 7 höhere Neigung zu vorangegangenen lokalen Augenerkrankungen wie Keratokonjunktivitis oder trockenem Auge (Martino et al., 2005). Ebenso wiesen Patienten mit laryngealer Dystonie in einer Fall-Kontroll-Studie eine deutlich höhere vorangegangene Prävalenz für Hals- und Rachenbeschwerden auf (Schweinfurth et al., 2002). Diese Datenlage deutet auf einen Zusammenhang zwischen lokalen Beschwerden und einer späteren Entwicklung einer fokalen Dystonie an dieser Stelle hin.

8.6 Abgrenzung der Fokalen Dystonie als Erkrankung des zentralen Nervensystems bei Instrumentalmusikern zu bereits bestehenden Berufskrankheiten

Bestimmte Erkrankungen, die durch äußere mechanische Belastungen induziert werden, sind bereits im Berufskrank-

heiten-Recht verankert und müssen von der hier dargestellten aufgabenspezifischen fokalen Dystonie abgegrenzt werden:

- Erkrankungen der Sehnenscheiden oder des Sehnengleitgewebes sowie der Sehnen- und Muskelansätze, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können (BK-Nr. 2101)
- Druckschädigung der Nerven (BK-Nr. 2106)
- Carpaltunnelsyndrom (BK-Nr. 2113)

Von diesen rein peripher-neurologischen und mechanischen Erkrankungen ist die Musikerdystonie klar abzugrenzen, bei der es sich um eine zentralnervöse Erkrankung der Basalganglien handelt (Albanese et al., 2013; Poston und Eidelberg, 2012).

9. Präventive Maßnahmen

Zum Krankheitsbild der fokalen Dystonie als Erkrankung des zentralen Nervensystems bei Instrumentalmusikern durch feinmotorische Tätigkeit hoher Intensität liegen nur wenige systematisch erhobene Daten zur Epidemiologie der Erkrankung vor, insbesondere jedoch keine prospektiven Ansätze zu präventiven Maßnahmen. Überlegungen hierzu müssen sich daher an verschiedenen therapeutischen und rehabilitativen Konzepten orientieren, die in umschriebenen klinischen Studien erprobt wurden. Umfangreiche, systematisch erhobene Daten zu Präventionsmaßnahmen sind jedoch aktuell nicht in der Literatur beschrieben.

Ein wesentlicher pathophysiologischer Angriffspunkt therapeutischer Ansätze ist die veränderte sensomotorische Verarbeitung mit dem Ziel, die intrakortikale Hemmung zu erhöhen und dadurch Bewegungsmuster zu normalisieren.

Da eine Verbreiterung kortikaler sensorischer Areale bei erkrankten Musikern festgestellt worden war und diese auf einen exzessiven motorischen Gebrauch zurückgeführt wurde, zielt eine Therapie darauf ab, durch eine Immobilisation der betroffenen Extremität und damit eine Reduktion des motorischen Gebrauches zentrale Hemmmechanismen wiederherzustellen. Bei einer kleinen Anzahl an Probanden ließen sich hier Verbesserungen der Dystonie erzielen (Candia et al., 1999). Dieses Ziel wird auch durch eine andere Rehabilitationstechnik angestrebt, bei der die betroffenen Patienten mit fokaler Handdystonie zum Erlernen der Blindenschrift angeleitet werden. Durch das intensive sensorische Training soll ein Überschuss an zentraler sensorischer Information erzielt werden, um auf diese Weise die sensomotorische Integration zu normalisieren (Zeuner et al., 2003).

Eine Beeinflussung der zentralen sensomotorischen Integration mittels transkranieller Magnetstimulation erwies sich als nicht erfolgreich (Buttkus et al., 2010; Buttkus et al., 2011).

Umfassende und systematisch erhobene Daten zu den rehabilitativen Maßnahmen können daher nicht berichtet werden und bedürfen weiterer Forschung.

10. Kriterien für die Berufskrankheiten-Anzeige

- Gesicherte Diagnose einer fokalen Dystonie als Erkrankung des zentralen Nervensystems

- Instrumentalmusiker mit feinmotorischer Tätigkeit hoher Intensität

Literatur

Adler CH, Crews D, Kahol K, Santello M, Noble B, Hentz JG, Caviness JN. Are the yips a task-specific dystonia or „golfer’s cramp“? *Mov Disord* 2011;26:1993-1996.

Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, Hallet M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord* 2013;28:863-873.

Altenmüller E, Baur V, Hofmann A, Lim VK, Jabusch HC. Musician’s cramp as manifestation of maladaptive brain plasticity: arguments from instrumental differences. *Ann NY Acad Sci* 2012;1252:259-265.

Altenmüller E, Jabusch HC. Focal dystonia in musicians: phenomenology, pathophysiology, triggering factors, and treatment. *Medical Probl Perform Art* 2010;25:3-9.

Aranguiz R, Chana-Cuevas P, Alburquerque D, Leon M. Focal dystonia in musicians. *Neurologia* 2011;26:45-52.

Barahona-Correa B, Bugalho P, Guimaraes J, Xavier M. Obsessive-compulsive symptoms in primary focal dystonia: a controlled study. *Mov Dis* 2011;26:2274-2278.

Baur V, Jabusch HC, Altenmüller E. Behavioral factors influence the phenotype of musician’s dystonia. *Mov Dis* 2011;26:1780-1781.

Bird HA. Overuse syndrome in musicians. *Clin Rheumatol* 2013;32:475-479.

Bradley D, Whelan R, Kimmich O, O’Riordan S, Mulrooney N, Brady P, Walsh R, Reilly RB, Hutchinson S, Molloy F, Hutchinson M. Temporal discrimination thresholds in adult-onset primary torsion dystonia: an analysis by task type and by dystonia phenotype. *J Neurol* 2012;259:77-82.

Brandfonbrener AG, Robson C. Review of 113 musicians with focal dystonia seen between 1985 and 2002 at a clinic for performing artists. *Adv Neurol* 2004;94:255-256.

Broocks A, Thiel A, Angerstein D, Dressler D. Higher prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. *Am J Psychiatry* 1998;155:555-557.

Brown SE. Focal dystonia in musicians. *West J Med* 1992;157:666.

Butler AG, Duffey PO, Hawthorne MR, Barnes MP. The impact of focal dystonia on the working life of musicians in the United Kingdom. *Adv Neurol* 2004;94:257-259.

Buttkus F, Baur V, Jabusch HC, de la Cruz Gomez-Pellin M, Nitsche MA, Altenmüller A. Single-session tDCS-supported retraining does not improve fine motor control in musician’s dystonia. *Restor Neurol Neurosci* 2011;29:85-90.

Buttkus F, Weidenmüller M, Schneider S, Jabusch HC, Nitsche MA, Paulus W, Altenmüller E. Failure of cathodal direct current stimulation to improve fine motor control in musician’s dystonia. *Mov Disord* 2010;25:389-394.

Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the

- hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 1996;47:508-520.
- Candia V, Elbert T, Altenmüller E, Rau H, Schafer T, Taub E. Constraint-induced movement therapy for focal hand dystonia in musicians. *Lancet* 1999;353:42.
- Cavallaro R, Galardi G, Cavallini MC, Henin M, Amodio S, Bellodi L, Comi G. Obsessive compulsive disorder among idiopathic focal dystonia patients: an epidemiological and family study. *Biol Psychiatry* 2002;52:356-361.
- Ceballos-Baumann A. Dystonien. In: Ceballos-Baumann A, Conrad B (Hrsg.), *Bewegungsstörungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005: 128-181.
- Conti AM, Pullman S, Frucht SJ. The hand that has forgotten its cunning – lessons from musicians' hand dystonia. *Mov Disord* 2008;23:1398-1406.
- de Carvalho Aguiar PM, Ozelius LJ. Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurol* 2002;1:316-325.
- Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P, Buccafusca M, Currà A, Marchese R, Martino D, Masi G, Mazzella L, Vacca L, Livrea P, Berardelli A. Primary cervical dystonia and scoliosis: a multicentre case-control study. *Neurology* 2003;60:1012-1015.
- Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol* 2004;3:673-678.
- Defazio G, Berardelli A, Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain* 2007;130:1183-1193.
- Enders L, Spector JT, Altenmüller E, Schmidt A, Klein C, Jabusch HC. Musician's dystonia and comorbid anxiety: two sides of one coin? *Mov Dis* 2011;26:539-542.
- Ericsson KA, Krampe RT, Tesch-Römer C. The role of deliberate practice in the acquisition of expert performance. *Psychological Review* 1993;100:363-406.
- ESDE (Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative Group): A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000; 247:787-792.
- Ferguson D. An Australian study of telegraphist's cramp. *Br J Ind Med* 1971;28:280-285.
- Ferrarin M, Rabuffetti M, Ramella M, Osio M, Mailland E, Converti RM. Does instrumental movement analysis alter, objectively confirm, or not affect clinical decision-making in musicians with focal dystonia? *Med Probl Perform Artists* 2008;23:99-106
- Frucht SJ, Fahn S, Greene PE, O'Brien C, Gelb M, Truong DD, Welsh J, Factor S, Ford B. The natural history of embouchure dystonia. *Mov Disord* 2001;16:899-906.
- Frucht SJ. Embouchure dystonia – Portrait of a task-specific cranial dystonia. *Move Disord* 2009;24:1752-1762.
- García de Yébenes J. Did Robert Schumann have dystonia? *Mov Disord* 1995;10:413-417.
- Garraux G, Bauer A, Hanakawa T, Wu T, Kansaku K, Hallett M. Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2004;55:736-739.
- Gatto EM, Pardal MM, Reisin RC, Pardal AM. Playing harp, another unusual task-specific dystonia. *Move Disord* 2001;16:778-779.
- Geyer HL, Bressmann SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurology* 2006;5:780-790.
- Gowers W. Occupational neuroses. In: Gowers W, ed. *A Manual of Diseases of the Nervous System*. London: J & A Churchill, 1886: 656-676.
- Granert O, Peller M, Jabusch HC, Altenmüller E, Siebner HR. Sensorimotor skills and focal dystonia are linked to putaminal grey-matter volume in pianists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1225-1231.
- Gündel H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ceballos-Baumann AO. Social phobia in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:499-504.
- Hallett M. Pathophysiology of writer's cramp. *Hum Mov Sci* 2006;25:454-463.
- Haslinger B, Altenmüller E, Castrop F, Zimmer C, Dresel C. Sensorimotor overactivity as a pathophysiologic trait of embouchure dystonia. *Neurology* 2010;74:1790-1797.
- Hayes MW, Yiannikas C. Treatment of upper limb dystonia with botulinum toxin. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 1996;3:124-128.
- Hirata Y, Schulz M, Altenmüller E, Elbert T, Pantev C. Sensory mapping of lip representation in brass musicians with embouchure dystonia. *Neuroreport* 2004;15:815-818.
- Jabusch HC, Müller SV, Altenmüller E. Anxiety in musicians with focal dystonia and those with chronic pain. *Move Disord* 2004 a;19:1169-1175.
- Jabusch HC, Schneider U, Altenmüller E. Delta9-tetrahydrocannabinol improves motor control in a patient with musician's dystonia. *Move Disord* 2004 b;19:990-991.
- Kadota H, Nakajima Y, Miyazaki M, Sekiguchi H, Kohno Y, Amako M, Arino H, Nemoto K, Sakai N. An fMRI study of musicians with focal dystonia during tapping tasks. *J Neurol* 2010;257:1092-1098.
- Karch S, Pogarell O. Neurobiologie der Zwangsstörung. *Der Nervenarzt* 2011;82:299-307.
- Kim JS, An JY, Lee KS, Kim HT. Cooling can relieve the difficulty of playing the tuba in a patient with embouchure dystonia. *Mov Disord* 2007;22:2291-2292.
- Klein C. Movement disorders: classifications. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:425-439.
- Lederman RJ. Embouchure problems in brass instrumentists. *Med Probl Perf Artists* 2001;16:53-57
- Leijnse JN, Hallett M. Etiological musculo-skeletal factor in focal dystonia in a musician's hand: A case study of the right hand of a guitarist. *Mov Disord* 2007;22:1803-1808.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
- Lim VK, Altenmüller E. Musicians' cramp: Instrumental and gender differences. *Med Probl Perform Art* 2003;18:21-26
- Lohmann K, Wilcox RA, Winkler S, Ramirez A, Rakovic C, Park JS, Arns B, Lohnau T, Groen J, Kasten M, Brüggemann N, Hagenah J, Schmidt A, Kaiser FJ, Kumar KR, Zschied-

- rich K, Alvarenz-Fischer D, Altenmüller E, Ferbert A, Lang AE, Münchau A, Kostic V, Simonyan K, Agzarian M, Ozelius LJ, Langeveld AP, Sue CM, Tijssen MA, Klein C. et al. Whispering dysphonia (DYT4 dystonia) is caused by a mutation in the TUBB4 gene. *Ann Neurol* 2013;73:537-545.
- Lucas RM, McMichael AJ. Association or causation: evaluating links between “environment and disease”. *Bull World Health Organ* 2005;83:792-795.
- Marchini C, Verriello L, Mucchiut M, Tion G, Bergonzi P. Task-specific dystonia in a horn player. *Mov Disord* 2001;16:176-177.
- Marsden CD. The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer’s cramp, and torticollis, or axial dystonia). *Adv Neurol* 1976;14:259-276.
- Martino D, Defazio G, Alessio G, Abbruzzese G, Girlanda P, Tinazzi M, Fabbrini G, Marinelli L, Majorana G, Buccafusca M, Vacca L, Livrea P, Berardelli A. Relationship between eye symptoms and blepharospasm: a multicentre case-control study. *Mov Disord* 2005;20:1564-1570.
- Martino D, Liuzzi D, Macerollo A, Aniello MS, Livrea P, Defazio G. The phenomenology of the geste antagoniste in primary blepharospasm and cervical dystonia. *Mov Disord* 2010;25:407-412.
- Mayer F, Topka H, Boose A, Horstmann T, Dickhuth HH. Bilateral segmental dystonia in a professional tennis player. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:1085-1087.
- Müller J, Kiechl S, Wenning GK, Seppi K, Willeit J, Gasperi A, Wissel J, Gasser T, Poewe W. The prevalence of primary dystonia in the general community. *Neurology* 2002;59:941-943.
- Müller U. A molecular link between dystonia 1 and dystonia 6? *Annals of neurology* 2010;68:418-420.
- Munts AG, Koehler PJ. How psychogenic is dystonia? Views from past to present. *Brain* 2010;133:1552-1564.
- Nowak DA, Rosenkranz K, Topka H, Rothwell J. Disturbances of grip force behaviour in focal hand dystonia: evidence for a generalised impairment of sensory-motor integration? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:953-959.
- Oppenheim H. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*. Berlin: S. Karger, 1905.
- Ozelius LJ, Bressman SB. Genetic and clinical features of primary torsion dystonia. *Neurobiol Dis* 2011;42:127-135.
- Paudel R, Hardy J, Revesz T, Holton JL, Houlden H. Review: genetics and neuropathology of primary pure dystonia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38:520-534.
- Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2011;10:1074-1085.
- Poston KL, Eidelberg D. Functional brain networks and abnormal connectivity in the movement disorders. *Neuroimage* 2012;62:2261-2270.
- Pujol J, Roset-Llobet J, Rosinés-Cubells D, Deus J, Narberhaus B, Valls-Solé J, Capdevila A, Pascual-Leone A. Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI. *NeuroImage* 2000;12:257-267.
- Quartarone A, Girlanda P, Risitano G, Picciolo G, Sinicropi S, Nicolosi C, Macaione V, Messina C. Focal hand dystonia in a patient with thoracic outlet syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:272-274.
- Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends Neurosci* 2006;29:192-199.
- Rosenkranz K, Butler K, Williamon A, Cordivari C, Lees AJ, Rothwell JC. Sensorimotor reorganization by proprioceptive training in musician’s dystonia and writer’s cramp. *Neurology* 2008;70:304-315.
- Rosenkranz K, Butler K, Williamon A, Rothwell JC. Regaining motor control in musician’s dystonia by restoring sensorimotor organization. *J Neurosci* 2009;29:14627-14636.
- Rosenkranz K, Williamon A, Butler K, Cordivari C, Lees AJ, Rothwell JC. Pathophysiological differences between musician’s dystonia and writer’s cramp. *Brain* 2005;128:918-931.
- Rosset-Llobet J, Candia V, Fabregas i Molas S, Dolors Rosines i Cubells D, Pascual-Leone A. The challenge of diagnosing focal hand dystonia in musicians. *Eur J Neurol* 2009;16:864-869.
- Rosset-Llobet J, Candia V, Fabregas S, Ray W, Pascual-Leone A. Secondary motor disturbances in 101 patients with musician’s dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:949-953.
- Rosset-Llobet J, Fabregas-Molas S, Pascual-Leone A. Drummer’s lower limb dystonia. *J Neurol* 2012a;259:1236-1237.
- Rosset-Llobet J, Pascual-Leone A, Fabregas-Molas S. Role of female reproductive hormones in musicians’ dystonia. *Med Probl Perform Art* 2012b;27:156-158.
- Rozanski V, Rehfuess E, Bötzel K, Nowak D. Trägt intensives Musizieren wesentlich zur Pathogenese der fokalen, aufgabenspezifischen Dystonie des professionellen Musikers bei? – ein systematischer Review. Abschlussbericht zum DGUV-Forschungsprojekt FB-0202 2004, online unter <http://www.dguv.de/ifa/Forschung/Projektverzeichnis/FF-FB0202.jsp> (2014).
- Rozanski V, Rehfuess E, Bötzel K, Nowak D. Aufgabenspezifische Dystonie bei professionellen Musikern – Ein systematisches Review zur Bedeutung des intensiven Musizierens als Risikofaktor. [Task-specific dystonia in professional musicians – a systematic review of the importance of intensive playing as a risk factor] *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:871-877.
- Roze E, Soumare A, Pironneau I, Sangla S, de Cock VC, Teixeira A, Astorquiza A, Bonnet C, Bleton JP, Vidailhet M, Elbaz A. Case-control study of writer’s cramp. *Brain* 2009;132:756-764.
- Sakai N. Slow-down exercise for the treatment of focal hand dystonia in pianists. *Med Probl Perform Art* 2006;21:25-28.
- Schmidt A, Altenmüller E, Jabusch HC, Lee A, Wiegers K, Klein C, Lohmann K. The GAG deletion in Tor1A (DYT1) is a rare cause of complex musician’s dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:690-691.
- Schmidt A, Jabusch HC, Altenmüller E, Hagenah J, Brüggemann N, Hedrich K, Saunders-Pullman R, Bressman SB, Kramer PL, Klein C. Dominantly transmitted focal dystonia

in families of patients with musician's cramp. *Neurology* 2006;67:691-693.

Schmidt A, Jabusch HC, Altenmüller E, Hagenah J, Brüggemann N, Lohmann K, Enders L, Kramer PL, Saunders-Pullman R, Bressman SB, Münchau A, Klein C. Etiology of musician's dystonia: familial or environmental? *Neurology* 2009;72:1248-1254.

Schmidt A, Jabusch HC, Altenmüller E, Kasten M, Klein C. Challenges of making music: what causes musician's dystonia? *JAMA Neurol* 2013;70:1456-1459.

Schmidt A, Schneider SA, Hagenah J, Klein C. [Dystonia]. *Der Nervenarzt* 2008;79 Suppl 2:53-63; quiz 64-55.

Schneider SA, Bhatia KP. Secondary dystonia – clinical clues and syndromic associations. *Eur J Neurol* 2010;17 Suppl 1:52-57.

Schuele S, Lederman RJ. Long-term outcome of focal dystonia in string instrumentalists. *Mov Disord* 2004;19:43-48.

Schweinfurth JM, Billante M, Courey MS. Risk factors and demographics in patients with spasmodic dysphonia. *Laryngoscope* 2002; 112:220-23.

Scolding NJ, Smith SM, Sturman S, Brookes GB, Lees AJ. Auctioneer's jaw: a case of occupational oromandibular hemidystonia. *Mov Disord* 1995;10:508-509.

Shamim EA, Chu J, Scheider LH, Savitt J, Jinnah HA, Hallett M. Extreme task specificity in writer's cramp. *Mov Disord* 2011;26:2107-2109.

Sheehy MP, Marsden CD. Writers' cramp—a focal dystonia. *Brain* 1982;105 (Pt 3):461-480.

Sitburana O, Ondo WG. Task-specific focal hand dystonia in a professional pistol-shooter. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:423-424.

Spahn C, Richter B, Altenmüller E. *MusikerMedizin: Diagnostik, Therapie und Prävention von musikerspezifischen Erkrankungen*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2011.

Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-2012.

Topp KS, Byl NN. Movement dysfunction following repetitive hand opening and closing: anatomical analysis in Owl monkeys. *Mov Disord* 1999;14:295-306.

Torres-Russotto D, Perlmutter JS. Task-specific dystonias: a review. *Ann NY Acad Sci* 2008;1142:179-199.

Tubiana R. Musician's focal dystonia. *Hand Clin* 2003;19:303-308, vii.

van Vugt FT, Boulet L, Jabusch HC, Altenmüller E. Musician's dystonia in pianists: Long-term evaluation of re-training and other therapies. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:8-12.

Vecchio M, Malaguarnera G, Giordano M, Malaguarnera M, Li Volti G, Galvano F, Drago F, Basile F, Malaguarnera M. A musician's dystonia. *Lancet* 2012;379:2116.

Wu LJ, Jankovic J. Runner's dystonia. *J Neurol Sci* 2006;251:73-76.

Zeller, H.-J., Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: Stellungnahme (2005), übermittelt vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales, 6.5.2011.

Zeuner KE, Hallett M. Sensory training as treatment for focal hand dystonia: a 1-year follow-up. *Mov Disord* 2003;18:1044-1047.

GMBI 2016, S. 666

Berufskrankheiten-Verordnung

hier: Wissenschaftliche Stellungnahme zur Berufskrankheit Nr. 1301 – Blasenkrebs durch aromatische Amine

– Bek. d. BMAS v. 1.7.2016 – IVa 4-45222-1301 –

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat am 16. Dezember 2013 die nachstehende wissenschaftliche Stellungnahme zu der Berufskrankheit Nr.1301 der Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung beschlossen:

Wissenschaftliche Stellungnahme

zu der Berufskrankheit Nr. 1301 der Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung „Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine“

Über die in dem Merkblatt zu der Berufskrankheit Nr.1301 (BMA 1964) und in der wissenschaftlichen Stellungnahme (BMAS 2011) aufgeführten Stoffe hinaus sind

- Azofarbstoffe, aus denen kanzerogene aromatische Amine freigesetzt werden können,
- die Herstellung von Auramin,
- die Einwirkung permanenter Haarfärbemittel vor dem Jahr 1977 unter den im Abschnitt 3 genannten näheren Voraussetzungen

geeignet, im Sinne dieser Berufskrankheit Krebs der Harnwege zu verursachen.

1. Azofarbstoffe, aus denen humankanzerogene aromatische Amine abgespalten werden können

Azofarbstoffe lassen sich in lösliche Azofarbstoffe und unlösliche Azopigmente gliedern, wobei Azopigmente als nicht bioverfügbar gelten. Aus Azofarbstoffen dagegen können in vivo durch enzymvermittelte Reduktion aromatische Amine abgespalten werden (Golka et al. 2004, BK-Report 1/2014, BGFA-Report 2/2009). Azofarbstoffe werden beispielsweise zur Einfärbung von Textilien, Leder, Papier, Holz, Lebensmitteln, Kosmetika und Mineralölprodukten benutzt (BK-Report 1/2014).

Bei Säugetieren finden sich Azoreduktasen u.a. in der Leber und in den Bakterien der Darm- und der Hautflora (Fouts et al. 1957; Martin et al. 1981; Kennelly et al. 1982; Hartman et al. 1978; Cerniglia et al. 1982; Chung et al. 1978; Bos et al. 1986; Platzek et al. 1999). Für Benzidin-basierte Azofarben konnte das Abspalten von Benzidin durch Azoreduktion beim Menschen gezeigt werden (Genin 1977, Lowry et al. 1980, Meal et al. 1981, Dewan et al. 1988). Han-

delt es sich bei den aus Azofarbstoffen freigesetzten aromatischen Aminen um kanzerogene Substanzen, können diese Tumore der Harnblase induzieren (BK-Report 1/2014, BGFA-Report 2/2009).

Eine Fall-Kontrollstudie in einem Krankenhaus in Kyoto, Japan, mit 200 männlichen Blasenkrebspatienten und 148 männlichen Kontrollpatienten der gleichen Altersgruppe ergab bezüglich einer Beschäftigung in der Seiden- bzw. Kimonofärberei ein Odds-Ratio von 6,8 ($P = 0,002$), wobei mindestens sieben der 17 Fälle Kimonos mit benzidinbasierten Farben bemalten. Möglicherweise kam es durch die Angewohnheit einiger Kimonomaler, ihren Pinsel zwischen die Lippen zu nehmen oder abzulecken zu einer besonders hohen Exposition (Yoshida et al. 1971, zitiert nach IARC 2010b und IARC 2012b, da die Originalarbeit nur in japanischer Sprache vorliegt). Myslak et al. (1991) fanden in einer im Raum Dortmund in Deutschland durchgeführten Fall-Kontrollstudie bei Malern einen deutlichen Anstieg des Risikos an Blasenkrebs zu erkranken (relatives Risiko 2,76; $p = 0,01$; 95%-Konfidenzintervall 1,21–6,28). Die Studienautoren erwähnen eine häufige Produktion und Verwendung von Azofarbstoffen in Deutschland zur Zeit der Exposition sowie das bei Malern damals übliche selbständige Anmischen der Malerfarben, das mit erheblicher Farbstaubentwicklung einherging. Eine weitere Fall-Kontrollstudie in der Region Mataro in Spanien, in der ebenfalls ausdrücklich die Verwendung von benzidinbasierten Farben thematisiert wurde, ermittelte ein Odds Ratio von 4,41 (95%-Konfidenzintervall 1,15–16,84) für Personen, die mit dem Färben oder Bedrucken von Textilien beschäftigt waren und hierbei aller Wahrscheinlichkeit nach gegen Azofarben exponiert waren (Gonzales et al. 1988).

Zusätzlich fand sich in einer Mortalitätsstudie von Montano et al. (1997) in einer Gruppe von Gerbereiarbeitern eine Häufung von Blasenkrebs als Todesursache (10 beobachtete vs. 4,13 erwartete Fälle, SMR 2,42, 95%-Konfidenzintervall 1,16–4,46)¹. In der entsprechenden Gerberei wurden benzidinbasierte Azofarben in großem Ausmaß eingesetzt.

In einigen anderen Mortalitätsstudien mit farboxponierten Arbeitern fand sich kein signifikanter Anstieg der Mortalitätsrate für Harnblasenkrebs (Stern 1987 und 2003, Newhouse 1978, Costantini et al. 1989). Bei Costantini et al. (1989) deutete sich zwar ein Trend im Zusammenhang mit einer längeren Latenzzeit an, jedoch war dieser statistisch nicht signifikant (für eine Zeit von 25–29 Jahren zwischen erster Exposition und dem Versterben an Blasenkrebs ergab sich ein SMR von 3,90)². Bei Mortalitätsstudien ist zu beachten, dass das Karzinom der Harnwege bei Erstdiagnose in einem frühen Stadium unter Therapie hohe Überlebensraten aufweist. Ein Harnblasenkarzinom, das als „PUNLMP“ (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential) entdeckt wird, hat eine tumorbedingte Mortalität von 1,2%. Bei einem „low-grade“ papillären Karzinom beträgt die tumorbedingte Mortalität 4,4% (Lopez-Beltran et al. 2004). Da in Mortalitätsstudien nur die Anzahl der Todesfälle, aber nicht die Zahl der überlebenden Erkrankten erfasst wird, sind sie hier nur eingeschränkt geeignet.

Eine englische Studie (Dolin 1992) verglich die Häufigkeit von Berufen in Regionen mit hoher Blasenkrebssterblichkeit mit der in England und Wales durchschnittlichen Häufigkeit. Der Anteil an Textilfärbern war in den Regionen mit

hoher Blasenkrebssterblichkeit erheblich höher als im nationalen Durchschnitt, der Häufigkeitsquotient betrug 3,21 (95%-Konfidenzintervall 1,29–6,62).

Die IARC hat 2010 sowie 2012 eine Bewertung zu benzidinbasierten Farbstoffen veröffentlicht (IARC 2010b; IARC 2012b). Farbstoffe, die zu Benzidin abgebaut werden können, wurden als Humankanzerogene der Gruppe 1 eingestuft. Die Einstufung beruhte v.a. darauf, dass gezeigt werden konnte, dass der Metabolismus von Benzidin-basierten Farbstoffen sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen zur Freisetzung von humankanzerogenem Benzidin führt.

Nach Angaben der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe sind Azofarbstoffe mit einer im Stoffwechsel freisetzbaren kanzerogenen bzw. kanzerogenverdächtigen Arylaminkomponente so zu handhaben, „als ob sie eingestuft wären, wie es der kanzerogenen bzw. kanzerogenverdächtigen Aminkomponente entspricht“. In dieser Form wurden Azofarbstoffe auch in die MAK-Liste aufgenommen. Da es sich um eine große Zahl möglicher Kandidaten handelt, erscheint eine Prüfung jedes einzelnen Farbstoffs durch die zur Einstufung sonst erforderlichen Tierversuche aktuell nicht möglich und vertretbar (DFG: MAK- u. BAT-Wert-Liste 2015).

Schlussfolgernd sind Azofarbstoffe, aus denen kanzerogene aromatische Amine freigesetzt werden können, geeignet, im Sinne der Berufskrankheit Nr. 1301 Krebs der Harnwege hervorzurufen.

2. Auraminherstellung

Auramin kommt vor allem in Papierfarben und Pigmentlacken vor. Es wird u.a. beim Färben von Leder, Jute und Baumwolle, aber auch in Kugelschreiberminen verwendet. Des Weiteren wird Auramin z.B. für laborchemische Färbungen, für Feuerwerkskörper und zum Anfärben von Rauch im militärischen Bereich eingesetzt. Die Auraminherstellung findet mittlerweile hauptsächlich in Indien und China statt (IARC 2010a, IARC 2012a).

Die International Agency for Research on Cancer hat die Auraminherstellung als humankanzerogen eingestuft (IARC 2010a; IARC 2012a). Auch in der Richtlinie 2004/37/EG über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch Karzinogene oder Mutagene bei der Arbeit und im Verzeichnis krebserzeugender Tätigkeiten oder Verfahren nach § 3 Abs. 2 Nr. 3 GefStoffV (TRGS 906) wird der Herstellungsprozess für Auramin als kanzerogen eingestuft.

Den Stoff Auramin selbst stufte die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe bereits 1985 in die Kanzerogenitätskategorie 2 ein (DFG: MAK- und BAT-Wert-Liste 2015), die IARC stufte Auramin als „possibly carcinogenic to humans“ in die Kategorie 2b ein (IARC 2012a).

Eine Studie aus Großbritannien zeigte bei Arbeitern, die in der Auraminherstellung beschäftigt waren, einen deutlichen Anstieg der Todesfälle durch Harnblasenkarzinome (sechs beobachtete vs. 0,45 erwartete Fälle, SMR 13,3; 95%-Konfidenzintervall 4,9–29,0). Arbeiter, die zusätzlich Kontakt zu Benzidin oder β -Naphthylamin hatten, wurden bei der Studie ausgeschlossen (Case u. Pearson 1954, SMR und Konfidenzintervall aufgrund fehlender Angabe im Originalartikel zitiert nach IARC 2010a).

^{1, 2}Um eine konsistente Ergebnisdarstellung zu erzielen, wurden alle in den Original-Studien in Prozent angegebenen Risikoschätzer auf 1 normiert.

Der Herstellungsprozess für Auramin ist geeignet, im Sinne der Berufskrankheit Nr. 1301 Krebs der Harnwege her vorzurufen.

3. Anwendung permanenter Haarfärbemittel durch Friseure vor dem Jahr 1977

Permanente Haarfarben und Stylingprodukte der früheren Jahrzehnte unterscheiden sich teilweise deutlich in ihrer Zusammensetzung von heutigen Präparaten. Es liegen nur wenige Informationen über die genaue Zusammensetzung der früheren Präparate vor, insbesondere bezüglich der Verwendung aromatischer Amine und ihrer Einsatzkonzentration. Bekannt ist die Verwendung von 2,4-Diaminoanisol in Haarfärbemitteln bis ca. 1972 und von 2,4-Toluylendiamin bis ca. 1975 (IARC 2010d). Beide Substanzen wurden von der MAK-Kommission in die Kategorie 2 eingestuft (DFG: MAK- und BAT-Wert-Liste 2015). Das von der MAK-Kommission in Kategorie 1 eingestufte Benzidin fand in Stylingprodukten Einsatz (BK-Report 1/2014).

In den 70er- und 80er-Jahren wurden Tierversuche mit oraler Gabe von damals häufig in permanenten Haarfärbemitteln eingesetzten Substanzen sowie Mutagenitätstests durchgeführt. Es ergaben sich Hinweise auf Kanzerogenität und Mutagenität (Ames et al. 1975, NTPa, NTPb, Van Duuren 1980). Bei topischer Gabe konnte an Nagetieren jedoch keine Karzinogenität nachgewiesen werden (Burnett et al. 1980, Burnett et al. 1988).

In einer großen schwedischen Follow-up-Kohortenstudie von Czene et al. (2003) wurden 38.866 weibliche und 6.824 männliche Friseure bezüglich des Auftretens von Malignomen evaluiert. Der Follow-up-Zeitraum betrug 39 Jahre. Bei männlichen Friseuren, die in den 60er Jahren arbeiteten, ergab sich im Follow-up von 1960–1969 ein erhöhtes Risiko an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken (SIR 2,56; 95 %-Konfidenzintervall 1,36–4,39). In späteren Jahren war die Risikoerhöhung rückläufig. Über die gesamte Follow-up-Periode (1960–1998) ergab sich für den älteren Teil der Kohorte (im Jahr 1960 > 45. Lebensjahr) eine SIR von 1,51 (95 %-Konfidenzintervall 1,10–2,00). Für den jüngeren Teil der Kohorte (im Jahr 1960 ≤ 45. Lebensjahr) betrug die SIR 1,04 (95 %-Konfidenzintervall 0,74–1,40). In zahlreichen europäischen Ländern wurden in den 80er Jahren mehrere Inhaltsstoffe von Haarfärbemitteln, die im Verdacht standen krebserregend zu sein, verboten (IARC 2010d). Bei weiblichen Friseuren betrug die SIR für Blasenkrebs 1,09 bei einem 95 %-Konfidenzintervall 0,81–1,43. (Czene et al. 2003).

In einer Fall-Kontrollstudie von Gago-Dominguez et al. wurde nach Risikoadjustment bezüglich Zigarettenrauchens u. a. eine Odds ratio von 5,1 (95 %-Konfidenzintervall 1,3–19,2) für eine Harnblasenkarzinomerkrankung bei Personen, die für zehn oder mehr Jahre als Friseur gearbeitet hatten, ermittelt (Gago-Dominguez et al. 2001).

Bolm-Audorff untersuchte 1993 in einer Fall-Kontrollstudie in Deutschland 300 Patienten (61 Frauen, 239 Männer) mit histologisch gesichertem Urothelkarzinom sowie eine nach Alter, Geschlecht und Wohnort vergleichbare Kontrollgruppe mittels standardisiertem Interview (Bolm-Audorff et al. 1993). Es fand sich u. a. ein signifikant erhöhtes Urothelkarzinomrisiko von 6,5 (95 %-Konfidenzintervall 1,2–36,6) für Beschäftigte in Friseurbetrieben.

Eine weitere Fall-Kontrollstudie in Deutschland wurde mit 531 männlichen Patienten, die ein epitheliales Neoplas-

ma des unteren Harntraktes aufwiesen, sowie ebenso vielen Kontrollen durchgeführt (Kunze et al. 1992). Nach Adjustierung bezüglich des Rauchverhaltens ergab sich eine Odds ratio für eine Exposition durch Friseur Tätigkeiten von 1,7 (95 %-Konfidenzintervall 0,6–4,5; zehn exponierte Fälle, sechs exponierte Kontrollpersonen).

Die IARC (IARC 2010d, IARC 1993) evaluierte zahlreiche epidemiologische Studien über das Risiko verschiedener Krebserkrankungen bei Friseuren. Bei 13 analysierten Fall-Kontrollstudien fanden sich für Friseure Odds ratios im Bereich von 0,9 (Glashan et al. 1981, zitiert nach IARC 2010d) bis 9,15 (Dryson et al. 2008). Eine Metaanalyse von elf Studien ergab keinen signifikanten Risikoanstieg bei männlichen oder weiblichen Friseuren (t Mannetje et al. 1999; Kogevinas et al. 2003). Die IARC folgerte, dass beschränkte Hinweise auf ein erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko bei Friseuren bestehen. Die Aussagekraft der Studien wurde häufig dadurch eingeschränkt, dass keine ausreichenden Angaben zur Dauer und zum Zeitraum der Exposition vorliegen. Von Seiten der IARC wurde die arbeitsbedingte Exposition, der Friseur ausgesetzt sind, als wahrscheinlich krebserregend (Gruppe 2A) beim Menschen eingestuft (IARC 2010d).

Eine Metaanalyse von 42 Studien von Harling et al. 2010 zeigte jedoch ein signifikant erhöhtes Blasenkrebsrisiko bei Friseuren, insbesondere bei Friseuren mit einer Tätigkeit von zehn Jahren oder mehr (SIR 1,70; 95 %-Konfidenzintervall 1,01–2,88).

In der Kosmetikverordnung von 1977 wurde die Verwendung von einigen aromatischen Aminen (z. B. β -Naphthylamin, Benzidin, Tolidine inkl. ihrer Salze und ihrer halogenierten und sulfonierten Derivate, u. a.) bei der Herstellung oder Behandlung kosmetischer Mittel verboten. Für weitere aromatische Amine wurde die zulässige Höchstkonzentration in Oxidationshaarfärben festgelegt, z. B. maximal 10 % für o-/m-/p-Toluylendiamine, ihre N-substituierten Derivate und ihre Salze (Verordnung über kosmetische Mittel 1977).

Der Nachweis der arbeitsbedingten Exposition gegen ein spezielles aromatisches Amin ist meist aufgrund der Datelage nicht möglich.

Bei langjähriger intensiver Verwendung von permanenten Haarfarben im Rahmen der Tätigkeit als Friseur/Friseurin vor dem Jahr 1977 (in der Regel länger als zehn Jahre) und Verrichtung der Arbeit ohne Handschuhe kann eine Anerkennung der Erkrankung als arbeitsbedingt erfolgen (Harling et al. 2010, BK-Report 1/2014; Bolt 2007).

Literatur:

Ames BN, Kammen HO, Yamasaki E: Hair dyes are mutagenic: Identification of a variety of mutagenic ingredients. Proc. Nat. Acad. Sci USA 1975; 72: 2423–2427.

BGFA: Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung Institut der Ruhr-Universität Bochum (Hersg): BGFA-Report 2/2009: Azofarbstoffe und deren Hautgängigkeit beim Menschen – Literaturstudie, ISSN 1867–9358.

BK-Report 1/2014 – Aromatische Amine: Eine Arbeitshilfe in Berufskrankheiten-Feststellungsverfahren – Report der Unfallversicherungsträger und des IFA. Hersg. DGUV, ISBN: 978-3-86423-107-0.

- Bolm-Audorff U, Jöckel KH, Kilguss B, Pohlabein H, Siepenkothen T: Berufliche Risikofaktoren für Urothelkarzinome. *Verh. Dt. Ges. Arbeitsmed.* 1993; 33: 143–147.
- Bolt HM, Golka K: The Debate on Carcinogenicity of Permanent Hair Dyes: New Insights. *Critical Reviews in Toxicology* 2007; 37:521–536.
- Bos RP, van der Krieken W, Smeijsters L, Koopman JP, de Jonge HR, Theuws JL, Henderson PT: Internal exposure of rats to benzidine derived from orally administered benzidine-based dyes after intestinal azo reduction. *Toxicology* 1986; 40(2): 207–13.
- Burnett C, Jacobs MM, Seppala A, Shubik P: Evaluation of the toxicity and carcinogenicity of hair dyes. *J Toxicol Environ Health* 1980; 6(2): 247–57.
- Burnett CM, Goldenthal EI: Multigeneration reproduction and carcinogenicity studies in Sprague-Dawley rats exposed topically to oxidative hair-colouring formulations containing p-phenylenediamine and other aromatic amines. *Food Chem Toxicol* 1988; 26(5):467–74.
- Case, RA, Pearson JT: Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. II. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. *Br J Ind Med* 1954; 11(3): 213–6, PMID: 13182161.
- Cerniglia CE, Freeman JP, Franklin W, Pack ID: Metabolism of azo dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine and 3,3'-dimethoxybenzidine to potentially carcinogenic aromatic amines by intestinal bacteria. *Carcinogenesis* 1982; Vol. 3 No. 11, 1255–1260.
- Chung KT, Fulk GE, Egan M: Reduction of Azo Dyes by Intestinal Anaerobes. *Appl. Environ. Microbiol.* 1978; 35: 55–62.
- Costantini AS, Paci E, Miligi L et al.: Cancer mortality among workers in the Tuscan tanning industry. *Br J Ind Med* 1989; 46: 384–388. PMID: 2818971.
- Czeme K, Tiikkaja S, Hemminki K: Cancer risks in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. *Int J Cancer* 2003; 105(1): 108–12.
- Dewan A, Jani JP, Patel JS, Gandhi DN, Variya MR, Ghodasara NB: Benzidine and its acetylated metabolites in the urine of workers exposed to Direct Black 38. *Arch Environ Health* 1988; 43(4): 269–272.
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): MAK-u. BAT-Wert-Liste 2015 der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 51, Wiley-VCH, Print ISBN: 9783527339778
<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527694983>
Published Online: 6. JUL 2015, Online ISBN: 9783527694983; DOI: 10.1002/9783527694983.
- Dolin PJ: A descriptive study of occupation and bladder cancer in England and Wales. *Br.J.Cancer* 1992; 65:476–8.
- Dryson E, 't Mannetje A, Walls C et al.: Case-control study of high risk occupations for bladder cancer in New Zealand. *Int J Cancer* 2008; 122:1340–1346. PMID:18027852.
- Fouts JR, Kamm JJ, Brodie BB: Enzymatic reduction of prontosil and other azo dyes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1957; 120: 291–300.
- Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK: Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int. J. Cancer* 2001; 91: 575–579.
- Genin VA: Formation of blastomogenic diphenylamino derivatives as a result of the metabolism of Direct azo dyes. *Vopr Onkol.* 1977; 23(9):50–2.
- Glashan RW, Cartwright RA: Occupational bladder cancer and cigarette smoking in West Yorkshire. *Br J Urol* 1981; 53:602–604.
doi:10.1111/j.1464-410X.1981.tb03270.x PMID:7317749.
- Golka K, Kopps S, Myslak ZW: Carcinogenicity of azo colorants: influence of solubility and bioavailability. *Toxicology Letters* 2004; 151: 203–210. doi:10.1016/j.toxlet.2003.11.016 PMID 15177655.
- Gonzales CA, Riboli E, Lopez-Abente G: Bladder cancer among workers in the textile industry: results of a Spanish case-control study. *Am J Ind Med.* 1988; 14(6): 673–80.
- Gonzales CA, Lopez-Abente G, Errezola M, Escolar A, Riboli E, Izarzugaza I, Nebot M: Occupation and bladder cancer in Spain: a multi-centre case-control study. *Int. J Epidemiol.* 1989; 18(3): 569–77.
- Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, Dulon M, Nienhaus A: Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2010; 67:351–358.
- Hartman CP, Fulk GE, Andrews AW: Azo reduction of trypan blue to a known carcinogen by a cell-free extract of a human intestinal anaerobe. *Mutation Research* 1978; 58: 125–132.
- IARC 1993: Occupational Exposures of Hairdressers and Barbers and personal Use of Hair Colourants. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1993; 57: 43–118.
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol57/mono57-6.pdf>
abgerufen am 15.7.2015
- IARC 2010a: Auramine and Auramine Production. In: Some Aromatic Amines, Organic Dyes, and Related Exposures 2010; 99: 111–140. PMID:21528837
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol99/mono99-9.pdf>,
abgerufen am 13.7.2015
- IARC 2010b: Dyes metabolized to benzidine. In: Some Aromatic Amines, Organic Dyes, and Related Exposures. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 2010; 99: 263–296. PMID:21528837
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol99/mono99-11.pdf>,
abgerufen am 13.7.2015
- IARC 2010d: Occupational Exposures of Hairdressers and Barbers and personal Use of Hair Colourants. In: Some Aromatic Amines, Organic Dyes, and Related Exposures. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 2010; 99: 499–658. PMID:21528837.
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol99/mono99-17.pdf>,
abgerufen am 15.7.2015

- IARC 2012a: Auramine and Auramine Production. In: Chemical Agents and Related Occupations. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 2012; 100F: 101-104. PMID: 23189753
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-12.pdf>, abgerufen am 13.7.2015
- IARC 2012b: Dyes metabolized to benzidine. In: Chemical agents and related occupations. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 2012; 100F: 65-72. PMID: 23189753
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-8.pdf> abgerufen am 13.7.2015
- Kennelly JC, Hertzog PJ, Martin CN: The release of 4,4'-diaminobiphenyls from azodyes in the rat. *Carcinogenesis* 1982; 3(8): 947-951.
- Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S et al.: Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* 2003; 14:907-914. PMID:14750529.
- Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R: Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study. *Cancer* 1992, 69(7):1776-90.
- Lopez-Beltran A, Montironi R: Non-Invasive Urothelial Neoplasms according to the Most Recent WHO Classification. *European Urology* 2004; 46: 170-176.
[doi:10.1016/j.eururo.2004.03.017](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.03.017).
- Lowry LK, Tolos WP, Boeniger MF, Nony CR, Bowman MC: Chemical monitoring of urine from workers potentially exposed to benzidine-derived azo dyes. *Toxicol Lett*. 1980; 7(1): 29-36.
- 't Mannetje AM, Kogevinas M, Chang-Claude J et al.: Occupation and bladder cancer in European women. *Cancer Causes Control* 1999; 10:209-217. [doi:10.1023/A:1008852127139](https://doi.org/10.1023/A:1008852127139); PMID:10454066.
- Martin CN, Kennelly JC: Rat liver microsomal azoreductase activity on four azo dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine or 3,3'-dimethoxybenzidine. *Carcinogenesis* 1981; 2(4): 307-312.
- Meal PF, Cocker J, Wilson HK, Gilmour JM: Search for benzidine and its metabolites in urine of workers weighing benzidine-derived dyes. *Br J Ind Med*. 1981; 38(2): 191-3.
- Montanaro F, Ceppi M, Demers PA et al.: Mortality in a cohort of tannery workers. *Occup Environ Med* 1997; 54:588-591.
[doi:10.1136/oem.54.8.588](https://doi.org/10.1136/oem.54.8.588) PMID: 9326162.
- Myslak ZW, Bolt HM, Brockmann W: Tumors of the urinary bladder in painters: a case-control study. *Am J Ind Med* 1991; 19:705-713.
DOI: 10.1002/ajim.4700190604 PMID: 1882850.
- Newhouse ML: Mortality study of bleachers and dyers. *Ann Occup Hyg* 1978; 21:293-296. PMID 751556.
- NTPa: National Toxicology Program, Department of Health and Human Services, Report on Carcinogens, Thirteenth Edition: 2,4-Diaminoanisole Sulfate.
<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/diaminoanisolesulfate.pdf>
- NTPb: National Toxicology Program, Department of Health and Human Services, Report on Carcinogens, Thirteenth Edition: 2,4-Diaminotoluene.
<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/diaminotoluene.pdf>
- Platzek T, Lang C, Grohmann G, Gi US, Baltes W: Formation of a carcinogenic aromatic amine from an azo dye by human skin bacteria in vitro. *Hum Exp Toxicol*. 1999; 18(9): 552-9.
- RICHTLINIE 2004/37/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTES UND DES RATES vom 29. April 2004 über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch Karzinogene oder Mutagene bei der Arbeit (Sechste Einzelrichtlinie im Sinne von Artikel 16 Absatz 1 der Richtlinie 89/391/EWG des Rates)(kodifizierte Fassung)
- Risch HA, Burch JD, Miller AB, Hill GB, Steele R, Howe GR: Occupational factors and the incidence of cancer of the bladder in Canada. *Br J Ind Med*. 1988; 45(6): 361-7.
- Stern FB, Beaumont J, Halperin W, Murthy L, Hills B, Fajen J: Mortality of chrome leather tannery workers and chemical exposure in tanneries. *Scand J Work Environ Health* 1987; 13: 108-17.
- Stern FB: Mortality Among Chrome Leather Tannery Workers: An Update. *American Journal of industrial medicine* 2003; 44: 197-206.
- Technische Regeln für Gefahrstoffe: Verzeichnis krebserzeugender Tätigkeiten oder Verfahren nach §3 Abs.2 Nr. 13013 GefStoffV (TRGS 906). (BArbBl. 7/2005 S. 79, zuletzt geändert GMBI 2007, S. 514, Nr. 24 vom 27. April 2007)
http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-906.pdf?__blob=publicationFile abgerufen am 13.7.2015
- Van Duuren BL: Carcinogenicity of hair dye components. *J Environ Pathol. Toxicol*. 1980; 3:237-251.
- Verordnung über kosmetische Mittel (Kosmetik-Verordnung) in der Fassung vom 21.12.1977, Bundesgesetzblatt Teil 1 Nr. 130186, S. 2589-2621.
- Yoshida O, Harada T, Miyakawa M, Kato T: Bladder cancer among dyers in the Kyoto area. *Igaku Ayumi* 1971; 79, 421-422, zitiert nach IARC 2010b.

HERAUSGEBER:

Bundesministerium des Innern
11014 Berlin (Postanschrift)
Alt-Moabit 140, 10557 Berlin (Hausanschrift)
Telefon: 0 30/1 86 81-0
Telefax: 0 30/1 86 81 12 926
E-Mail: poststelle@bmi.bund.de

VERLAG:

Carl Heymanns Verlag –
Eine Marke von Wolters Kluwer Deutschland
Luxemburger Straße 449, 50939 Köln
Telefon: 02 21/9 43 73-70 00, 0 26 31/8 01-22 22 (Kundenservice)
Telefax: 0 26 31/8 01-22 23 (Vertrieb)
E-Mail: info-wkd@wolterskluwer.com
<http://www.wolterskluwer.de>

DRUCK:

rewi druckhaus, Reiner Winters GmbH, Wiesenstraße 11, 57537 Wissen
Telefon: 0 27 42/9 32 38, Telefax: 0 27 42/93 23 70, www.rewi.de

ERSCHEINUNGSWEISE UND BEZUGSBEDINGUNGEN:

Das Gemeinsame Ministerialblatt erscheint nach Bedarf. Abonnementspreis: je 20 Hefte 39,20 € zuzüglich 9,50 € Versandkosten. Einzelhefte je 8 angefangene Seiten 1,60 € zuzüglich Versandkosten (auf Anfrage). Der Bezug des Gemeinsamen Ministerialblattes kann zum Ende eines Abrechnungszeitraumes von 20 Heften gekündigt werden.

Preis dieses Heftes 9,60 € zuzüglich Versandkosten.

Im Bezugspreis ist die Mehrwertsteuer enthalten, der angewandte Steuersatz beträgt 7 % für das Printprodukt und 19 % für die Online-Komponente.

Einzelhefte nur durch Wolters Kluwer Deutschland GmbH, Luxemburger Straße 449, 50939 Köln, Telefon 0 26 31/8 01-22 22 oder durch den Buchhandel.

2016

Das GMBL im Internet: www.gmbl-online.de

