

IPA-Journal 03/2015

Krebsrisiko bei Feuerwehreinsatzkräften



IPA-Biobank

Softwaregestütztes Management
von Biomaterialsammlungen

Substitutionseffekte bei Phthalaten

Humanbiomonitoring untersucht Exposition
gegenüber Weichmachern

Impressum

Herausgeber: Institut für Prävention und Arbeitsmedizin
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

Verantwortlich: Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung: Dr. Monika Zaghow

Redaktion: Dr. Thorsten Wiethage, Dr. Monika Zaghow

Titelbild: Matze, Fotolia

Bildnachweis: Bernd Naurath (S. 15, 21, 41), Sascha Kreklau (S. 14, 22), Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (S. 16, 18 34), André Stephan / DELICIOUS PHOTOGRAPHY (S. 3), Andreas Ren (S. 5), IfADo (S. 5), DGUV/Bräuniger (S. 42), dpa (S. 6, 8), Fotolia: Aamon (S. 15), Fabien Cimetière (S. 31), Klaus Epele (S. 44), Fotoliaxrender (S. 40), Golden Cow Images (S. 38), Sebastian Kautzki (S. 12), Gerald Oswald (S. 24), Gina Sanders (S. 11, 28), Seqoya (S. 44), Tomas Skopal (S. 5), XtravaganT (S. 20)

Grafiken: Bernd Naurath

Satz: 3satz Verlag & Medienservice

Druck: Druckerei Nolte, Iserlohn

Auflage: 2.200 Exemplare

ISSN: ISSN 1612-9857

Erscheinungsweise: 3x jährlich

Kontakt:

IPA
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Telefon: (0234) 302-4501
Fax: (0234) 302-4505
E-Mail: oeff@ipa-dguv.de

Internet: www.ipa-dguv.de

Bei den Beiträgen im IPA-Journal handelt es sich im Wesentlichen um eine Berichterstattung über die Arbeit des Instituts und nicht um Originalarbeiten im Sinne einer wissenschaftlichen Publikation.

[IPA-Journal als PDF](#)



Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

Ein zentrales Ziel der Präventionsarbeit der Unfallversicherungsträger ist es, Berufskrankheiten und arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren zu verhindern. Früherkennung bedeutet dabei, dass potenzielle Gesundheitsgefahren schon zu einem Zeitpunkt identifiziert werden, bevor Erkrankungen auftreten und Primärprävention effektiv und effizient eingesetzt werden kann. Dort, wo in der Vergangenheit vielfach Erkenntnisse über Gesundheitsgefahren von Arbeitsprozessen oder Stoffen nicht - oder nicht rechtzeitig - vorlagen, setzt die Früherkennung im Sinne der Sekundärprävention an. Sowohl in der Primärprävention als auch der Sekundärprävention unterstützt das IPA die Unfallversicherungsträger mit einem breiten Spektrum an Forschungs- und Beratungsprojekten.

Einen kleinen Auszug aus dieser Arbeit stellen wir Ihnen wieder in dieser Ausgabe des IPA-Journals vor.

Das Biomonitoring erfasst Gefahrstoffbelastungen auf individueller Ebene und leistet damit für die Primärprävention einen wichtigen Beitrag. So wird am IPA schon seit längerem die Belastung gegenüber endokrin wirksamen Phthalaten, die als Weichmacher am Arbeitsplatz und in der Umwelt vorkommen, mit neuen eigens etablierten Verfahren erfasst und beurteilt. Ein Schwerpunkt liegt dabei insbesondere auf Expositionen gegenüber Substitutionsstoffen. Der Beitrag auf Seite 28 fasst den aktuellen Erkenntnisstand zusammen. Ein am IPA etabliertes Zellkulturmodell bildet Entzündungsreaktionen von Partikeln ab und kann so frühzeitig Hinweise auf die Ursachen der unterschiedlichen Partikelwirkungen geben. Dies ist für die Prävention Staub-bedingter Lungenerkrankungen von besonderer Bedeutung (► S. 34).

Damit Berufsanfänger nicht vorzeitig ihre Ausbildung infolge einer allergischen Erkrankung abbrechen müssen, sollten frühzeitig, also bereits bei der Berufswahl, mögliche Allergierisiken im Hinblick auf den zu ergreifenden Beruf berücksichtigt werden. Was Auszubildende, Eltern und Arbeitgeber beachten sollten, erläutern Prof. Manigé Fartasch und Prof. Monika Raulf im Interview (► S. 20).

Die internationale Krebsforschungsagentur der WHO hat die Arbeit als Feuerwehreinsetzungskraft als möglicherweise krebserregend eingestuft. Ein Fachgespräch der DGUV mit internationalen Experten hat sich mit dem Thema beschäftigt und insbesondere Möglichkeiten der Primärprävention erörtert (► S. 24).

Zwei weitere Beiträge in dieser Ausgabe greifen Projekte aus dem Bereich der Sekundärprävention auf: Das gerade in Phase 1 abgeschlossene Projekt zur Früherkennung von Asbest-verursachten Lungen- und Pleuratumoren (► S. 12) und das Anfang 2016 beginnende Verbundprojekt UroFollow, das die Marker-gestützte Nachsorge von Patienten mit Harnblasentumoren untersucht (► S. 41).

Für die Entwicklung von Maßnahmen zur Primär- und Sekundärprävention leisten auch Biobanken einen wichtigen Beitrag. Wir stellen in der aktuellen Ausgabe das softwaregestützte Management von Biomaterialsammlungen im IPA vor (► S. 16).

Verbunden mit den besten Wünschen zum anstehenden Jahreswechsel, wünsche ich Ihnen eine spannende Lektüre.

Ihr

Thomas Brüning



Beitrag als PDF



Inhalt



Das IPA untersucht in mehreren Projekten die gesundheitlichen Belastungen durch Schichtarbeit. ▶ Seite 10



Aus dem Projekt zur Früherkennung von Asbest-verursachten Lungen- und Pleuratumoren liegen vielversprechende Ergebnisse vor. ▶ Seite 12



Am IPA etabliertes Zellkulturmodell stellt einen wichtigen Beitrag für die Prävention Staub-bedingter Lungenerkrankungen dar. ▶ Seite 34

3 Editorial

5 Meldungen

6 Arbeitsmedizinischer Fall

Harnblasenkrebs durch Arsen bei einer Museumsrestauratorin

10 Forschung

10 Schichtarbeit und Prävention: International vernetzte Forschung zum Thema „Schichtarbeit“ am IPA

12 Früherkennung von Asbest-verursachten Lungen- und Pleuratumoren: Entwicklung von neuen epigenetischen Biomarkern im Rahmen der Sekundärprävention

16 IPA-Biobank: Softwaregestütztes Management von Biomaterialsammlungen am IPA

28 Substitutionseffekte bei Phthalaten: Humanbiomonitoring untersucht Exposition gegenüber Weichmachern

34 Partikel-induzierter Zellmigrationstest (PICMA): Zellkulturmodell für Entzündungsreaktionen in der Lunge durch Partikel und Fasern am IPA etabliert

15 Meldungen

20 Interview

Allergische Erkrankungen bei Berufsanfängern: Interview mit Prof. Monika Raulf und Prof. Manigé Fartasch vom IPA

Kongresse

24 Krebsrisiko bei Feuerwehreinsatzkräften: Bericht über das DGUV-Fachgespräch am 03. November 2015

42 Kongresse – Kurzmeldungen

38 Für Sie gelesen

41 Meldungen

44 Termine

46 Publikationen

Diagnostik berufsbedingter allergischer Erkrankungen erweitert

Arbeitsprozesse verändern sich und neue Substanzen werden eingeführt, darunter befinden sich auch immer mehr Stoffe mit sensibilisierendem Potenzial, die allergische Erkrankungen verursachen können. Dieser Entwicklung hat das Kompetenzzentrum Allergologie/Immunologie des IPA durch die Erweiterung der Palette der Berufsallergene, die für die Diagnostik berufsbedingter allergischer Reaktionen zur Verfügung stehen, Rechnung getragen. So umfasst das aktuelle Angebot der Allergene für die spezifische IgE-Bestimmung neben den kommerziell verfügbaren Berufsallergenen auch zahlreiche Eigenkopplung zum Beispiel Enzyme, die unter anderem in Bäckereien, in der Waschmittelherstellung sowie in der Tierfutterherstellung und -anwendung zu Sensibilisierungen und allergischen Beschwerden führen können. Für den Nachweis einer Sensibilisierung gegen Holzstäube bietet das IPA neben dem einzigen kommerziell verfügbaren Abachi-Holzallergen 20 weitere Holzallergene an, die für die spezifische IgE-Bestimmung bereits validiert und standardisiert wurden. Diese Allergen- und Antigen-spezifischen IgG- und



IgE-Untersuchungen können im Auftrag von Berufsgenossenschaften, Unfallversicherungsträgern sowie bei Privatversicherten erfolgen und entsprechend genutzt werden. Der entsprechende Anforderungsbogen ist auf den Internetseite des IPA zu finden: www.ipa-dguv.de Webcode: 614912

Toxikologische Kompetenz liegt im Revier – Brüning und Hengstler meistzitierte Wissenschaftler

Alljährlich veröffentlicht das Laborjournal seine Publikationsanalysen zu den unterschiedlichen Disziplinen der Lebenswissenschaften. In diesem Jahr schafften es gleich zwei Forscher aus dem Ruhrgebiet auf die Plätze 1 und 2 bei den meistzitierten Köpfen in der toxikologischen Forschung: Professor Dr. Jan Hengstler, Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) und Professor Dr. Thomas Brüning, Institut für Prävention und Arbeitsmedizin (IPA) in Bochum. Der vorliegende Vergleich der Publikationsleistungen aus dem Laborjournal umfasst den Zeitraum 2009 bis 2013.

„Das ist eine wichtige Auszeichnung für unser Haus, denn damit wird die Leistung vieler Mitarbeiter am IfADo anerkannt“, betont der wissenschaftliche Direktor des IfADo, Jan G. Hengstler, der den ersten Platz des Rankings belegt. „Außerdem ist die Statistik ein klarer Indikator dafür, dass wir uns auf wichtige Forschungsthemen



Prof. Dr. Thomas Brüning, IPA

konzentrieren.“ Das IfADo fokussiert beispielsweise Themen wie Genotoxizität, Krebsforschung sowie die Entwicklung neuer *in vitro*-Methoden und Simulationen als Alternative zu Tierversuchen.

Auch Thomas Brüning, Direktor des IPA freut sich. „Das Ergebnis zeigt mir, dass wir als arbeitsmedizinisches Institut in der toxikologischen Forschung ganz oben mit dabei sind und stellt eine Anerkennung der toxikologischen Forschungsleistung des ganzen IPA dar“, so Brüning. „Es zeigt mir aber auch einmal mehr, welche große Bedeutung toxikologische Forschung für die Prävention von arbeitsbedingten Gefährdungen am Arbeitsplatz hat“, Brüning weiter. Das IfADo und das IPA sind nicht nur geographische Nachbarn, vielmehr kooperieren beide schon seit vielen Jahren intensiv in ganz verschiedenen



Prof. Dr. Jan G. Hengstler, IfADo

Projekten miteinander, so beispielsweise im Bereich der Reizstoffforschung sowie Nanopartikeltoxikologie.

Zur Ausgabe 11/2015 des Laborjournals: www.ipa-dguv.de/links Linkcode 150

Manigé Fartasch erhält Carrié-Schneider-Preis

Professor Dr. med. Manigé Fartasch, Forscherin und Dermatologin am Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA), ist mit dem Carrié-Schneider-Preis ausgezeichnet worden. Die Verleihung fand im Rahmen der 13. Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) in Erfurt statt. Der Carrié-Schneider-Preis wird alle zwei Jahre für herausragende Leistungen auf dem Gebiet der wissenschaftlichen Berufsdermatologie vergeben. Prof. Fartasch gilt als national und international anerkannte Wissenschaftlerin auf den Gebieten der Barriere- und Irritationsforschung der Haut, der Feuchtarbeit und der Hautschutzproblematik, sowie der beruflichen Einwirkungen der UV-Strahlung auf die Haut.

Beitrag als PDF



Harnblasenkrebs durch Arsen bei einer Museumsrestauratorin

Einsatz von Konservierungsmitteln als wahrscheinliche Ursache



O. Hagemeyer, T. Weiß, E. Marek, R. Merget, T. Brüning

Im Rahmen von Restaurationsarbeiten in Museen können Restauratoren mit verschiedenen Konservierungsmitteln in Berührung kommen, die auch Arsen enthalten. Vorgestellt wird eine durch Arsen hervorgerufene Harnblasenkrebs-erkrankung einer Museumsrestauratorin, die im Rahmen eines Berufskrankheitenfeststellungsverfahrens im IPA begutachtet wurde.

Berufliche Harnblasenkrebs-erkrankungen werden meist durch aromatische Amine verursacht: Zwischen 1978 und 2010 entfielen etwa fünf Prozent aller als Berufskrankheit (BK) anerkannten Krebs-erkrankungen auf die BK 1301 (Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine) (Butz 2012). Es handelte sich in diesem Zeitraum um insgesamt 1.945 Fälle.

Als weitere Ursache für eine berufsbedingte Harnblasenkrebs-erkrankung kommt der Umgang mit Arsen infrage. Diese werden unter der BK 1108 „Erkrankungen durch Arsen oder seine Verbindungen“ erfasst. So wurde im IPA-Journal 02/2012 über einen Winzer, der durch die Verarbeitung von Holzschutzmitteln Arsen aufgenommen und hierdurch Harnblasenkrebs entwickelte, berichtet (Henry und Brüning 2012). Arsenverbindungen wurden in der Vergangenheit nicht nur in Holzschutzmitteln sondern unter anderem in Farbstoffen („Schweinfurter Grün“) und in Insektenbekämpfungsmitteln eingesetzt. Oft verwenden auch Präparatoren Arsen und Arsenverbindungen zur Haltbarmachung von Tierkörpern, Federn und Fellen. Im Folgenden wird über die Harnblasenkrebs-erkrankung bei einer Museumspräparatorin berichtet, die sich im Rahmen eines Berufskrankheitenfeststellungsverfahrens 2015 im IPA vorstellte und begutachtet wurde.

Ausgangssituation

Die 1956 geborene Versicherte hatte 1998 eine Anzeige auf Verdacht einer Berufskrankheit aufgrund eines Basalioms auf dem Handrücken gestellt. Eine UV-Licht-erkrankung konnte jedoch durch den Unfallversicherungsträger nicht bestätigt werden. Ohne wesentliche weitere Vorerkrankungen bemerkte die Versicherte Anfang 2014 eine Makrohämaturie. Es erfolgte eine diagnostische Abklärung, in deren Verlauf im April 2014 ein Urothelkarzinom der Harnblase im Tumorstadium pT_a G1 low grade histologisch gesichert wurde. Nach transurethraler Resektion traten bis zur Begutachtung im IPA 2015 keine Rezidive auf.

Durch die behandelnden Ärzte erfolgte keine Berufskrankheitenverdachtsanzeige, diese wurde vielmehr von der Versicherten selbst gestellt.

Die Versicherte absolvierte nach dem Abitur von 1975 bis 1978 eine Ausbildung zur archäologischen Restauratorin in einem Museum und war danach bis zum Frühjahr 2014 in einem anderen Museum in diesem Beruf tätig. Beide Museen sind bekannt für ihre Antikensammlungen. Neben der Betreuung von Depotbeständen waren Restaurationsarbeiten ihre Hauptaufgabe. Die Tätigkeiten im

Depot umfassten dabei auch das Sichten, das Heraussuchen und Entnehmen, Fotografieren und Vermessen von Objekten.

Restaurationsarbeiten wurden an verschiedenen Materialgruppen (u.a. Keramik, Stein, Metalle, Textilien, Federn, Holz, Knochen und Mumien) durchgeführt. Zu den Tätigkeiten gehörten unter anderem das Reinigen (mechanisch oder chemisch), Kleben, Festigen von Oberflächen und das Erstellen von Kopien. Nach Angaben der Versicherten wurde Arsen pulverförmig über Jahrzehnte im Depot zum Schutz der Präparate vor Insektenbefall ausgelegt. Tierkörper wurden dabei auch mit „Arsen-Seife“ abgewaschen.

Der Präventionsdienst des zuständigen Unfallversicherungsträgers stellte fest, dass neben Einwirkungen im Sinne einer BK 1301 auch die arbeitstechnischen Voraussetzungen für eine BK 1108 vorlagen. Eine Luft- und Staubanalyse im Depot des Museums wies unter anderem Pentachlorphenol (PCP), Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT), Lindan und verschiedene Schwermetalle wie Arsen (bis zu 430 mg/kg), Blei (bis zu 2.500 mg/kg) und Quecksilber (bis zu 62 mg/kg) im Staub nach. Die Schwermetallkonzentrationen waren besonders hoch im zoologischen Depot.

Geeignete persönliche Schutzausrüstungen standen nicht zur Verfügung. Eine Absaugung war nicht installiert. Arbeitsmedizinische Vorsorge wurde zumindest ab den 1990er Jahren durchgeführt, allerdings lagen hierüber keine Unterlagen vor.

Diskussion

Im vorliegenden Erkrankungsfall wurde von Seiten des IPA die Anerkennung einer BK 1108 (Erkrankungen durch Arsen oder seine Verbindungen) empfohlen.

Gegenüber Arsen und Arsenverbindungen war die Versicherte über einen Zeitraum von 39 Jahren bis zum Auftreten der Harnblasenkrebserkrankung exponiert. Die Aufnahme des Schwermetalls erfolgte primär inhalativ sowie dermal bei Arbeiten an kontaminierten Objekten bzw. dem Umgang mit „Arsen-Seife“. Es war auch von einer zusätzlichen oralen Aufnahme auszugehen. Im Vergleich zu den Daten von Butz (2012) war die Versicherte deutlich länger gegenüber Arsen exponiert als die 142 anerkannten Fälle einer BK 1108 (Expositionszeit im Mittel: 19,2 Jahre), wobei in dieser Auswertung keine Harnblasenkarzinome enthalten sind. Die mittlere

Latenzzeit wird mit 38 Jahren angegeben, bei der Versicherten betrug sie 36 Jahre (Butz 2012). Für das Vorliegen besonderer Erkrankungsumstände spricht, dass sich die Erkrankung bereits im 58. Lebensjahr manifestierte, während das mittlere Erkrankungsalter für Urothelkarzinome in der Allgemeinbevölkerung bei Frauen 77 Jahre beträgt (Robert Koch Institut 2012). Es lagen daher besondere Erkrankungsumstände vor, die im privaten oder beruflichen Umfeld zu suchen sind. Risiken im nicht-versicherten Lebensbereich waren nicht ersichtlich. Die Versicherte war Nieraucherin, so dass ein wesentlicher außerberuflicher Risikofaktor als konkurrierende Ursache nicht bestand.

Anamnestisch hatte bei der Versicherten 1998 auch ein Basaliom am Handrücken vorgelegen. Hierüber lagen keine detaillierteren Informationen vor. Falls die Angaben zutreffend sind, hätte bis zur Manifestation des Basalioms eine mittlere Expositionszeit gegenüber Arsen von etwa 20 bis 23 Jahren vorgelegen. Da Arsen bekanntermaßen auch Basaliome verursachen kann, wäre bei Bestätigung dieser Erkrankung ein Brückenbefund gegeben.

Die Anerkennung einer BK 1301 (Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine) konnte dagegen nicht empfohlen werden, da zwar eine Exposition gegenüber einigen aromatischen Aminen vorlag, diese aber nicht als humankarzinogen eingestuft sind.

Über das berufliche Erkrankungsrisiko von Restauratoren liegen nur wenige Daten vor. In der BK-DOK werden archäologische Restauratoren nicht gesondert aufgeführt. Unter der Berufsgruppe „24529: Bildhauer, Maler und verwandte Künstler, Restauratoren von Bildern“ finden sich zwischen 2004 und 2013 insgesamt zehn unterschiedliche anerkannte Berufskrankheiten, darunter aber kein Harnblasenkarzinom.

Neben der Möglichkeit einer psychischen Belastung durch den Umgang mit Museumsgütern (MacCaroll et al 1995) wurden in der wissenschaftlichen Literatur kasuistisch Erkrankungsfälle durch Silberstaub (Kapur et al. 2001), Goldstaub (Ribeiro et al. 2011), Blei (Übersicht siehe Zuskin et al. 2007) und Infektionen (Serini et al. 2010) berichtet. Das Risiko für Atemwegserkrankungen ist bekanntermaßen erhöht (Varnai et al. 2011). Sensibilisierungen und Atemwegserkrankungen durch verschiedene Schimmelpilze

Datum der analytischen Sammlung	Präparat	Arsenkonzentration	Quelle
1977	Vogelfedern Säugetierhaut	10.000 mg/kg 100 mg/kg	Muir et al. (1981)
2009	Säugetierhaare	176 mg/kg Haar	Kempson et al. (2009)
2011	Präparate aus Schulen: Felle Federn	bis 9.895 mg/kg bis 15.393 mg/kg	Pfeil et al. (2011)
2013	Transportbehälter	0,350 µg/100cm ²	Gribovich et al (2013)

Tabelle 1: Analysen von Arsen aus verschiedenen Museen.



Arsen wird in seit dem 17. Jahrhundert als Insektizid bei der Präparation von Tieren und Museen verwendet. Bild zeigt einen chinesischen Tierpräparator bei der Arbeit.

wurden bei Beschäftigten in Museen nachgewiesen (Wiszniewska et al. 2009, Zuskin et al. 2007). Darüber hinaus wurden auch gesundheitliche Beschwerden bei Beschäftigten in Museen berichtet (wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Halsreizungen, Atmungerschwörung u.a.), die zwar keine spezifischen Intoxikationssymptome darstellen, aber auf eine erhöhte Gefahrstoffeinwirkung hinweisen können (Muir et al. 1981).

Krebsrisiken bei Restauratoren

Die Erkenntnisse zum Krebsrisiko bei Restauratoren sind begrenzt. In einer italienischen Studie mit 168 Buchrestauratoren wurden keine erhöhten Krebsrisiken errechnet (Fondelli et al. 2007). Eine Arsenbelastung lag in diesem Kollektiv allerdings nicht vor. Weitere Studien in diesem Berufsfeld sind nicht bekannt, und auch anderweitige Publikationen zu beruflich verursachten Krebserkrankungen bei Restauratoren oder Museumsmitarbeitern wurden nach bisheriger Kenntnis nicht veröffentlicht. In ergänzenden Anfragen bei den diesbezüglichen deutschen Berufsverbänden und einer Internetrecherche konnte kein vergleichbarer Erkrankungsfall nachgewiesen werden.

Dies ist insofern überraschend, als Arsen – insbesondere in Form von Arsentrioxid – seit dem 17. Jahrhundert weltweit als Insektizid bei der Präparation von Tieren und als Insektizid in Museen

verwendet wurde und es eine große die Zahl von (potentiell) Exponierten gibt: Gribovich et al. (2013) nennen eine Zahl von fast 30.000 Mitarbeitern in Museen im Jahr 2008 alleine in den USA.

Untersuchungen zur inneren Belastung (Biomonitoring) mit Arsen bei Museumsmitarbeitern sind aus der Literatur nicht bekannt. Auch in diesem Fall wurde wegen der langen Interimszeit im Rahmen der Begutachtung kein Biomonitoring durchgeführt.

Der Arsengehalt in Museumsobjekten und die Kontamination von Museumobjekten und Museen durch Arsen (und andere Pestizide) wurden in der wissenschaftlichen Literatur erst in den letzten Jahren als Gesundheitsgefährdung zunehmend wahrgenommen. 1991 wurde auf die Gefährdungen durch Pestizideinsatz in Museen hingewiesen und konstatiert, dass oft nicht dokumentiert wurde, welche Gefahrstoffe eingesetzt wurden (Miller 1991). Messwerte zur Höhe der Arsenkontamination von Museumsobjekten zeigt Tabelle 1. Dabei zeigt sich, dass die Arsenbelastung sehr unterschiedlich sein kann. Besonders zu berücksichtigen ist, dass neben den Museen auch Sammlungen in Schulen betroffen sein können.

1993 wurde empfohlen, dass bestimmte Arbeiten nur mit P2-Masken, Handschuhen und Arbeitskitteln auszuführen sowie besonders hoch (durch PCP und Lindan) belastete Räume nur mit Vollschutz

zu betreten sind. Arbeitsmedizinische Vorsorge(untersuchungen) wurde als verpflichtend angesehen (Krooß und Stolz 1993).

Schlussfolgerungen

Dieser Fall zeigt einmal mehr auf, wie wichtig es ist, auf ausreichende Primärprävention zu achten. Eine deutliche Kennzeichnung der eingesetzten Materialien sowie das Herangehen mittels STOP-Organisationsanalyse ist hier die Grundlage für die Prävention. Zunächst sollten hierbei Maßnahmen ergriffen werden, um Gefahrstoffe zu substituieren. Dort wo dies nicht möglich ist, müssen entsprechende technische Maßnahmen, wie zum Beispiel entsprechende Absaugvorrichtungen eingerichtet werden. Sie haben Vorrang vor organisatorischen Regelungen und personen- und verhaltensbezogenen Sicherheitsmaßnahmen. Dazu gehören beispielsweise die arbeitsmedizinische Vorsorge möglichst inklusive

Biomonitoring, die regelmäßigen Unterweisungen der Beschäftigten sowie der Einsatz geeigneter Schutzausrüstung.

Die Autoren
**Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Olaf Hagemeyer,
 Eike Marek, Dr. Tobias Weiß**
 IPA

Beitrag als PDF



Literatur

- Butz M: Beruflich verursachte Krebserkrankungen. DGUV, Sankt Augustin, 2012
- Fondelli MC, Costantini AS, Ercolanelli M, Pizzo AM, Maltoni SA, Quinn MM: Exposure to carcinogens and mortality in a cohort of restoration workers of water-damaged library materials following the River Arno flooding in Florence, 4 November 1966. *Med Lav* 2007; 98: 422-431
- Giorgini S, Tognetti L, Zanieri F, Lotti T: Occupational airborne allergic contact dermatitis caused by gold. *Dermatitis* 2010; 21: 284-287
- Gribovich A, Lacey S, Franke J, Hinkamp D: Assessment of arsenic surface contamination in a museum anthropology department. *J Occup Environ Med* 2013; 55: 164-167
- Henry J, Brüning T: Unterschätzte Gefahr durch arsenhaltige Holzimprägnierungsmittel. *IPA-Journal* 2012; 2: 6-8
- Kapur N, Landon G, Yu RC: Localized argyria in an antique restorer. *Br J Dermatol* 2001; 144: 191-192
- Kempson IM, Henry D, Francis J: Characterizing arsenic in preserved hair for assessing exposure potential and discriminating poisoning. *J Synchrontron Rad* 2009; 16: 422-427
- Krooß J, Stolz P: Innenraumbelastungen von Museumsmagazinen durch biozide Wirkstoffe. *Staub Reinhalt Luft* 1993; 53: 301-305
- Makos KA: Collection-based health hazards in museums, universities, and cultural institutions. *Occup Med* 2001; 16: 649-658
- McCarroll JE, Blank AS Jr, Hill K (1995): Working with traumatic material: effects on Holocaust Memorial Museum staff. *Am J Orthopsychiatry* 1995; 65: 66-75
- Miller PL: Arsenic, old lace, and stuffed owls may be dangerous to your health: Environmental concerns for museum personnel. *Caduceus* 1991; 7: 63-70
- Muir D, Lovell M, Peace CP: Health hazards in natural history museum work. *Museum Journal* 1981; 80: 205-206
- Pfeil S, Maraun W, Kerber T, Wimmer C: Krebs erzeugendes Arsen in Tierpräparaten. IfAU – Institut für Angewandte Umweltforschung, Oberursel, 2011
- Ribeiro PA, Girão F, Henriques P: A rich and blessed professional illness - organizing pneumonia due to gold dust. *Rev Port Pneumol* 2011; 17: 182-185
- Robert Koch Institut (Hrsg.): Krebs in Deutschland. 8. Auflage RKI, Berlin, 2012
- Serini SM, Alberti Violetti S, Ferrucci SM, Süß L, Veraldi S: Scleroderma domestica infestation. *G Ital Dermatol Venereol* 2010; 145: 713-716
- Varnai VM, Macan J, Ljubovic Calusic A, Prester Lj, Kanceljak Macan B: Upper respiratory impairment in restorers of cultural heritage. *Occup Med* 2011; 61: 45-52
- Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J, Pannenko I, Draniak M, Palczynski C: Occupational exposure and sensitization to fungi among museum workers. *Occup Med* 2009; 59: 237-242
- Zuskin E, Schachter EN, Mustajbegovic J, Pucaric-Cvetkovic J, Lipozencic J: Occupational health hazards of artists. *Acta Dermatovenerol Croat* 2007; 15: 167-177

Schichtarbeit und Prävention

International vernetzte Forschung zum Thema „Schichtarbeit“ am IPA

Frühschicht

Spätschicht

Nachtschicht

Sylvia Rabstein, Dirk Pallapies, Thomas Behrens, Thomas Brüning

Gesundheitliche Belastungen von Schichtarbeit werden mit Hinblick auf verschiedene physiologische Parameter und Erkrankungen seit Jahren kontrovers diskutiert. Das IPA engagiert sich in mehreren Projekten, die die konkreten Auswirkungen und Belastungen von Schichtarbeit untersuchen, um so erfolgreiche Ansätze in der Primärprävention zu identifizieren. Hierzu kooperiert das IPA mit verschiedenen nationalen und internationalen Partnern.

Brustkrebs

2007 stuft die internationale Krebsagentur (IARC) langjährige Schichtarbeit als wahrscheinlich krebserregend ein. Als Zielerkrankung stand hierbei Brustkrebs im Vordergrund (Straif et al. 2007). Das IPA war zu diesem Zeitpunkt in Analysen zu Gen-Umwelt-Interaktionen im Rahmen einer Studie zu Brustkrebs an über 2000 Frauen in der Region Bonn, der GENICA Studie (Interdisciplinary Study Group on Gene Environment Interaction and Breast Cancer in Germany), involviert. GENICA stellt die bisher einzige deutsche Fall-Kontrollstudie dar, die den Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Brustkrebs untersucht hat. Eine langjährige Tätigkeit in Nachtarbeit von über 20 Jahren war in dieser Studie mit einem leicht erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert. Dieser Zusammenhang war für einen spezifischen Tumortyp (die sogenannten Östrogen-Rezeptor-negativen Tumoren) stärker ausgeprägt (Pesch et al. 2010, Rabstein et al. 2013). Als Teil des deutschen Humangenomprojekts untersuchte das IPA auch mögliche Gen-Umwelt-Interaktionen mit Schichtarbeit (Rabstein et al. 2014).

Mit den aus GENICA gewonnenen Daten schloss sich das IPA darüberhinaus dem Breast Cancer Association Consortium (BCAC) an, einem internationalen Zusammenschluss von Studien zu Brustkrebs. Das BCAC verfolgt primär das Ziel, relevante Gen-Umwelt-Interaktionen als Hinweise auf mögliche Mechanismen der Krebsentstehung zu entschlüsseln. Anhand von über 50.000 Brustkrebs-Fällen und 50.000 Kontroll-Teilnehmerinnen weltweit untersucht das IPA hierbei die Rolle von Melatonin. Melatonin wird bei Dunkelheit

ausgeschüttet und dient als interner Zeitgeber bei der Synchronisation verschiedener tageszeitlicher Rhythmen im Körper. Es hat eine Reihe von zellulären Wirkungen, darunter auch mögliche antiproliferative Effekte. Die sogenannte Light-at-night Hypothese diskutiert eine dauerhaft reduzierte Melatonin-Ausschüttung durch nächtlichen Lichteinfluss als möglichen Mechanismus für Krebsentstehung durch langjährige Schichtarbeit. Tierexperimentelle Untersuchungen zum nächtlichen Lichteinfluss und zur damit verbundenen verringerten Melatonin-Ausschüttung hatten ein starkes Gewicht bei der IARC-Einstufung zu Schichtarbeit und Krebserkrankungen. Im BCAC kooperiert das IPA neben den nationalen Partnern aus GENICA (Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Dr. Margarethe Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie (IKP), Johanniter-Krankenhaus Bonn) auch mit dem Zentralinstitut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin in Hamburg (ZfAM) sowie mit verschiedenen internationalen Partnern (Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Paris; Queen's University, Kingston Ontario, Kanada).

Prostatakrebs

In der wissenschaftlichen Literatur wird weiterhin auch die mögliche Rolle von Schichtarbeit bei der Entstehung von Prostatakrebs diskutiert. Gemeinsam mit dem Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE) in Essen erforscht das IPA diesen Zusammenhang und analysiert Daten von über 1.700 Probanden der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie. Diese Kohorten-Studie sammelt seit dem Jahr 2000 Daten von insgesamt über viertausend



2007 stufte die IARC langjährige Schichtarbeit als wahrscheinlich krebserregend ein. Als Zielerkrankung stand hierbei Brustkrebs im Vordergrund.

Teilnehmern aus dem Ruhrgebiet. Das Projekt beinhaltet weiterhin noch eine Reihe von Analysen zu verschiedensten Fragestellungen, zum Beispiel die Gesamt mortalität bei Schichtarbeitern.

Akute Wirkungen von Nachtarbeit

Ein weiterer relevanter Aspekt bei der Erforschung der Störung der sogenannten circadianen Rhythmen, also der biologischen Tagesrhythmen, sind die akuten Wirkungen unter Schichtarbeit. Hierzu führt das IPA eine umfangreiche Studie an Krankenschwestern durch und untersuchte eine Vielzahl von biologischen Parametern im Zeitverlauf. Das IPA berücksichtigt dabei unter anderem verschiedene möglicherweise besonders gefährdete Subgruppen, wie bestimmte Chronotypen (z.B. extreme Frühtypen, also Menschen, deren tageszeitliche Präferenz sehr früh ist) oder ältere Schichtarbeiter, und arbeitet auch dabei eng mit verschiedenen Partnern (Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, Helmholtz-Zentrum München, University of Groningen, Channing Harvard, Boston) zusammen.

Ausblick

Auch im Hinblick auf weitere Forschungstätigkeiten, die bessere Evidenz für Empfehlungen zur Arbeitszeitgestaltung bei Schichtarbeit zum Ziel haben, sind Kooperationen mit erfahrenen internationalen Partnern wünschenswert. Deshalb beabsichtigt das IPA, einen Workshop zu organisieren, der unter Beteiligung führender Schichtarbeitsforscher konkrete Vorschläge zu prioritären Forschungsansätzen erarbeiten soll.

Die Mitarbeit an der AWMF-Leitlinie zu Schicht- und Nachtarbeit sowie in verschiedenen staatlichen Gremien stellt ein weiteres Element der Arbeit des IPA dar. Die Leitlinie soll 2016 erscheinen.

Die Autoren
Prof. Thomas Behrens, Prof. Thomas Brüning,
Dr. Dirk Pallapies, Dr. Sylvia Rabstein,
 IPA

Beitrag als PDF



Literatur

1. Pesch B, Harth V, Rabstein S, Baisch C, Schiffermann M, Pallapies D, Bonberg N, Heinze E, Spickenheuer A, Justenhoven C, Brauch H, Hamann U, Ko Y, Straif K, Brüning T: Night work and breast cancer - results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36: 134-41
2. Rabstein S, Harth V, Pesch B, Pallapies D, Lotz A, Justenhoven C, Baisch C, Schiffermann M, Haas S, Fischer HP, Heinze E, Pierl C, Brauch H, Hamann U, Ko Y, Brüning T; GENICA Consortium: Night work and breast cancer estrogen receptor status-results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health* 2013; 39: 448-55
3. Rabstein S, Harth V, Justenhoven C, Pesch B, Plöttner S, Heinze E, Lotz A, Baisch C, Schiffermann M, Brauch H, Hamann U, Ko Y, Brüning T; GENICA Consortium: Polymorphisms in circadian genes, night work and breast cancer: results from the GENICA study. *Chronobiol Int* 2014; 31: 1115-22
4. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Benbrahim-Tallaa L, Coglianò V: Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1065-6

Früherkennung von Asbest-verursachten Lungen- und Pleuratumoren

Entwicklung von neuen epigenetischen Biomarkern im Rahmen der Sekundärprävention



Georg Johnen, Thomas Behrens, Thomas Brüning

Minimal-invasive Methoden zur Früherkennung von beruflich bedingten Tumoren bieten eine Chance, die Therapiemöglichkeiten und damit den Therapieerfolg zu verbessern. Dies gilt insbesondere für die nachgehende Vorsorge von Versicherten, die in der Vergangenheit gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen exponiert waren. Aus einem mit Mitteln der Forschungsförderung der DGUV mitunterstütztem Projekt liegen nun erste vielversprechend Ergebnisse zu neuen Biomarkern aus der Ebene der Epigenetik (DNA-Methylierung) vor. Diese könnten nach entsprechender Validierung potenziell für die Früherkennung von beruflich bedingten Lungentumoren und Pleuramesotheliomen eingesetzt werden.

Nach Berechnungen des Robert Koch Instituts wurden für 2014 ungefähr 56.000 Lungenkrebs-Neuerkrankungen in Deutschland vorhergesagt (RKI 2013). Lungenkrebs gehört damit zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Auch im Bereich der beruflich bedingten Krebserkrankungen dominieren die Tumoren der Atemwege. Zu den Ursachen zählt insbesondere eine Exposition gegenüber Asbest (Cassidy et al. 2006). Im Jahr 2014 wurde bei etwa 800 Beschäftigten eine Berufskrankheit (BK 4104, 4114) im Zusammenhang mit einem asbestbedingten Lungentumor neu anerkannt. Auch die Zahl der beruflich bedingten, durch Asbest verursachten Mesotheliome (BK 4105) ist aktuell mit rund 1.000 pro Jahr neu anerkannten Berufskrankheiten weiterhin auf einem sehr hohen Niveau (DGUV-Statistiken für die Praxis 2014).

Früherkennung hilft tumorbedingte Mortalität zu reduzieren

Für die arbeitsmedizinische Vorsorge betroffener Risikokollektive ist es essentiell, durch regelmäßige Untersuchungen mit geeigneten diagnostischen Methoden eine Früherkennung von Lungen- und Pleuratumoren zu ermöglichen. Ziel ist dabei, die Tumoren in einem so frühen Entwicklungsstadium zu diagnostizieren, dass die

Behandlungschancen optimiert und die tumorbedingte Mortalität reduziert wird. Im Rahmen eines erweiterten Vorsorgeangebotes kann bei Versicherten mit einem besonders erhöhten Risiko für die Entstehung eines bösartigen Lungentumors bereits die hochauflösende Niedrig-Dosis-Computer-Tomographie (LD-HRCT) im Rahmen der Tumorfrüherkennung zum Einsatz kommen. Aufgrund verschiedener offener Fragen und der mit der Untersuchung verbundenen zusätzlichen Strahlenbelastung kann die LD-HRCT-Untersuchung derzeit allerdings nur für bestimmte Hochrisikogruppen empfohlen werden (Hagemeyer et al. 2012, Wiethage et al. 2014). Die Analyse von Biomarkern, zum Beispiel auf Basis nicht- oder minimalinvasiv gewonnener Speichel- oder Blutproben, könnte hier zukünftig eine wichtige Ergänzung zu radiologischen Verfahren darstellen.

Eignung von Biomarkern für die Früherkennung

Biomarker sind natürliche, körpereigene Stoffe, die bei einer Erkrankung verändert werden bzw. in erhöhten oder erniedrigten Mengen im Körper nachweisbar sind. Hierzu zählen beispielsweise Moleküle wie Proteine oder Nukleinsäuren (DNA, RNA). Für ihren Nachweis können in der Regel einfache Testverfahren entwickelt

werden. Die Eignung von Biomarkern für die Früherkennung beruflich bedingter Krebserkrankungen wird über ein dreistufiges Verfahren ermittelt (Abb. 1). In der ersten Phase (Entdeckungs- oder „Discovery“-Phase) werden durch Vergleich von Proben Erkrankter mit Proben von gesunden Kontrollen neue Biomarker-Kandidaten entdeckt. In der zweiten Phase erfolgt dann die Verifizierung der ersten Ergebnisse mit unabhängigen Messverfahren und mit einer unabhängigen Gruppe von Erkrankten und Kontrollen. Dabei sollten die Marker für die praktische Anwendung optimaler Weise in leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten nachweisbar und einfach anzuwenden sein. Erfolgreich verifizierte Biomarker müssen abschließend in der dritten Phase in einer prospektiven Studie mit zu Studienbeginn gesunden Probanden validiert werden. Hier wird dann getestet, ob sie in der Lage sind, Frühstadien von beruflich bedingten Krebserkrankungen mit ausreichender Spezifität und Sensitivität zu erkennen. Für diese Validierungsphase ist eine Biobank mit Proben eines Hochrisikokollektivs, in dem entsprechende Erkrankungen gehäuft auftreten, entscheidend.

DGUV fördert Projekt zu proteinanalytischen Verfahren

Das von der DGUV unterstützte Projekt „Entwicklung proteinanalytischer Verfahren zur Identifikation von Kandidatenmarkern zur Unterstützung der (Früh-)Diagnose asbestassoziierter Lungen- und Pleuratumoren“ setzt in der Biomarker-Entwicklung der Phasen 1 und 2 an. Ziel ist die Entdeckung und Verifizierung von neuen Markern für die Anwendung bei der Früherkennung von Lungenbeziehungsweise Pleuratumoren. In der ersten Förderstufe lag der Schwerpunkt des Projektes auf der ersten Phase, der Entdeckung neuer Marker, und fokussierte auf die Ebene der Proteine und der Epigenetik sowie die Etablierung biospektroskopischer Nachweisverfahren.

Die Projektumsetzung erfolgte durch das vom Land NRW geförderte Forschungskonsortium PURE (Protein research Unit Ruhr within Europe), an dem auch das IPA und Forschungsgruppen der Ruhr Universität Bochum beteiligt sind, in Kooperation mit der Ruhrlandklinik und dem Universitätsklinikum Essen.

Projekt liefert vielversprechende Hinweise auf neue Biomarker

Unter Koordination des Wissenschaftlich-Epidemiologischen Studienzentrums (WESZ) von PURE konnten im Rahmen des Projektes rund 900 Patienten mit verschiedenen Lungentumoren bzw. Mesotheliomen sowie nicht an Krebs erkrankte Kontrollprobanden aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert werden. Neben vielfältigen Biomaterialien wurden dabei auch umfangreiche Interviewdaten gewonnen, qualitätsgesichert aufbereitet und in eine Biobank aufgenommen.

Die Analyse der Proben erfolgte auf verschiedenen methodischen Plattformen mit molekularbiologischen und biophotonischen Ansätzen. Die jetzt abgeschlossenen Untersuchungen ergeben dabei zahlreiche vielversprechende Hinweise auf neue Biomarker für den Einsatz in der Früherkennung von Lungen- und Pleuratumoren.

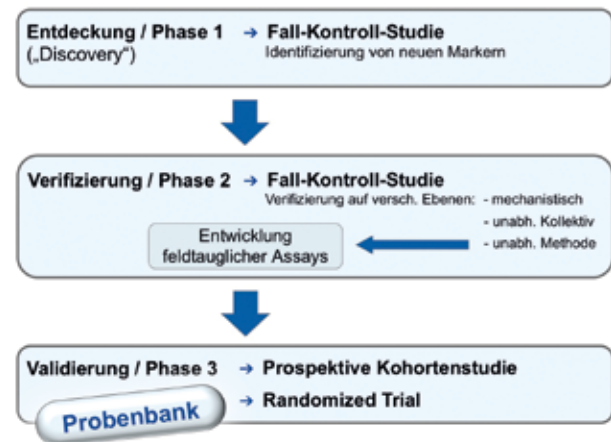


Abbildung 1: Die drei Phasen der Biomarker-Entwicklung

Die Bedeutung der Epigenetik

Ein molekularbiologischer Ansatz für die Entwicklung von Biomarkern ist die Epigenetik. Sie befasst sich mit der Regulation von Genen und Proteinen, die bei Krebs charakteristisch verändert sein können. Hierbei spielt unter anderem die DNA-Methylierung eine wichtige Rolle. Die DNA-Methylierung ist eine biochemische Modifizierung der Erbsubstanz DNA, die nicht die Abfolge der Basen, also den genetischen Code, betrifft. Vielmehr reguliert sie die Ein- und Ausschaltung von Genen (Johnen et al. 2013). Die DNA-Methylierung ist aufgrund ihrer Robustheit und guten Nachweisbarkeit grundsätzlich sehr gut geeignet, als Quelle feldfähiger Biomarker zu dienen. Das am IPA etablierte moderne Verfahren des MBD-Seq (Methylation Binding Domain Sequencing) beruht auf einer DNA-Sequenzierungs-Methode der nächsten Generation (next generation sequencing) und erlaubt dadurch einen sehr hohen Durchsatz an (epi)genetischen Informationen. Die Methode ermöglicht die schnelle Analyse des gesamten Genoms eines Tumors, um durch Krebs veränderte Methylierungsstellen zu detektieren. Im Rahmen des Projektes konnten so in Proben von Lungentumor-Patienten über 800 Biomarker-Kandidaten identifiziert werden. In weiterführenden Schritten wurden zudem bereits sechs der neuen Biomarker-Kandidaten mit einer unabhängigen Methode verifiziert und in Plasma- und Speichelproben von Tumorpatienten bestimmt. Dabei zeigte sich, dass die Methylierungsmarker insbesondere in den einfach zu gewinnenden Speichelproben von Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungentumoren gut nachzuweisen sind. In der Gruppe von Patienten mit kleinzelligen Tumoren erwiesen sich dagegen Plasmaproben als besser geeignet. In einem ähnlichen Ansatz wurden auch in Geweben von Mesotheliompatienten zahlreiche veränderte Methylierungsstellen gefunden.

Verifizierung der Biomarker-Entwicklung

Mit dem erfolgreichen Abschluss der Discovery-Phase in der ersten Förderphase kann sich nun die geplante zweite Phase zur Verifizierung der Biomarker-Entwicklung anschließen. Diese soll mit unabhängigen Methoden an einem unabhängigen Patienten-Kollektiv durchgeführt werden. Die neuen Marker aus verschiedenen

Beruflich bedingte Krebserkrankungen durch Asbest

BK 4104: Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs

- in Verbindung mit Asbeststaublungerkrankung (Asbestose),
- in Verbindung mit durch Asbeststaub verursachten Erkrankungen der Pleura oder
- bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren

BK 4105: Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards

BK 4114: Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis, die einer Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 50 Prozent nach der Anlage 2 entspricht

molekularen Ebenen (Epigenetik, Proteine etc.) können hierbei in Multimarker-Panels zusammengestellt werden, um die Empfindlichkeit der Tumordiagnostik noch zu verbessern. So lassen sich durch den interdisziplinären Ansatz Synergien für die Verbesserung der Biomarker-Performance nutzen.

Sobald sich Multimarker-Panels in leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten wie Blut und Speichel nachweisen lassen, können diese in der dritten Phase in einer prospektiven Studie validiert werden. Hier bietet sich beispielsweise die MoMar-Studie des IPA an. Nach



Das am IPA etablierte MBD Sequencing ermöglicht die schnelle Analyse des gesamten Genoms eines Tumors, um durch Krebs veränderte Methylierungsstellen zu erkennen.

erfolgreicher Validierung könnten dann für die arbeitsmedizinische Vorsorge einfache und für die Versicherten nicht belastende Marker-Tests für die Sekundärprävention zur Verfügung gestellt werden. Diese Tests können dann z. B. auch radiologische Verfahren wie die LD-HRCT-Untersuchung sinnvoll ergänzen.

Die Fortführung des Projektes mit der Verifizierung neu identifizierter Marker stellt einen großen Schritt in Richtung der Anwendung von Biomarkern in der arbeitsmedizinischen Praxis dar.

Dieser Beitrag ist gleichlautend auch in der Zeitschrift DGV-Forum (Ausgabe 12/2015) erschienen.

Beitrag als PDF



Die Autoren
Prof. Dr. Thomas Behrens
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Georg Johnen
 IPA

Literatur

1. RKI: Krebs in Deutschland 2009/2010. Häufigkeiten und Trends. 9. Ausgabe. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Berlin, 2013
2. Cassidy A, Myles JP, Liloglou T, Duffy SW, Field JK: Defining high-risk individuals in a population-based molecular-epidemiological study of lung cancer, *Int J Oncol* 2006; 28: 1295-1301
3. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung: DGV-Statistiken für die Praxis 2014. Berlin, 2015
4. Hagemeyer O, Behrens T, Johnen G, Merget R, Pallapies D, Taeger D, Wiethage T, Brüning T: Krebsfrüherkennung verspricht bessere Heilungschancen. Bedeutung der Low-Dose-Mehrzeilen-Volumen-HRCT in der Lungenkrebsfrüherkennung. *IPA-Journal* 2012; 02: 12-16
5. Wiethage T, Harth V, Duell M, Mannes E, Hagemeyer O, Taeger D, Johnen G, Brüning T: Erweitertes Vorsorgeangebot für asbestverursachte Erkrankungen - Low-Dose HRCT-Untersuchung zur Früherkennung von Lungentumoren, *IPA-Journal* 2014; 02: 12-16
6. Johnen G, Rozynek P, Brüning T: Epigenetik und Biomarker – Welche Rolle können epigenetische Marker bei der Sekundärprävention spielen? *IPA-Journal* 2013; 03/2013: 20-23

Weiterbildungsakademie der Ärztekammer Westfalen-Lippe im IPA

Das IPA bietet für den Erwerb der Gebietsbezeichnung Arbeitsmedizin und der Zusatzbezeichnung Betriebsmedizin gemeinsam mit der Akademie für medizinische Fortbildung der Ärztekammer Westfalen-Lippe das komplette Fort- und Weiterbildungsprogramm „Arbeitsmedizin“ an. 2015 nahmen an den Kursen im IPA über 350 Ärztinnen und Ärzte teil, dies entspricht einer Steigerung gegenüber dem Vorjahr von 53 Prozent.

Die stets aktuell gehaltenen praxisbezogenen Kursinhalte werden mit den Vorteilen des „Blended-Learnings“ über die ILIAS-Plattform (Integriertes Lern-, Informations- und Arbeitskooperation-System) verbunden. Blended-Learning ist eine moderne Lernform bei der die Vorteile der klassischen Präsenzlehre mit dem E-Learning didaktisch sinnvoll miteinander kombiniert werden.

Die Weiterbildungskurse und das E-Learning werden fortlaufend aktualisiert und weiterentwickelt, so dass für jede Kursteilnehmerin und jeden Kursteilnehmer nach Abschluss des Kurses die Möglichkeit besteht, diese Lernplattformen für die Facharztvorbereitung und darüber hinaus auch während der praktischen Weiterbildung weiter zu nutzen.

2016 wird es aufgrund einer erweiterten und erhöhten Kursfrequenz insgesamt 17 Kurse der jeweils 360-stündigen ABC-Kursreihe (A1/A2, B1/B2, C1/C2) geben. Damit ist es möglich, sich innerhalb eines Jahres alle erforderlichen theoretisch-fachlichen Grundlagen zu erarbeiten.

Neben den Kursen zur Gebietsfacharztweiterbildung bietet das IPA die monatlichen „Bochumer Arbeitsmedizinischen Kolloquien“ an. 2014/15 nahmen rund 270 Ärztinnen und Ärzte daran teil.

Beitrag als PDF



Alle aktuellen Informationen sind unter dieser Internetadresse abrufbar:

www.ipa.ruhr-uni-bochum.de
Webcode: 525824

Wolfgang Zschiesche zum Chairman gewählt

PD Dr. Wolfgang Zschiesche aus dem IPA wurde für drei Jahre zum Vorsitzenden der Commission VIII „Health, Safety and Environment“ des International Institute of Welding (IIW) gewählt. Dem IIW gehören derzeit 57 Mitgliedsländer an. Die Commission VIII des IIW ist ein unabhängiges interdisziplinäres Netzwerk, das die internationalen Entwicklungen im Bereich von Gesundheit und Arbeitsschutz beim Schweißen einschließlich von Forschungsergebnissen, Grenzwerten, Regulation und Normung beobachtet und die Erkenntnisse austauscht. Dem Gremium gehören überwiegend Arbeitssicherheitsexperten, Ingenieure, Chemiker, andere Naturwissenschaftler und Mediziner aus dem Bereich von Hochschulen, Arbeitsschutz- und anderen Organisationen und der Industrie an. Die Kommission befasst sich mit allen beim Schweißen und den hiermit verwandten Verfahren auftretenden gesundheitsgefährdenden Belastungen einschließlich Gefahrstoffen sowie den entsprechenden Präventionsmaßnahmen. Die Kommission greift hierbei auch aktuelle Themen wie z. B. Gesundheitsgefährdungen durch Mangan, Gefahrstoffe bei der Bearbeitung faserverstärkter Kunststoffe und neue Grenzwerte für elektromagnetische Felder im Bereich der EU und die Frage eines erhöhten Pneumonie-Risikos bei Schweißern auf. Die Kommission erarbeitet Dokumente, Best-Practise-Papiere, Publikationen und ISO-Technical Reports (www.ipa-dguv.de/links Linkcode 151). Die Informationen werden in die entsprechenden nationalen Gremien wie z. B. bei der DGUV und im Deutschen Verband für Schweißen und verwandte Verfahren (DVS) eingebracht.



Abschluss Feldphase der Studie zu Nachtarbeit

Das Projekt „Feldstudie zur Ermittlung von Indikatoren der Beanspruchung durch Nachtarbeit“ hat zum Ziel, mittels innovativer Methoden chronische sowie akute Effekte von Nachtschichtarbeit zu untersuchen. Dafür wurden bei 100 Mitarbeiterinnen des Bergmannsheils an 400 Untersuchungstagen Daten und Proben gesammelt. Nachdem die Rekrutierung 2014 beendet wurde, konnte Anfang Mai die Feldphase der Studie abgeschlossen werden. Insgesamt werden nun in den Labors über 3500 Urin- und 2500 Speichelproben aufwendig analysiert. Neben umfangreichen Lichtmessungen, Konzentrations-Tests und Apnoe-Screenings wurden auch über 500 qualitative Schlafmessungen durchgeführt. Diese wurden im Rahmen des Projekts mit einem mobilen Messgerät von den Studienteilnehmerinnen eigenständig zu Hause durchgeführt, wofür sie vorab eine intensive Einweisung erhalten hatten. Somit konnten in einer breit angelegten Feldstudie die tatsächlichen Schlafgewohnheiten zu Hause und nicht im Schlaflabor untersucht werden. Dieses Konzept war nur möglich durch das Engagement und die Gewissenhaftigkeit der Mitarbeiterinnen des Bergmannsheils, die sich zur Teilnahme an der Studie entschlossen haben. Das IPA bedankt sich bei allen Teilnehmerinnen für Ihren Einsatz.



IPA-Biobank

Softwaregestütztes Management von Biomaterialsammlungen am IPA



Antje Müller, Thomas Behrens, Georg Johnen, Adam Lanzer, Berthold Josephs, Thomas Brüning

Für die Entwicklung von Maßnahmen zur Primär- und Sekundärprävention, aber auch zur Therapie komplexer Erkrankungen, müssen Forscher häufig Tausende von gesunden oder erkrankten Personen vergleichen. Dazu sind in der Regel große, mit personengebundenen Informationen verknüpfte, Sammlungen biologischer Proben wie Blut- oder Gewebe – sogenannte Biobanken – hilfreich, die bei Bedarf analysiert werden können. Gerade für die effektive und effiziente Erforschung der Ursachen von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und berufsbedingten Erkrankungen wird es zunehmend notwendig, entweder auf bereits bestehende Biobanken zurückzugreifen oder auch neue Biobanken aufzubauen. Ein zentrales Element einer Biobank ist das softwaregestützte Management der Proben- und Datenhaltung.

Biobanken sind Zusammenstellungen von Proben menschlicher Körpermaterialien, die vor allem zu wissenschaftlichen Zwecken angelegt werden. Biomaterialsammlungen können verschiedenste Probenarten wie Gewebe, Blut, Urin, aber auch DNA als Träger genetischer Informationen enthalten. Je nach Art und Analysezweck der Biomaterialien werden sie, in Flüssigstickstoff (-196 °C) oder Lagereinheiten bei -80°C, -20°C, 4°C oder Raumtemperatur aufbewahrt. Die Bioproben sind entsprechend dem zugrunde liegenden Datenschutzkonzept eines Forschungsvorhabens teils anonymisiert, teils pseudonymisiert (s. Info-Kasten). Im letzteren Fall kann der retrospektive Bezug zu einer Person, wenn er beispielsweise unter medizinethischen Gesichtspunkten notwendig werden sollte, noch erfolgen, jedoch nur über einen Datentreuhänder.

Biobanken enthalten neben den eigentlichen Bioproben auch Informationen über die Personen, die die Probe gespendet haben.

Dies können zum Beispiel Informationen zum Alter, zum Geschlecht, zum aktuellen Gesundheitszustand, aber auch zum Beruf der Spenderin oder des Spenders sein. Einzelheiten zum Umfang dieser Daten werden in jedem Einzelfall durch ein Datenschutzkonzept beschrieben.

Sammlungen von Biomaterial können explizit zur Beantwortung konkreter Forschungsfragen angelegt werden oder in ihrer Konzeption und der sie umgebenden Infrastruktur auf zukünftige, zum Zeitpunkt der Sammlung weitgehend offene Forschungsfragen ausgerichtet sein. Letzteres ist prägendes Merkmal von Biobanken, die sich von thematisch und zeitlich begrenzten Biomaterialsammlungen vor allem darin unterscheiden, dass ihre Daten und Proben langfristig, Fragestellungs- und Standort-übergreifend für die medizinische Forschung erhoben und bereitgehalten werden [1].

Bedeutung von Biobanken

Durch die Weiterentwicklung molekulargenetischer Methoden und die zunehmende Kapazität der elektronischen Datenverarbeitung stellen Biobanken eine äußerst wertvolle Ressource für die medizinische Forschung und die weltweite Entwicklung im Gesundheitswesen dar. Im Bereich des Arbeitsschutzes spielen sie eine wichtige Rolle bei der Primär- und Sekundärprävention.

In der Primärprävention kann unter anderem mit den in Biobanken archivierten Bioproben schnell und zuverlässig die tatsächlich aufgenommene Menge an Gefahrstoffen im Körper von Beschäftigten untersucht werden, zum Beispiel im Rahmen des Biomonitorings von Beschäftigten mit Exposition gegenüber Gefahrstoffen. Alternativ können Probensammlungen aus der Allgemeinbevölkerung im Rahmen eines Biomonitorings zur Ermittlung der Hintergrundbelastung und Etablierung von Biologischen Arbeitsstoffreferenzwerten (BAR) genutzt werden [2,3]. Diese Ergebnisse liefern somit einen direkten Beitrag bei der Untersuchung und Bewertung gefahrstoffverursachter Erkrankungen und damit auch zur Einstufung von Gefahrstoffen sowie zur Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte am Arbeitsplatz.

Auch die Sekundärprävention, d.h. die Früherkennung berufsbedingter Erkrankungen, profitiert unmittelbar von der Konservierung des Biomaterials, da die Identifizierung und Validierung neuer Biomarker für die Früherkennung arbeitsplatzbedingter Erkrankungen durch die Verfügbarkeit von Bioproben aus einer bestehenden Biomaterialsammlung schnell und effizient erfolgen kann. Durch den Einsatz neuer und validierter Biomarker können Krankheiten früher entdeckt und somit potentiell erfolgreicher therapiert werden.

Informationsmanagement der IPA-Biobanken

Am IPA bestehen langjährige Erfahrungen im Aufbau und der Verwaltung projektbezogener Biomaterialsammlungen. Neben der qualitätsgesicherten Probenlagerung zählt hierzu auch der datenschutzrechtlich abgesicherte Umgang mit den Spenderinformationen dazu. So werden die Proben einzelner Projekte über nicht-identifizierende Barcodes verwaltet, deren Zuordnung zu einer

Probanden-ID nur durch autorisierte Projektangehörige vorgenommen werden kann. Abhängig vom zugrundeliegenden Datenschutzkonzept erfolgt zudem eine getrennte Speicherung von Identitätsdaten (Datentreuhänder bzw. Anonymisierung), medizinischen Daten, Analysedaten und Organisationsdaten des Biomaterials. Zur Verwaltung der medizinischen Daten und der Analysedaten werden in den einzelnen Projekten unterschiedliche Datenbanken eingesetzt, während die Organisation und Dokumentation des Biomaterials im IPA vorwiegend mit der Software STARLIMS® (Abbott Informatics) erfolgt. Da das Standardbiobankmodul von STARLIMS® nicht allen Anforderungen an die Bioprobensammlungen des IPA gerecht wird, wurden hier Zusatzimplementierungen programmiert, um den besonderen Arbeitsabläufen und Anforderungen zur Dokumentation, Gewinnung, Verarbeitung und Lagerung der unterschiedlichen Biomaterialtypen gerecht zu werden. Nach einer intensiven Erweiterung und begleitet durch die kontinuierliche Anpassung der Software an immer neue Bedingungen verwaltet das Biobankmodul des LIMS-Produktes als sogenanntes Biobank-Information-Managementssystem (kurz: BIMS) am IPA aktuell bereits rund 150.000 Proben aus verschiedenen Projekten.

Biomaterialverwaltung online und in Echtzeit

Ein BIMS ist darauf ausgerichtet, die Gesamtheit der Infrastruktur einer Biobank bzw. projektbezogener Biomaterialsammlungen abzubilden und zu verwalten. Es ermöglicht, Räume (Institutionen, Labore und Lagerorte) anzulegen und die projektspezifischen Arbeitsgruppen sowie Materialien und Dokumente zu definieren, welche die Grundlage der Biomaterialverwaltung bilden. Im laufenden Projektbetrieb steht die Hauptliste, welche die einzelnen Biomaterialien mit zugehörigen Basisinformationen (Spender-ID, Barcode, Materialtyp, Gefäß, Lagerort und Status) aufführt, im Mittelpunkt des Anwenderinteresses. Diese Liste kann nach den unterschiedlichsten Kriterien gefiltert bzw. sortiert werden. Die Selektion eines Biomaterials der Liste bietet die Möglichkeit, weitere Informationen, wie die prä- und postanalytische Probenverarbeitung oder die komplette Historie der ausgewählten Probe einzusehen.

Die im BIMS vorgehaltenen Informationen können interaktiv von verschiedenen Arbeitsgruppen gepflegt, ergänzt oder ausgelesen werden, sofern nach dem Datenschutzkonzept entsprechende Rechte zugewiesen wurden. Die Datenbank stellt damit eine Schnittstelle zwischen dem Laborpersonal, das die Proben sammelt, aufbereitet und verwaltet, dem Datenmanagement, den Forschenden, welche Materialien auswählen, analysieren und Qualitätsbeurteilungen dokumentieren, sowie den Projektverantwortlichen dar. Vollständig webbasiert bietet das System einen standortunabhängigen Informationsaustausch zwischen allen Beteiligten in Echtzeit. Für ein effektives und qualitätsgesichertes Arbeiten müssen die Datenbankfunktionalitäten auf jeden Anwendungsfall zugeschnitten sein und gleichzeitig in ihrer Gesamtheit komplex zusammenspielen. Insbesondere die Anwendungsfälle der Probenerfassung sensibler Biomaterialien im Labor, die oft strengen Zeitvorgaben unterliegen, erfordern dabei eine jeweils effektiv abgestimmte Unterstützung durch die Software.

Anonymisierung und Pseudonymisierung von Daten in Biobanken

Anonymisierung

Personenbezogene Daten werden so verändert, dass sie der Person nicht mehr zugeordnet werden können.

Pseudonymisierung

Der Name oder ein anderes Identifikationsmerkmal wird durch ein Pseudonym (zumeist mehrstelliger Code aus Buchstaben und Zahlen) ersetzt, um die Identifizierung der Person wesentlich zu erschweren. Unter Zuhilfenahme eines Pseudonymisierungsschlüssels ist die Möglichkeit der Zusammenführung von Person und Daten allerdings weiterhin gegeben.



Das Biobank-Informations-Managementsystem (kurz: BIMS) am IPA verwaltet aktuell bereits rund 150.000 Proben aus verschiedenen Projekten.

Zu den wichtigsten Aufgaben bei der Verwaltung von humanen Biomaterialsammlungen zählen die Gewährleistung der Probenintegrität und des Datenschutzes sowie die Gewinnung und Bereitstellung qualitativ hochwertiger Daten. Darin besitzt die Probandenbank eine Schlüsselrolle, deren Anforderungen das BIMS aufgrund seiner standardisierten Operations- und Dokumentationsverfahren, automatischen Protokollierungen, Zugriffsberechtigungskonzepte und flexiblen Recherchewerkzeuge gerecht wird.

Überwachung und Steuerung

Die Verwaltung von Biomaterialien stellt ganz spezielle Anforderungen an die Funktionalitäten der Datenbank. Insbesondere spezifische Arbeitsprozesse des Labors, wie das Aliquotieren von Flüssigproben, die Dokumentation von Auftauzyklen, die Teilentnahme von Substanzen, die Umwandlung einer Probe in ein neues Material (z.B. Extraktion von DNA aus Blut) oder der Transport zwischen Institutionen müssen ihre Entsprechungen in Software-Benutzeroberflächen finden, die jeden Arbeitsschritt effektiv begleiten und standardisiert protokollieren.

Das BIMS erfasst die Stationen im Lebenslauf eines Biomaterials ebenso wie manuelle Änderungen an identifizierenden Daten über eine automatische Aufzeichnung von Datum, Zeit, Begründung und elektronischer Benutzersignatur. Auf diese Weise können eine hohe Qualität und Transparenz der Daten und eine sichere Überwachung der Qualitätsparameter gewährleistet werden. Die vollständige Historie jedes Biomaterials erlaubt eine lückenlose Nachvollziehbarkeit von Datenänderungen und Abweichungen von vorher definierte Standard Operating Procedures (SOP).

Datenschutz

Das BIMS ist über Sicherheitseinstellungen mit Benutzerkennung und Passwort vor unerlaubten Zugriffen geschützt. Über ein Rechtema-

nagement können dem Anwender Zugriffe auf bestimmte Projekte, Datensätze oder Teildatensätze ermöglicht, sowie Privilegien wie „Leserecht“ oder „Lese- und Schreibrecht“ verliehen werden. Die jeweils auswählbaren Menüpunkte der Datenbank richten sich zudem nach den Rollen des Anwenders innerhalb eines Projektes und den in der Regel damit verbundenen Rechten. So bleibt die Anwendungsoberfläche für den Einzelnen auf das Erforderliche beschränkt. Die mit einer Etikettendrucker-Schnittstelle versehene Barcode-Generator-Applikation der Datenbank garantiert ferner die Erstellung eines eindeutigen Zufallsbarcodes, welcher z. B. für Gefäße ohne Herstellerbarcode (Gewebedosen, Objektträger) eingesetzt wird. Die eindeutige Zuordnung eines Biomaterials zu einem Spender ist damit übergreifend gewährleistet. Der nichtsprechende Barcode auf dem Probenbehälter verhindert zudem Rückschlüsse auf eine Probanden-ID ohne die gleichzeitige Projektdaten-Leseberechtigung.

Individuelle Projektverwaltung

Jedes Projekt, welches für sich selbst auf bestimmte Forschungsfragestellungen ausgerichtet Biomaterial organisiert, verwendet spezifische Messinstrumente, Materialien, Lagerorte und SOPs. Abhängig von den SOPs differieren auch die Prozesse der Probenverwaltung zwischen den Projekten. Das BIMS ist deshalb in der Lage, einzelne Biomaterialsammlungen getrennt in ihrer eigenen Infrastruktur zu organisieren. So können insbesondere auch projektspezifische Dokumentationsfelder für Probenattribute hinterlegt und individuell eingeschränkte Zugriffsrechte für externe Institutionen erteilt werden.



Die Aufteilung großer Probenmengen kann nicht mehr manuell verarbeitet werden, sondern erfordert ein Robotersystem. Hier erfolgt die Aufteilung in kleine, sogenannte Aliquots unter qualitätsgesicherten reproduzierbaren Bedingungen.

Flexibilität für Zusatzfunktionalitäten und Schnittstellen

Den sich stetig verändernden technischen Bedingungen der prä-analytischen und analytischen Probenverarbeitung sowie neuen Projekten mit ihren eigenen Materialien und Sammel-Strategien, welche oft unvorhersehbaren Beschränkungen unterliegen, kann das BIMS mit seiner großen Flexibilität entsprechen.

Flexibilität bei Sammelstrategien:

Der internationale Trend zur qualitätsgesicherten Verwaltung von Flüssigproben in Kryoröhrchen, welche über einen fest in den Boden integrierten Barcode verfügen, entwickelt sich am IPA zu einem Standard der Bioprobenlagerung. Die zeitsparende Datenbankfassung von bis zu 96 Kryoröhrchen in einem einzigen Scanvorgang gehört damit zu einer effektiv durch die Software unterstützten Routine.

In anderen Zusammenhängen organisiert das BIMS die Zirkulation von sogenannten Probenkits, die zunächst als Set von vorbereiteten Probenbehältern in der Datenbank angelegt und erst nach ihrer etwaigen Befüllung mit Spender-IDs verknüpft werden. Dieses Vorgehen ist immer dann erforderlich, wenn medizinische Einrichtungen im Moment der Probensammlung nicht selbst auf die Datenbank zugreifen können. Ein Beispiel hierfür stellt die ungewisse Entnahme von Gewebeproben unter der Operation eines Probanden dar.

Unterstützung der Probenrecherche:

Flexible Suchmasken ermöglichen dem Anwender, die Probenrecherche nach bestimmten Probenattributen zu filtern. Zudem lässt sich die Benutzeroberfläche der Datenbank individuell konfigurieren, so dass es einen schnellen Überblick über täglich verwendete Informationen, wie neu hinzugekommenes Biomaterial, bereitstellt. Auf der Probenebene kann die Analyse durch Hinweise auf ein SOP-verletztes Biomaterial oder Querverbindungen zu weiteren Datenbanken, wie zu einer Bilddatenbank, praktisch unterstützt werden.

Leistungsfähiges Datenbankdesign:

Für Datenbank- und Projektmanager zeichnet sich die Qualität der Datenbank insbesondere in der Fähigkeit des Systems aus, den gesamten Datenbestand eines Projektes gleichzeitig validieren und bearbeiten zu können. Überprüfungen dieser Art sind vor allem für manuelle oder importierte Datenbankeinträge von Bedeutung. Sie helfen zudem, Schwachstellen aufzudecken, um die SOP-konforme Arbeit aller Beteiligten zu optimieren.

Zusammenfassung und Ausblick

Das Biobank-Informationen-Management-System des IPA leistet einen entscheidenden Beitrag zur Gewährleistung einer hohen Proben- und Datenqualität.

Die Zahl und der Umfang der Projekte mit Biomaterialsammlung am IPA steigen kontinuierlich. Auch die Zahl der darin vorgehaltenen Proben wächst durch den technischen Fortschritt, der eine Aliquotierung und Verwaltung von Proben in kleineren Einheiten ermöglicht.

In verschiedenen Forschungsprojekten des IPA konnte sich das BIMS bereits bewähren. Es zeigte sich aber auch, dass seine Leistungsfähigkeit mit wachsender Probenanzahl und die qualitätsgesicherte Begleitung von neuen Arbeitsprozessen immer wieder Anpassungen erfordern.

Im Rahmen der nachhaltigen Entwicklung der IPA-Biobank ist neben einer kontinuierlichen Erhöhung der Probenzahlen vorgesehen, die bereits vorhandenen, teils noch parallel geführten Datenbestände zu rund 500.000 Bioproben in einer zentralen automatisierten Biobank am IPA zusammenzuführen.

Die nachhaltige Entwicklung der zentralen Biobank erfordert neben der Automatisierung von Prozessen eine moderne IT-Architektur zum Informationsmanagement. Diese orientiert sich an dem generischen Datenschutzkonzept für Biobanken der TMF (Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze) [4]. Eine institutsübergreifende Verwaltung der Proben ist ein wichtiger Baustein dieser Architektur.

Die Autoren

**Prof. Dr. Thomas Behrens, Prof. Dr. Thomas Brüning,
Dr. Georg Johnen, Berthold Josephs, Adam Lanzer, Antje Müller**
IPA

Beitrag als PDF



Literatur

1. C. Revermann, A. Sauter: Biobanken als Ressource der Humanmedizin. Bedeutung, Nutzen, Rahmenbedingungen. Studien des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Bd. 23, edition sigma, Berlin 2007
2. Drexler H, Schaller KH, Göen T : Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR). Definition, Evaluierung und praktischer Einsatz. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2010; 45: 194–197
3. Drexler H: Biomonitoring bei Arbeitnehmern im Kontext von Hintergrundbelastungen. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie 2014; 64:381-385
4. Pommerening, K. et al.: Ein generisches Datenschutzkonzept für Biomaterialbanken. MWV, München, 2009

Allergische Erkrankungen bei Berufsanfängern

Interview mit Prof. Monika Raulf und Prof. Manigé Fartasch vom IPA



Mittlerweile spricht man von der neuen Volkskrankheit „Allergie“. Welche Bedeutung Allergien beziehungsweise eine allergische Disposition bei der Berufswahl hat und was man dabei berücksichtigen sollte, darüber sprachen wir mit der Berufsdermatologin und Allergologin Prof. Dr. med. Manigé Fartasch und der Immunologin und Leiterin des Kompetenz-Zentrums Allergologie/Immunologie Prof. Dr. rer. nat. Monika Raulf.

Wie sieht zurzeit die Entwicklung im Hinblick auf Allergien und atopische Erkrankungen in den westlichen Industrienationen aus und welche Bedeutung können sie für die Berufswahl haben?

Raulf: Allergien vom Soforttyp - sogenannte IgE-vermittelte Typ I-Allergien - haben wie auch andere chronisch entzündliche Erkrankungen in den letzten dreißig Jahren insbesondere in den westlichen Industrieländern deutlich zugenommen. Heute leiden bereits mehr als 20 Prozent der Deutschen an einer allergischen Erkrankung und das mit steigender Tendenz. Unter den 14- bis 17-Jährigen weisen bereits 40 Prozent eine allergische Sensibilisierung auf. Das Besondere an den Allergien im Vergleich zu den anderen entzündlichen Erkrankungen ist allerdings, dass

sie bereits im frühesten Kindesalter auftreten können und sich in Form von Fließschnupfen, Nahrungsmittelallergien und/oder allergischem Asthma äußern. Häufig sind diese Erkrankungen auch mit einem atopischen Ekzem (Neurodermitis) gekoppelt. Betroffene bezeichnet man auch als Atopiker.

Welche Ursachen sehen sie für die Zunahme an Allergien und atopische Erkrankungen gerade auch in der jüngeren Bevölkerung?

Raulf: Da Allergien und atopische Erkrankungen komplexe Erkrankungen sind, bei denen insbesondere Gen-/Umwelt-Interaktionen eine Rolle spielen, können hier unterschiedliche Faktoren die Zunahme der Allergien begünstigen. Einerseits spielen

genetische Faktoren wie Vererbung und Veranlagung eine Rolle, andererseits aber auch Umwelteinflüsse, die insbesondere mit unserem „westlichen Lebensstil“ einhergehen, wie zum Beispiel ein hoher Hygienestandard, der überwiegende Aufenthalt in Innenräumen etc. Obwohl es noch kein eindeutiges Erklärungsmodell für die Zunahme der Erkrankungen gibt, diskutiert man zurzeit in der Wissenschaft die Veränderung des sogenannten Mikrobioms. Insbesondere molekular-epidemiologische Studien zeigen, dass Kinder, die auf traditionellen Bauernhöfen geboren werden und dort aufwachsen im Vergleich zu Kindern ohne eine derartige Exposition, weniger von allergischen Erkrankungen betroffen sind als ihre Altersgenossen.

Welche Rolle spielen Kontaktekzeme bei Berufsanfängern?

Fartasch: Neben den sich überwiegend im Bereich der Atemwege manifestierenden Sofort-Typ-Reaktionen gibt es auch sogenannte Spättyp-Kontaktekzeme. Hier können Atopiker aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Störung der Hautbarriere betroffen sein. Diese erhöht das Risiko von Entzündung und Trockenheit der Haut – das sogenannte irritative Kontaktekzem – hervorgerufen zum Beispiel durch Kontakt mit hautreizenden Substanzen oder vermehrter Feuchtarbeit. Das Vorliegen eines irritativen Kontaktekzems kann die spätere Entstehung eines allergischen Kontaktekzems begünstigen.

Hat in den letzten zehn Jahren der Anteil allergieauslösender Arbeitsstoffe zugenommen?

Raulf: Veränderte Arbeitsprozesse sowie neue Technologien und andere Arbeitsstoffe können zu neuen Allergenbelastungen und damit auch zu weiteren Sensibilisierungsquellen an Arbeitsplätzen führen. Obwohl immer wieder neue Stoffe mit sensibilisierendem Potenzial in Arbeitsprozesse eingeführt werden, spielen nach wie vor die „alten Bekannten“ wie Mehlstäube und Tierhaare aber auch Enzyme eine große Rolle. Mittlerweile



Professor Dr. Manigé Fartasch

sind mehr als 250 Arbeitsstoffe als potenzielle Auslöser einer Inhalationsallergie vom Soforttyp, also IgE-vermittelter Reaktionen, beschrieben. Man darf aber nicht vergessen, dass neben typischen Berufsallergenen an Arbeitsplätzen vielfach auch in der Umwelt verbreitete Inhalationsallergene wie zum Beispiel Hausstaubmilben, Tierhaare oder Schimmelpilze vorkommen und dort allergische Reaktionen bei sensibilisierten Personen hervorrufen können. Zu beachten ist, dass Allergenität nicht per se eine Stoffeigenschaft ist, sondern aus einem Antigen nur bei einer entsprechend vorbelasteten und empfänglichen Person auch ein Allergen wird.

Allergische Erkrankungen nehmen weiter zu. Welche Berufsgruppen sehen Sie hier als besonders gefährdet an?

Raulf: Liegt eine Atopie vor, sind Tätigkeiten, bei denen verstärkt mit Pflanzenbestandteilen, Tieren oder Tiererzeugnissen umgegangen wird, besonders gefährdend. Es kann dann zu Erkrankungen wie allergischem Fließschnupfen und Asthma kommen. Am häufigsten sind die Auslöser Mehle und Mehlprodukte, Stäube von Nahrungs- und Futtermitteln sowie Labor- und Nutztierstäube. Dies betrifft die Nahrungsmittelherstellung und Mehlverarbeitung, den Gartenbau und die Floristik. Ebenso betroffen sind Arbeiten mit Nutz-, Haus- und Labortieren. In der Regel gilt, je höher die Exposition, umso höher das Erkrankungsrisiko. Festgestellt werden muss, welche Allergenbelastung vorliegt und wie hoch sie ist, nur dann lässt sich ein Zusammenhang zwischen Exposition und berufsbezogenen allergischen Erkrankungen aufklären und nur dann lassen sich Präventionsmaßnahmen ableiten.

Fartasch: Kontaktekzeme der Haut können in Berufsgruppen wie der Friseur-, Metallverarbeitungs-, Bau- und Reinigungsbranche auftreten sowie bei den Gesundheitsberufen, bei denen eine erhöhte Feuchtbelastung vorliegt und mit hautreizenden Stoffen umgegangen wird.

Welche Präventionsmaßnahmen bieten sich an?

Raulf: Hierbei handelt es sich in erster Linie um Maßnahmen, die eine Typ I-Allergenbelastung möglichst vermeiden oder reduzie-



Professor Dr. Monika Raulf

ren. Nachdem die ersten allergischen Symptome auftreten, ist zeitnah eine Diagnostik und die Entfernung aus dem Expositionsbereich bzw. eine Reduktion der Exposition erforderlich. So kann eine Verschlimmerung der allergischen Symptome verhindert werden.

Fartasch: Beschäftigte mit einer Atopie sollten frühzeitig über die möglichen Gefahren aufgeklärt werden. Insbesondere im Hinblick auf den Einsatz von Hautschutz in Form von Handschuhen und der regelmäßigen Anwendung von rückfettenden Hautschutzmitteln und milden Hautreinigungsprodukten.

Wie können Jugendliche und Eltern sowie Ausbilder für die Allergieproblematik „sensibilisiert“ werden?

Fartasch: Ganz entscheidend ist die Aufklärung. Basis hierfür sind nicht nur genaue Kenntnisse über die allergenen Stoffe am Arbeitsplatz, sondern auch über die individuellen und beruflichen Risikofaktoren. Besonders gefährdet an einem irritativen Kontaktekzem zu erkranken, auf dessen Boden es zu einem zusätzlichen allergischen Kontaktekzem kommen könnte, sind vor allen Dingen Berufsanfänger. Insbesondere dann, wenn sie bereits in der Kindheit ein



Die individuelle ärztliche Beratung mit Anamnese, klinischem Befund und Betreuung am Arbeitsplatz, vor und während des Berufseintritts ist das Mittel der Wahl bei Berufsanfängern. Erst- und Folgeuntersuchungen sollten immer unter Berücksichtigung von Allergien vorgenommen werden.

atopisches Ekzem im Bereich der Hände aufwiesen.

Raulf: Wichtig ist auch, Jugendliche bei der Berufswahl zu beraten und zu unterstützen, sowie Berufsneulinge und -einstiege zu betreuen. So kann auf Broschüren und Ratgeber zum Beispiel der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin zur medizinischen Berufsberatung allergiekranker Jugendlicher sowie auf den Elternratgeber der Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin

zur Berufswahl bei Allergien der Atemwege hingewiesen werden.

Was kann man Berufsanfängern empfehlen, wenn sich bei ihnen erste allergische Symptome bemerkbar machen?

Raulf: Symptome einer allergischen Erkrankung können bereits nach 6 bis 12 Monaten im neuen Beruf auftreten, so dass unter Umständen auch kurze Beschäftigungszeiten wie Ferienjobs oder Praktika für die Entstehung einer Allergie relevant sein können. Dabei entstehen Allergien und Asthma

durch die Tätigkeit entweder neu oder bereits bestehende Erkrankungen verschlechtern sich durch die Exposition am Arbeitsplatz. Ein allgemeines Screening ist daher nicht zu empfehlen. Wesentlich sinnvoller und zielführender ist die individuelle ärztliche Beratung mit Anamnese, klinischem Befund und Betreuung am Arbeitsplatz, vor und während des Berufseintritts. In jedem Fall sollten sowohl ärztliche Erst- als auch Folgeuntersuchungen von den Kinder- und Jugendärzten unter Berücksichtigung von Allergien vorgenommen werden. Wichtig ist, dass Lernende und Auszubildende, die Arbeitgeber und die Eltern sowie der betriebsmedizinische Dienst während der Ausbildung in Kontakt bleiben, denn durch eine frühzeitige Diagnose und Therapie können sich die Heilungschancen verbessern und die Kosten reduziert werden.

Was kann man als Arbeitgeber tun, um die Allergenexposition zu minimieren?

Fartasch: Es ist wichtig, dass geeignete Präventionsmaßnahmen ergriffen werden. Unter anderem muss darauf geachtet werden, dass sowohl der Hautkontakt als auch der Kontakt über die Atemwege mit allergenen Substanzen verhindert oder minimiert werden. Ganz wichtig sind auch Aufklärung und Informationsvermittlung über mögliche Schädigungen. Anreize für Verhaltensänderungen unter Beschäftigten im Umgang mit haut- und atemwegssensibilisierenden Arbeitsstoffen sollten genutzt werden. Veränderung der Arbeitsabläufe, Stoffsubstitution, technische Lösung und die konsequente Anwendung von Hand- und Hautschutz sind weitere wichtige Präventionsansätze. Bei In-

Atopie

Eine Atopie ist ein familiär auftretende Neigung zur Entwicklung bestimmter Krankheiten (allergisches Asthma bronchiale, allergischen Fließschnupfen, atopisches Ekzem) auf dem Boden einer immunologischen Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegen Umweltsstoffe, verbunden mit vermehrter IgE-Produktion und/oder veränderter unspezifischer Reaktivität.

Typ I-Allergien

Die Typ I-Allergie oder Soforttyp-Allergie ist eine durch IgE-Antikörper vermittelte Allergie. Sie ist durch eine schnelle Reaktion (nach wenigen Minuten) des Immunsystems auf das Allergen gekennzeichnet. Zuvor muss jedoch ein Erstkontakt mit dem entsprechenden Allergen stattgefunden haben. Man spricht hier von einer Sensibilisierung.

Typ IV-Allergie

Bei der Typ IV-Allergie oder Spättyp-Allergie wirken kleine Allergene direkt auf die Haut ein, wo sie aufgenommen und zu den Lymphknoten transportiert werden. Hier entstehen aktivierte Lymphozyten, die dann Entzündungsreaktionen (Ekzeme) innerhalb von 24 bis 72 Stunden auslösen.

halationsallergenen sollten staubende Tätigkeiten vermieden und staubendes Material zum Beispiel durch flüssige oder pastöse Materialien ersetzt werden.

Das IPA führt zurzeit eine Studie zu Berufsanfängern in der Veterinärmedizin durch.

Raulf: Im Oktober 2013 haben wir gemeinsam mit der Unfallkasse Hessen eine Längsschnittstudie mit Studienanfängern der Veterinärmedizin begonnen, bei denen im Rahmen des Studiums naturgemäß erhöhte Expositionen gegenüber verschiedensten tierischen Allergenen zu erwarten sind. Im Rahmen der AllergoVet-Studie werden Studierende unmittelbar bei ihrem Studienbeginn und im Abstand von jeweils einem Jahr bis zum Ende des Studiums hinsichtlich Allergien und Atemwegserkrankungen untersucht. Die familiäre und persönliche gesundheitliche Vorgeschichte und die vorab bestehenden Expositionen und insbesondere der Umgang mit Tieren werden erfasst. Parallel zu den gesundheitlichen Aspekten wird die Exposition mit tierischen Allergenen, sowohl im universitären als auch im häuslichen Bereich der Studierenden erfasst. Da es sich – wie gesagt – um eine umfangreiche Längsschnittuntersuchung handelt, liegen noch keine konkreten Ergebnisse vor.

Sehen sie hinsichtlich des Allergierisikos bei Berufsanfängern noch weiteren Forschungsbedarf?

Raulf: Ja, ganz klar! Einhellig wird von vielen Seiten resümiert, dass es nur wenige Studien über Berufseinsteiger und das Allergierisiko gibt. Dabei eignen sich diese am besten, um Zusammenhänge zwischen Allergenexposition und dem Entstehen von Sensibilisierungen und/oder allergischen Reaktionen frühzeitig zu erkennen. So können Längsschnittuntersuchungen mit Berufsanfängern und -einsteigern, wie wir sie zurzeit im IPA durchführen, unter Berücksichtigung von Prädispositionen und bestehenden Erkrankungen in Verbindung mit Expositionsmessungen an den Arbeitsplätzen einen wichtigen Beitrag zum Erkenntnisgewinn von Dosis-Wirkungsbeziehungen bei allergischen Erkrankungen liefern. Die Einbeziehung von Vergleichsgruppen ohne berufliche Allergenexposition erlaubt die Abgrenzung zum „natürlichen“ Sensibilisierungsverlauf.

Ergebnisse derartige Studien liegen im Augenblick noch nicht vor.

Beitrag als PDF



Weiterführende Literatur

1. Ring J, Bachert C, Bauer CP, Czech W (Hrsg.): Weißbuch Allergie in Deutschland. 3. Aufl. Urban & Vogel, München, 2010
2. Böcking C, Renz H, Pfefferle PI: Prävalenz und sozioökonomische Bedeutung von Allergien in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt 55 (2012), S. 303-307
3. Fischer PJ: Elternratgeber: Berufswahl bei Allergien der Atemwege und Asthma. Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (Hrsg.), 2000 www.gpau.de > Elternratgeber
4. Raulf-Heimsoth M, van Kampen V, Kespohl S, Sander I, Mergel R, Brüning T: Inhalationsallergien am Arbeitsplatz – Aktuelle Entwicklungen. Bundesgesundheitsblatt 2012; 55: 363-372
5. Olgjati-Des Gouttes D, Boillat MA: Wie berät man Lernende (Lehrlinge) mit Allergien richtig? Schweiz 2009 www.suva.ch/beratung_von_lehrlingen_mit_allergien.pdf
6. Quirce S, Sastre J: New causes of occupational asthma. Ccurr Opin Allergy Clin Immunol. 2011; 11: 80-85
7. Vogelberg C, Radon : Damit der Traumberuf kein Albtraum wird. Ein Ratgeber für die medizinische Berufsberatung allergiekranker Jugendlicher. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin BAuA (Hrsg.), 2012 www.baua.de > Publikationen > Broschüren



Krebsrisiko bei Feuerwehreinsatzkräften

Bericht über das DGUV-Fachgespräch am 03. November 2015

Robert Kellner, Tim Pelzl, Dirk Taeger, Heiko U. Kätterlein, Dirk Pallapies, Thomas Brüning

Am 3. November 2015 veranstaltete die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e. V. (DGUV) zusammen mit dem Fachbereich „Feuerwehren, Hilfeleistungen, Brandschutz“ (FB FHB) und ihren Instituten für Arbeitsschutz (IFA) sowie dem IPA ein Fachgespräch zum Thema „Krebsrisiko bei Feuerwehreinsatzkräften“. Die Veranstaltung stieß auf ein großes Interesse bei Feuerwehren, Aufsichtsbehörden und Unfallversicherungsträgern. Aber auch Vertreter aus Industrie, Verbänden, Gewerkschaften und der Arbeitgeberseite waren vertreten. Ebenso konnten internationale Gäste begrüßt werden: Ein Vertreter der International Association of Fire Fighters (IAFF) aus Kanada war ebenso unter den Teilnehmenden, wie Repräsentanten der Feuerwehr Amsterdam. Unbeschadet einer noch anzustellenden, tiefergehenden Analyse zur Ermittlung eines eventuellen Handlungsbedarfs bei den deutschen Feuerwehren, soll nachfolgend zur Veranstaltung und den wichtigsten Erkenntnissen berichtet werden.

Die Veranstaltung gliederte sich in insgesamt vier Blöcke. Zunächst wurde der Stand der Wissenschaft zum Thema beleuchtet, danach das wichtige Thema der inhalativen Exposition und deren messtechnische Erfassung sowie die Möglichkeiten des humanen Biomonitorings. Im dritten Block wurden das bestehende staatliche Vorschriften- und Regelwerk sowie das autonome Vorschriften- und Regelwerk der Unfallversicherungsträger beleuchtet, Hinweise zur guten Praxis und auch ein Ausblick auf die gerade in der Aktualisierung befindliche Unfallverhütungsvorschrift »Feuerwehren« (DGUV-Vorschrift 49) gegeben. Der vierte Themenblock befasste sich mit den Leistungen der Gesetzlichen Unfallversicherung beim Vorliegen einer Berufskrankheit. Abschließend erfolgte eine Podiumsdiskussion zum Thema.

Wissenschaftlicher Sachstand

Die Internationale Krebsforschungsagentur (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat im Jahr 2007, nach Sichtung der wissenschaftlichen Literatur, die Arbeit als Feuerwehreinsatzkraft als möglicherweise krebserregend eingestuft (Gruppe 2B), berichtete Privatdozent Dr. Kurt Straif von der IARC. Begründet wurde diese Bewertung vor allem durch epidemiologische Studien, die für Pro-

statakrebs, Hodenkrebs und Non-Hodgkin Lymphom zwar statistisch signifikant, nicht aber konsistent erhöhte relative Risiken für Feuerwehreinsatzkräfte im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigten. Seitdem sind international weitere Studien zu Krebsrisiken bei Feuerwehreinsatzkräften publiziert worden. Diese Studien – vorgestellt von Dr. Dirk Taeger (IPA) – untersuchten mehr als 325.000 überwiegend männliche Feuerwehreinsatzkräfte in den USA, Schottland, Frankreich, Südkorea, Australien, den skandinavischen Ländern und Island. Dabei kam es weiterhin zu heterogenen Ergebnissen, das heißt erhöhte Krebsrisiken im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung werden weiterhin beobachtet, allerdings nicht konsistent über die verschiedenen Studien hinweg und für unterschiedliche Krebsarten. Insgesamt zeigte sich, dass ein Zusammenhang mit der Ausübung des Berufes als Feuerwehreinsatzkraft am ehesten für das maligne Melanom (schwarzer Hautkrebs) in Frage kommt, eventuell aber auch für anderen Hautkrebs, sowie für das Pleuramesotheliom (bösartiger Tumor der Pleura [Brustfell]), das durch Asbestexposition verursacht wird. Eine mögliche Erhöhung des Krebsrisikos könnte somit mit kurzzeitig hohen, wiederholten Expositionen gegenüber Kanzerogenen wie Ruß, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) oder Asbest

zusammenhängen. Die Diskussion der vorliegenden epidemiologischen Daten verdeutlicht, dass die bestehenden Hinweise auf Krebsgefahren ernst genommen werden müssen. Größte Limitation der bisher durchgeführten Studien zu dieser Thematik ist dabei allerdings die meist nur sehr oberflächlich durchgeführte Erfassung der Exposition, die bei dieser Tätigkeit naturgemäß sehr heterogen ausfallen kann, fasste Dr. Dirk Taeger zusammen. Dies betrifft insbesondere auch die Wahrscheinlichkeit einer dermalen Exposition gegenüber Gefahrstoffen. In zukünftigen Studien sollte deshalb die individuelle Expositionssituation besonders berücksichtigt sowie Humanbiomonitoring zur Erfassung der dermalen Exposition durchgeführt werden, um die weiterhin offenen ätiologischen Fragestellungen zu adressieren.

Exposition von Feuerwehreinsatzkräften

Im zweiten Themenblock wurde die Ermittlung und die Beurteilung der Exposition von Feuerwehreinsatzkräften thematisiert. Christian Schumacher, Leiter des Referats Expositionsbeurteilung des Instituts für Arbeitsschutz (IFA) der DGUV, befasste sich in seinem Vortrag mit der Ermittlung und der Beurteilung der inhalativen Exposition. Nach einer Darstellung der grundsätzlichen Herangehensweise hinsichtlich der Ermittlung und der Beurteilung der inhalativen Exposition mittels nichtmesstechnischer Methoden stellte er die in Frage kommenden Emissionsquellen, Leitkomponenten und deren messtechnische Erfassung vor. In der Einsatzroutine werden Messungen allerdings nur schwer durchführbar sein. Der Einsatz direktanzeigender Messgeräte erscheint aufgrund der schnellen Verfügbarkeit der Messergebnisse zwar naheliegend; die eingeschränkte Selektivität, die Vielfalt an möglichen Störeinflüssen und die Voraussetzung der genauen Kenntnis der Bedienung mancher Systeme schränken diese Möglichkeit zurzeit noch ein. Daher sollte die messtechnische Ermittlung mittels direktanzeigender Messgeräte zunächst im Rahmen von entsprechenden Projekten erprobt und mit den Erkenntnissen aus dem Humanbiomonitoring verglichen werden.

Im anschließenden Vortrag von Dr. Heiko Käfferlein (IPA) wurde das Thema Humanbiomonitoring behandelt. Dabei wurden die bisher vorliegenden Ergebnisse aus den veröffentlichten Studien zusammenfassend dargestellt und diskutiert. Außer der inhalativen Exposition ist auch eine dermale Exposition nicht immer zu vermeiden, zum Beispiel durch Ablagerung von Staubpartikeln auf freien Hautflächen wie Stirn und Nacken während des Brandeinsatzes, im Anschluss an den Brandeinsatz beim Wechsel der Kleidung sowie bei ungenügender Trennung der Schwarz-/Weiß-Bereiche.

Im Ergebnis dieses Themenblocks ist nicht zuletzt wegen der dermalen Exposition bei der Ermittlung und der Beurteilung der Gefahrstoffexposition von Feuerwehreinsatzkräften gegenüber krebserzeugenden Stoffen das Humanbiomonitoring das vorrangige Mittel der Wahl. Dabei hat sich als Marker für PAKs wegen der relativ einfachen Bestimmbarkeit insbesondere das 1-Hydroxypyren im Urin bewährt.

Hygiene – Schutz gegen Kontaminationen

Technische Maßnahmen, wie

- private Kleidung getrennt von Einsatzkleidung lagern
- Dieselmotoremissionen in der Fahrzeughalle an der Entstehungsstelle abführen
- Schwarz-Weiß-Trennung bereits bauseitig planen/vorsehen
- Basishygienemaßnahmen auch an der Einsatzstelle ermöglichen (Hygienebord)
- Anwendung der DGUV-Information »Sicherheit im Feuerwehrhaus« (DGUV-Information 205-008)

Organisatorische Maßnahmen, wie

- Umgang mit Kontaminationen (Einsatzkräfte/Geräte/Fahrzeuge) regeln (Führungsverantwortung)
- kontaminierte Persönliche Schutzausrüstung (PSA/Geräte) noch an der Einsatzstelle ablegen und verpacken
- fachgerechte Reinigung der PSA/ Gerätschaften (z. B. Atemschutzgeräte, Schläuche) organisieren, dabei Kontaminationsverschleppungen vermeiden, z. B. durch dichtschießende Behälter, selbstauflösende Wäschesäcke, getrennter Rücktransport von der Einsatzstelle
- bei der Beschaffung von PSA bereits auf die Reinigungsmöglichkeiten achten
- Bewusstsein schaffen: Ruß, Brandrauch und andere Verbrennungsrückstände sind stets schädliche Kontaminationen
- ausreichend Reserve-/Wechsel-PSA bereithalten
- Anwendung der DGUV-Information „Sicherheit im Feuerwehrdienst“, Kapitel C30 (DGUV-Information 205-010)
- Anwendung des vfdb-Merkblattes „Empfehlungen für den Feuerwehreinsatz zur Einsatzhygiene bei Bränden“

Personenbezogene Maßnahmen, wie

- konsequente Nutzung von Atemschutz bei der Brandbekämpfung
- konsequente Nutzung von geeignetem Atemschutz bei Arbeiten an der kalten Brandstelle
- Grobreinigung der Einsatzkräfte an der Einsatzstelle
- Feinreinigung der Einsatzkräfte unmittelbar danach im Feuerwehrhaus/ Feuerwache
- Benutzung von spezieller PSA (z.B. Staubschutzmasken, Schürzen, Spritzschutz, Einwegschutzkleidung) auch bei vermeintlichen Standardeinsätzen (Trennarbeiten, Auffangen größerer Mengen Betriebsstoffe etc.)
- Anwendung der DGUV-Information „Sicherheit im Feuerwehrdienst“, Kapitel C30 (DGUV-Information 205-010)
- Anwendung des vfdb-Merkblattes „Empfehlungen für den Feuerwehreinsatz zur Einsatzhygiene bei Bränden“
- Dokumentation von Tätigkeiten mit Exposition bzw. Verdacht auf Exposition mit möglicherweise krebserzeugenden Stoffen (Brandrauch, Staub, Asbest- bzw. GFK-Fasern)

Prävention von Krebserkrankungen, gute Praxis, Regelwerk

Bereits aus den ersten zwei Blöcken der Veranstaltung ging deutlich hervor, dass die Expositionsvermeidung der Einsatzkräfte gegenüber den zum Beispiel im Brandrauch enthaltenen kanzerogenen Substanzen von erheblicher Bedeutung für die Vermeidung von Krebserkrankungen in der Feuerwehr ist. Bereits jetzt enthalten sowohl die UVV „Grundsätze der Prävention“ (DGUV Vorschrift 1) als auch die UVV „Feuerwehren“ (DGUV Vorschrift 49) verbindliche Vorgaben hierzu. So verpflichtet die DGUV Vorschrift 1 den Unternehmer in § 2 dazu „...die erforderlichen Maßnahmen zur Verhütung von Arbeitsunfällen, Berufskrankheiten und arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren sowie für eine wirksame Erste Hilfe zu treffen.“ Diese Maßnahmen hat er nach der Beurteilung der für die Versicherten mit ihrer Arbeit verbundenen Gefährdungen zu ermitteln (§ 3 Abs. 1). Für den Bereich der Feuerwehr bedeutet dies gemäß §12 Abs. 2 i.V.m. § 17 Abs. 1 der DGUV Vorschrift 49, dass bei besonderen Gefahren spezielle persönliche Schutzausrüstungen vorhanden sein und auch benutzt werden müssen. Wie die gute Praxis beim Umgang mit Gefahrstoffen bzw. der Schutz vor Kontaminationen (hierzu zählen auch Dieselmotoremissionen – DME, Stäube, Asbest- und GFK-Fasern), insbesondere auch bei dem bis dato relativ unbekanntem Aufnahmeweg der Schadstoffe über die Haut, aussehen kann, erläuterten Detlef Garz und Tim Pelzl vom FB FHB anhand der Kapitel C4, C26 und C30 der Information „Sicherheit im Feuerwehrdienst“ (DGUV Information 205-010). Auch das vfdb-Merkblatt „Einsatzhygiene“ gibt wichtige Hinweise zur Vermeidung bzw. Reduzierung von Kontaminationen (und dadurch auch Exposition mit kanzerogenen Substanzen) der Einsatzkräfte bei Brandeinsätzen.



Die Internationale Krebsforschungsagentur (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat im Jahr 2007, nach Sichtung der wissenschaftlichen Literatur, die Arbeit als Feuerwehreinsatzkraft als möglicherweise krebserregend eingestuft (Gruppe 2B).

Der FB FHB arbeitet momentan an der Aktualisierung der DGUV Vorschrift 49, zukünftig soll darin auch die Expositionsvermeidung bei Einsatzkräften der Feuerwehr stärker und verbindlicher thematisiert werden.

Dr. Torsten Wolf von der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) erläuterte das relevante staatliche Vorschriften- und Regelwerk. Insbesondere sind hier Gefahrstoffverordnung, Arbeitsstättenverordnung, Mutterschutzgesetz, Jugendarbeitsschutzgesetz und die Feuerwehrdienstvorschriften der Länder zu nennen. Für den Schutz der Feuerwehreinsatzkräfte gegen krebs-erzeugende Gefahrstoffe ist als Hauptvorschrift die Gefahrstoffverordnung mit den zugehörigen Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) zu beachten. Diese Regeln fordern im Kern dieselben Schutzmaßnahmen wie das DGUV-Regelwerk. Dabei steht die Hygiene als Grundmaßnahme im Vordergrund. Da die Gefahrstoffverordnung das Chemikaliengesetz als Ermächtigungsnorm hat, ist sie eine der wenigen staatlichen Arbeitsschutzvorschriften, die unmittelbar auch für ehrenamtliche Einsatzkräfte gilt und nicht nur für Beschäftigte, wie dies sonst bei den aus dem Arbeitsschutzgesetz abgeleiteten Verordnungen der Fall ist. Es ist zu überlegen, ob die Dokumentationspflicht für mögliche Expositionen mit krebs-erzeugenden Substanzen nach § 14 Absatz 3 GefStoffV in Verbindung mit der TRGS 410 durch die Einsatzberichte zusammen mit dem Atemschutznachweisheft nach FwDV 7 zu erfüllen ist.

Fred-Dieter Zagrodnik von der Abteilung Versicherung und Leistungen der DGUV erläuterte in seinem Vortrag die gesetzlich vorgeschriebenen Bedingungen, die nötig sind, damit eine Krebserkrankung als Berufskrankheit (BK) anerkannt werden kann. Ist eine Erkrankung nicht in der BK-Liste enthalten, gibt es in Einzelfällen die Möglichkeit, eine Erkrankung „wie eine Berufskrankheit“ anzuerkennen. Hierzu reicht der bloße Zusammenhang einer Erkrankung mit einer beruflichen Tätigkeit im jeweiligen Einzelfall allein jedoch nicht aus. Es müssen neue Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft vorliegen, die belegen, dass diese Erkrankungen durch besondere Einwirkungen verursacht sind, denen bestimmte Personengruppen durch ihre versicherte Tätigkeit in erheblich höherem Grade als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind. Nachdem eine Erkrankung im Einzelfall als Berufskrankheit anerkannt wurde, kommen durch die gesetzliche Unfallversicherung umfassende medizinische Maßnahmen sowie Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben und zum Leben in der Gemeinschaft in Betracht.

Fazit/Diskussion

In der regen Podiumsdiskussion war der Grundtenor nicht, ob nun Handlungsbedarf bei den deutschen Feuerwehren besteht, sondern konkret, welche Maßnahmen mit welcher Priorität notwendig sind. DFV-Vizepräsident Hartmut Ziebs betonte die Verantwortung der Führungskräfte. Ihnen obliegt es, dass die Einsatzkräfte gesund wieder nachhause kommen. Er plädierte dafür, dass die Vermeidung von Kontaminationen bundesweit in den Fokus rückt und somit schnell in die Tat umgesetzt wird. Klaus Maurer, Amtsleiter der Feuerwehr Hamburg und Vertreter des Deutschen Städtetages

bei der Veranstaltung, betonte, dass Arbeitsschutz nicht nur Pflicht der Arbeitgeber, sondern auch absolut in deren Interesse ist. Auch er war der Meinung, dass das Thema der Einsatzstellenhygiene unverzüglich angegangen werden muss. Um die notwendige Dokumentation zu erleichtern beziehungsweise zu standardisieren, könnte er sich unterstützende Forschungsarbeiten vorstellen, die häufig auftretende Brandszenarien definieren und messtechnisch, zum Beispiel mittels Brandrauchanalyse und humanem Biomonitoring, begleiten.

Arno Dick von der ver.di-Bundesfachgruppe Feuerwehren verwies auf die Vorgehensweise in Skandinavien, wo vielerorts bereits eine sehr strikte Einsatzstellenhygiene sowie eine Schwarz-Weiß-Trennung praktiziert werden. Marcus Bätge vom „Berufsverband Feuerwehr“ regte an, die Verantwortung und die Kompetenz der einzelnen Einsatzkraft zu stärken, ganz im Sinne der drei Säulen „Ausbildung – Ausrüstung – Anerkennung“. Wolfgang Kurz, Leiter des FB FHB der DGUV, betonte, dass in dieser Sache keine Unterscheidungen zwischen haupt- und ehrenamtlichen Einsatzkräften gemacht werden dürfe. Er sieht insbesondere die neue UVV „Feuerwehren“ als wichtigen Baustein zur Schaffung verbindlicher Hygienemaßnahmen im ehrenamtlichen Bereich.

Dr. Dirk Pallapies (IPA) betonte, dass zukünftige wissenschaftliche Studien nur dann neue Erkenntnisse bringen können, wenn eine möglichst präzise Erfassung potenziell relevanter Expositionen erfolgt beziehungsweise vorliegt. Deshalb unterstützt er den Vorschlag von Herrn Maurer, anhand von paralleler Luftmessung und Biomonitoring im Rahmen typischer Expositionsszenarien in absehbarer Zeit die tatsächliche Belastung der Einsatzkräfte näher zu charakterisieren. Dr. Walter Eichendorf, stellvertretender Hauptgeschäftsführer der DGUV, der durch die Veranstaltung führte, resümierte am Ende des Fachgesprächs, dass die Experten des FB FHB der DGUV die neu gewonnenen Erkenntnisse, aber auch die Fragen und Anregungen aus dem Plenum aufgenommen haben und diese nun, zusammen mit den interessierten Kreisen, aufarbeiten werden. Das Ziel hierbei ist klar: Einsatzkräfte müssen so geschützt sein beziehungsweise sich so verhalten (können), dass schädigende oder gar krebserzeugende Einwirkungen auf sie verhindert werden.

Der Artikel ist auch in der Zeitschrift BRANDSchutz (Ausgabe 12/2015) erschienen.

Die Autoren
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Heiko U. Käfferlein,
Dr. Dirk Pallapies, Dr. Dirk Taeger
 IPA
Dr. Robert Kellner
 Referat „Vorschriften und Regeln“ der DGUV
Tim Pelzl
 Geschäftsstelle des Fachbereichs „Feuerwehren,
 Hilfeleistungen, Brandschutz“ der DGUV

Beitrag als PDF



Literatur

1. Verordnung zum Schutz vor Gefahrstoffen (Gefahrstoffverordnung – GefStoffV), vom 26. November 2010 (BGBl. I S. 1643, 1644), zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 3. Februar 2015 (BGBl. I S. 49) geändert; www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gefstoffv_2010/gesamt.pdf
2. Expositionsverzeichnis bei Gefährdung gegenüber krebserzeugenden oder keimzellmutagenen Gefahrstoffen der Kategorien 1A oder 1B, Technische Regeln für Gefahrstoffe – TRGS 410, Ausgabe Juni 2015, GMBL 2015 S. 587–595 [Nr. 30] (vom 5. August 2015), www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-410.pdf
3. Grundsätze der Prävention – DGUV-Vorschrift 1, 2013-11
4. Grundsätze der Prävention – DGUV-Regel, 100-001, 2014-05
5. UVV Feuerwehren – DGUV-Vorschrift 49, 1997
6. Sicherheit im Feuerwehrdienst – DGUV-Information 205-010, 2011-07
7. Dieselmotoremissionen in Feuerwehrhäusern und Stützpunkten von Hilfeleistungsorganisationen, Online-Information des Sachgebietes »Feuerwehren und Hilfeleistungsorganisationen« der DGUV, einzusehen unter www.dguv.de/medien/inhalt/praevention/fachbereiche/fb-fhb/documents/Dieselmotoremissionen_Feuerwehrhaeusern.pdf
8. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin/Unfallkasse Nordrhein-Westfalen: Schutzleitfaden S 002 – Abstellen von dieselbetriebenen Fahrzeugen in Wachen und Gerätehäusern der Feuerwehr, www.baua.de/cae/servlet/contentblob/674036/publication-File/53624/S002.pdf
9. Firefighting, IARC-Monographie 98, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol98/mono98-7.pdf>
10. Vereinigung zur Förderung des deutschen Brandschutzes, Merkblatt „Empfehlungen für den Feuerwehreinsatz zur Einsatzhygiene bei Bränden“, http://vfdb.de/download/Merkblatt/MB_Einsatzhygiene_2014-03.pdf

Substitutionseffekte bei Phthalaten

Humanbiomonitoring untersucht Exposition gegenüber Weichmachern



Holger M. Koch, Tobias Weiß, Thomas Brüning

Über fünf Millionen Tonnen Phthalate werden jährlich weltweit produziert. Die meisten Phthalate werden als Weichmacher in der Kunststoffherstellung überwiegend für PVC (Polyvinylchlorid) verwendet. In Weich-PVC (z.B. in Schläuchen oder auch Blutbeuteln) kann der Weichmachergehalt 40 Prozent oder mehr des gesamten Kunststoffartikels ausmachen. Im Rahmen des Humanbiomonitorings beobachtet und begleitet das IPA den Wandel weg von endokrin aktiven, reproduktionstoxischen Phthalaten hin zu Ersatzprodukten mit toxikologisch vorteilhafteren Eigenschaften.

Weichmacher sind chemisch nicht fest im Kunststoff verankert, sondern nur in ihm gelöst (etwa wie Öl in einem Schwamm); deshalb kann sich der Weichmacher abhängig von der Beanspruchung des Kunststoffes mit der Zeit wieder aus diesem herauslösen; ein Effekt, der sich bei der Alterung von Kunststoffen beobachten lässt: der Kunststoff wird spröde und brüchig. Andere Phthalate finden Verwendung als Löse- und Formulierungshilfsmittel oder Spezialchemikalien; die Anwendungen reichen hier von Lacken und Farben über Pflanzenschutzmittel bis hin zu Körperpflegemitteln und Kosmetika. Neben den direkt in der Herstellung und Verarbeitung beschäftigten Personen nimmt so jeder Bürger der industrialisierten Welt direkt oder indirekt täglich Phthalate auf, sei es über belastete Nahrung, über Innenraumluft, über Körperpflegemittel, über das in den Mund nehmen von Kunststoffgegenständen/Spielzeugen (v.a. Kinder), oder wenn er in medizinischer Behandlung ist (Blutbeutel, Infusionen).

Phthalate als endokrine Disruptoren

Einige Phthalate sind in den letzten Jahren als sogenannte Endokrine Disruptoren und wegen ihrer reproduktions- und entwicklungstoxischen Eigenschaften in die Diskussion gekommen. In

Tierstudien rufen bestimmte Phthalate Effekte hervor, die sich unter dem sog. „Phthalat-Syndrom“ subsumieren lassen: Bei Phthalatbelastungen im Mutterleib (*in-utero*) zeigen vor allem die männlichen Nachkommen reduzierte Spermienzahl, Unfruchtbarkeit, Beeinflussung des männlichen Phänotypus (z.B. anogenitaler Abstand AGD: Abstand zwischen Anus und Geschlechtsorgan, Brustanlagen), *Kryptorchismus* (Hodenhochstand), *Hypospadie* (Entwicklungsstörung der Harnröhre) und andere Missbildungen der Fortpflanzungsorgane. Diese Effekte sind charakteristisch für eine Störung androgen-vermittelter Hormonwirkungen. In der Tat zeigen Tierversuche, dass bestimmte Phthalate den testikulären Testosteronspiegel signifikant absenken, was als die Hauptursache für die zuvor beschriebenen Effekte angesehen wird. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Wirkmechanismen auch für den Menschen von Relevanz sein können. Eine Reihe von epidemiologischen Studien legt einen Zusammenhang zwischen Phthalatbelastungen und negativen Auswirkungen auf den Nachwuchs auch beim Menschen nahe. Direkte Belege hierfür fehlen jedoch. Ob ein direkter Beleg für diesen Zusammenhang im Menschen jemals erbracht werden kann, erscheint fraglich, da der Zeitpunkt der relevanten Phthalatexposition (während der Schwangerschaft)

und möglicher Effekte (z.B. Unfruchtbarkeit des Nachwuchses) oft Jahrzehnte auseinanderliegen können. Außerdem ist bekannt, dass Phthalatbelastungen intra-individuell stark schwanken und retrospektiv nur sehr schwer abgeschätzt werden können.

In der Europäischen Union wurden im Jahr 2001 mit DnBP (Di-n-butylphthalat) und DEHP (Di-ethylhexylphthalat) die ersten Phthalate als entwicklungs- und reproduktionstoxisch eingestuft; über die Jahre folgten weitere Phthalate (► Tabelle 1). Mit dieser Einstufung gehen auch Kennzeichnungspflichten einher, die ebenfalls in der Tabelle dargestellt sind. Ferner dürfen reproduktionstoxisch eingestufte Chemikalien nicht in Kosmetika verwendet werden. Medizinprodukte, die als reproduktionstoxisch (Repro Cat. 1 oder 2) eingestufte Phthalate enthalten, müssen seit 2007 entsprechend der Richtlinie 2007/47/EG gekennzeichnet werden.

Rückschlüsse auf Reproduktionstoxizität durch chemische Struktur

Diese Einstufungen spiegeln auch die Erkenntnisse aus Tierstudien wieder, die einen Zusammenhang der anti-androgenen und reproduktionstoxischen Wirkstärke der Phthalate mit der Länge ihrer Alkyl-Seitenketten herstellen. Alle Phthalate mit Längen der unverzweigten Alkylkette zwischen drei (DiBP, Di-iso-butylphthalat) und bis zu sieben Kohlenstoffatomen, wobei die Gesamtkohlenstoffanzahl im Alkohol kleiner oder gleich 8 ist (DEHP), fallen in dieses Wirkfenster (Lioy et al. 2015). An den Rändern dieses Bereiches nehmen die Aktivitäten ab. So ist auch für DiNP (Di-isononyl phthalat), das eine aus vielen Isomeren zusammengesetzte Alkylseitenkette trägt, eine endokrine Aktivität wissenschaftlich belegt. Diese ist jedoch um den Faktor drei geringer, als die des DEHP. Auch aus diesem Grund darf DiNP zusammen mit anderen Phthalaten bereits seit 1999 in der EU in bestimmten Spielzeugen und Babyartikeln nicht mehr verwendet werden. Dieses Anwendungsverbot besteht auch für DiDP (Di-isodecyl phthalat) und DnOP (Di-n-octyl phthalat), obwohl aktuelle Tierstudien inzwischen belegen, dass für diese Phthalate keine endokrine Aktivität anzunehmen ist.

Aufgrund der oben genannten regulatorischen Maßnahmen sowie der anhaltenden wissenschaftlichen, politischen und öffentlichen Diskussionen um die toxikologische Aktivität bestimmter Phthalate

befindet sich der weltweite Phthalat- bzw. Weichmachermarkt seit der Jahrtausendwende in einem tiefgreifenden Umbruchprozess (► Abbildung 1).

Es ist zu beobachten, dass für West-Europa der Verbrauch der als reproduktionstoxisch eingestuften Phthalate (DiBP, DnBP, BBzP und DEHP) signifikant eingebrochen ist. So reduzierte sich zum Beispiel der Verbrauch an DEHP von ca. 450 Kilotonnen im Jahr 1999 auf aktuell ca. 50 Kilotonnen. Dieser Rückgang wurde durch den mehr als doppelt erhöhten Verbrauch v.a. von DiNP teilweise, aber nicht vollständig abgefangen. Für Phthalate wie BBzP und DiBP wurde im Rahmen von REACH keine Autorisierung beantragt, sodass diese seit dem 21. Februar 2015 in der EU nicht mehr produziert werden dürfen. Da bisher noch keine entsprechenden Restriktionen bestehen, können Artikel, die diese beiden Phthalate enthalten, aber immer noch nach Europa importiert und somit Verbraucher exponiert werden.

Bedarf an alternativen Weichmachern gestiegen

Als zwangsläufige Konsequenz hat sich somit in den letzten Jahren der Bedarf an alternativen Weichmachern erhöht und wird weiter steigen, die frei von regulatorischen Beschränkungen sind, da diese nicht in Verdacht stehen reproduktionstoxische (oder andere relevante toxische) Eigenschaften zu besitzen, und die sich strukturell von den in Verruf geratenen Phthalaten unterscheiden (► Abbildung 2).

Als einziges Phthalat in dieser Gruppe der alternativen Weichmacher befindet sich DPHP (Di(2-propylheptyl)phthalat), das sich mit einer unverzweigten Kettenlänge von sieben Kohlenstoffatomen (und mehr als acht Kohlenstoffatomen im Alkohol) außerhalb des Wirkfensters der reproduktionstoxischen Phthalate befindet und im Unterschied zu DiDP (Di-isodecyl phthalat) eine wesentlich geringere Spreizung des Isomerenmusters aufweist. Zudem wird DPHP lediglich für verbraucherferne Anwendungen z. B. für Dachbeläge und Abdeckplanen, Kabel- und Drahtummantelungen sowie im KFZ-Bereich vermarktet. Hexamoll® DINCH® (1,2-Cyclohexandicarbonsäurediisononylester) ist ein neu entwickelter, nicht aromatischer, nicht planarer Weichmacher, der speziell für

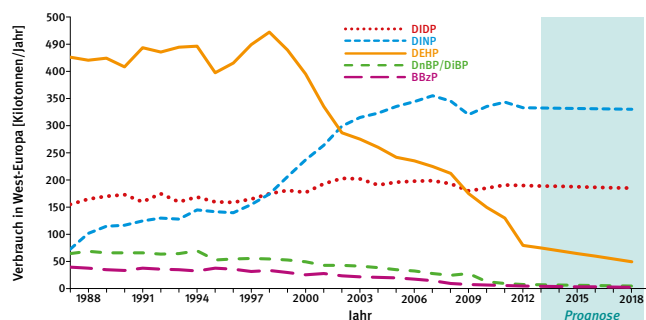


Abbildung 1: Phthalat-Verbrauch in West-Europa (in Kilotonnen/Jahr), ab 2013 als Prognose. Daten aus Bizzari et al. (2013).

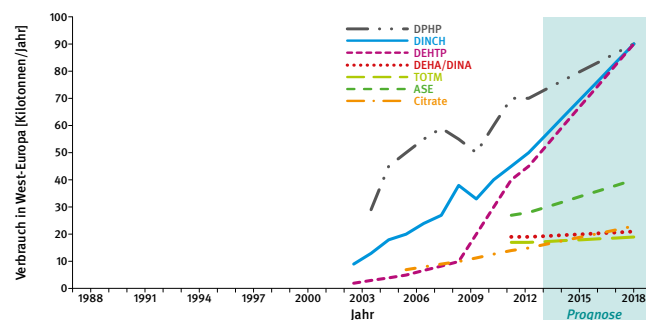


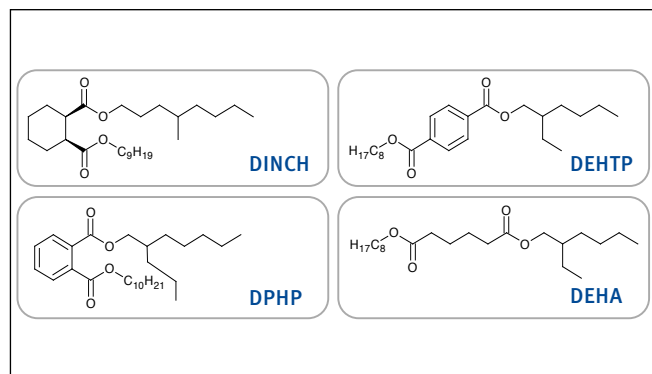
Abbildung 2: Verbrauch alternativer Weichmacher in West-Europa (in Kilotonnen/Jahr), ab 2013 als Prognose. Daten aus Bizzari et al. (2013).

Phthalat	Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		Beschränkungen nach Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 Anhang XVII*
	Einstufung (Jahr)	Kennzeichnung	
DMP	-	-	-
DEP	-	-	-
DiBP	Repr. 1B (2009)	H360Df	-
DnBP	Repr. 1B (2001)	H360Df	X
BBzP	Repr. 1B (2004)	H360Df	X
D-i/n-PeP	Repr. 1B (2004)	H360FD	-
DnHexP	Repr. 1B (2013)	H360FD	-
DEHP	Repr. 1B (2001)	H360FD	X
DnOP	-	-	X
DiNP	-	-	X
DiDP	-	-	X
DPHP	-	-	-

H360D: Kann das Kind im Mutterleib schädigen.
H360F: Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen.
H360f: Kann vermutlich die Fruchtbarkeit beeinträchtigen.
* Verbot in Spielzeug und Babyartikeln (für DnOP, DiNP und DiDP: die in den Mund genommen werden können)

Abkürzungen (CAS-Nr. in Klammern): DMP: Dimethylphthalat (131-11-3); DEP: Diethylphthalat (84-66-2); DiBP: Di-iso-butylphthalat (84-69-5); DnBP: Di-n-butylphthalat (84-74-2); BBzP: Benzylbutylphthalat (85-68-7); D-i/n-PeP: Di-pentylphthalat, verzweigt und linear (84777-06-0, 131-18-0, 605-50-5); DnHexP (84-75-3): Dihexylphthalat; DEHP: Di (2-ethylhexyl)phthalat (117-81-7); DnOP: Di-n-octylphthalat (117-84-0); DiNP: Di-isononyl phthalat (28553-12-0, 68515-48-0); DiDP: Di-iso-decyl phthalat (26761-40-0, 68515-49-1); DPHP: Di (2-propylheptyl) phthalat (53306-54-0).

Tabelle 1: Einstufungen der bekanntesten Phthalate nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 sowie Anwendungsbeschränkungen nach Verordnung (EG) Nr. 1907/2006.



* neben DEHA (Alkylseitenkette basierend auf 2-Ethylhexanol) wird auch DiNA (Alkylseitenkette basierend auf iso-Nonylakohol) bearbeitet.

Abbildung 3: Bedeutende, alternative Weichmacher als Substitute für die kritisch eingestuft Phthalate.

sensitive Anwendungen in Lebensmittelverpackungen, in Kinderspielzeug und im medizinischen Bereich vermarktet wird. DEHTP (Diethylhexylterephthalat), das trotz der Namensverwandtschaft zu DEHP kein Phthalat im engeren Sinne darstellt wird ebenfalls für sensitive Anwendungen vermarktet, stellt jedoch im Gegensatz zu DPHP und DINCH eine relativ alte Chemikalie dar, die erst durch den Substitutionsprozess neue Bedeutung erlangt hat. Für alle drei alternativen Weichmacher ist ein stark ansteigender Verbrauch zu beobachten; für 2020 ist mit Verbräuchen von jeweils ca. 100 Kilotonnen in West-Europa zu rechnen. Weitere alternative Weichmacher sind die Adipate DEHA (Di(2-ethylhexyl) adipat) und DiNA (Di-isononyl adipat), ASE's (Alkansulfonsäurephenylester; Mesamoll®), Trimellitate wie TOTM (Triocyltromellitat, eigentlich TEHTM (Tris(2-ethylhexyl)trimellitat)) und Citrate.

Humanbiomonitoring zu Weichmacher-Belastung an Arbeitsplätzen

Wissenschaftler des IPA beobachten und beurteilen Phthalat/Weichmacher-Belastungen an Arbeitsplätzen sowie in der Allgemeinbevölkerung bereits seit vielen Jahren über das sogenannte Human-Biomonitoring (HBM). Im HBM dienen spezifische Abbauprodukte (Metabolite) der Phthalate im Urin als Expositionsmarker, die die innere und damit tatsächliche Belastung gegenüber Phthalaten objektivieren können. Mit den derzeit am IPA etablierten und kontinuierlich weiterentwickelten HBM-Methoden kann über die Analyse von spezifischen Phthalat-Metaboliten im Urin aktuell die Belastung gegenüber den 10 wichtigsten Phthalaten erfasst und bewertet werden. Anhand der Analyse von eingelagerten Urinproben der Umweltprobenbank (älteste Urinproben aus 1988) konnte aufgezeigt werden, dass die Verlaufskurven der Phthalat-Metabolite in den Urinproben nahezu deckungsgleich die veränderten, in Abbildung 1 dargestellten Verbräuche der Phthalate widerspiegeln. So konnte gezeigt werden, dass sich regulative Maßnahmen und damit verbundene Marktveränderungen sehr schnell im Belastungsprofil der Allgemeinbevölkerung niederschlagen. Ferner erlaubt das Human-Biomonitoring (bei quantitativer Kenntnis der Verstoffwechslung) ausgehend von den Metaboliten eine sehr verlässliche Hochrechnung der täglich aufgenommenen Phthalatmengen. Diese Berechnungen haben ergeben, dass v.a. in früheren Jahren (und vereinzelt bis heute) Phthalate in so hohen Mengen aufgenommen worden sind (v.a. DEHP und DnBP), dass die als tolerable erachteten Aufnahmemengen (TDI) überschritten worden sind. Studien zum Beispiel in der KFZ-Industrie zeigten, dass der Wandel weg von DEHP hin zu DiNP und DiDP bereits vollzogen ist und kritische Belastungen gegenüber DEHP so vermieden werden können (Koch et al. 2012). Gleichzeitig erlauben solche HBM-Studien weitere Maßnahmen zur Expositionsminimierung zu begleiten, und auch bisher schwer zu erfassende Aufnahmewege zum Beispiel über die Haut oder arbeitshygienische Einflüsse zu erfassen. So konnte erst kürzlich in einer experimentellen, durch ein HBM am IPA begleiteten Studie gezeigt werden (siehe „Für Sie gelesen“), dass für bestimmte, kürzerkettige Phthalate auch die direkte Aufnahme aus der Luft über die Haut einen Expositionspfad darstellt, der quantitativ vergleichbar mit der inhalativen Aufnahme sein kann (Weschler et al. 2015).



Die meisten Phthalate werden als Weichmacher in der Kunststoffverarbeitung eingesetzt. Einige Phthalate wurden in den letzten Jahren aufgrund ihrer reproduktionstoxischen Eigenschaften sehr kritisch betrachtet.

Aufgrund der oben geschilderten Vorteile des HBM werden am IPA aktuell mehrere Biomonitoring-Verfahren entwickelt, die arbeits- wie umweltbedingte Belastungen gegenüber den alternativen Weichmachern erfassen können. Im groß angelegten Kooperationsprojekt zur Förderung des Human-Biomonitoring zwischen dem Bundesumweltministerium (BMUB) und dem Verband der Chemischen Industrie (VCI) wurden seit 2010 insgesamt sieben alternative Weichmacher zur Methodenentwicklung ausgewählt. Vier dieser ausgewählten Weichmacher werden allein vom IPA bearbeitet (DINCH, DEHTP, DEHA, DINÄ); für DPHP ist die Methodenentwicklung in Kooperation mit dem Institut für Biomonitoring der Currenta GmbH durchgeführt worden (► Abbildung 3). Methoden für ASE und TOTM werden im Rahmen des BMUB-VCI-Projekts außerhalb des IPA entwickelt.

HBM-Methodenentwicklung am IPA

Eine HBM-Methodenentwicklung gliedert sich grundsätzlich in drei Teilbereiche:

1. Entwicklung einer analytischen Methode zur Erfassung spezifischer Stoffwechselprodukte im Urin.
2. Quantitative Untersuchung des Humanmetabolismus zur Charakterisierung der Ausscheidungs-Kinetik und Ermittlung metabolischer Konversionsfaktoren der ausgewählten Stoffwechselprodukte.
3. Erste Bestimmung der so neu etablierten Expositions-Biomarker in Proben beruflich belasteter Personen bzw. in Proben von Personen aus der Allgemeinbevölkerung.

Für DINCH, als eine der ersten Substanzen, die im Jahr 2010 innerhalb des BMUB-VCI Kooperationsprojektes ausgewählt worden ist, wurde der oben beschriebene Weg bereits vollständig beschritten. So wurde 2012 eine auf HPLC-MS/MS basierende Analysenmethode veröffentlicht (Schütze et al. 2012) und im darauffolgenden Jahr der Humanmetabolismus beschrieben (Koch et al. 2013). Die in dieser Studie beschriebenen spezifischen Expositions-Biomarker

(Stoffwechselprodukte mit oxidativ modifizierter Alkylseitenkette; OH-MINCH, oxo-MINCH und cx-MINCH) stehen seitdem für ein HBM zur Verfügung (► Abbildung 4).

Nachweis des Alternativ-Weichmachers DINCH

Da es sich bei DINCH um einen völlig neu entwickelten Alternativ-Weichmacher handelt, der erst 2002 in den Markt eingeführt wurde, bestand großes Interesse daran zu untersuchen, ob (und wann) sich die Markteinführung auch in inneren Belastungen zeigt und ob sich der über die letzten Jahre deutlich gestiegene DINCH Verbrauch auch in einem Anstieg der inneren Belastung widerspiegelt. Als letzter Schritt sollte in einer Expositions- und Risikoabschätzung geprüft werden, wie sich die gefundenen DINCH-Belastungen auch im Vergleich zu den klassischen Phthalaten verhalten. Um dies zu untersuchen, wurden dem IPA verblindet 300 Urinproben der Umweltprobenbank aus den Jahren 1999, 2003, 2006, 2009 und 2012 zur Verfügung gestellt. Die Analysedaten wurden dem Umweltbundesamt übermittelt und dann dort den Jahren der Probenahme zugeordnet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in ► Abbildung 5 für den spezifischen Hauptmetaboliten OH-MINCH dargestellt (Schütze et al. 2014).

Während vor der Markteinführung (1999) und im Jahr nach der Markteinführung (2003) noch keine DINCH Metabolite in den Urinproben zu finden waren, traten DINCH Metabolite erstmalig in Urinproben aus dem Jahr 2006 auf, mit einer kontinuierlichen Steigerung der Nachweisraten und der gemessenen Konzentrationen über die weiteren Jahre. 2012 wurden DINCH Metabolite in über 98 Prozent der untersuchten Proben gefunden mit einem Median für OH-MINCH von 0,39 µg/L und einem Maximalwert von 236 µg/L. Aus diesen Metabolitkonzentrationen lässt sich die täglich aufgenommene DINCH-Dosis abschätzen und mit der als tolerabel erachteten DINCH-Dosis (TDI) von 1000 µg/kg Körpergewicht/Tag in Bezug setzen. Die mittlere DINCH-Dosis lag im Jahr 2012 mit ca. 0,14 µg/kg Körpergewicht/Tag um den Faktor 7.000 und die

maximale Dosis von 36 µg/kg Körpergewicht/Tag um den Faktor 27 deutlich unterhalb des TDI. Im Vergleich zu DEHP ist der Unterschied zum TDI v.a. darin begründet, dass DINCH aus toxikologischer Sicht wesentlich unbedenklicher ist (TDI_{DEHP} 50 µg/kg/Tag vs. TDI_{DINCH} 1000 µg/kg/Tag) und auch die aufgenommenen Mengen noch deutlich niedriger liegen.

Als weiterer Bewertungsmaßstab sind von der Kommission Human Biomonitoring des Umweltbundesamtes für die DINCH-Metaboliten OH-MINCH und cx-MINCH im Jahr 2014 sogenannte HBM-Werte abgeleitet worden (Bekanntmachung des Umweltbundesamtes 2014). Diese HBM-Werte stellen Äquivalenzkonzentrationen der Biomarker am TDI dar, und ermöglichen somit einen direkten Vergleich von Metabolitkonzentrationen mit potentiellen TDI-Überschreitungen. Dieser HBM-I Wert liegt für die Summe aus OH-MINCH und cx-MINCH bei 3000 µg/L für Kinder und 4500 µg/L für Erwachsene. Das Human-Biomonitoring ermöglicht somit eine direkte Risikobeurteilung gegenüber diesem alternativen Weichmacher. Nach derzeitiger Datenlage kann für die Belastung der Allgemeinbevölkerung gegenüber DINCH ein vernachlässigbar geringes Risiko angenommen werden.

Das DINCH HBM wird vom IPA kontinuierlich weitergeführt. Derzeit werden ca. 2.500 Urine des aktuellen Umweltsurveys 2014-2017 (GerES 5, Kinder zwischen 3 und 17 Jahren) auf DINCH Metabolite vermessen. Die zeitliche Entwicklung der DINCH Belastung der Allgemeinbevölkerung (und möglicherweise besonders empfindlicher Bevölkerungsgruppen) kann so nahezu in Echt-Zeit weiter verfolgt werden. Falls sich die DINCH-Belastungen kritischen Werten nähern würden, oder falls neue toxikologische Erkenntnisse zu einer Re-Evaluierung und Absenkung der tolerablen Aufnahmemengen führen würde, könnte anhand von HBM-Messungen zeitnah reagiert werden und regulative Maßnahmen zur Expositionsreduzierung vorgeschlagen werden. Auch dem amerikanischen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) durchgeführt vom CDC

(Centers for Disease Control and Prevention) wurden bereits die entsprechenden DINCH-Biomarker als Standardsubstanzen zur Verfügung gestellt. Seit 2013 werden somit auch in den USA die Belastungen gegenüber DINCH verfolgt, mit bislang vergleichbaren Ergebnissen. Parallel dazu bietet sich das HBM auch zur Expositionsüberwachung im beruflichen Umfeld an. Derzeit liegen jedoch weder Messdaten aus diesem Bereich vor noch gibt es geeignete Bewertungsmaßstäbe (Biologische Grenzwerte, BGW) zur Einordnung der beruflichen Exposition.

Neben dieser hier ausführlich für DINCH geschilderten Möglichkeit der Expositionsüberwachung und Bewertung anhand eines zeitnah entwickelten Human Biomonitorings fand für DPHP als weiterer alternativer Weichmacher ein vergleichbarer Ansatz statt. Auch hier konnte gezeigt werden, dass DPHP Metabolite nach dessen Markteinführung inzwischen in Urinproben der Allgemeinbevölkerung zu finden sind (Gries et al. 2012; Leng et al. 2014; Schütze et al. 2015). Die derzeitigen Belastungen liegen jedoch - wie für DINCH - weit unterhalb des als bedenklich einzustufenden Wertes (Bekanntmachung des Umweltbundesamtes 2015). Zur Fortführung dieses erfolgreichen Ansatzes zur Expositions- und Risikobeurteilung von alternativen Weichmachern und Phthalat Substituten hat das IPA 2013 mit der Methodenentwicklung für DEHTP und 2015 für DEHA und DiNA begonnen. Für DEHTP wurden bereits erste Ergebnisse zur Methoden- und Biomarkerentwicklung auf nationalen und internationalen Fachtagung (in den USA) vorgestellt.

HBM wichtig für Expositions- und Risikobeurteilung neu eingeführter Chemikalien

Die Bedeutung der Expositions- und Risikobeurteilung über Human Biomonitoring im Sinne einer zeitnahen Primärprävention auch für neu eingeführte Chemikalien und Chemikalien-Substitutionen ist somit nicht nur für Deutschland bzw. den Gemeinsamen Europäischen Markt wichtig, sondern findet auch international wachsende

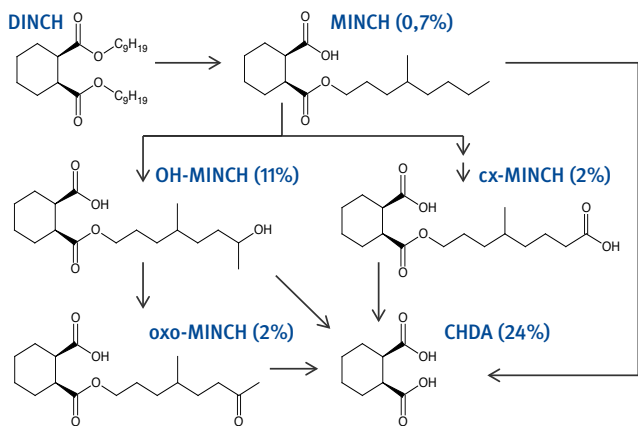


Abbildung 4: Humanmetabolismus von DINCH und Biomarker in Urin; in Klammern: Prozentanteil des ausgeschiedenen Metabolite relativ zur aufgenommenen Dosis.

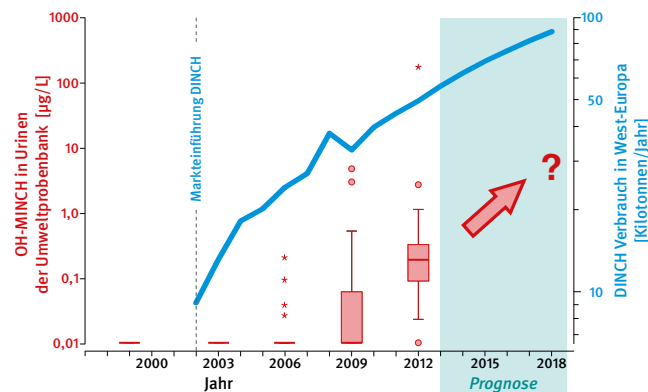


Abbildung 5: Auftreten von DINCH-Metaboliten (hier OH-MINCH, linke Skala, logarithmiert) in Urinen der deutschen Umweltprobenbank über die Jahre 1999 bis 2012; rechte Skala, logarithmiert: deutlicher Anstieg des DINCH Verbrauchs in West-Europa nach dessen Markteinführung in 2002 (HBM Daten von Schütze et al. 2014; Verbrauchsdaten von Bizzari et al. (2013).

Anerkennung und Unterstützung. Das IPA wird in diesem Segment auch weiterhin eine führende Rolle übernehmen und global vernetzt agieren, um sicherzustellen, dass Chemikalien-Substitutionen auch tatsächlich mit dem gewünschten Effekt einer Risiko-Reduzierung einhergehen. Ein Beispiel einer problematisch zu beurteilenden Substitution (der Austausch von NMP durch NEP) wurde im vorangegangenen IPA Journal (2/2015) beschrieben. Neben bereits vorliegenden Daten zur Belastung der Allgemeinbevölkerung sollten auch dringend Expositions-Daten von Beschäftigten generiert werden um die derzeit stattfindenden Substitutions-Prozesse auch im beruflichen Umfeld einschätzen und bewerten zu können. Das IPA hält die entsprechenden HBM-Methoden bereits bereit.

Die Autoren
Prof. Dr. Thomas Brüning,
Dr. Holger M. Koch, Dr. Tobias Weiß
 IPA

Beitrag als PDF



Literatur

1. Bekanntmachung des Umweltbundesamtes: Stoffmonografie für Di-2-propylheptylphthalat (DPHP) – Human-Biomonitoring (HBM)-Werte für die Summe der Metaboliten Oxo-Monopropylheptylphthalat (oxo-MPHP) und Hydroxy Monopropylheptylphthalat (OH-MPHP) im Urin von Erwachsenen und Kindern. Stellungnahme der Kommission „Human- Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2015; 58: 774-784
2. Bekanntmachung des Umweltbundesamtes: Stoffmonografie für 1,2-Cyclohexandicarbonsäure-diisononylester (Hexamoll® DINCH®) – HBM Werte für die Summe der Metabolite Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuremono-hydroxyisononylester, (OH-MINCH) und Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-carboxyisooctylester (cx-MINCH) im Urin von Erwachsenen und Kindern. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2014; 57: 1451-1461
3. Bizzari SN, Blagoev M and Kishi A.: Plasticizers. Chemical Economics Handbook Marketing Research Report (2013). SRI Consulting. (<http://www.ihs.com/products/plasticizers-chemical-economics-handbook.html>). Gries W, Ellrich D, Küpper K, Ladermann B, Leng G: Analytical method for the sensitive determination of major di-(2-propylheptyl)-phthalate metabolites in human urine. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2012; 908: 128-136
4. Leng G, Koch HM, Gries W, Schütze A, Langsch A, Brüning T, Otter R: Urinary metabolite excretion after oral dosage of bis(2-propylheptyl)phthalate (DPHP) to five male volunteers – characterization of suitable biomarkers for human biomonitoring. Tox. Letters 2014; 231: 282-288
5. Lloy PJ, Hauser R, Gennings C, Koch HM, Mirkes PE, Schwetz BA, Kortenkamp A: Assessment of phthalates/phthalate alternatives in children's toys and childcare articles: Review of the report including conclusions and recommendation of the Chronic Hazard Advisory Panel of the Consumer Product Safety Commission. J Expo Sci Environ Epidemiol 2015; 25: 343-353
6. Koch HM, Schütze A, Pälme C, Angerer J, Brüning T: Metabolism of the phthalate substitute diisononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) in humans after single oral doses. Arch Tox 2013; 87: 799–806
7. Koch HM, Haller A, Weiß T, Käfferlein HU, Stork J, Brüning T: Phthalate exposure during cold plastisol application – a human biomonitoring study. Toxicology Letters 2012; 213: 100–106
8. Schütze A, Gries W, Kolossa-Gehring M, Apel P, Schröter-Kermani C, Fiddicke U, Leng G, Brüning T, Koch HM: Bis-(2-propylheptyl)phthalate (DPHP) metabolites emerging in 24h urine samples from the German Environmental Specimen Bank (1999-2012). Int J Hyg Environ Health 2015; 218: 559–563
9. Weschler CJ, Bekö G, Koch HM, Salthammer T, Schripp T, Toftum J, Clausen G: Transdermal Uptake of Diethyl Phthalate and Di(n-butyl) Phthalate Directly from Air: Experimental Verification. Environ Health Perspect 2015; 123:928-934
10. Schütze A, Kolossa-Gehring M, Apel P, Brüning T, Koch HM: Entering markets and bodies: increasing levels of the novel plasticizer DINCH® in 24 hr urine samples from the German Environmental Specimen Bank. Int J Hyg Environ Health 2014; 217: 421-426
11. Schütze A, Pälme C, Angerer J, Weiss T, Brüning T, Koch HM: Quantification of biomarkers of environmental exposure to di(isononyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) in urine via LC/LC-MS/MS. J Chrom B 2012; 895-896: 123-30

Partikel-induzierter Zellmigrationstest (PICMA)

Zellkulturmodell für Entzündungsreaktionen in der Lunge durch Partikel und Fasern am IPA etabliert



Isabell Schremmer, Götz Westphal, Nina Rosenkranz, Thomas Brüning, Jürgen Bünger

Die berufliche Exposition gegenüber Partikeln und Stäuben kann zu arbeitsbedingten Atemwegs- und Lungenkrankheiten führen. Mit dem am IPA etablierten Partikel-induzierten Zellmigrationstest (PICMA) kann der erste Schritt der Entzündungsreaktion nach einer Exposition gegenüber partikel- oder faserförmigen Stäuben abgebildet werden. Hierbei handelt es sich um die Einwanderung von „Entzündungszellen“ (Makrophagen, neutrophile Granulozyten) in die Lunge bis hin in die Lungenbläschen (Alveolen). PICMA ist eine einfache, robuste aber hochgradig standardisierte *In-vitro*-Methode mit hohem Durchsatz für ein Screening von partikelförmigen Arbeitsstoffen.

Berufsbedingte Atemwegs- und Lungenerkrankungen durch Partikel oder faserförmige Partikel sind die weitaus häufigsten beruflich bedingten Erkrankungen infolge des Berufs mit teils sehr schwerem Verlauf oder sogar tödlichem Ausgang. Laut Statistik der Unfallversicherungsträger wurden im Jahr 2014 allein 1.956 Fälle von Asbestose (BK 4103), 832 Fälle von Lungen beziehungsweise Kehlkopfkrebs im Zusammenhang mit Asbestexpositionen (BK4104), 1.040 Fälle von asbestbedingten Mesotheliomen (BK 4105) und 758 Quarzstaublungenerkrankungen (Silikose, BK4101) als Berufskrankheit anerkannt (DGUV-Statistiken für die Praxis 2014). Damit belegten diese Erkrankungen nach der Lärmschwerhörigkeit die Plätze zwei und drei der am häufigsten anerkannten Berufskrankheiten (BAuA, 2014). Trotz des 1993 erfolgten Verbots von Asbest ist infolge der langen Latenzzeit die Anzahl der asbestbedingten Erkrankungen im Jahr 2014 noch einmal angestiegen. Im Gegensatz dazu sind Lungenerkrankungen durch Quarz, dank gezielter Präventionsmaßnahmen und des Rückgangs hoch exponierter Berufszweige, wie beispielsweise des Untertagebergbaus, rückläufig. Allerdings sind Belastungen mit Partikeln und Fasern allgegenwärtig. Zudem werden heute neue Gefährdungen diskutiert, die sich aus dem zunehmenden Einsatz von neuen Werkstoffen, wie beispielsweise Nanomaterialien, ergeben können. Sogenannte „Multi-walled

carbon nanotubes“ (MWCNT) erwiesen sich im Tierexperiment als starke Kanzerogene, die in der Rattenlunge sogar stärker wirkten als Asbest (Rittinghausen et al. 2014).

Eine zeitnahe toxikologische Bewertung aller neuen Nanopartikel und -fasern ist derzeit aufgrund des hohen Zeit- und Kostenaufwandes für tierexperimentelle Studien nicht möglich. Es werden deshalb sensitive *In-vitro*-Methoden benötigt, die eine valide und zeitnahe Gefährdungsbeurteilung neuer oder unzureichend untersuchter Materialien ermöglichen. *In-vitro*-Methoden sind im Vergleich zu tierexperimentellen Methoden deutlich kostengünstiger und erlauben einen deutlich höheren Probendurchsatz. Zudem ist der Ersatz von Tierversuchen aus ethischen Gründen gefordert. Die Etablierung zuverlässiger *In-vitro*-Methoden erfordert allerdings eine solide Datenbasis. Ein *In-vitro*-System muss die Wirkung von Stoffen, die aus tierexperimentellen oder humanen Daten bekannt sind, zuverlässig abbilden. Dies erfordert die Untersuchung einer ausreichenden Zahl von Stoffen mit bekannter Wirkung. Ein Testsystem ist nur dann ausreichend aussagekräftig, wenn es genügend sensitiv ist, einen gesundheitlich bedenklichen Partikel richtig zu erkennen und genügend spezifisch, um einen unbedenklichen Partikel nicht fälschlich als besorgniserregend einzustufen. Da-

rüber hinaus muss eine solche Methode genügend robust sein beziehungsweise eine geringe Fehleranfälligkeit aufweisen. Sie sollte die mögliche gesundheitsgefährdende Wirkung des untersuchten Stoffes spezifisch abbilden und ausreichend differenzieren zwischen Partikel ohne Wirkung und solchen mit schwacher, mittlerer und starker Toxizität. Ein Testsystem, das valide spezielle Gefährdungen durch Partikel abbildet, existiert derzeit nicht. Die verfügbaren Untersuchungsmethoden, die für lösliche Stoffe entwickelt wurden, bilden entweder keine relevanten toxikologischen Endpunkte für Partikel ab oder werden durch die Anwesenheit von Partikeln verfälscht.

Auswirkungen von Partikelexpositionen

Um einen geeigneten Endpunkt für ein *In-vitro*-System zu identifizieren, muss man den Mechanismus der toxischen Wirkung gut kennen: Der Entzündungsprozess in der Lunge als Reaktion auf die Inhalation von Partikeln oder Fasern wird gefördert durch die Interaktion verschiedener Zelltypen. Nachdem ein Partikel in die Alveolen gelangt, nehmen Alveolarmakrophagen sie auf. Die Partikel werden in den Lysosomen der Makrophagen aufgelöst oder aus der Lungen über den Lymphfluss abtransportiert. Schwerlösliche anorganische Partikel können von den Zellen aber nicht abgebaut werden und überfordern bei hoher und/oder langdauernder Exposition diesen Reinigungsprozess der Lunge. Fasern ab einer gewissen Länge können durch Makrophagen nicht aufgenommen werden. Infolge dieser „frustranten“ Phagozytose oder Überlastung des Reinigungsprozesses der Lunge durch hohe und anhaltende Expositionen werden aus dem Blutstrom weitere Makrophagen und schließlich neutrophile Granulozyten angelockt. Das Anlocken der Zellen geschieht über Botenstoffe (Chemokine), die von den gestressten Immunzellen abgesondert werden. Die zur Verstärkung angelockten Entzündungszellen wandern nun in Richtung der Freisetzungsquelle der Botenstoffe. Dieser Vorgang wird als Chemotaxis bezeichnet.

Neutrophile Granulozyten (kurz „Neutrophile“) nehmen Partikel nicht auf, sondern versuchen sie chemisch zu bekämpfen. Hierbei werden zellschädigende Stoffe freigesetzt, die letztlich für die schädigenden Wirkungen einer Entzündung verantwortlich sind – unter anderem reaktive Sauerstoffspezies (ROS). Auf Basis dieser dauerhaften Entzündung entstehen schwere, partikelinduzierte Lungenerkrankungen. Hierzu gehören die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Fibrosen (z. B. Silikose und Asbestose) und Krebserkrankungen durch Partikel und Fasern (IARC 1997 und 2009).

Die Stärke dieser entzündlichen Reaktion der Lunge ist für verschiedene Partikel und Fasern sehr unterschiedlich. Jedoch selbst solche Partikel, die kaum toxische beziehungsweise entzündliche Wirkungen zeigen, können bei dauerhafter Überlastung der Reinigungsmechanismen der Lunge kreberzeugende Wirkungen haben. Für diese kanzerogene Wirkung von granulären Partikeln ohne spezifisch toxische Wirkung (GBS) wird aber ein schwellenabhängiges Wirkprinzip angenommen: Erst bei dauerhafter Überlastung der

Reinigungsmechanismen wird eine chronische Entzündung verursacht (Überladungshypothese). Bei Belastungen, die nicht zu einer Überladung führen, wäre damit kein zusätzliches Tumorrisiko gegeben (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2013).

Der Mechanismus der toxischen Wirkung von Partikeln mit unterschiedlicher Größe ist im Prinzip gleich. Allerdings kann die Höhe der Wirkschwelle von mikro- und nanoskaligen Partikeln sehr unterschiedlich sein. Es wird vermutet, dass sehr kleine, nanoskalige Partikel in Form ihrer Agglomerate bei gleicher Masse ein größeres Volumen im Makrophagen einnehmen. Dies soll – bezogen auf die Partikelmasse – zu einer größeren Entzündungswirkung führen (AGS 2015). Neben der Größe der Partikel können sich aber auch deren Oberflächeneigenschaften auf die Partikeltoxizität auswirken.

Bislang können Untersuchungen, die zuverlässig Gefährdungen durch Partikel und Fasern abbilden, nur im Tierversuch durchgeführt werden (Klein et al. 2012). Ein besonders zuverlässiger experimenteller Parameter, der auf entzündliche Wirkungen in der Lunge schließen lässt, ist dabei die eben beschriebene Einwanderung von „Neutrophilen“ in die Lunge. Derzeit existieren allerdings noch keine funktionellen *In-vitro*-Verfahren, die diese akut entzündlichen Wirkungen von Partikeln zuverlässig abbilden. Daher wurde im IPA ein solches *In-vitro*-System etabliert und validiert. Es kann als prädiktiver Test für neue Stoffe dienen und schnellere und kostengünstige Ergebnisse von inhalativ aufgenommenen Partikeln liefern, als es im Tierversuch möglich ist.

Prädiktive Methode für inflammatorische Partikeleigenschaften

Für den Partikel-induzierten Zellmigrationstest (PICMA, engl. Particle-induced cell migration assay) wird am IPA die sogenannte „Boyden Chamber“-Technik (Boyden, 1962) eingesetzt. Zunächst wird eine Alveolarmakrophagenzelllinie (NR8383) mit den Partikeln inkubiert. NR8383 Zellen weisen wesentliche Eigenschaften menschlicher Alveolarmakrophagen auf (Helmke et al. 1989). NR8383 Makrophagen können beispielsweise Partikel aktiv aufnehmen und können eine Reihe biochemischer Botenstoffe bilden. Die Überstände der exponierten NR8383 Makrophagen werden nun dahingehend untersucht, ob sie „Neutrophile“ Entzündungszellen anlocken.

Als Modellzelllinie für Neutrophile werden differenzierte HL-60 Zellen (dHL-60 Zellen) eingesetzt. Diese dHL-60 Zellen können in Richtung chemotaktischer Signale wandern (Breitman et al. 1980). In diesem Experiment werden dHL-60 Zellen in einen Einsatz mit kleinen Löchern (hier 3 µm) am Boden gegeben. Dieser Einsatz wird in einen Trog einer 24-Well-Platte eingehängt. Der untere Trog enthält die von den exponierten Makrophagen gewonnenen Zellüberstände. Sind chemotaktische, entzündungsfördernde Botenstoffe enthalten, wandern die dHL-60 Zellen durch die Löcher am Boden in den Trog mit den Botenstoffen (Abbildung 1). Die Anzahl der in den Trog eingewanderten Zellen ist daher ein Maß für die Freisetzung entzündlicher Botenstoffe durch die mit Testpartikeln inku-

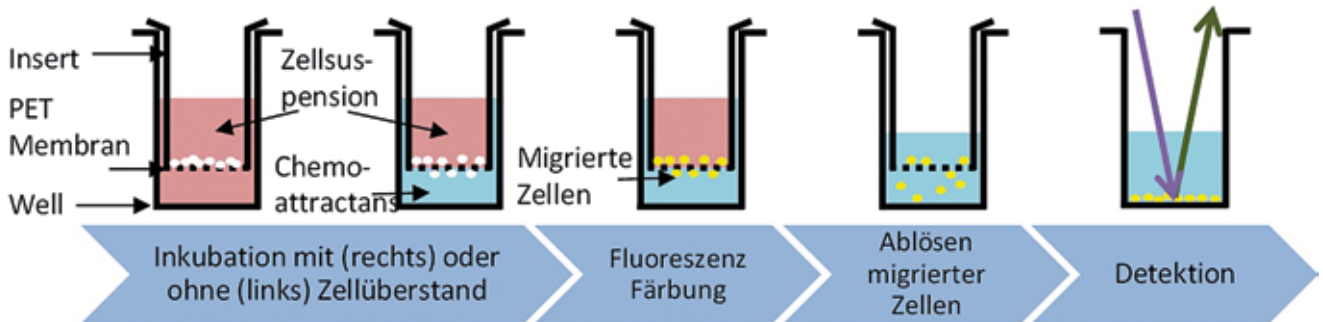


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Chemotaxisassays. Ein Insert mit permeablem PET-Boden trennt die Zellsuspension (im Insert) vom Chemoattraktans (unten im Well). Je nach chemoattraktiver Wirkung migrieren die Zellen aus dem Insert ins Well. Sie werden gefärbt, abgelöst und nach dem Entfernen des Inserts mit einem Photometer quantifiziert. Abbildung modifiziert nach www.gbo.com/bioscience.

bierten Makrophagen. Die eingewanderten Zellen werden mit einem Fluoreszenzfarbstoff gefärbt und ihre Anzahl photometrisch bestimmt.

Für diese Experimente werden permanente Zellkulturen verwendet. Im Gegensatz zu frisch aus Tieren isolierten Zellen ist so eine hohe Reproduzierbarkeit als Voraussetzung für vergleichende Untersuchungen gewährleistet. Um das System zu etablieren, wurden zunächst Partikel untersucht, die beim Menschen oder im Tierexperiment erwiesenermaßen neutrophile Entzündungen hervorrufen, im Vergleich zu Partikeln mit bekanntermaßen schwacher oder keiner entzündlichen Wirkung. Hierzu wurden folgende Partikel vergleichend untersucht: grober kristalliner Quarz, verschiedene Arten und Korngrößen von Titandioxid (Rutil und Anatas), Industrieruß als Partikel mit bekannter starker entzündlicher Wirkung und als Partikel mit sehr geringer entzündlicher Wirkung Bariumsulfat (BaSO_4). Als Hypothese wird angenommen, dass Partikel unterschiedlich starker Entzündungswirkung ein unterschiedliches Ausmaß der Zellwanderung bewirken. Weiterhin sollten die Partikel konzentrationsabhängig wirken.

Physikochemische Partikeleigenschaften (Größe, Identität, Kristallinität) können einen entscheidenden Einfluss auf die inflammatori-

schen Eigenschaften der Partikel haben. Daher wurden die Identität der Partikel und ihre kristalline Struktur mit Hilfe der Röntgenpulverdiffraktometrie (XRPD) bestätigt. Die Rasterelektronenmikroskopie (SEM) diente zur Bestimmung der Größe der trockenen Partikel. Die Größe der gebildeten Agglomerate wurde mittels Dynamischer Lichtstreuung bestimmt. Diese physikochemischen Analysen erfolgten in der Arbeitsgruppe von Prof. Mathias Epple (Leiter des Instituts für Anorganische Chemie, Universität Duisburg-Essen).

Erste Ergebnisse des PICMA

Wenn NR8383 Makrophagen verschiedenen Mengen an Quarz, Titandioxid oder Industrieruß, mit unterschiedlicher Partikelgröße und Beschaffenheit ausgesetzt wurden, führte dies zu Zellüberständen, die differenzierte HL-60 Zellen anlocken. Dieser vergleichsweise starke Effekt ist abhängig von der Masse der Partikel, denen die Makrophagen vorher ausgesetzt waren (Abbildung 2).

Quarzpartikel, die im Tierexperiment eine starke entzündliche Wirkung haben und beim Menschen Silikose und Lungentumoren auslösen können, verursachen in diesem System konzentrationsabhängig eine vergleichsweise starke und statistisch signifikante Migration von dHL-60 Zellen. Etwas schwächer war die Wirkung von

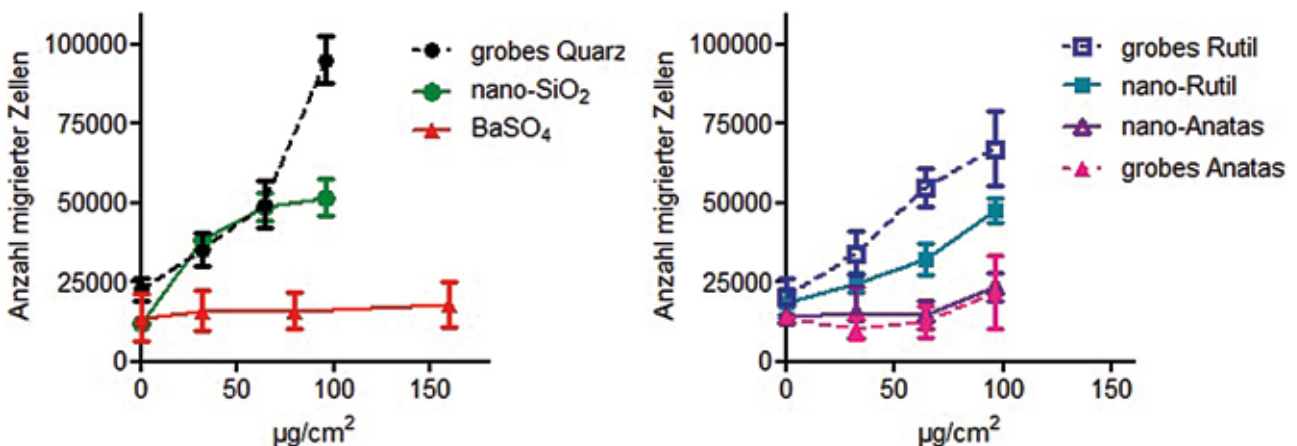


Abbildung 2: Zellmigration von dHL-60 Zellen in Richtung von Zellkulturüberständen von NR8383 Alveolarmakrophagen, die mit verschiedenen Partikeln inkubiert wurden.

amorphem SiO₂, das als Nanopartikel verfügbar war. Auch Partikel des weniger stark entzündlichen Titandioxid-Minerals Rutil lösen eine signifikante und dosisabhängige Migration von dHL-60 Zellen aus. Hierbei wirkte das grobe Rutil stärker als die Rutilnanopartikel. Bariumsulfat-Partikel, die im Tierversuch einen inerten Charakter haben, verursachen dagegen keine Zellmigration. Auch das vergleichsweise schwach inflammatorisch wirksame Titandioxid-Mineral Anatas löst kaum Zellmigration von dHL-60 Zellen aus (Abbildung 3) (Westphal et al. 2015).

Fazit

Mit dem *In-vitro*-Test PICMA kann erstmals auf Basis von etablierten, permanenten Zelllinien die entzündliche Partikelwirkung funktionell untersucht werden.

Zellüberstände von NR8383 Makrophagen, die gegen verschiedene Stäube exponiert waren, wirken stark chemotaktisch auf differenzierte HL-60 Zellen. Diese Wirkungen geben die entzündlichen Wirkungen dieser Stäube wieder. Hierfür spricht insbesondere, dass BaSO₄, das im Tierexperiment kaum entzündliche Wirkung zeigt, auch nicht zu Zellüberständen führt, die dHL-60 Zellen anlocken. Quarz hingegen, das für seine inflammatorische Wirkung in der menschlichen Lunge bekannt ist, führt zu Zellüberständen, die dosisabhängig dHL-60 Zelle anlocken.

Der etablierte PICMA-Screening-Test zeichnet sich zusammenfassend durch folgende Eigenschaften aus:

1. Er differenziert zwischen Partikeln ohne, mit schwacher und mit starker Entzündungswirkung
2. Er ist robust und gut reproduzierbar
3. Er kann in jedem gängigen Zelllabor mit geringen Kosten und hohem Durchsatz eingesetzt werden.

Aus dem Vergleich mit tierexperimentellen Studien oder Humanen, kann die Übertragbarkeit des *In-vitro*-Modells überprüft werden. So können Hinweise auf die Ursachen für unterschiedliche Partikelwirkungen gefunden werden. Diese Daten sind für die Gefährdungsbeurteilung von Partikeln und somit für die Prävention Staub-bedingter Lungenerkrankungen von besonderer Bedeutung. Der Test soll dazu genutzt werden, um die Anfrage der Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM) zur Biobeständigkeit und den biologischen Wirkungen von kritischen WHO-Fasern aus kohlefaserverstärkten Kunststoffen (CFK-Fasern, Faserbruch aus CFK-Material, thermisch belastete Fasern aus der Bearbeitung und Verwendung von CFK) zu bearbeiten. Erste Voruntersuchungen haben gezeigt, dass im Test auch mit Fasern (4 Asbestformen) unterschiedlich starke Migrationseffekte ausgelöst werden können. Hierbei muss naturgemäß die Biobeständigkeit parallel mit anderen geeigneten Methoden untersucht werden.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Jürgen Bünger
Dr. Isabell Schremmer, PD Dr. Götz Westphal, Nina Rosenkranz
IPA

Literatur

1. AGS: Ausschuss für Gefahrstoffe - AGS-Geschäftsführung - BAuA - www.baua.de/ags. http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/AGS/pdf/AStaub.pdf?__blob=publicationFile&v=2
2. Boyden S: The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leucocytes. *J Exp Med* 1962; 115: 453–466
3. Breitman TR, Selonick SE, Collins SJ: Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line (HL-60) by retinoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 2936–2940
4. DFG: Deutsche Forschungsgemeinschaft. Dust, general threshold limit value (respirable fraction, biopersistent granular dusts). 2013
5. Helmke RJ, German VF, Mangos JA: A continuous alveolar macrophage cell line: comparisons with freshly derived alveolar macrophages. *In Vitro Cell Dev Biol* 1989; 25: 44–48
6. IARC: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Silica, Some Silicates, Coal Dust and Para-Aramid Fibrils. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1997; 68: 1–475
7. IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2009; 100C: 219–294
8. Klein CL, Wiench K, Wiemann M, Ma-Hock L, van Ravenzwaay B, Landsiedel R: Hazard identification of inhaled nanomaterials: making use of short-term inhalation studies. *Arch Toxicol* 2012; 86: 1137–1151
9. Rittinghausen S, Hackbarth A, Creutzenberg O, Ernst H, Heinrich U, Leonhardt A, Schaudien D: The carcinogenic effect of various multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) after intraperitoneal injection in rats. *Part Fibre Toxicol* 2014; 11: 59
10. Westphal GA, Schremmer I, Rostek A, Loza K, Rosenkranz N, Brüning T, Epple M, Bünger J (2015). Particle-induced cell migration assay (PICMA): A new in vitro assay for inflammatory particle effects based on permanent cell lines. *Toxicol In Vitro* 2015; 29: 997–1005

Beitrag als PDF



Für Sie gelesen

Humanbiomonitoring bei Belastung mit aluminiumhaltigen Schweißrauch

Bertram J, Brand P, Hartmann L, Schettgen T, Kossack, Lenz K, Purrio E, Reisgen U, Kraus T: Human biomonitoring of aluminium after a single, controlled manual metal arc inert gas welding process of an aluminium-containing worksheet in nonwelders. *Int Arch Occup Environ Health* 2015; 88:913–923

Die inhalative Aufnahme aluminiumhaltiger Schweißrauche, deren Verteilung im Körper und die anschließende Ausscheidung stellen bis heute noch nicht vollständig verstandene Prozesse dar. So werden in den bislang publizierten Feldstudien mit zumeist langjährig exponierten Aluminiumschweißern große Varianzen zwischen einzelnen Schweißern aber auch zwischen den Studien beobachtet. Die darin berichteten Eliminationshalbwertszeiten reichen von wenigen Stunden oder Tagen bis zu mehreren Monaten. Als Gründe dafür werden unter anderem die unterschiedliche Bioverfügbarkeit der im Schweißrauch vorkommenden Aluminiumspezies, deren komplexe Verteilung in den verschiedenen Körperkompartimenten, aber auch die Art und Dauer der Exposition diskutiert. Nicht zuletzt stellt auch die Analytik von Aluminium aufgrund großer Kontaminationsgefahren eine Herausforderung dar.

Vor diesem Hintergrund wurden vom Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin des Universitätsklinikums Aachen (IASA) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Schweißtechnik und Fügetechnik (ISF) der RWTH Aachen zwölf zuvor nicht beruflich gegenüber Alu-

minium exponierte Probanden unter kontrollierten Bedingungen für die Dauer von sechs Stunden aluminiumhaltigen Schweißrauchen ausgesetzt. Der Schweißrauch wurde mittels Metall-Inertgas-Schweißen (MIG) einer hoch aluminiumhaltigen Legierung erzeugt. Dabei bestand über die Expositionsdauer eine mittlere Schweißrauchkonzentration in Höhe von 2,5 mg/m³ (Gesamtstaub) mit einem mittleren Aluminiumgehalt von 51,4 Prozent.

Plasma- und Spontanurinproben wurden direkt vor (0h) und nach der Exposition (6h) sowie einen (24 Stunden) und 7 Tage (168 Stunden) nach Expositionsbeginn gewonnen. In diesen Proben wurde ein Biomonitoring auf Aluminium mittels High-Resolution Continuum Source AAS (HR-CS AAS) durchgeführt. Bei der Probennahme wurde streng darauf geachtet, Kontaminationen des Probenmaterials zu vermeiden.

Aluminium konnte erwartungsgemäß in sämtlichen Urin- und Plasmaproben vor Expositionsbeginn gefunden werden. Die gemessenen Konzentration lagen dabei zumeist im Erwartungsbereich für die nicht beruflich exponierte Allgemeinbevölkerung von < 15 µg/L Urin und < 3 µg/L Plasma (vorläufige Referenzwerte der Kommission Humanbiomonitoring).

Während der Exposition stiegen die Aluminiumkonzentrationen im Urin von im Mittel 13,5 µg/L (0h) auf 23,5 µg/L (6h) direkt nach Expositionsende an und fielen dann nach einem Tag auf 18 µg/L (24h) und nach einer Woche auf 16,9 µg/L (168h) ab. Dabei unterschieden sich die Werte jeweils signifikant vom Ausgangswert. Die Kreatinin bezogenen Aluminium-Konzentrationen im Urin wie auch die Plasmakonzentrationen zeigten einen vergleichbaren Verlauf, statistisch signifikante Unterschiede zu den Ausgangswerten bestanden hier jedoch nicht durchgängig. Der BAT-Wert (60 mg/g Kreatinin) wurde nicht überschritten, die Plasmawerte stiegen mit einer Ausnahme nicht über den Referenzwert für die Allgemeinbevölkerung. Aus den Daten konnte eine zweiphasige Eliminationskinetik abgeleitet werden. Dabei wurde für die erste Phase näherungsweise eine Halbwertszeit im Bereich von 40 Stunden abgeschätzt und für die zweite Phase eine deutlich langsamere Halbwertszeit von etwa 6 bis 7 Wochen. Die Autoren schätzten ab, dass innerhalb eines Tages (18 Stunden nach Expositionsende) etwa ein Prozent des in die Lunge gelangten Aluminiums mit dem Urin wieder ausgeschieden wird.

Kommentar: Die Studie liefert aufgrund der kontrollierten Expositionsbedingungen wertvolle Grunddaten zur Aufnahme und Elimination von aluminiumhaltigen Schweißrauchen. Allerdings wurde die Menge des während der Expositionsphase in die Lungen der Probanden gelangten Aluminiums anhand von Standardwerten für das Atemminutenvolumen abgeschätzt und die Ausscheidung lediglich an drei Zeitpunkten mit Spontanurinproben gemessen, so dass die vorgenommenen Bilanzierungen mit Unsicherheiten behaftet sind. Dadurch konnte sowohl die Aufnahme als auch die Ausscheidung nur vergleichsweise grob geschätzt werden.

Dr. Tobias Weiß



Aufnahme von Phthalaten aus der Luft direkt über die Haut: neue Erkenntnisse zu einem bislang wenig beachteten Aufnahmepfad

Weschler CJ, Bekö G, Koch HM, Salthammer T, Schripp T, Toftum J, Clausen G: Transdermal Uptake of Diethyl Phthalate and Di(n-butyl) Phthalate Directly from Air: Experimental Verification. *Environ Health Perspectives* 2015; 123: 928-934

Morrison GC, Weschler CJ, Bekö G, Koch HM, Salthammer T, Schripp T, Toftum J, Clausen G: Role of clothing in both accelerating and impeding dermal absorption of airborne SVOCs. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2015 Epub ahead of print

Die Stoffklasse der Phthalate ist in den letzten Jahren kritisch diskutiert worden, da einige Vertreter unter anderem entwicklungs- und reproduktionstoxische Effekte im Tierversuch hervorrufen, die auch für den Menschen von Bedeutung sind. Auch deshalb wurden für einige Phthalate Kennzeichnungspflichten eingeführt, sowie grundsätzliche Anwendungsverbote wie zum Beispiel in Kinderspielzeug. Die Phthalatbelastung der Allgemeinbevölkerung sowie beruflich exponierter Beschäftigter wurde in den letzten Jahren hinlänglich über das sogenannte Human-Biomonitoring, das heißt die Messung von Phthalatmetaboliten im Urin erfasst und beurteilt.

Modellrechnungen zu SVOCs (semi-volatile bzw. schwerflüchtige organische Verbindungen) deuten darauf hin, dass für niedermolekulare Phthalate wie Diethylphthalat (DEP) und Di(n-butyl)phthalat (DnBP) die direkte dermale Absorption aus der Luft einen Aufnahmepfad darstellen kann, der vergleichbar mit der Aufnahme über die Inhalation ist. Dieser Expositionspfad wurde bisher experimentell nicht untersucht, könnte aber aufgrund höherer Umgebungskonzentrationen insbesondere an Arbeitsplätzen von besonderer Bedeutung sein.

In der hier vorgestellten Studie (Weschler et al.) wird erstmalig die transdermale Aufnahme von DEP und DnBP beim Menschen experimentell über die Verknüpfung von Humanbiomonitoring-Daten mit Luftmess-Daten in einem Expositions-Labor beschrieben. Die transdermale Aufnahme wurde untersucht, indem sechs Probanden mit freiem Oberkörper sechs Stunden lang Luftkonzentrationen von $\sim 250 \mu\text{g DEP}/\text{m}^3$ und $\sim 130 \mu\text{g DnBP}/\text{m}^3$ (MAK Wert DnBP: $580 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ausgesetzt wurden. Im ersten Versuchsansatz trugen die Probanden eine Haube mit externer, Phthalat-freier Luftzufuhr, sodass eine inhalative Phthalatexposition ausgeschlossen werden konnte (rein dermale Aufnahme). Der zweite Versuchsansatz mit einer Woche Abstand zum ersten Versuch wurde ohne Haube durchgeführt, um die parallele dermale und inhalative Aufnahme zu untersuchen. Die vergleichende Untersuchung mittels Humanbiomonitoring erlaubte dann die Berechnung der transdermalen

Aufnahme auf der einen und der rein inhalativen Aufnahme auf der anderen Seite.

Bei allen Probanden wurden in den Urinen deutlich messbare Metabolit-Konzentrationen gefunden, die über den Verlauf der Exposition anstiegen und dann wieder abfielen. Für den DEP Metaboliten MEP (Monoethylphthalat) wurden in den Urinen Konzentrationsspitzen nach Exposition von über $5000 \mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin (ohne Haube) und über $2500 \mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin (mit Haube) gemessen. Für den DnBP Metaboliten MnBP (Mono(n-butyl)phthalat) lagen die Konzentrationsspitzen bei über $1000 \mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin (ohne Haube) beziehungsweise über $500 \mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin (mit Haube). Berechnet über den Gesamturin und unter Berücksichtigung der Verstoffwechslung betrug für DEP der Median der dermalen Aufnahme aus der Luft $4,0 \mu\text{g}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$. Die rein inhalative Aufnahme (berechnet aus der Differenz beider Versuchsansätze) lag bei $3,8 \mu\text{g}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$. Für DnBP betrug der Median der dermalen Aufnahme aus der Luft $3,1 \mu\text{g}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$, derjenige der rein inhalativen Aufnahme bei $3,9 \mu\text{g}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$. Für beide untersuchten Phthalate lag somit die dermale Aufnahme aus der Luft an der Gesamtbelastung in etwa der gleichen Größenordnung wie die rein inhalative Aufnahme.

Die bislang dargestellten Ergebnisse beruhen auf Probanden, die lediglich kurze Hosen trugen und mit freiem Oberkörper exponiert waren. In einem weiteren Studienansatz (Morrison et al.) untersuchten die Autoren den Einfluss der Kleidung. Ein Proband trug dabei einmal frische Baumwollkleidung und einmal Baumwollkleidung, die eine Woche lang in der phthalathaltigen Raumluft-Atmosphäre hing. Verglichen mit den leicht bekleideten Probanden war dessen Phthalat-Aufnahme über die Haut beim Tragen frischer Baumwollkleidung deutlich niedriger, beim Tragen der „belasteten“ Kleidung aber deutlich höher als bei Weschler et al., nämlich um den Faktor 3.3 für DEP und den Faktor 6.5 für DnBP.

Beide Studien zeigen, dass für die niedermolekularen Phthalate DEP und DnBP die dermale Aufnahme auch direkt über die Luft einen wichtigen Expositionspfad darstellt, der insbesondere am Arbeitsplatz berücksichtigt werden sollte. Dabei scheint auch der Einfluss der Kleidung beziehungsweise der Kleidungshygiene von erheblicher Bedeutung zu sein. Die Ergebnisse beider Studien liefern somit Erkenntnisse, die für die wissenschaftliche Beurteilung in der MAK-Kommission und weiterer regulatorischer Gremien von Bedeutung sein könnten. Ferner könnten die zu den Phthalaten gewonnenen Erkenntnisse auch für andere SVOCs im arbeits- wie umweltmedizinischen Bereich von Bedeutung sein.

Dr. Holger M. Koch

Für Sie gelesen

Berufsbedingte Anaphylaxie, Stellungnahme der Europäischen Allergologen

Siracusa A, Folletti I, Gerth van Wijk R, Jeebhay MF, Moscato G, Quirce S, Raulf M, Rueff F, Walusiak-Skorupa J, Whitaker P, Tarlo SM: Occupational anaphylaxis – an EAACI task force consensus statement. *Allergy* 2015; 70: 141-152

Nach Definition der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) und der World Allergy Organization (WAO) ist die Anaphylaxie eine schwere systemische allergische Reaktion, die unter Umständen lebensbedrohlich sein kann. Charakteristische Symptome betreffen meist die Atemwege, die Atmung, den Kreislauf oder den Magen-Darmtrakt.

Im Rahmen einer Arbeitsgruppe der EAACI, in der auch das IPA mitarbeitet, wurde in der Zeitschrift „Allergy“ eine gemeinsame Stellungnahme zu berufsbedingten Anaphylaxien veröffentlicht. Die gemeinsame Veröffentlichung richtet sich an Ärztinnen und Ärzte der Fachrichtungen Allgemeinmedizin, Allergologie, Dermatologie und insbesondere Arbeitsmedizin. Ziel ist es, die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf berufsbedingte Anaphylaxien zusammenzufassen sowie ein europäisches Konsensuspapier mit Vorschlägen für Management und Prävention zu entwickeln.

Die berufsbedingte Anaphylaxie kann nicht einer bestimmten Arbeitsumgebung zugeordnet werden. Die häufigsten Auslöser sind Bienen- und Wespenstiche sowie Naturlatex. Andere auslösende

Stoffe sind Nahrungsmittel, Arzneimittel, Insekten-, Säugetier- oder Schlangenbisse und Chemikalien.

Die zugrundeliegenden Mechanismen der berufsbedingten anaphylaktischen Reaktion sind meist IgE-vermittelt. Einige Aspekte der arbeitsbedingten Allergenexposition, wie Aufnahmeweg und Häufigkeit der Exposition, Art des Allergens und weitere Kofaktoren können dazu beitragen, dass sich die Symptome im Vergleich zu Anaphylaxien eines nicht berufsbedingten Settings unterscheiden.

Bei Beschäftigten mit einem erhöhten Krankheitsrisiko (Herz-Kreislauferkrankungen oder Atemwegserkrankungen und allergischen Symptomen gegenüber einem Stoff, der auch Anaphylaxien auslösen kann) sollte überlegt werden, ob eine weitere Exposition vermieden werden kann.

Ist bereits einmal eine berufsbedingte Anaphylaxie aufgetreten, muss zur weiteren Prävention auf jeden Fall die Exposition gegenüber dem auslösenden Stoff vermieden werden.

Beschäftigte, die schon früher einmal eine anaphylaktische Reaktion gezeigt haben, sollten unbedingt mit einem Notfallmanagementplan sowie mit einem Adrenalin-Selbstinjektor ausgestattet und mit der Handhabung vertraut gemacht werden. Eine spezifische Immuntherapie kann im Fall der berufsbedingten Anaphylaxie durch Bienen-/Wespenstiche durchgeführt werden und wird empfohlen.

Forschungs- und Handlungsbedarf sieht die Arbeitsgruppe in epidemiologischen Studien und insbesondere auch in der Registrierung von berufsbedingten (neuen) Anaphylaxie-Fällen.

Dr. Monika Zaghow

[Beitrag als PDF](#)



Harnblasenkrebs-Früherkennung – UroFollow gestartet

Kick-off-Meeting am IPA

Jan Hovanec, Beate Pesch, Thomas Behrens, Thomas Brüning

Die Prävention beruflich bedingter Krebserkrankungen ist eines der zentralen Anliegen der Unfallversicherungsträger. Ein wichtiges Standbein dabei ist die wissenschaftliche Entwicklung von Präventionsmaßnahmen für den Bereich der nachgehenden Vorsorge für Versicherte, die in der Vergangenheit beruflich gegenüber potenziell Harnblasenkrebs erzeugenden Stoffen exponiert waren. Die von der DGUV unterstützte wegweisende Validierungsstudie UroFollow will hierzu einen Beitrag liefern. Das Kick-off-Meeting fand am 05.11.2015 mit allen Projektbeteiligten im IPA in Bochum statt.

UroFollow untersucht die Marker-gestützte Nachsorge von Patienten mit nicht-muskelinvasiven low/intermediate-risk Harnblasentumoren. In der multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie sollen bekannte Marker für die Früherkennung von Harnblasenkarzinom-Rezidiven validiert werden.

Im vorausgegangenen ebenfalls von der DGUV geförderten Projekt UroScreen „Früherkennung von Harnblasentumoren“ wurde ein Kollektiv von gesunden ehemaligen Chemiewerke im Hinblick auf die Entwicklung von Harnblasentumoren untersucht. Hier zeigte sich, dass urinbasierte molekulare Marker eine geeignete Ergänzung zur Bestimmung von Urinzytologie und Hämaturie darstellen können. Während hier nur wenige Ersttumoren in einem gesunden Kollektiv ehemaliger Chemiewerke aufgetreten waren, kann davon ausgegangen werden, dass in UroFollow etwa jeder zweite Blasenkrebspatient innerhalb von drei Jahren einen Zweitumor entwickelt. Damit kann die Geeignetheit von Tumormarkern noch gezielter untersucht werden.

UroFollow hat das Ziel, die Gleichwertigkeit einer Nachsorge von niedrig-malignen Tumoren mit urinbasierten Markern gegenüber der standardmäßigen, jedoch oft als schmerzhaft empfundenen Blasenspiegelung zu untersuchen. Dabei werden ausschließlich Patienten mit nicht-muskelinvasiven Harnblasentumoren eingeschlossen. Diese Tumoren zeichnen sich durch ihre gute Behandelbarkeit und hohen Überlebensraten aus, da sie nur ein geringes Progressionsrisiko zur Entwicklung eines muskulinvasiven Tumors aufweisen. Gleichzeitig besteht für sie aber ein hohes Rezidivrisiko für einen weiteren niedrig malignen Tumor, was eine engmaschige Tumornachsorge erforderlich macht.

Die in UroFollow eingesetzten Tumormarker wurden alle durch die U.S Food and Drug Administration (FDA) zugelassen und werden bereits klinisch in der Blasenkrebsdiagnostik eingesetzt. Allerdings wurden sie bislang noch nicht in einer entsprechenden Studie belastbar überprüft und sind daher auch noch nicht in die Leitlinien zur urologischen Nachsorge aufgenommen.

In UroFollow werden Personen mit einem niedrig malignen Tumor der Harnblase zufällig (randomisiert) auf einen Markerarm und einen Studienarm mit Blasenspiegelung („Usual Care“) aufgeteilt und über drei Jahre nachverfolgt. Die Randomisierung garantiert dabei eine gleichmäßige Verteilung von potenziellen Stör- und klinisch relevanten Faktoren auf beide Studienarme. Insgesamt sollen 260 Personen an den vier beteiligten urologischen Kliniken in Erlangen



(Prof. Dr. Bernd Schmitz-Dräger), Tübingen (Prof. Dr. Arnulf Stenzel), Herne (Prof. Dr. Joachim Noldus) und Rostock (Prof. Dr. Oliver Hakenberg) in die Studie eingeschlossen werden. Diese Zentren führen die Eingangs- und Abschlussuntersuchung durch und betreuen die urologischen Praxen im Laufe der Nachsorge.

Die Gesamtkoordination der Studie erfolgt gemeinschaftlich durch Prof. Dr. Schmitz-Dräger (Erlangen/Fürth), das IPA (Prof. Dr. Thomas Brüning, PD Dr. Beate Pesch) und das Wissenschaftlich-Epidemiologische Studienzentrum (Prof. Dr. Thomas Behrens) von PURE (Protein Research Unit Ruhr within Europe).

Im Rahmen des Projektes werden darüber hinaus auch Gewebeproben von Harnblasenkrebspatienten für eine begleitende molekulare Diagnostik genutzt. Entsprechende Untersuchungen werden in Zusammenarbeit mit den in PURE entwickelten Methoden am Lehrstuhl für Biophysik der RUB (Prof. Dr. Klaus Gerwert) durchgeführt. Für zukünftige Forschungsprojekte werden außerdem Urinproben in der IPA-Biobank archiviert.

Es ist geplant, mit der Pilotphase der Validierungsstudie bereits zu Beginn des Jahres 2016 im klinischen Zentrum in Erlangen zu starten. Die weiteren Zentren werden sukzessive im Laufe des ersten Studienjahres mit der Rekrutierung beginnen.

[Beitrag als PDF](#)



Die Autoren
Prof. Dr. Thomas Behrens,
Prof. Dr. Thomas Brüning,
Jan Hovanec, PD Dr. Beate Pesch
 IPA

Kongresse

Messe für Arbeitsschutz und Arbeitssicherheit 2015 in Düsseldorf

In diesem Jahr fand zum 30. mal die weltweit größte und wichtigste internationale Fachmesse zum Thema Arbeitsschutz und Arbeitssicherheit in Düsseldorf statt.

Zur 30. A+A in Düsseldorf kamen vom 27. bis 30. Oktober an den vier Messetagen mehr als 65.000 Fachbesucher, um sich bei den 1.887 Ausstellern aus 57 Nationen über die neuesten Trends in den Bereichen des Arbeitsschutzes, der betrieblichen Gesundheitsförderung und des Sicherheitsmanagements im Betrieb zu informieren.

Der Wandel der Arbeitswelt stand im Fokus vieler Veranstaltungen und Aussteller. Auch die neuen Herausforderungen, die sich durch eine zunehmende Digitalisierung der Arbeit ergeben sowie die demografische Entwicklung stellen die Betriebe vor neue Herausforderungen, bieten aber auch Chancen. Und viele Unternehmen stellen sich diesen Prozessen bereits aktiv, indem sie verstärkt in den Erhalt der Arbeitskraft ihrer Mitarbeiter sowie menschengerechte Arbeits- und Betriebsabläufe investieren. Das sind die Kernbotschaften, die sich aus dem Verlauf und dem hohen Aussteller- und Besucherzuspruch bei der A+A 2015 ziehen lassen.

Zeitgleich tagte im Kongress-Zentrum der Messe der 34. Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin aktuell unter dem Motto "Sicherheit, Gesundheit, Ergonomie". Mehr als 50 Veranstaltungen unter anderem zu Themen wie „Risikobeobachtung + Risikobalance=Zukunft der Prävention“, Herausforderungen und Lösungen in einer globalen Ökonomie – Weltweite Aktion für Prävention“ oder „Unvergänglich und staubtrocken? Neue Strategien gegen Asbest und Staub am Arbeitsplatz“ mit jeweils hochkarätiger Besetzung begeisterten das Publikum.

Symposium Umwelt und Gesundheit

Im Rahmen eines gemeinsamen Symposiums („Environment and Health“) der Nationalen Wissenschaftsakademien Südafrikas, Äthiopiens, Ghanas und Deutschlands trafen sich im Juni in Pretoria führende Wissenschaftler aus Deutschland und afrikanischen Staaten, um sich über aktuelle und zukünftige Herausforderungen im Bereich Umwelt und Gesundheit auszutauschen.

Das Symposium wurde von der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina co-organisiert und der VolkswagenStiftung finanziell unterstützt. Die wissenschaftliche Koordination auf Seiten der Leopoldina übernahm Prof. Dr. Jean Krutmann, Leibniz-Institut für Umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Die Schwerpunkte lagen vor allem auf Themen mit gemeinsamen Schnittpunkten auf beiden Kontinenten, unter anderem der Prävention von Hauterkrankungen durch Sonneneinstrahlung, der mikrobiellen Trinkwasserkontamination und -aufbereitung, der Luftverschmutzung sowie Metallexpositionen im Arbeits- und



Dr. Vera van Kampen und Dr. Monika Zaghow (v.li.) am Stand des IPA auf der A + A 2015

Partnerland der diesjährigen A und A war die Republik Südkorea. Sie ist im asiatischen Raum die Vorreiterin im Bereich Prävention und Entwicklung von Schutzsystemen.

Die DGUV war mit einem Gemeinschaftsstand in Halle 10 vertreten, der unter dem Motto stand: „Vielfalt Arbeitsschutz“. Die Themeninsel zur Präventionskampagne sowie ein umfangreiches Bühnenprogramm rund um die Themen „Leitersicherheit“, UV-Schutz etc. erwiesen sich als Publikumsmagnete. Das IPA war ebenfalls am Gemeinschaftsstand vertreten und informierte rund um das Thema Hautschutz sowie zu aktuellen Forschungsprojekten.

Die nächste A+A wird vom 17. bis 20. Oktober 2017 wieder in der Messe Düsseldorf stattfinden.

Dr. Monika Zaghow

Umweltbereich und deren gesundheitliche Folgen. So berichtete Dr. Heiko U. Kafferlein aus dem IPA über die Möglichkeiten des Biomonitorings zur Gefährdungs- und Risikoanalyse bei Metall-expositionen an zwei ausgewählten Beispielen aus dem Bereich der Arbeits- und Umweltmedizin, der Exposition von Schweißern gegenüber chromhaltigen Schweißrauch sowie der Exposition Schwangerer gegenüber Blei. Beide Metalle, Chrom wie Blei, bilden auch in Afrika eine der Hauptkontaminanten am Arbeitsplatz und in der Umwelt. Dazu zählen die Chromgewinnung sowie die Produktion chromathaltiger Formulierungen zur Ledergerbung als auch der legale wie illegale Bleibergbau und die Herstellung, Verwendung sowie Entsorgung bleihaltiger Batterien und Farben. Das Symposium legte noch einmal deutlich offen, dass in Industrie- wie Schwellenländern zwar Expositionen gegenüber ähnlichen Gefahrstoffen bzw. physikalischen Faktoren vorliegen, sich die Höhe der Expositionen, das Wirkungsspektrum und damit letztendlich auch Schwerpunkte in der Prävention arbeits- und umweltbedingter Erkrankungen deutlich unterscheiden.

Dr. Heiko U. Kafferlein

SUVA-Symposium zur Früherkennung bei Asbestexponierten

2012 führte die Schweizerische Unfallversicherung (Suva) ein Low-Dose HRCT-Screeningangebot zur Früherkennung von Lungentumoren für ehemals asbestexponierte Personen ein.

Im Rahmen eines von der Suva organisierten Symposiums am 15. September 2015 kamen jetzt aus der Schweiz, Deutschland und Österreich Expertinnen und Experten aus den Bereichen Arbeitsmedizin, Pneumologie, Radiologie, Epidemiologie mit Vertretern der Suva, der Allgemeinen Unfallversicherungsanstalt (AUVA) in Österreich und der DGUV zusammen, um sich über die Erfahrungen zu den Vorsorgeangeboten zur Lungenkrebsfrüherkennung auszutauschen. Unter anderem berichtete Prof. Dr. Volker Harth über das erweiterte differenzierte Vorsorgeprogramm zur Früherkennung asbestbedingter Lungenkarzinome der DGUV. Länderübergreifend wurde deutlich, dass ein evidenzbasiertes Vorgehen wichtig ist, damit für die Versicherten ein möglichst günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aus dem Vorsorgeangebot resultiert.

Ein ausführlicher Teil des Symposiums widmete sich den radiologischen Gesichtspunkten bei der Früherkennung von Lungentumoren. Im Zentrum der Referate standen neben der Früherkennung bösartiger Lungentumoren auch die Diagnostik gutartiger asbestbedingter Befunde im CT, die Qualitätsaspekte und einheitliche Befundung sowie die Möglichkeiten und Grenzen des MRI in Bezug auf die Früherkennung von Lungenkrebs. Die Experten aus der Schweiz betonten, dass für ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis eine Untersuchungstechnik mit möglichst tiefer Strahlenexposition, eine einheitliche und klare Befundung sowie einer hoher Grad an Qualitätssicherung angestrebt werden müssen.

Dr. T. Wiethage, Dr. Dirk Taeger

EUROTOX 2015 Bridging Sciences for Safety

Auf dem 51. EUROTOX 2015 Kongress in Porto wurden angewandte und grundlagenorientierte Aspekte der Primärprävention vorgestellt. EUROTOX ist die Dachgesellschaft der europäischen Toxikologen und auch der europäischen nationalen Gesellschaften für Toxikologie.

Ein Schwerpunktthema der diesjährigen Tagung waren Nanomaterialien. Zuzana Klöslöva von der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) berichtete über die limitierten Möglichkeiten der Gefährdungsabschätzung für Nanomaterialien. Einer der Gründe hierfür sei, dass speziell auf Partikel abzielende *In-vitro*-Testsysteme bislang kaum verfügbar seien. Proteomanalysen, die Analyse des Transkriptoms und Computeranalysen seien die zukünftigen Eckpunkte der Risikoanalyse für Gesundheitsgefahren durch Nanomaterialien. Marc Driessen vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) berichtete über die Nutzung von Proteomanalysen zur Prüfung der Partikeltoxizität *in vitro*.

Teresa Borges vom portugiesischen General Directorate of Health in Lissabon stellte Ansätze des Designs sicherer Nanomaterialien vor. Der im IPA entwickelte und in diesem Jahr publizierte Particle-induced Cell Migration Assay (PICMA, Westphal et al. Toxicology in Vitro 2015, Bd. 29, s. 997-1005) wurde unter dem Schwerpunktthema „neue *In-vitro*-Verfahren“ vorgestellt. Der Test wird in dieser Ausgabe des IPA-Journals vorgestellt (S.xx).

Neue Aspekte zur *In-vitro*-Toxikologie löslicher Substanzen wurden in einer eigenen Vortragsreihe und anschließender Podiumsdiskussion behandelt. Das Hauptaugenmerk der *In-vitro*-Untersuchung löslicher Substanzen liegt weiterhin auf Chromosomenschädigungen und auf mutagenen Wirkungen. In den Vorträgen wurden eine Reihe von Fortschritten bei Zellkulturtechniken berichtet sowie allerdings auch über bislang unbekannte Fehlerquellen.

Ein weiteres Schwerpunktthema waren reaktive Metabolite. Reaktive Metabolite entstehen im Fremdstoffwechsel von Gefahrstoffen. Sie sind letztlich durch die Bindung an biologische Moleküle – wie beispielsweise auch an die DNA – für die toxischen Wirkungen verantwortlich. Olavi Pelkonen (Universität Oulu, Finland) stellte eine Reihe von Proteinbindungsstudien vor und betonte, dass die Proteinbindung gut mit den Daten aus dem bakteriellen Rückmutationstest (Ames Test) übereinstimmen. Jan Commandeur von der Universität Amsterdam berichtete über Studien, die den Einfluss genetischer Polymorphismen auf unerwünschte Arzneimittelreaktionen belegen: Diese Studien zeigen, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch individuelle genetische Prädispositionen begünstigt werden können. Im Unterschied zu Expositionen am Arbeitsplatz werden bei Arzneimitteln sehr hohe Wirkkonzentrationen im Körper erreicht. Dies erklärt möglicherweise, dass solche deutlichen Zusammenhänge zwischen genetischer Prädispositionen und Belastungen am Arbeitsplatz nur sehr selten berichtet werden.

PD Dr. Götz Westphal

Beitrag als PDF



Arbeitsmedizinisches Kolloquium der DGUV 2016 in München

Das Arbeitsmedizinische Kolloquium der DGUV findet am 9. März 2016 im Rahmen der 56. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin in München statt.

Themenschwerpunkte des Arbeitsmedizinischen Kolloquiums sind die Branchenregeln der DGUV und Arbeiten 4.0. Die von der DGUV erstellten Branchenregeln stellen ein neues Präventionsinstrument dar. Erstmals werden die relevanten Bestimmungen und Informationen für die Branche aufgearbeitet und zusammengefasst. Zudem zeigen die Branchenregeln konkrete Lösungen anhand von praktischen Beispielen für spezifische Gefährdungen auf. Sie richten sich in erster Linie an Unternehmerinnen und Unternehmer und Leitungen von öffentlichen Einrichtungen. Branchenregeln soll es künftig für alle Sparten geben und sollen konkrete Präventionsmaßnahmen beschreiben. Im Rahmen des Arbeitsmedizinischen Kolloquiums referiert Marcus Hussing über die Branchenregeln als zentrales Präventionsinstrument und Dirk Fütting über die Branchenregel Abfallwirtschaft.

Technischer Fortschritt und Digitalisierung, neue Beschäftigungsformen, zunehmende Vielfalt und demographischer Wandel sind Entwicklungen, die die Arbeitswelt zurzeit rasant verändern. Zusammengefasst werden sie unter dem Begriff Arbeiten 4.0. Die einen begreifen es als Chance, die anderen sorgen sich um Arbeitsplätze und die zukünftige Qualität der Arbeit. Dieser Wandel der Arbeitswelt hat weitreichende Auswirkungen für die soziale Sicherung und die Prävention. Dr. Martin Braun vom Fraunhofer Institut wird unter dem Titel „Arbeiten 4.0 – was erwartet uns?“ Einen Überblick über die aktuellen Entwicklungen geben. Dr. Christoph Serries aus dem Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) beleuchtet in seinem Vortrag die Anforderungen an den Arbeitsschutz in der „4.0-Welt“. „Arbeiten 4.0 - Herausforderungen für die Arbeitsmedizin“ ist der Titel des Vortrags von Prof. Stephan Letzel, Präsident der DGAUM.

Weitere Informationen finden Sie auf dem Flyer, der diesem IPA-Journal beiliegt sowie auf der Homepage der DGUV: www.dguv.de Webcode: d101221

2. DGUV-Forum Forschung Extra - Gefahrstoff-Forschung

Nach dem erfolgreichen Auftakt der Veranstaltungsreihe „DGUV Forum Forschung Extra“ 2014 gibt es 2016 eine Neuauflage des Forums. Schwerpunktthema diesmal: „Gefahrstoff-Forschung: Gerüche und Reizstoffe“. Es findet vom 28. Juni bis 29. Juni 2016 in der DGUV Akademie in Dresden statt.

Gerüche sind die Interpretation der Sinneserregungen, die von den Chemorezeptoren der Nase oder anderer Geruchsorgane an das Gehirn übermittelt werden. Unsere Nase kann nach neuesten Forschungen mehr als eine Billion Gerüche unterscheiden. Gerüche können als Alarm- und Warnsignal dienen. Wenn wir etwas riechen, dann nehmen wir es vielfach als Hinweis auf eine Schadstoffbelastung wahr und häufig sorgen wir uns dann um unsere Gesundheit. Die Frage, die dann gestellt wird: Riecht es nur oder ist es schon gesundheitsschädlich? Dieser und anderer Fragen rund um das Thema „Gerüche und Reizstoffe“ wird auf dem DGUV Forum Forschung extra nachgegangen.

Am ersten Tag sind Teilnehmerinnen und Teilnehmer aufgerufen, nach kurzen Impulsvorträgen in drei parallel laufenden Workshops die Themen „Reizstoffe am Arbeitsplatz“, „Gerüche & Luftqualität in Schulen/Kitas“ oder „Gerüche & Luftqualität in Büros“ gemeinsam zu diskutieren. Der zweite Tag fasst die aktuelle Situation und mögliche Maßnahmen in diesen Bereich zusammen und zeigt auf, wo es bereits gute Lösungen in der Praxis gibt und wo noch weiterer Forschungsbedarf besteht. Neben Informationen über aktuelle

Forschungsaktivitäten aus dem IAG, IFA und IPA bietet die Veranstaltung die Gelegenheit, über künftige Strategien zu diskutieren und mit Fachleuten in Kontakt und Erfahrungsaustausch zu treten.



Die Veranstaltung richtet sich an Präventionsfachleute der Unfallversicherungsträger, aber auch an alle Personen, die sich mit der Thematik beschäftigen, wie zum Beispiel Sachverständige für Innenraumschadstoffe, Verbände und Hersteller von Bauprodukten, Architekten und Bauträger.

www.dguv.de Webcode: d677588

Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1,
44789 Bochum

Mittwoch, 20. Januar 2016

Risikobewertung Aluminium

Annegret Blume, Berlin

Mittwoch, 24. Februar 2016

Nutri-bio-psychologische Aspekte der Adipositas

Uwe Machleit, Bochum

Mittwoch, 23. März 2016

Vom Experten zum „Systemischen Arbeitsschutzberater“ in KMU

Carola Brenner, Hamburg

Mittwoch, 13. April 2016

Schnittstellenprobleme bei der beruflichen Reintegration von neurologisch bzw. orthopädisch Erkrankten. Vorstellung eines neuen MBOR-Konzeptes

Dr. Christoph Schäfer, Dortmund

Die Veranstaltungen sind im Rahmen der Zertifizierung der ärztlichen Fortbildung der ÄKWL mit jeweils 3 Punkten (Kategorie A) anrechenbar. Infos unter: www.ipa-dguv.de Webcode 525824

Kursreihe „Arbeitsmedizin“

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärztelkammer Westfalen-Lippe

Die komplette Kursreihe „Arbeitsmedizin“ (A1-C2) kann innerhalb von zwölf Monaten in Bochum absolviert werden. Die Kurse sind Bestandteil zur Erlangung der Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ und der Zusatz-Weiterbildung „Betriebsmedizin“ gemäß Weiterbildungsordnung der ÄKWL vom 11.06. 2008. Die Kurse sind zudem gemäß Kursbuch „Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer ausgerichtet und mit 68 Punkten pro Abschnitt (Kategorie K) zertifiziert. Die Kurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning. Die Organisation und Kursleitung erfolgt durch PD Dr. Horst Christoph Broding.

Ort: Bochum, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1.

Infos unter Tel. 0251/929-2202 oder Fax 0251/929-2249.

Schriftliche Anmeldung erforderlich an:

Akademie für ärztliche Fortbildung der ÄKWL und der KVWL, Postfach 4067, 48022 Münster, E-Mail: akademie@aekwl.de. Nutzen Sie den Online-Fortbildungskatalog, um sich für die Veranstaltungen anzumelden: www.aekwl.de

Kursteil A	Kursteil B	Kursteil C
Abschnitt A1:	Abschnitt B1:	Abschnitt C1:
Mo. 15.02. - Mi. 24.02.16	Mo. 14.03. - Mi. 23.03.16	Mo. 11.01. - Mi. 20.01.16
Mo. 17.10. - Mi. 26.10.16	Mo. 21.11. - Mi. 30.11.16	Mo. 18.04. - Mi. 27.04.16
Mo. 06.02. - Mi. 15.02.17	Mo. 06.03. - Mi. 15.03.17	Mo. 09.01. - Mi. 18.01.17
Abschnitt A2:	Abschnitt B2:	Abschnitt C2:
Mo. 29.02. - Mi. 09.03.16	Mo. 04.04. - Mi. 13.04.16	Mo. 25.01. - Mi. 03.02.16
Mo. 07.11. - Mi. 16.11.16	Mo. 05.12. - Mi. 14.12.16	Mo. 30.05. - Mi. 08.06.16
Mo. 20.02. - Mi. 01.03.17	Mo. 20.03. - Mi. 29.03.17	Mo. 23.01. - Mi. 01.02.17
Teilnehmergebühren pro Kursteil:		
Mitglieder der Akademie:	Nichtmitglieder:	Arbeitslose Ärzte/innen:
Euro 615,00	Euro 675,00	Euro 555,00

IPA unterstützt Krebs-symposium in Paraguay

Internationales Krebs-symposium in Asunción, Paraguay, 3. - 4. Oktober 2016

Das Symposium mit dem Titel „Cancer Control in Latin America and the Caribbean“ wird gemeinsam von der Universidad del Norte und dem IPA mit Unterstützung der DGUV durchgeführt. In Paraguay wird in den kommenden Jahren ein National Cancer Plan aufgestellt werden, zu dem dieser Kongress wesentlich beitragen soll. Das Gesundheitsministerium in Paraguay betrachtet das Symposium als „national event“, um in der Krebsprävention einen wichtigen Schritt vorwärts zu kommen. Weitere Informationen sowie die Online-Anmeldung können im Internet abgerufen werden: www.ipa.ruhr-uni-bochum.de Webcode: 605696

DGAUM Jahrestagung

56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), 9.-11. März 2016, München

Menschen arbeiten und gestalten täglich in vielfältiger Weise ihre Welt und ihre Lebenskontexte. Belastungen am Arbeitsplatz und durch die Umwelt bleiben nicht aus. Im Fokus der Arbeitsmedizin und der klinisch orientierten Umweltmedizin stehen daher seit jeher die Menschen in ihren jeweiligen sozialen Bezügen. Auch deshalb kooperiert die DGAUM mit der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). Im Fokus steht dabei der Themenschwerpunkt „Ressourcen und Stressoren in der Arbeitswelt“. Weitere Infos und Anmeldung unter:

www.dgaum.de/dgaum-jahrestagungen

Jahrestagung IBCN

Jahrestagung International Bladder Cancer Network, 27. - 29. Oktober 2016, IPA Bochum

Das International Bladder Cancer Network (IBCN) hat sich die Verbesserung der Diagnose, Prävention und Behandlung von Blasenkrebs durch die Anwendung von biologischen Markern zum Ziel gesetzt. Das internationale und multidisziplinäre Netzwerk von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern trifft sich 2016 in Bochum zu seiner Jahrestagung. Dort finden unter anderem besondere Workshop-Formate statt, um die Interaktion zwischen den Teilnehmern zu fördern.

www.ibcnweb.net

Beitrag als PDF



Neue Publikationen aus dem IPA

1. Brüning T, Käfferlein H, Koch H, Weiß T: Die Herausforderungen bei der Substitution von Gefahrstoffen. *DGUV Forum* 2015; 28–29
2. Brüning T, Pesch B, Zschiesche W, Welge P, Hagemeyer O, Weiß T, Schlüter G, Nies E, Bochmann F, Stamm R, Palfner S, Pallapies D: Wissenschaftliche Datenlage zur BK-Nr. 1103 im Hinblick auf die kanzerogene Wirkung von Chrom(VI)-Verbindungen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2015; 50: 666–676
3. Castaño A, Cutanda F, Esteban M, Pärt P, Navarro C, Gómez S, Rosado M, López A, López E, Exley K, Schindler B, Govarts E, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Fiddicke U, Koch H, Angerer J, ..., Lehmann A, Crettaz P, Lavranos G, Posada M: Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU countries. *Environ Res* 2015; 141: 58–68
4. Cudas M, Pesch B, Adolphs M, Madrazo C, Matthias C, Heinze E, Taeger D, Behrens T, Chaudes A, Brüning T: Cancer mortality in Itapúa—A rural province of Paraguay 2003–2012. *Cancer Epidemiol* 2016; 40: 1-6
5. Day F, Ruth K, Thompson D, Lunetta K, ..., Brauch H, Brenner H, Brüning T, ..., Murabito JM, Perry, John RB, Murray A: Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nat. Genet.* 2015; 47: 1294-1303
6. Fromme H, Schütze A, Lahrz T, Kraft M, Fembacher L, Siewering S, Burkardt R, Dietrich S, Koch H, Völkel W: Non-phthalate plasticizers in German daycare centers and human biomonitoring of DINCH metabolites in children attending the centers (LUPE 3). *Int J Hyg Environ Health* 2016; 219: 33-39
7. Guo X, Long J, Zeng C, Michailidou K, Ghousaini M, ..., Brauch H, Brüning T, Brenner H, ..., Easton DF, Zheng W: Fine-scale mapping of the 4q24 locus identifies two independent loci associated with breast cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 2015; 24: 1680-1691
8. Holm J, Chalmey C, Modick H, Jensen L, Dierkes G, Weiss T, Jensen, Benjamin Anderschou Holbech, Nørregård M, Borkowski K, Styris have B, Martin Koch H, Mazaud-Guittot S, Jegou B, Kristiansen K, Kristensen D: Aniline Is Rapidly Converted Into Paracetamol Impairing Male Reproductive Development. *Toxicol Sci* 2015; 148: 288–298
9. Meeks HD, Song H, Michailidou K, Bolla MK, Dennis J, Wang Q, ..., Brauch H, Brüning T, ..., Easton DF, Couch FJ, Spurdle AB, Goldgar DE: BRCA2 Polymorphic Stop Codon K3326X and the Risk of Breast, Prostate, and Ovarian Cancers. *J Natl Cancer Inst* 2015; Epub ahead of Print
10. Monsé C, Hahn J, Assenmacher-Maiworm H, Keßler G, Bünger J, Brüning T, Merget R: Validation of a new paper-tape monitor for the quasi-continuous determination of airborne diisocyanate concentrations. *J Environ Anal Toxicol* 2015; 5: 293. doi:10.4172/2161-0525.1000293
11. Moos RK, Angerer J, Dierkes G, Brüning T, Koch HM: Metabolism and elimination of methyl, iso- and n-butyl paraben in human urine after single oral dosage. *Arch Tox* 2015; Epub ahead of Print
12. Neumann H, Buxtrup M, Liebers V, Raulf M, Sander I: Staub-, Endotoxin- und Antigenkonzentrationen bei der Abfallsammlung. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2015; 75: 275–284
13. Taeger D, Pesch B, Kendzia B, Behrens T, Jöckel K, Dahmann D, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Olsson A, Brüske I, Wichmann H, Stücker I, Guida F, Tardón A, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Pohlabeln H, Ahrens W, Landi M, Caporaso N, Pesatori A, Mukeriyana A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Gustavsson P, Field J, Marcus M, Fabianova E, Mannetje A, Pearce N, Rudnai P, Bencko V, Janout V, Dumitru R, Foretova L, Forastiere F, McLaughlin J, Demers P, Bueno-de-Mesquita B, Schüz J, Straif K, Brüning T: Lung cancer among coal miners, ore miners and quarrymen: smoking-adjusted risk estimates from the synergy pooled analysis of case-control studies. *Scand J Work Environ Health* 2015; 41: 467–477
14. Walser S, Gerstner D, Brenner B, Bünger J, Eikmann T, Janssen B, Kolb S, Kolk A, Nowak D, Raulf M, Sagunski H, Sedlmaier N, Suchenwirth R, Wiesmüller G, Wollin K, Tesseraux I, Herr, Caroline E W: Evaluation of exposure-response relationships for health effects of microbial bioaerosols - A systematic review. *Int J Hyg Environ Health* 2015; 218: 577–589
15. Zhang B, Shu X, Delahanty R, Zeng C, Michailidou K, Bolla MK, ..., Brauch H, Brüning T, Ko, Y-D, ..., Paul DP, Simard J, Hall P, Hunter DJ, Easton DF, Zheng WW: Height and Breast Cancer Risk: Evidence from prospective studies and mendelian randomization. *J Nat Cancer Institute* 2015; 107: pii: djv219

[Beitrag als PDF](#)



**Institut für Prävention und Arbeitsmedizin
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung**
Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum

Telefon: +49 (0)234 / 302-4501

Fax: +49 (0)234 / 302-4505

E-Mail: ipa@ipa-dguv.de

Internet: www.ipa-dguv.de