



Forschung im Fokus

IPA – Jahrbuch 2010/2011

Forschung bedeutet Fortschritt

Forschung bedeutet Fortschritt, weil nur durch Forschung neue Erkenntnisse generiert werden. Für die Welt der Unfallversicherungsträger bedeutet das: weniger arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren, weniger Unfälle, weniger Berufskrankheiten und mehr gesunde Arbeit.

Der letzte große deutsche Dichter der Romantik, Heinrich Heine, formulierte es so: "Jede Zeit hat ihre Aufgabe, und durch die Lösung derselben rückt die Menschheit weiter."

Übertragen auf die Welt der Prävention und Arbeitsmedizin bedeutet dies: Die sich ständig wandelnde Arbeitswelt, birgt immer wieder neue Herausforderungen für die Unfallversicherungsträger. Nur durch eine kontinuierliche Weiterentwicklung der Präventionsmaßnahmen kann Prävention erfolgreich sein und kann sich die Arbeitswelt weiter entwickeln.

Die Forschung im IPA trägt wesentlich dazu bei, die Präventionsarbeit der gesetzlichen Unfallversicherung in den Kernkompetenzen des Instituts – Medizin, Epidemiologie, Allergologie/Immunologie, Toxikologie und Molekulare Medizin – weiterzuentwickeln. Schwerpunkt ist dabei die Generierung und Aufarbeitung belastbarer wissenschaftlicher Erkenntnisse für die Prävention am Arbeitsplatz. Diese anspruchsvolle Arbeit kann nur durch eine enge und vertrauensvolle Zusammenarbeit aller Akteure im Arbeitsschutz gewährleistet werden. Dies beginnt mit der engen Zusammenarbeit mit den Präventionsdiensten, über die aktuelle Probleme aus der Praxis an das IPA herangetragen werden und mündet in der Mitarbeit des Instituts in Gremien, die durch Empfehlungen, Regeln oder Vorschriften die Umsetzung der Forschungsergebnisse in die Praxis des Arbeitsschutzes verantwortungsvoll gewährleisten. Aber auch die vertrauensvolle Zusammenarbeit des IPA mit Arbeitnehmern und Arbeitgebern ist wesentlicher Bestandteil erfolgreicher wissenschaftlicher Arbeit. Nur durch deren Unterstützung war und ist es möglich, größere Feldstudien zur Generierung belastbarer wissenschaftlicher Daten zu gesundheitlichen Effekten überhaupt durchzuführen. Diese enge Zusammenarbeit ermöglicht letztendlich den Wandel in der Arbeitswelt adäquat zu begleiten und sich den immer neuen Herausforderungen zu stellen.

Das Ergebnis dieser erfolgreichen Zusammenarbeit stellen wir im vorliegenden Jahrbuch vor.

Allen Kooperationspartnern danken meine Mitarbeiter und ich auf diesem Weg für die zurückliegende vertrauensvolle Zusammenarbeit. Dies verbinden wir – mit Blick auf die zu erwartenden Herausforderungen – mit dem Wunsch, diese enge Interaktion auch in Zukunft fortzusetzen.

Nur so kann Forschung erfolgreich sein!

Eine spannende Lektüre wünscht Ihnen

Ihr

Thomas Brüning



Inhalt

Das IPA im Überblick	6
Die Kompetenz-Zentren	22
Zentralbereich	24
Kompetenz-Zentrum Medizin	26
Kompetenz-Zentrum Toxikologie	32
Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie	38
Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin	46
Kompetenz-Zentrum Epidemiologie	52
Die Forschungsprojekte	56
Kompetenz-Zentren übergreifende Projekte	59
Einzelprojekte	71
Drittmittelprojekte	80
Lehre und Weiterbildung	90
Anhang	96
Impressum	118





Das IPA im Überblick

Zahlen, Daten, Fakten

Das IPA – Schnittstelle zwischen Forschung und Praxis

Präventiver Gesundheitsschutz für mehr als 70 Millionen Versicherte am Arbeitsplatz und in Bildungseinrichtungen ist das Ziel der Forschungsarbeit des Instituts für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen gesetzlichen Unfallversicherung kurz IPA. Als Institut der Ruhr-Universität Bochum versteht sich das IPA als Schnittstelle zwischen arbeitsmedizinischer Forschung und der Praxis für den Gesundheitsschutz.

Primäres Ziel der Arbeit des IPA ist die Unfallversicherungsträger bei ihrem gesetzlichen Auftrag zu unterstützen: Die Prävention von Arbeitsunfällen und berufsbedingten Erkrankungen. Hieran arbeitet das IPA mit ganzer Kraft und ist dabei immer offen für neue Forschungsansätze.

Seit 2001 erfolgt durch den Institutsdirektor und seine Mitarbeiter der schrittweise Auf- und Ausbau von Institutsstrukturen, die sich eng an den Bedürfnissen der Versicherten von Berufsgenossenschaften und Unfallkassen orientieren.

Die Forschungsschwerpunkte des IPA haben sich seit seiner Gründung im Jahre 1989 kontinuierlich entsprechend den veränderten Anforderungen eines modernen Gesundheitsschutzes am Arbeitsplatz weiterentwickelt. Während früher insbesondere Erkrankungen der Lunge, wie die Silikose, aber auch allergologische Fragestellungen, beispielsweise die Belastung von Beschäftigten durch Latex, im Vordergrund standen, sind es heute vor allem auch die synergistischen Wirkungen verschiedener Gefahrstoffe auf den Menschen, die frühzeitige Diagnose von Krebserkrankungen aber auch Messungen der Belastungen von Beschäftigten an ihrem Arbeitsplatz mithilfe des Humanbiomonitorings. Das IPA setzt neue Technologien ein und passt seine Untersuchungsverfahren ständig neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen an.

Heute arbeiten am IPA rund 140 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus den verschiedenen Fachdisziplinen – darunter Mediziner, Toxikologen, Statistiker/Epidemiologen, Chemiker, Physiker, Ingenieure, Psychologen und Biologen. Sie forschen in den fünf Kompetenz-Zentren Medizin, Allergologie/Immunologie, Toxikologie, Epidemiologie und Molekulare Medizin.

Forschungsansätze und Forschungskompetenzen

Im Mittelpunkt der Forschungsarbeit des IPA steht immer der Gesundheitsschutz des Versicherten. Dazu werden einerseits humanbezogene Studien, also epidemiologische Felduntersuchungen und inhalative Expositionsstudien durchgeführt. Andererseits stellen Laborstudien, beispielsweise an Zellkulturen *in vitro*, einen wichtigen Forschungsansatz dar, um Thesen aus Studien am Menschen zu überprüfen. Beide Forschungsansätze ergänzen sich und erzielen auf diese Weise wissenschaftlich belastbare Ergebnisse. Die Unfallversicherungsträger erhalten so zukunftsweisende, praxisrelevante Erkenntnisse für Prävention und Kompensation.

Aufgrund seiner epidemiologischen Kompetenz ist das IPA in der Lage, große Feldstudien am Arbeitsplatz, sogenannte Kohortenstudien, aber auch Fall-Kontroll-Studien zur Aufklärung von komplexen Ursachenzusammenhängen nach guter epidemiologischer Praxis durchzuführen. Der Zugang zu den Betrieben ist durch die Unfallversicherungsträger gegeben. Diese Kombination bietet die optimale Voraussetzung für humanbasierte Studien.

Die enge Zusammenarbeit der Kompetenz-Zentren ermöglicht zudem molekular-epidemiologische Studien, die molekulare Marker für interne Belastungen sowie frühe oder substanztypische Effekte einbeziehen. Mit dieser Expertise und diesen Ressourcen kann eine molekular-epidemiologische Forschung auf hohem Qualitätsniveau vorangetrieben werden. Nur so lassen sich Wirkungsmechanismen, das Zusammenwirken von Mischex-

**Wissenschaftliche
Qualitätssicherung hat in
allen Kompetenzfeldern
oberste Priorität.**

positionen, multikausale Zusammenhänge und Gen-Umwelt-Interaktionen, die immer stärker in den Fokus der Unfallversicherungsträger und damit auch des Instituts rücken, effizient und Ziel führend bearbeiten.

In den naturwissenschaftlich ausgerichteten Disziplinen des Instituts – Toxikologie, Allergologie/Immunologie, Molekulare Medizin – können qualitätsgesicherte *In-vitro*-Studien, wie beispielsweise Zellkulturuntersuchungen an humanen Zelllinien und im Bedarfsfall auch Tierexperimente, durchgeführt werden. Auffälligkeiten aus humanbasierten Studien können somit differenzierter abgeklärt werden. Im Gegenzug können Hinweise auf mögliche Risiken beim Menschen anschließend in epidemiologischen Studien überprüft werden.

So ergeben sich insgesamt belastbare Erkenntnisse zu arbeitsplatzbezogenen gesundheitlichen Effekten beim Menschen, die aufgrund der engen Zusammenarbeit mit den Unfallversicherungsträgern in praxisrelevante Erkenntnisse für die Prävention und Kompensation der Unfallversicherungsträger münden. Dieses Konzept ist weltweit nahezu einzigartig.

Bei allen Forschungsansätzen hat wissenschaftliche Qualitätssicherung in allen Kompetenzfeldern oberste Priorität. Nur der konsequente Einsatz von Standardisierungs- und Qualitätssicherungsverfahren führt zu belastbaren Ergebnissen auf der Basis von Good Laboratory Practice (GLP) und Good Epidemiological Practice (GEP).

Netzwerke – ein Gewinn für alle

Die wissenschaftliche Kompetenz des IPA wird von den Trägern der gesetzlichen Unfallversicherung, aber auch von nationalen und internationalen Kooperationspartnern geschätzt. Qualitätsgesicherte Forschung für die Gesundheit aller Versicherten erfordert auf Grund der vielfach gegebenen Komplexität der Themen heute mehr denn je kompetente Partner sowohl auf nationaler als auch internationaler Ebene.

National arbeitet das IPA intensiv mit seinen zwei DGUV-Schwesterinstituten, dem Institut für Arbeitsschutz (IFA) in Sankt Augustin und dem Institut für Arbeit und Gesundheit (IAG) in Dresden zusammen. Eine enge Zusammenarbeit besteht auch mit den entsprechenden Einrichtungen der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI), dem Institut für Gefahrstoff-Forschung (IGF) in Bochum und dem Fachbereich Gefahrstoffe und biologische Arbeitsstoffe in Heidelberg mit dem Labor am Standort Leuna. Auch mit anderen universitären und staatlichen Einrichtungen, wie den Fraunhofer-Instituten, den Leibniz-Instituten oder dem Deutschen Krebsforschungszentrum bestehen Kooperationen. International ist das IPA eng in europäische Forschungsnetzwerke eingebunden. Kooperationsprojekte sind unter anderem:

- Gemeinsam mit der Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG BAU), dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) sowie verschiedenen universitären Instituten wurden im Rahmen der Humanstudie Bitumen die Auswirkungen der Exposition gegenüber Bitumen bei der Heißverarbeitung auf die Gesundheit und insbesondere auf die Atemwege der Beschäftigten untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie werden dazu beitragen, die Einstufung von Bitumen als krebserzeugenden Gefahrstoff der Kategorie 2 zu reevaluieren. Außerdem werden sie mit dazu beitragen einen humanbasierten Grenzwert in nationalen und internationalen Gremien für Bitumen neu festzulegen (► Seite 59).
- Die Verbundstudie WELDOX – eine der weltweit umfangreichsten Untersuchungen an Schweißern – wurde gemeinsam mit verschiedenen Berufsgenossenschaften und der Technischen Universität Berlin durchgeführt. Es wurde eine Vielzahl von Expositionsdaten und biologischen Messgrößen erhoben, mit deren Hilfe Erkenntnisse für die

Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren bei Schweißern und Beschäftigten, die gegenüber Metallen exponiert sind, abgeleitet werden können. (► Seite 62).

- In der prospektiven Längsschnittstudie UroScreen arbeitet das IPA gemeinsam mit der BG RCI, der BASF und Currenta (früher Bayer) sowie der Klinik für Urologie der Universität Tübingen an der Fragestellung, ob Harnblasenkarzinome in einem Kollektiv von Personen, die beruflich gegenüber aromatischen Aminen exponiert waren, mit molekularen Markern besser erkannt werden, als durch Hämaturie oder auffällige Urinzytologie. Erste Ergebnisse deuten daraufhin, dass der Grundsatz für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen beim Umgang mit aromatischen Nitro- und Aminoverbindungen wissenschaftsbasiert geändert werden sollte. Die Ergebnisse können darüber hinaus eine wichtige Hilfestellung für diesbezügliche Arbeitsmedizinische Regeln sein (► Seite 60).
- In der Multicenterstudie STADOCA zur Standardisierung von Haut-Pricktestlösungen für Berufsallergene arbeitet das IPA mit acht europäischen arbeitsmedizinisch-allergologischen Zentren zusammen. Hier werden Personen mit berufsbedingten allergischen Atemwegsbeschwerden mittels Pricktest untersucht. Ziel ist dabei eine Optimierung der Qualität der kommerziellen Pricktestlösungen für Berufsallergene zu erreichen sowie internationale Empfehlungen für die standardisierte Diagnostik des beruflich bedingten Asthmas in der Prävention und der Beurteilung von Berufskrankheiten zu erarbeiten (► Seite 63).
- Ziel des europaweiten Projektes „COPHES – Consortium to Perform Human biomonitoring on a European Scale“ ist es, das Humanbiomonitoring in allen europäischen Mitgliedsländern als zusätzliches Instrument des vorbeugenden Gesundheitsschutzes zu etablieren und auf einem gleichermaßen hohen Niveau zu entwickeln. Beteiligt an diesem Projekt sind 27 EU-Mitgliedsstaaten. Mit dem Umweltbundesamt und dem IPA betreuen zwei deutsche Einrichtungen federführend Arbeitspakete (► Seite 82).
- Für die Erforschung von Misch- und Mehrfachexpositionen bei der Entstehung von Lungenkrebs koordiniert das IPA gemeinsam mit der International Agency for Research on Cancer (IARC) das Forschungsprojekt SYNERGY an dem elf internationale Partner unter anderem aus Kanada, Italien und Schweden beteiligt sind. Im Rahmen von SYNERGY ist der bislang größte Datensatz von Lungenkrebsfällen und Kontrollen entstanden. Das Projekt soll dazu dienen, das Zusammenwirken der Gefahrstoffe bei beruflich bedingten Krebserkrankungen wissenschaftlich zu begründen und dabei für die Prävention und das BK-Recht wissenschaftlich belastbare Daten zu generieren (► Seite 73).
- Im Rahmen der Reizstoffforschung wurden in Kooperation mit dem Leibniz-Institut für Arbeitsphysiologie (IfADo) und dem Institut für Gefahrstoffforschung (IGF) fünfzehn von den UV-Trägern vorgeschlagene Modellschubstanzen im Hinblick auf ihre Reiz- und Geruchseffekte untersucht und entsprechend ihrer Wirkstärke klassifiziert. Hierzu findet im Rahmen eines wissenschaftlichen Netzwerks ein intensiver Austausch mit dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) und dem Institut für Arbeitsschutz (IFA) statt. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden in die nationale und internationale Grenzwertfestsetzung eingehen. Auf nationaler Ebene wurde bereits unter Leitung des IPA eine übergreifende AG „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ durch die MAK-Kommission eingerichtet, die die Expertise auf diesem Gebiet bündeln und koordinieren soll (► Seite ExpoLab 66, Reizstoffe 75).

Forschung und Praxis – Hand in Hand

Die außergewöhnliche Ausrichtung des IPA auf den präventiven Gesundheitsschutz ermöglicht es, Probleme des Gesundheitsschutzes am Arbeitsplatz schnell aufzugreifen und konkrete Ergebnisse der Forschung in die Praxis umzusetzen.

Dafür steht das IPA in einem kontinuierlichen Dialog mit den Berufsgenossenschaften und den Unfallkassen. Eine große Rolle spielt der intensive Austausch zwischen der fachlichen Kompetenz der Unfallversicherungsträger – insbesondere mit den Aufsichtsdiensten – und der wissenschaftlichen Kompetenz des IPA. So können aktuelle Problemstellungen aus der arbeitsmedizinischen Praxis der Betriebe schnell aufgegriffen werden, aus denen dann konkrete Projekte sowie Handlungsempfehlungen resultieren beziehungsweise deren Ergebnisse in die aktuelle Diskussion um Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin einfließen. Angesichts des demografischen Wandels stehen zum Beispiel die Früherkennung von Krebserkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson und Alzheimer im Blickpunkt der Projekte, „Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung“ (MoMar ▶ Seite 63), „Einfluss von aromatischen Aminen auf die Entstehung von Harnblasenkrebs bei Chemikarbeitern“ (UroScreen ▶ Seite 60) und „Entwicklung eines Biomarkerchips für das Parkinson-Syndrom“ (ParkChip ▶ Seite 84).

In enger Abstimmung mit den Unfallversicherungsträgern entstehen Projekte, die gemeinsam mit den Initiatoren umgesetzt werden.



Ein weiteres Beispiel für dieses Konzept der praxisorientierten Forschung, ist das vom Land Nordrhein-Westfalen geförderte und 2010 gegründete Europäische Proteinforschungszentrum „Protein Research Unit Ruhr within Europe“ kurz PURE. Hierbei handelt es sich um einen Forschungsverbund der Universitäten Bochum und Duisburg-Essen unter maßgeblicher Beteiligung des IPA. Ziel von PURE ist es, Krebserkrankungen und neurodegenerative Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und damit gleichzeitig die Prävention zu fördern. Innerhalb von PURE werden erstmals alle Schritte von der Entwicklung eines Biomarkerkonzepts über dessen Identifizierung und Validierung bis hin zur Assay-Entwicklung und Assay-Validierung abgedeckt (PURE ▶ Seite 86).

Um beruflich bedingten allergologischen Erkrankungen vorzubeugen, ist unter anderem die optimierte Beratung von Berufseinsteigern unabdingbar; hier setzt das IPA mit seinen Untersuchungen zu gesundheitlichen Effekten der Staub- und Allergenbelastung in Getreidemöhlen, im Getreidehandel und in Bäckereien an (▶ Seite 70). Im Projekt „Gefährdungsbeurteilung von Beschäftigten in der Abfallwirtschaft bei Exposition mit Bioaerosolen“ steht

Für die Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte muss eine Datenbasis geschaffen werden.

die gesundheitliche Belastung von Mitarbeitern in Kompostierungsanlagen im Mittelpunkt (► Seite 64). Das Projekt „Innenraumbelastung: Sensibilisierende und toxische Wirkung von Schimmelpilzen und Milben in belasteten Innenräumen“ wurde auch auf Schulen und Kindergärten ausgeweitet (► Seite 72). Die Ergebnisse des Projektes „Entwicklung und Validierung von Instrumenten zur Beurteilung der Lichtschädigung und zur Erfassung der Anteile beruflicher und außerberuflicher UV-Strahlung bei der Hautkrebsentstehung“ sollen in Gutachtenempfehlungen und Hilfestellungen für die Sachbearbeitung einfließen (► Seite 79). Im Rahmen des präventiven Gesundheitsschutzes hat die Ermittlung von gesundheitsbasierten Grenzwerten eine hohe Priorität. Für die Ableitung solcher Grenzwerte bietet das neue Expositionslabor des IPA die Möglichkeit, kontrollierte Untersuchungen von Expositionen unter anderem gegenüber reizenden Stoffen im Niedrigdosisbereich zur Abgrenzung von belästigenden und irritativen Effekten durchzuführen (► Seite 66).

Viele komplexe Fragestellungen zum Gesundheitsschutz werden als Forschungsprojekte in Form von größer angelegten Feld- oder *In-vitro*-Laborstudien bearbeitet. In enger Abstimmung mit den jeweiligen Unfallversicherungsträgern entstehen Projekte, die gemeinsam mit den Initiatoren umgesetzt werden. Projektbegleitende Arbeitskreise wie sie zum Beispiel für die „Humanstudie Bitumen“ oder das Projekt „WELDOX - Metallbelastungen bei Schweißverfahren“ eingerichtet wurden, helfen, die internen und externen Kompetenzen zu bündeln. Im Rahmen der Qualitätssicherung beurteilt der IPA-Ausschuss, der sich aus Mitgliedern der Unfallversicherungsträger und wissenschaftlichen Sachverständigen zusammensetzt, in seiner einmal jährlich stattfindenden Sitzung für die Forschungsprojekte sowohl die wissenschaftliche Relevanz als auch die Relevanz für die Unfallversicherungsträger.

Strukturen für optimale Synergien

Das IPA ist in fünf eng miteinander verzahnt arbeitenden Kompetenz-Zentren organisiert: Medizin, Toxikologie, Allergologie/Immunologie, Molekulare Medizin und Epidemiologie.

Medizin

Das Kompetenz-Zentrum Medizin gliedert sich in die Bereiche Arbeitsmedizinische Forschung und Beratung, Poliklinik/Pneumologie, Experimentelle Arbeitsmedizin sowie Berufsdermatologie. Das Kompetenz-Zentrum untersucht und erforscht Atemwegs- und Lungenerkrankungen sowie Haut- und Krebserkrankungen. Bei der Prävention und Begutachtung von Berufskrankheiten und arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren kommen eine Vielzahl moderner medizinisch-diagnostischer Methoden zum Einsatz. Im Fokus stehen dabei nicht-invasive Diagnoseverfahren.

Im Bereich der klinischen Berufsdermatologie werden Untersuchungen zu beruflich bedingten Hauterkrankungen durchgeführt. Hierbei wird das berufsdermatologische und allergologische Wissen mit der am IPA vorhandenen analytisch-toxikologischen Kompetenz verknüpft.

Aufgabe der Stiftungsprofessur „Experimentelle Arbeitsmedizin“ ist es, Zusammenhänge zwischen beruflichen Belastungen und Erkrankungen im Labor zu untersuchen. Das Methodenspektrum reicht dabei von der Zellkultur bis zum hochmodernen Expositionslabor.

Im Rahmen von Dienstleistungsprojekten werden Versicherte medizinisch begutachtet und Unternehmen betriebsärztlich betreut.

Toxikologie

Das Kompetenz-Zentrum Toxikologie gliedert sich in die Bereiche Biomonitoring, Zellbiologie, Gentoxikologie und Toxikologische Beratung. Arbeitsschwerpunkte sind das



Der Institutsdirektor Prof. Thomas Brüning (4.v.re.) und die Leiter der Kompetenz-Zentren und Stabsstellen (v.l.n.r.): Dr. Dirk Pallapies, Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth, Dr. Thorsten Wiethäge, PD Dr. Beate Pesch, Prof. Dr. Jürgen Büniger, Prof. Dr. Rolf Merget, Dr. Georg Johnen, Dr. Heiko Käfferlein

Biologische Monitoring am Arbeitsplatz und die generelle Risikobewertung von Gefahrstoffexpositionen. Dabei werden Biomarker entwickelt sowie neue analytische, molekularbiologische und proteinbiochemische Verfahren zur genauen Expositionserfassung von Gefahrstoffen mit toxischen, krebserzeugenden und erbgutverändernden Schädigungsmustern angewendet. Die gesamte Bandbreite des Biomonitorings – vom Nachweis von Gefahrstoffbelastungen bis zum Auftreten der dadurch veränderten biologischen Strukturen und Funktionen im Organismus – wird abgedeckt.

Das Spektrum der untersuchten Gefahrstoffe reicht von Isocyanaten, aromatischen Aminen, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK), Phthalaten über Lösungsmittel bis zu Metallen und biologischen Arbeitsstoffen. Mithilfe der Ergebnisse aus der Expositionserfassung können Vorschläge zur Minderung der Exposition erarbeitet werden, die dann in das Risikomanagement einfließen können.

Allergologie/Immunologie

Das Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie gliedert sich in die drei Bereiche Allergologie, Immunologie und Beratung. Es untersucht Pathomechanismen, die zur Entstehung von Atemwegserkrankungen durch berufliche Allergene beziehungsweise Irritantien führen und deckt berufliche Sensibilisierungsquellen auf. Die Forschung umfasst Untersuchungen zu beruflichen Allergien, verursacht durch Mehle, Enzyme, Milben, Schimmelpilze, Naturlatex, Tierhaare, Isocyanate und Holzstäube. Außerdem wird die chemisch-irritative Wirkung verschiedener Berufsstoffe auf die Atemwege mithilfe nicht-invasiver Verfahren und neuer Biomarker untersucht. Darüber hinaus werden Nachweissysteme für Allergene beziehungsweise mikrobielle Komponenten aufgebaut.

Die Erkenntnisse des Kompetenz-Zentrums fließen in die standardisierte Diagnostik allergischer Atemwegserkrankungen und in die Beurteilung der klinischen und diagnostischen Relevanz von nicht-invasiven Methoden ein. Für die Risikoevaluierung werden praxisrelevante Nachweisverfahren zur quantitativen Expositionskontrolle am Arbeitsplatz entwickelt.

In Zusammenarbeit mit den Unfallversicherungsträgern setzt das IPA die Forschungsergebnisse in die Praxis um.

Molekulare Medizin

Das Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin gliedert sich in die Bereiche Molekulare Tumorforschung und Molekulare Genetik. Es erforscht gezielte Gefahrstoffeinwirkungen auf die Gene sowie deren Regulation und somit auch die Entstehungsmechanismen berufsbedingter Tumoren. Modernste Analysemethoden werden eingesetzt, um gefährstoffspezifische Defektmuster im Tumorgenom und neue Marker für die Früherkennung zu identifizieren.

Für die minimal-invasive Diagnose von Tumorstufen werden neuartige Methoden zur Analyse kleinster Probenmengen entwickelt. In einem weiteren Schwerpunkt wird der Zusammenhang zwischen Sequenzvariationen in den Genen Fremdstoff-metabolisierender Enzyme und der Suszeptibilität gegenüber beruflichen Noxen erforscht. Gemeinsam mit dem Kompetenz-Zentrum Epidemiologie werden interdisziplinäre Ansätze zur Krebsfrüherkennung im Rahmen nachgehender Untersuchungen verfolgt. Im Vordergrund stehen asbestassoziierte Tumoren der Lungen und der Pleura sowie Tumoren des Urogenitaltrakts.

Die Expertise des Kompetenz-Zentrums Molekulare Medizin kommt bei unterschiedlichen molekularbiologischen Beratungsthemen aus den Bereichen der Arbeitsmedizin und der Unfallversicherungsträger zum Einsatz.

Epidemiologie

Das Kompetenz-Zentrum Epidemiologie gliedert sich in die Bereiche Epidemiologie, Beratung und Statistik. Die Epidemiologie gewährleistet qualitätsgesicherte Planung, Datenerhebung und statistische Auswertung von Projekten – diese Arbeit leistet das Kompetenz-Zentrum Epidemiologie und unterstützt damit die Studiendurchführung in den anderen Kompetenz-Zentren am IPA. Besondere Bedeutung hat die Quantifizierung der Exposition und die Auswertung mit komplexen Modellen, um eine Vielzahl möglicher Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Im Vordergrund stehen dabei molekular-epidemiologische Studien zur Kanzerogenität von Gefahrstoffen und zur Früherkennung von Erkrankungen, insbesondere auch vor dem Hintergrund der kombinierten Wirkung von Gefahrstoffen bei der Krebsentstehung. Einen weiteren wesentlichen Schwerpunkt der Arbeit des Kompetenz-Zentrums stellt die wissenschaftliche Beratung der Unfallversicherungsträger und staatlichen Gremien bei arbeitsmedizinisch epidemiologischen Fragestellungen dar.

Beraten und Unterstützen

Für das IPA ist von großer Bedeutung, die wissenschaftlichen Erkenntnisse nutzbringend in die Präventionsarbeit der Unfallversicherungsträger einzubringen. So unterstützt das Institut mit seiner Expertise die Berufsgenossenschaften, Unfallkassen und die DGUV bei ihrem gesetzlichen Auftrag. Im engen Dialog mit den Unfallversicherungsträgern wird der Beratungsbedarf erörtert. Aktuelle Problemstellungen aus der arbeitsmedizinischen Praxis können dann im verstärkten gegenseitigen Austausch gezielt bearbeitet werden.

Im Rahmen der allgemeinen DGUV-Infoline bearbeitet das IPA auf der Ebene des Second-Level-Supports zum Beispiel Fragen rund um die Themen gesundheitliche Auswirkungen von Arbeitsstoffen und Arbeitsmedizin.

Die Mehrzahl der Anfragen von Seiten der Unfallversicherungsträger betreffen die arbeits- und betriebsmedizinische Praxis: Diese ergeben sich im Wesentlichen aufgrund regulatorischer Veränderungen beziehungsweise neuer Vorgaben auf Bund- und Länderebene, wie die Neueinstufung beziehungsweise Grenzwertfestsetzung von Gefahrstoffen durch die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, MAK- und BAT-Gruppe) oder durch den Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS). Das IPA ist vor



allem gefragt, wenn gesundheitliche Gefährdung und das Risiko durch Gefahrstoffe am Arbeitsplatz beurteilt und evaluiert werden sollen. In der Konsequenz werden vielfach Anfragen zu bereits bestehenden oder in Diskussion befindlichen neuen Berufskrankheiten im Rahmen der Beratungstätigkeit an das Institut gerichtet.

Mitarbeit in nationalen und internationalen Gremien

Neben seinem Forschungsauftrag ist es dem IPA ebenso wichtig, die erzielten wissenschaftlichen Erkenntnisse nutzbringend in die Präventionsarbeit der Unfallversicherungsträger und staatlich regulatorischer Gremien einzubringen. Kontinuierlich wird dabei die Expertise des Instituts in Anspruch genommen. Zeitnahe und effiziente Beratung der gesetzlichen Unfallversicherungsträger sowie eine praxisnahe Forschung — diesen Anspruch kann das IPA nur durch eine enge Einbindung in nationale und internationale regulatorische Gremien und Fachgesellschaften gewährleisten.

So arbeitet das IPA auf nationaler Ebene in verschiedenen Arbeitsgruppen und Arbeitskreisen der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS) mit. Die Novellierung und Einführung staatlicher Gesetze und Verordnungen, wie die Verabschiedung des Gendiagnostikgesetzes, die Gefahrstoffverordnung, die Biostoffverordnung sowie die Einführung der Verordnung Arbeitsmedizinische Vorsorge, führen zu einem erheblichen Mehrbedarf an Gremienarbeit bei arbeitsmedizinischen Fragestellungen für die Unfallversicherungsträger.

So beinhaltet die neue Ausrichtung der Grenzwertfestsetzung im Arbeitsschutz in Deutschland die Einführung von gesundheitsbasierten Grenzwerten. Hierzu müssen die gesundheitlichen Effekte von Gefahrstoffen beziehungsweise gefährdenden versicherten Tätigkeiten auf Basis medizinisch-naturwissenschaftlicher Erkenntnisse bewertet werden. Problematisch wird es bei krebserzeugenden Stoffen: Hier kann für krebserzeugende Substanzen in der Regel keine Wirkschwelle – wie es bei der Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten (AGW) für nicht krebserzeugende Gefahrstoffe der Fall ist – bestimmt werden. Zur Ableitung risikobasierter Grenzwerte wurde in Deutschland erstmals ein Risikoakzeptanzkonzept entwickelt („Risikowerte und Expositions-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen“ (Bekanntmachung 910)), das ein generelles

akzeptables und tolerables Risiko für den Arbeitsplatz festgelegt hat. Durch Ableitung von sogenannten stoffspezifischen Expositions-Risiko-Beziehungen (ERB) wird es bei entsprechender Datenlage möglich sein, für jeden Stoff separat risikobasierte Grenzwerte in Bezug auf das zuvor definierte akzeptable und tolerable Risiko festzulegen. Im Rahmen des Risikoakzeptanzkonzepts werden dabei drei Bereiche des hohen, mittleren und geringen Risikos entsprechend dem Ampelprinzip (rot/gelb/grün) definiert, anhand derer präventive Maßnahmen im Arbeitsschutz eingeleitet werden können.

Die Einführung eines derartigen Konzepts ist bislang in der Welt einmalig. Mitarbeiter des IPA arbeiten hierbei in den entscheidenden Arbeitskreisen „Risikobewertung“ und „Risikoakzeptanz“ des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS) mit.



Bei den nicht krebserzeugenden Gefahrstoffen ist oft die Reizwirkung, zum Beispiel auf die oberen Atemwege und die Augen, die empfindlichste Reaktion und daher für die Festsetzung von gesundheitsbasierten Grenzwerten von besonderer Bedeutung. Vor diesem Hintergrund wurde auf nationaler Ebene eine übergreifende Arbeitsgruppe „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ von MAK und UA III unter Leitung des Institutsdirektors des IPA initiiert. Die Arbeitsgruppe soll die wissenschaftliche Expertise auf dem Gebiet der Reizstoff-Forschung bündeln und eine grundsätzliche Konzeption für die Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten für Gefahrstoffe mit Reizwirkung erarbeiten.

Vertreten ist das IPA auch im Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed) beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS). Der Ausschuss hat die Aufgabe, Regeln und Erkenntnisse zur Anwendung der neuen Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) zu ermitteln, Empfehlungen zu Wunschuntersuchungen auszusprechen, Konzepte zur betrieblichen Gesundheitsvorsorge zu erstellen und das BMAS in allen Fragen der arbeitsmedizinischen Vorsorge und des medizinischen Arbeitsschutzes zu beraten. Hier werden insbesondere auch die Kriterien für Pflichtuntersuchungen, vor allem für krebserzeugende Substanzen, diskutiert. In der Verordnung zur Arbeitsmedizinischen Vorsorge werden verschiedene Tätigkeiten mit Gefahrstoffen aufgeführt, bei denen Pflichtuntersuchungen vorgeschrieben sind; da aber für krebserzeugende Gefahrstoffe im allgemeinen kein Arbeitsplatzgrenzwert abgeleitet werden kann, gibt es gerade für diese Stoffe zurzeit keine Pflichtuntersuchungen. Das IPA beteiligt sich deshalb intensiv an den

Grundsatzdiskussionen, um Konventionen zu entwickeln, die die Auslöseschwellen zu unterschiedlichen arbeitsmedizinischen Präventionsmaßnahmen definieren.

Durch das 2009 verabschiedete Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz, GenDG) hat der Bundestag erstmals rechtliche Rahmenbedingungen für genetische Untersuchungen am Menschen festgelegt. Ein eigener Abschnitt des Gesetzes regelt genetische Untersuchungen im Arbeitsleben. Dabei soll sichergestellt werden, dass genetische Untersuchungen im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge nicht zweckentfremdet werden. Auf Grundlage des GenDG wurde eine Gendiagnostik-Kommission eingerichtet, die in Bezug auf den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik Richtlinien für gendiagnostische Untersuchungen aufstellt. Der Institutsdirektor des IPA wurde hier als Sachverständiger für den Bereich Arbeitsmedizin in die Gendiagnostik-Kommission berufen.

Nicht nur national sondern auch international ist die wissenschaftliche Expertise des IPA in Gremien gefragt: So hat die Generaldirektion Gesundheit und Verbraucher der Europäischen Kommission (SANCO) Mitarbeiter des IPA in den Wissenschaftlichen Ausschuss für Verbraucherschutz und den Expertenkreis wissenschaftlicher Berater für Risikoabschätzung berufen. Das IPA ist ebenfalls im Chronic Hazard Advisory Panel für Phthalate vertreten.

Stabsstelle Regulation

Die Expertise der am IPA tätigen Wissenschaftler und ihre Forschungsergebnisse werden in unterschiedliche Gremien eingebracht. Die Stabsstelle Regulation organisiert diese Mitarbeit in wissenschaftlichen und staatlich-regulatorischen Gremien sowie den Gremien der Träger der gesetzlichen Unfallversicherungen übergreifend für alle Kompetenz-Zentren. Hierzu gehören unter anderem auch die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie die Unterausschüsse und Arbeitskreise des Ausschusses für Gefahrstoffe des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales.

Die parallele Positionierung des IPA in den Kernaufgaben Forschung und Lehre, Beratung und Gremienarbeit gewährleistet, dass Forschung praxisnah und auf hohem Niveau, die Beratung angemessen und kompetent sowie die Gremienarbeit effizient und nutzbringend stattfindet.



Dr. Dirk Pallapies, Leiter der Stabsstelle Regulation

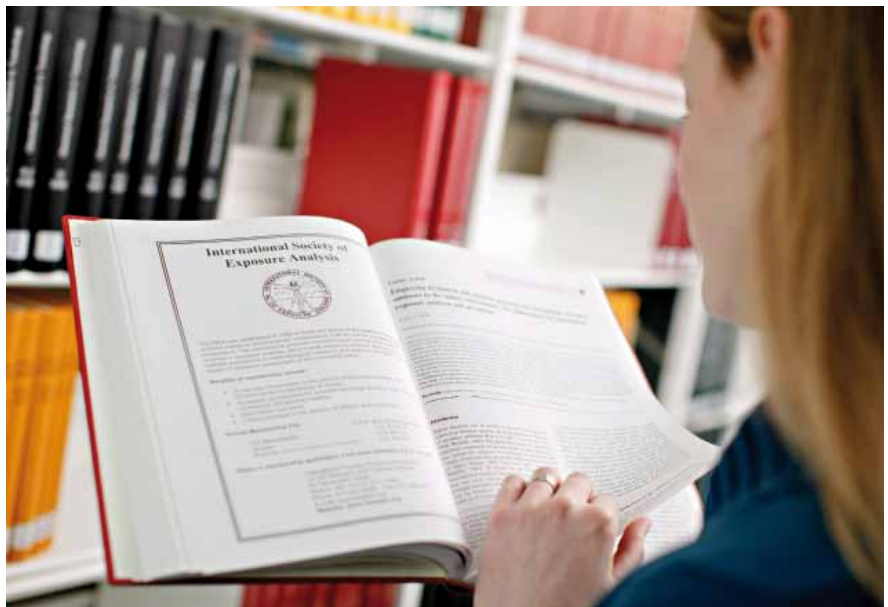
**Positionierung durch Forschung und Lehre, Beratung und Gremienarbeit gewährleistet
Institutsarbeit auf hohem Niveau**

Mitarbeit in nationalen und internationalen Fachgesellschaften

Wissenschaftlichen Austausch zu fördern und neueste Ergebnisse aus wissenschaftlichen Arbeiten bekannt zu machen, sind wichtige Aufgaben von wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Mitarbeiter des IPA sind in einer ganzen Reihe von nationalen und internationalen Fachgesellschaften vertreten, wie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT), der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), der European Respiratory Society (ERS). Häufig nehmen Mitarbeiter des IPA hier Aufgaben im Vorstand, als Sektionssprecher oder Leiter von Arbeitsgruppen wahr.

Aus-, Fort- und Weiterbildung

Die dauerhaften Anforderungen an das Fach „Arbeitsmedizin“ verlangen auch eine entsprechende Aus-, Fort- und Weiterbildung auf diesem Gebiet. Die Studierenden im Modell- und Regelstudiengang der medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum erhalten eine am Lernzielkatalog orientierte Vorlesungsreihe, die durch Kasuistikseminare mit Patientenvorstellungen abgerundet werden. Bei Betriebsbegehungen in verschiedenen gewerblichen Branchen werden praxisnah die Tätigkeitsfelder von Betriebsärzten vorgestellt und so auch Nachwuchsarbeit für das Fach Arbeitsmedizin geleistet. Lehrveranstaltung für Studenten der Biologie und Biochemie in den Bereichen Immunologie und Experimentelle Allergologie sowie Molekulare Medizin werden ebenfalls vom IPA durchgeführt. Im Rahmen von Studienschwerpunkten absolvieren die Studenten verschiedener Fakultäten am IPA Praktika (► Seite Lehre 90).



In Zusammenarbeit mit der Ärztekammer Westfalen-Lippe bietet das IPA weiterhin die komplette arbeitsmedizinische Weiterbildung für den Erwerb der Bezeichnung „Arbeitsmedizin“ beziehungsweise der Zusatzbezeichnung „Betriebsmedizin“ an und führt monatlich Fortbildungsveranstaltungen zu verschiedenen Themen aus der betriebsärztlichen Praxis durch.

Am IPA besteht darüber hinaus die Möglichkeit, an der Ruhr-Universität Bochum zu promovieren. In den verschiedenen Kompetenz-Zentren werden aktuell Promovierende der Fakultäten Medizin und Biologie betreut. In Kooperation mit dem NRW-Masterstudiengang Toxikologie in Düsseldorf wird das Modul arbeitsmedizinische Toxikologie angeboten.

Der IPA-Ausschuss

Der IPA-Ausschuss hat die Aufgabe, das Institut – insbesondere den Institutsdirektor und die Leiter der Kompetenz-Zentren – in allen grundlegenden Belangen zu unterstützen und zu beraten. Dies gilt insbesondere mit Blick auf die Doppelfunktion des IPA als Forschungsinstitut der DGUV sowie als Institut der Ruhr-Universität Bochum.

Der IPA-Ausschuss soll insbesondere gewährleisten, dass:

- die Ziele des Instituts, nämlich die Erforschung von Berufskrankheiten, arbeitsbedingten Erkrankungen und deren Ursachen sowie die Entwicklung von Verfahren zu deren Prophylaxe, Diagnose und Therapie, erreicht werden,
- der hohe wissenschaftliche Standard erhalten und weiterentwickelt wird,
- die Erfordernisse der Träger der gesetzlichen Unfallversicherung im Sinne einer Sicherung der Praxisrelevanz angemessen berücksichtigt werden,
- das Institut im Sinne einer bestmöglichen Leistungserbringung gefördert wird.

Dem Ausschuss obliegt unter anderem die Aufgabe, den jährlichen Projektplan im Detail zu beraten, zu bewerten und für eine Beschlussfassung im Vorstand der DGUV so aufzubereiten, dass wissenschaftliche Aspekte und die Erfordernisse der Träger der gesetzlichen Unfallversicherung ausgewogen berücksichtigt sind. Der Ausschuss soll außerdem neue, sich aus der täglichen Erfahrung der Unfallversicherungsträger ergebende Forschungsprojekte am IPA anregen und die Umsetzung der Ergebnisse in der Praxis unterstützen.

Dem Ausschuss gehören folgende Mitglieder an (Stand Mai 2011):

Kraft Amtes der Leiter des Geschäftsbereichs Prävention der DGUV (Dr. Walter Eichendorf) sowie die Geschäftsführung der BG RCI (Ass. Theodor Bühlhoff, Ass. Thomas Köhler, Ass. Ulrich Meesmann) und der Institutsdirektor (Prof. Dr. Thomas Brüning).

Weitere Mitglieder:

- | | |
|--|---|
| • Dipl.-Ing. Johann Bernhard (BG ETEM) | • Prof. Dr. Stephan Letzel (Mainz), |
| • Prof. Dr. Stephan Brandenburg (BGW) | • Dipl.-Phys. Tankred Meixner (BGHM), |
| • Dr. Claudia Clarenbach (BGHM) | • Prof. Dr. Albert Nienhaus (BGW), |
| • Dipl.-Ing. Helmut Ehnes (BG RCI) | • Prof. Dr. Hans-Jürgen |
| • Prof. Dr. Jörg Epplen (Bochum), | Raithel (Erlangen), |
| • Prof. Dr. Ernst Haider (VBG), | • Prof. Dr. Harald Renz (Marburg), |
| • Prof. Dr. Ernst Hallier (Göttingen), | • Prof. Dr. Martin Tegenthoff (Bochum), |
| • Prof. Dr. Uwe Heinrich (Hannover), | • Dr. Anette Wahl- |
| • Dr. Torsten Kunz (UK Hessen), | Wachendorf (BG BAU) |

Als beratende Mitglieder sind im Ausschuss die Leiter des IFA (Prof. Dr. Helmut Blome) und IAG (Prof. Dr. Dirk Windemuth) sowie bis zu zwei weitere Abteilungsleiter der DGUV (Dipl.-Ing. Manfred Rentrop, Dr. Andreas Kranig) tätig.

Das IPA auf einen Blick

Historie	
Eröffnung des Berufsgenossenschaftlichen Forschungsinstituts für Arbeitsmedizin (BGFA) als gemeinsames Forschungsinstitut der gewerblichen Berufsgenossenschaften	01.01.1989
BGFA erhält den Status eines Instituts der Ruhr-Universität Bochum	04.07.2002
Umbenennung des Instituts in BGFA – Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung im Rahmen der Fusion des Hauptverbandes der Berufsgenossenschaften (HVBG) und der Bundesunfallkassen (BUK)	01.06.2007
Im Rahmen der feierlichen Einweihung des Neubaus Umbenennung des BGFA in Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)	22.11.2009
Mitarbeiter	
insgesamt (wissenschaftliche Mitarbeiter) Professionen: Mediziner (Arbeitsmediziner, Dermatologen, Internisten, Pneumologen) Naturwissenschaftler (Biologen, Toxikologen, Chemiker, Pharmakologen) Epidemiologen/Mathematiker/Statistiker	138 (56)
Aufgabenverteilung im IPA	
Beratung	27%
Forschung	50%
Gremienarbeit	13%
Lehre	5%
Medizinische Diagnostik	5%
Forschung	
Anzahl der Forschungs- und Beratungsprojekte	34
Forschungsthemen:	
Allergien	13%
Atemwegserkrankungen	15%
Biologische Belastungen	10%
Hauterkrankungen	10%
Krebserkrankungen	21%
Muskel-/Skeletterkrankungen	3%
Toxische Wirkungen	28%

Diagnostik (2010)	
Lungenfunktionsuntersuchungen	1 658
Allgemeine Untersuchungen	2 200
Allergietests (Prick- und Epikutantests)	5 800
Nicht-invasive Methoden	560
Spez. IgE-Antikörperbestimmungen	3 200
Spez. IgG-Antikörperbestimmungen	2 330
Teilnehmer an Weiterbildung und Lehre (2010)	
Studierende im Regel- und Modellstudiengang an der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum	200
Teilnehmer an den Weiterbildungskursen Arbeitsmedizin/Betriebsmedizin der Akademie für ärztliche Fortbildung der ÄKWL und KVWL	89
Publikationen	
Originalpublikationen (01.05.2009 – 24.05.2011) s. Seite 107	162
Publikationen in Medline und/oder Web of Science gelistet	136
Sonstige Publikationen	26
IPA-Journal 3x jährlich mit ca. 33 Beiträgen	
IPA-Jahrbuch alle zwei Jahre	
IPA-Report	4
Stand 24.05.2011	



Die Kompetenz-Zentren

Zentralbereich	S. 24
Medizin	S. 26
Toxikologie	S. 32
Allergologie/Immunologie	S. 38
Molekulare Medizin	S. 46
Epidemiologie	S. 52



Zentralbereich



Dr. Thorsten Wiethage, Leiter der Stabsstelle „Zentralbereich und fachübergreifende Aufgaben“

Die Ressourcen der fünf Kompetenz-Zentren des IPA können nur durch ihre enge Vernetzung optimal genutzt werden. Koordiniert wird die Zusammenarbeit von der Stabsstelle „Zentralbereich und fachübergreifende Aufgaben“. Sie unterstützt darüber hinaus die Institutsleitung bei administrativen Aufgaben in Bereichen wie Finanzen, Controlling, Personal, Technik und Logistik. Ihre Arbeit wird ergänzt durch die Stabsstelle „Arbeitsmedizinische Prävention und Weiterbildung“ sowie den Bereich „Service“ mit den Arbeitsbereichen Informationsmanagement, Öffentlichkeitsarbeit und EDV.

Stabsstelle „Arbeitsmedizinische Prävention und Weiterbildung“

In §1 des 7. Sozialgesetzbuches wird die Verhütung von Arbeitsunfällen und Berufskrankheiten sowie arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren als eine der beiden Hauptaufgaben der Unfallversicherungsträger formuliert. Bei diesem Auftrag unterstützt die Stabsstelle „Arbeitsmedizinische Prävention und Weiterbildung“ des IPA die Unfallversicherungsträger. Ihre Aufgabe ist es, die Aspekte der klinischen und betrieblichen Arbeitsmedizin mit Strategien aus der Gesundheitswissenschaft zu verbinden und Forschungsergebnisse in qualitätsgesicherte Präventionsstrategien umzusetzen. Außerdem werden übergeordnete globale Präventionsstrategien in den betrieblichen und klinischen Alltag der Arbeitsmedizin integriert. Die Stabsstelle ist ebenfalls für die Organisation der Lehre im Fach Arbeitsmedizin an der Ruhr-Universität Bochum zuständig (► Seite 91). Sie koordiniert und organisiert zusammen mit der Akademie für ärztliche Fortbildung der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe die Weiterbildungskurse, die Voraussetzung für die ärztliche Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ und die Zusatzbezeichnung „Betriebsmedizin“ sind. Daneben werden Arbeitsmedizinische Kolloquien und Zusatzkurse „Präventionsmedizin“ als Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen angeboten (► Seite 91).

Informationsmanagement, Bibliothek

Die durch die Forschungsarbeit entstehenden neuen Erkenntnisse und Ergebnisse müssen in den bestehenden Wissenskontext eingeordnet werden. Für Forschungsprojekte aber auch für die Beratungs- und Gremienarbeit des Instituts müssen die vielfältigen Informationen aus den verschiedenen Bereichen recherchiert, gewichtet, erfasst und den Wissenschaftlern des Instituts zur Verfügung gestellt werden. Dazu gehören unter anderem Mitteilungen aus den Bereichen der Unfallversicherung, aber auch aus staatlichen und wissenschaftlichen Bereichen.

Stellte die Bibliothek früher noch eine klassische Büchersammlung dar, ist sie heute viel mehr: Sie dient der zentralen Beschaffung von Informationen in elektronischer und gedruckter Form für die Forschungs- und Beratungsarbeit im IPA. Sowohl Wissenschaftler des IPA als auch externe Nutzer können auf Dienstleistungen und den umfangreichen Bestand der Bibliothek zurückgreifen. Durch die Kooperation mit der Universitätsbibliothek Bochum steht auch ein großes Angebot an digitalen Medien, wie Online-Datenbanken und elektronische Zeitschriften zur Verfügung.

Rund 2200 Publikationen, die die Mitarbeiter des IPA in den letzten Jahren veröffentlicht oder an denen sie mitgewirkt haben, sind mit verschiedenen bibliometrischen Daten in der Publikationsdatenbank des IPA organisiert. Diese kann auf den Internetseiten des IPA sowohl von externen als auch internen Nutzern abgerufen werden (www.ipa-dguv.de Webcode: 89088).

Von 2009 bis zum Frühjahr 2011 wurden rund 160 neue Zeitschriftenartikel unter Beteiligung des IPA veröffentlicht, davon erschienen mehr als 135 in Peer-reviewed-Zeitschriften. Im Rahmen der leistungsorientierten Mittelvergabe wurden vom Ministerium für Innovation des Landes Nordrhein-Westfalen im Jahr 2009 rund 40 Veröffentlichungen, an denen das

IPA beteiligt war, prämiert. Neben diesen Originalarbeiten wurden zusätzlich zahlreiche Buchbeiträge und Übersichtsartikel veröffentlicht. Auf Kongressen stellen die Wissenschaftler des IPA aktuelle Forschungsergebnisse einem breiten Fachpublikum vor: Rund 60 erweiterte Kongressbeiträge und 130 Abstrakts in den entsprechenden Zeitschriften dokumentieren, wie stark Wissenschaftler aus dem IPA an der nationalen und internationalen Wissenschaftsdiskussion vertreten sind.

Öffentlichkeitsarbeit

Öffentlichkeitsarbeit stellt eine wichtige Schnittstelle zwischen der Praxis im Arbeitsschutz und der wissenschaftlichen Arbeit des IPA dar. Komplexe Forschungsergebnisse und Sachverhalte müssen verständlich und für alle Zielgruppen nachvollziehbar aufbereitet und dargestellt werden.

Eine aktuelle Leserbefragung des „IPA-Journals“ zeigt, dass das Institut mit seiner dort dargestellten Themenauswahl auf breites Interesse bei Wissenschaftlern, Mitarbeitern der Unfallversicherung und der Selbstverwaltung trifft. Neben dem „IPA-Journal“ und dem „IPA-Jahrbuch“ wird seit 2009 eine weitere Schriftenreihe vom IPA herausgegeben: der „IPA-Report“. Mit dieser Publikationsreihe stellt das IPA aktuelle Forschungsergebnisse in ausführlicher Form vor. Der IPA-Report erscheint in loser Reihenfolge und soll den Mitgliedern der Unfallversicherungsträger aber auch arbeitsmedizinisch Interessierten die Arbeit des IPA noch transparenter machen.

Bislang wurden vier IPA-Reporte zu unterschiedlichen Themenschwerpunkten der Arbeit des IPA veröffentlicht: „Hautschutzstudie“, „Azofarbstoffe und deren Hautgängigkeit beim Menschen“, „Zweitumoren nach Harnblasenkrebs“ sowie „Abschätzung des allergisierenden Potenzials von Naturlatexprodukten“. Weitere IPA-Reporte sind in Planung, unter anderem zu Metallbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen.

Alle vom IPA veröffentlichten Publikationen sind in digitaler Form über das Internetangebot des Instituts (www.ipa-dguv.de Webcode 34816) oder die zentrale Mediendatenbank der DGUV (publikationen.dguv.de) erhältlich.

EDV

Die EDV gewährleistet die Erfassung, Speicherung und Auswertung von Forschungsdaten. Immer mehr plant, steuert und überwacht sie die moderne Laborarbeit. Der umfangreiche Support für moderne Hard- und Software sowie die Anpassung und Umsetzung neuer Standards in der Serverarchitektur erfordert ein hohes Maß an Flexibilität und Innovation.

Mit dem gestiegenen Bedarf an Zugriffsmöglichkeiten auf Daten ist auch der Aufwand zum Schutz sensibler Informationen gewachsen. Neben der Pflege des Netzwerks hat die stetige Weiterentwicklung der Infrastruktur eine ebenfalls hohe Priorität, um den Nutzern eine optimale Arbeitsumgebung zu ermöglichen. Dazu gehören die mobile Datennutzung und das Bereitstellen einer nutzerfreundlichen Infrastruktur für Web-Konferenzen.

Kompetenz-Zentrum Medizin



Prof. Dr. Rolf Mergert (oben) und Prof. Dr. Jürgen Büniger (unten), Leiter des Kompetenz-Zentrums Medizin

Das Kompetenz-Zentrum Medizin gliedert sich in die Bereiche Arbeitsmedizinische Forschung und Beratung, Poliklinik/Pneumologie, experimentelle Arbeitsmedizin und Berufsdermatologie. Ausschließlich innerhalb des Kompetenz-Zentrums wurden im Berichtszeitraum folgende Projekte bearbeitet:

- Okklusion und Hautschutz (Med31-Okklusion ▶ Seite 70)
- Künstliches UV-Licht und Haut (IPA-73-UV-künstlich ▶ Seite 76)
- Reversibilität und Reduktion der Hautbarrierestörung nach Feuchtarbeit (IPA-68-Feuchtarbeit ▶ Seite 67)
- Abgrenzung „belästigender“ und „irritativer“ Effekte von Gefahrstoffen (IPA-06-Med23 ▶ Seite 75)
- Systematischer Review von Emissionen und deren biologische Wirkungen bei Verbrennung von Biokraftstoffen in Diesel- oder Otto-Fahrzeugmotoren (IPA-85-EUGT-DME ▶ Seite 83)
- Entwicklung und Validierung von Instrumenten zur Beurteilung der Lichtschädigung und zur Erfassung der Anteile beruflicher und außerberuflicher UV-Strahlung bei der Hautkrebsentstehung (IPA-93-UV-Strahlung und Hautkrebs ▶ Seite 79)
- Einfluss der Probenahme und des Testablaufs auf die Bestimmung der Mutagenität von Dieselmotoremissionen (IPA-95-BioE-Mutagenitätsanalysen ▶ Seite 85)
- Untersuchung gesundheitlicher Auswirkungen einer CO₂-Exposition bei bergmännischen Arbeiten oberhalb des Arbeitsplatzgrenzwertes (IPA-96-CO₂-Studie ▶ Seite 85)

Zu den gemeinsamen Projekte mit anderen Kompetenz-Zentren zählen:

- Standardisierung von Haut-Pricktestlösungen für Berufsallergene (IPA-60-STADOCA ▶ Seite 63)
- Gesundheitsrisiken von Kompostwerkern (IPA-61-Kompost ▶ Seite 64)
- Metallbelastungen bei Schweißverfahren (IPA-50-WELDOX ▶ Seite 62)
- Nicht-invasive Methoden in der Diagnostik von arbeitsbedingten Atemwegs- und Lungenerkrankungen (IPA-48-NIM ▶ Seite 61)
- Humanstudie Bitumen (IPA-02-Humanstudie Bitumen ▶ Seite 59)
- Wirkungsmechanismen von Kontaktallergien (IPA-69-Kontaktallergien ▶ Seite 69)
- Expositions-labor (IPA-66-ExpoLab ▶ Seite 66)
- Dermale Penetration und Resorption von Gefahrstoffen (IPA-63-DermaTox ▶ Seite 64)
- Molekulare Marker zur Früherkennung von Mesotheliomen und Lungenkrebs bei Asbestexponierten (IPA-56-MoMar ▶ Seite 63)

Bei arbeitsmedizinischen Fragestellungen greifen die Berufsgenossenschaften und Unfallkassen regelmäßig auf die Kompetenz des IPA zurück. So wirken die Arbeitsmediziner im Berufskrankheiten-Feststellungsverfahren mit und betreuen Unternehmen als Betriebsärzte.

Arbeitsmedizinische Beratung

Die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) sowie ihre Mitglieder, die Berufsgenossenschaften und Unfallkassen, nehmen regelmäßig die Expertise des IPA in Anspruch. Das Institut wird zu speziellen Themen rund um die Arbeitsmedizin gefragt. So hat das IPA die Unfallversicherungsträger zu Fragestellungen der Prävention und Entschädigungspraxis von arbeitsbedingten Gesundheitsrisiken beraten.

Themen waren unter anderem:

- mögliche Gesundheitsrisiken durch eine Kohlendioxidbelastung von Bergleuten im Kalibergbau
- gesundheitliche Gefährdungen durch Dieselmotoremissionen
- arbeitsmedizinische Bewertung sensibilisierender Arbeitsstoffe

- arbeitsmedizinisch-toxikologische Stellungnahme zum Gesundheitsrisiko durch die Zündung von Farbrauchkörpern in Geldtransportfahrzeugen
- Diagnostik und Entschädigung der Quarzstaub-bedingten Atemwegs-/ Lungenerkrankungen (Leitlinie und Bochumer Empfehlung)
- Diagnostik und Entschädigung der asbestbedingten Pleura- und Lungenerkrankungen (Falkensteiner Empfehlung)
- Messung und gesundheitliche Bewertung einer möglichen Belastung durch Trikresylphosphate im Flugzeuginnenraum
- Gesundheitsrisiken durch Berylliumexposition (Leitlinie)
- Begutachtung obstruktiver Atemwegserkrankungen (Reichenhaller Empfehlung)
- Passivrauchbelastung am Arbeitsplatz
- Synkanzerogenese von Gefahrstoffen oder Coxarthrose und Gonarthrose.

Gremien der DGUV und ihrer Mitglieder

Die Wissenschaftler des Kompetenz-Zentrums Medizin sind in zahlreichen Gremien der DGUV und der Unfallversicherungsträger vertreten, in denen Beiträge zu Grundsätzen der arbeitsmedizinische Vorsorge, DGUV-Regeln, und -informationen erarbeitet werden. Dazu gehören v.a. der Ausschuss Arbeitsmedizin der DGUV und seine Arbeitskreise insbesondere:

- Arbeitskreis (AK) 2.2 „Berufsbedingte Gefährdung der Lunge“
- AK 2.4 „Obstruktive Atemwegserkrankungen“
- AK „Medizinisch-berufliches Rehabilitationsverfahren Haut“
- AK Container
- AK „Reichenhaller Empfehlung“
- AK „Falkensteiner Empfehlung“
- AK 1.2 „Atemschutz“

Zudem arbeiten Wissenschaftler in den jeweiligen DGUV-Koordinierungskreisen mit staatlichen Gremien:

- „Gefährliche Arbeitsstoffe“ (KOGAS)
- „Biologische Arbeitsstoffe“ (KOBAS)
- Koordinierungskreis des Ausschusses für Arbeitsmedizin (KOAMED)

Forschungsbegleitkreise der DGUV

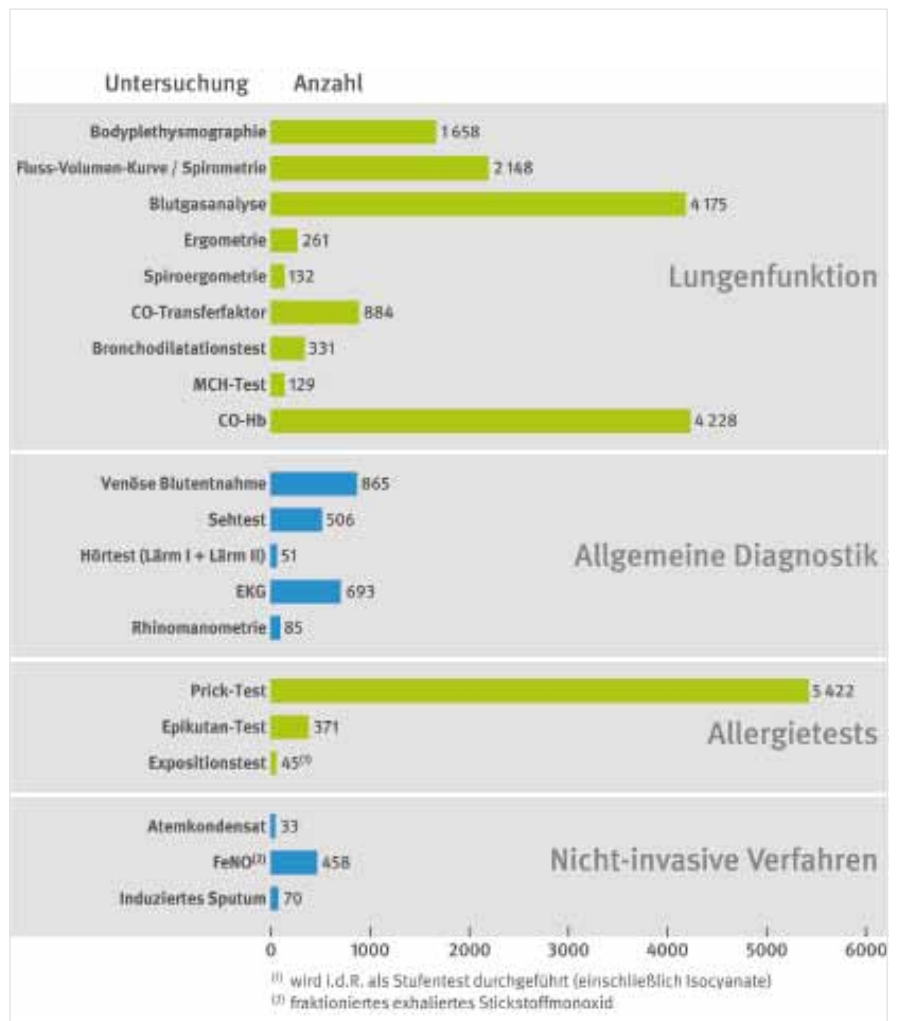
Zu den wissenschaftlichen Begleitkreisen der Forschungsprojekte der DGUV, in denen Wissenschaftler des Kompetenz-Zentrums aktiv sind, zählen:

- „ROQ: Medizinisch-berufliches Rehabilitationsverfahren Haut - Optimierung und Qualitätssicherung des Heilverfahrens“
- „Arbeit in sauerstoffreduzierter Atmosphäre“
- „Vergleichende Untersuchung zur Überprüfung der Wirksamkeit von Hautschutzpräparaten im Rahmen des dreistufigen Hautschutzplanes Gefährdungsanalyse und Schutzmaßnahmen“
- „Entwicklung eines standardisierten Testverfahrens unter Verwendung lipophiler Standardirritanzien zur Wirksamkeitstestung von Hautschutzpräparaten gegen beruflich relevante lipophile Hautirritanzien“
- „*In-vivo*-Evaluationsmodelle zur Überprüfung der Wirkung von Hautexterna: Bestimmung der schützenden Wirkung und deren Vergleichbarkeit“
- „*In-vivo*-Evaluierung von Hautreinigungsprodukten“
- „Qualitätssicherung und Evaluation des optimierten Hautarztverfahrens und des Stufenverfahrens Haut“ (EVA-Haut)
- „Computer-gestützte Diagnose des Pleuramesothelioms im Frühstadium anhand der 3D CT-Daten“

Staatliche Gremien

Nach Inkrafttreten der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge im Dezember 2008 wurde der Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed) neu gegründet, in dem auch das IPA vertreten ist. Auch in den Unterausschüssen und Arbeitskreisen des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) und für biologische Arbeitsstoffe (ABAS) arbeiten Wissenschaftler des IPA mit. Deren Expertise zu Themen wie Gefährdungsbeurteilung, arbeitsmedizinische Vorsorge und Grenzwertsetzung fließt beispielsweise in das technische Regelwerk der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) und der Biostoffverordnung (BioStoffV) ein. So wird der Arbeitskreis „Sensibilisierende Arbeitsstoffe“ (TRBA/TRGS 406, TRGS 907) von einem Arbeitsmediziner des IPA geleitet. Außerdem hat das Kompetenz-Zentrum bei der Überarbeitung der TRGS 401 mitgewirkt. Auch in den AK „Arbeitsplatzbewertung“ des UA 2 des ABAS fließt die arbeitsmedizinische Erfahrung ein. Außerdem ist im Jahr 2010 ein Arbeitsmediziner des Kompetenz-Zentrums in den neu eingerichteten wissenschaftlichen Beirat der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin berufen worden.

Weiterhin ist das Kompetenz-Zentrum in der Kommission zur Reinhaltung der Luft im VDI und DIN-Normenausschuss KRdL (Kommission Reinhaltung der Luft), in der AG „Wirkungen von biologischen Luftverunreinigungen auf den Menschen“ sowie drei Arbeitskreisen zur Messung und Bewertung von Geruchsimmissionen der Innen- und Außenluft vertreten.



Medizinische Untersuchungen im Jahr 2010 (Insgesamt wurden 893 Probanden untersucht)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Ärzte und Wissenschaftler des Kompetenz-Zentrums Medizin sind als gewählte Mitglieder in der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG (MAK-Kommission) vertreten. Sie arbeiten darüber hinaus aktiv bei der Erstellung von Einstufungs- und Grenzwertbegründungen in den DFG-Arbeitsgruppen „Haut und Allergie“, „Festlegung von Grenzwerten für Stäube“ und „Bewertung von Kühlschmiermittelkomponenten“ und der Ad-hoc Gruppe Hautresorption mit. Auch in der gemeinsamen Ad-hoc-Arbeitsgruppe der DFG und AGS zur Risikobewertung und Grenzwertfindung ist das IPA vertreten.

Experimentelle Arbeitsmedizin

Im Jahr 2009 wurde am IPA eine Stiftungsprofessur der DGUV für experimentelle Arbeitsmedizin eingerichtet. Ziel ist es, Zusammenhänge zwischen beruflichen Belastungen und Erkrankungen im Labor zu untersuchen. Für die Professur hat die Ruhr-Universität Bochum einen Mitarbeiter des Kompetenz-Zentrums Arbeitsmedizin berufen. Bei der experimentellen Arbeitsmedizin kommt ein breites Methodenspektrum von der Zellkultur bis zum Expositionslabor zum Einsatz.

In Zellkulturen (*in vitro*) können bestimmte Vorgänge einer Einwirkung durch giftige, allergisierende und auch krebserregende Substanzen im Detail so dargestellt werden, wie es am Menschen nicht möglich oder aus ethischen Gründen – zum Beispiel bei krebverdächtigen Stoffen – nicht vertretbar ist. Diese Untersuchungen liefern Ergebnisse hinsichtlich der Mechanismen, die zu Gesundheitsbeschwerden oder Erkrankungen führen können. Oft können so auch Tierversuche überflüssig gemacht werden.

Im Expositionslabor werden Probanden gegenüber definierten Konzentrationen von Gasen, Aerosolen und Staub exponiert.



Im 2009 eingeweihten neuen Expositionslabor können freiwillige Probanden unter strengen Sicherheitsauflagen und nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum gegenüber definierten und am Arbeitsplatz zulässigen Konzentrationen von Gasen, Aerosolen oder Staub exponiert werden. Mit verschiedenen Methoden werden dabei neben den körperlichen und physischen Effekten auch die Aufnahme über die Atemwege oder über die Haut in den Körper gemessen (Biomonitoring), frühzeitige Effekte der Wirkung erfasst (bevor klinisch feststellbare Reaktionen auftreten) und lokale Wirkungen an Haut und Atemwegen untersucht werden.

Berufsdermatologie

Schwerpunkt der Abteilung „Klinische und experimentelle Berufsdermatologie“ am IPA ist die Präventionsforschung zu beruflich bedingten Hauterkrankungen. Am Institut werden außerdem berufs- und umweltdermatologische Zusammenhangsgutachten, insbesondere zu den Berufskrankheiten 5101 (schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankungen) und 5102 (Hautkrebs oder zur Krebsbildung neigende Hautveränderungen) sowie zu den aktuellen Problembereichen nach § 9 Abs. 2 SGB VII erstellt. Außerdem wirkte die Abteilung an der Überarbeitung der Neufassung des Bamberger Merkblattes Teil I und Teil II mit. Zusätzlich werden Empfehlungen im Rahmen des Stufenverfahrens „Haut“ und des Hautarztverfahrens ausgesprochen. Bei speziellen allergologischen Fragestellungen werden Patienten neben der Anwendung bereits standardisierter Epikutantestungsreihen der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe e. V. (DKG) und des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) mit sogenannten Berufseigensubstanzen auf mögliche beruflich bedingte Kontaktallergien getestet. Hierbei wird das berufsdermatologische und allergologische Wissen sowie die am IPA vorhandene analytisch-toxikologische Kompetenz genutzt, um komplexe Fragestellungen adäquat beantworten zu können.

Fragestellungen bezüglich UV-Strahlungsbelastungen und der daraus potenziell resultierenden Entstehung von Hauttumoren bilden zunehmend einen weiteren Schwerpunkt der Abteilung. Im Rahmen eines Projektes werden Untersuchungsinstrumentarien entwickelt, die bisherige und kommende Hautschädigungen und Strahlungsexpositionen durch künstliche UV-Quellen aus präventivmedizinischer Sicht exemplarisch an der Berufsgruppe der Glasbläser und Glasapparatebauer erfassen sollen. Im Rahmen einer weiteren geplanten Multicenter-Studie (FB 170/IPA-93-UV-Strahlung Hautkrebs) sollen ebenfalls Instrumente validiert und entwickelt werden, die Anteile beruflicher und außerberufliche UV-Strahlung bei der Hautkrebsentstehung erfassen.

Die Abteilung Berufsdermatologie ist außerdem in die Bearbeitung von Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) eingebunden: Sie arbeiteten einerseits die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) „Berufliche Hautmittel“. Diese ist in der neuen Version in die TRGS 401 eingeflossen, an deren Überarbeitung das IPA ebenfalls beteiligt war. Andererseits beschäftigte sich die Arbeitsgemeinschaft mit der Leitlinie „Management von Handekzemen“. In speziell dafür etablierten und konzipierten hautphysiologischen (bioengineering) Laboratorien werden am IPA zudem wissenschaftlich-experimentelle und medizinische Fragestellungen zur Feuchtigkeit, zum Hautschutz unter Handschuhen sowie Wirksamkeitsnachweise der beruflichen Hautmittel und zur Barriereregeneration bearbeitet.

Medizinische Begutachtung

Das IPA erstellt regelmäßig medizinische Gutachten im Auftrag der Unfallversicherer, aber auch der Sozialgerichte. Ein Fokus liegt auf Begutachtungen der Gruppe 4 der Anlage zur Berufskrankheitenverordnung (Erkrankungen der Atemwege und Lungen). Gefahrstoffbezogene Themen sind vor allem Stäube, Isocyanate, Lösungsmittel, Metalle, Asbest, aromatische Amine, Leukämien/Lymphome durch Benzol und Nierenkarzinome durch Trichlorethylen. Durch den Wegfall der Rückwirkungsklausel bei der Berufskrankheit 4111 sowie den Wegfall der sogenannten Moerser Konvention bei der Begutachtung der Berufskrankheit 4101 verschob sich der Schwerpunkt gering in Richtung dieser beiden Berufskrankheiten.

Die interdisziplinäre Ausrichtung des IPA mit seinen fünf Kompetenz-Zentren fließt auch in die arbeitsmedizinische Begutachtung ein. In schwierigen Fällen ist eine eindeutige Diagnostik zum Beispiel oft erst nach der Aufdeckung einer Sensibilisierung mittels komplexer allergologischer *In-vitro*-Tests möglich. Beispiele sind Inhibitionstests sowie die im Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie entwickelten Methoden zur Quantifizierung von

Allergenen, wie Vorratsmilben oder Schimmelpilzen. Neu in der gutachterlichen Diagnostik sind serielle Messungen des exhalieren Stickstoffmonoxids in Urlaubs- und Arbeitszeiten. Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Sensitivität der Diagnostik mit dieser Methodik gesteigert und dieses Werkzeug auch in der Prävention eingesetzt werden kann. Zwei besondere Kasuistiken sind im Berichtszeitraum hierzu in internationalen Zeitschriften veröffentlicht worden: exogen-allergische Alveolitis verursacht durch eine Exposition des Partners gegenüber Kanarienvogelantigenen sowie die Erstbeschreibung eines arbeitsbedingten Asthmas durch Rhodiumsalze bei einem Beschäftigten in der Galvanik.

Die Empfehlungen, die das IPA bei Begutachtungen abgibt, waren auch 2009 und 2010 wegweisend: Bei insgesamt 32 Prozent der erstellten Gutachten gab es eine Rückmeldung über den Ausgang der Verfahren. Die Unfallversicherungsträger und Sozialgerichte folgten der Empfehlung des Instituts in 99 Prozent der Fälle – eine abweichende Entscheidung wurde ausschließlich hinsichtlich der Höhe der Minderung der Erwerbsfähigkeit mitgeteilt. Neben den Begutachtungen werden umweltmedizinische Untersuchungen in der Umweltambulanz durchgeführt.

Betriebsärztliche Betreuung

Rund 600 Mitarbeiter aus unterschiedlichen Berufsgruppen werden derzeit durch das IPA betriebsärztlich betreut. Dabei werden unter anderem die gemäß Arbeitssicherheitsgesetz (ASiG) definierten Aufgaben wie Begehungen, Beurteilung der Arbeitsbedingungen, Beratung bei Einführung neuer Arbeitsmittel und Mitarbeit in Arbeitsschutz-Ausschusssitzungen sowie die arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen nach gesetzlichen Vorgaben und den Grundsätzen der Unfallversicherungsträger durchgeführt.

Ohne begleitende präventive Maßnahmen kann es bei einer alternden Belegschaft zu Einschränkungen bei der Einsatzfähigkeit kommen. Deshalb hat das IPA in einem seiner betriebsärztlich betreuten Unternehmen in Zusammenarbeit mit der Firmenleitung ein Programm zu allgemeinen Vorsorgeuntersuchungen entwickelt. Es startete in 2008 und wird von den Mitarbeitern gut angenommen. Eine Ausweitung der Präventionsmaßnahmen, die sich unter dem generellen Aspekt der betrieblichen Gesundheitsförderung zusammenfassen lassen, wird jetzt auch in anderen Unternehmen diskutiert.

Darüber hinaus führte das Institut 2009 und 2010 erneut und mit großer Resonanz Grippe-schutz-Impfkationen durch. Neben medizinischen Vorsorgeuntersuchungen gemäß Biostoff- sowie Gefahrstoffverordnung und Untersuchungen nach den berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen G 1.1-G 1.4, G 20, G 24, G 25, G 26, G 32, G 37 und G 40 wurden Vorsorgeuntersuchungen nach der Gesundheitsschutz- und der Klima-Bergverordnung sowie Einstellungsuntersuchungen und allgemeine Dienstfähigkeitsuntersuchungen durchgeführt.

Rund 600 Mitarbeiter aus unterschiedlichen Berufsgruppen werden aktuell durch das IPA betriebsärztlich betreut.

Kompetenz-Zentrum Toxikologie



Dr. Heiko U. Käfferlein, Leiter des Kompetenz-Zentrums Toxikologie

Das Kompetenz-Zentrum Toxikologie gliedert sich in die Bereiche Humanbiomonitoring, Gentoxikologie, Zellbiologie und Toxikologische Beratung. Die Kernaufgaben umfassen zum einen das biologische Monitoring der Exposition in Form der klassischen Bestimmung der inneren und der effektiven Dosis. Im Bereich der Gentoxikologie werden zum anderen Methoden des biologischen Effektmonitorings herangezogen, um Schädigungen von Gefahrstoffen auf DNA- und chromosomaler Ebene sowie zellulärer Ebene zu untersuchen. Hierzu zählt in erster Linie der Nachweis früher biologischer Effekte und veränderter Strukturen nach Exposition gegenüber genotoxischen Kanzerogenen und Mutagenen. Zusätzlich werden die beim Menschen gefundenen Effekte im Bereich der Zellbiologie durch entsprechende Untersuchungen an Zellkultursystemen *in vitro* validiert.

Die zusammenhängende Betrachtung zwischen Exposition und Effekt gewährleistet, Dosis-Wirkungsbeziehungen zu untersuchen und auf Basis dieser Assoziationen, Aussagen für mögliche gesundheitliche Effekte am Menschen zu treffen. Gleichzeitig werden die Zellkultursysteme *in vitro* dazu benutzt, bisher wenig untersuchte Wirkungsmechanismen von Gefahrstoffen zu erforschen beziehungsweise bisher unbekannte Wirkungsmechanismen von Arbeitsstoffen zu identifizieren. Die gewonnenen Erkenntnisse und generierten Hypothesen können anschließend im Feld unter praxisnahen Bedingungen auf ihre diagnostische Validität am Menschen überprüft und – wenn geeignet – in die betriebliche Praxis integriert werden.

Aufgrund der wissenschaftlichen Betrachtung der Zusammenhänge bei der Entstehung gefahrstoffverursachter Erkrankungen am Arbeitsplatz unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Praxis konnte die Qualität der Forschung im Kompetenz-Zentrum Toxikologie im Vergleich zu den Vorjahren kontinuierlich gesteigert werden. Dies spiegelt sich sowohl in einer steigenden nationalen und internationalen Vernetzung mit anderen Forschungseinrichtungen wider als auch in einer steigenden Anzahl von Anfragen im Bereich der Dienstleistung und Beratung seitens der Unfallversicherungsträger.

Ausschließlich im Kompetenz-Zentrum Toxikologie werden aktuell folgende Projekte bearbeitet:

- Humanbiomonitoring der Exposition (IPA-22-Human Biomonitoring Seite 71)
- Biologische Effekte genotoxischer Kanzerogene und Mutagene (IPA-23-Gentox Seite 72)
- Exposition gegenüber Phthalaten am Arbeitsplatz (IPA-53-Phthalate Seite 74)
- Exposition gegenüber Diisocyanaten am Arbeitsplatz (IPA-71-Diisocyanate Seite 67)
- Zelltoxikologische Effekte nach Gefahrstoffexposition (IPA-74-Zellbiologie Seite 77)

In Zusammenarbeit mit den anderen Kompetenz-Zentren des Instituts werden folgende Projekte bearbeitet:

- Humanstudie Bitumen (IPA-02-Humanstudie Bitumen Seite 59)
- Metallbelastungen bei Schweißverfahren (IPA-50-WELDOX Seite 62)
- Dermale Penetration und Resorption von Gefahrstoffen (IPA-63-DermaTox Seite 64)
- Datenbank zu Biomonitoringergebnissen am Arbeitsplatz (IPA-64-BioMEGA Seite 65)
- Expositionslabor (IPA-66-Expolab Seite 66)

Im Rahmen von drittmittelgeförderten Projekten werden folgende Projekte bearbeitet:

- Toxizität von nicht-dioxinartigen polychlorierten Biphenylen (IPA-45-ATHON Seite 80)
- Metabolismus von Acrylamid und Acrylnitril (IPA-80-Acrylamid und Acrylnitril Seite 81)
- Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale (IPA-83-COPHES Seite 82)
- Früherkennung von Harnblasenkrebs mittels Biospektroskopie (IPA-87-PRD Seite 83)
- Protein Research Unit Ruhr within Europe (IPA-98-PURE Seite 86)
- Toxikologische Analysen (IPA-99-Toxanalysen)

Humanbiomonitoring

Einen besonderen Schwerpunkt zur Primärprävention von arbeitsbedingten Erkrankungen bildet im Kompetenz-Zentrum Toxikologie das Humanbiomonitoring der Exposition. Hiermit werden Gefahrstoffe oder deren Metaboliten in Blut, Urin und Atemexhalat des Menschen nachgewiesen. Dem Humanbiomonitoring der Exposition kommt eine besondere Bedeutung in der Primärprävention zu, da es erlaubt, die vom Einzelnen tatsächlich in den Körper aufgenommenen Gefahrstoffmengen (inhalativ, dermal und oral) abzubilden. Es besitzt dementsprechend eine hohe Aussagekraft für die Unfallversicherungsträger bei Fragestellungen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung beziehungsweise Dosis-Risikobeziehung von gefahrstoffverursachten Erkrankungen am Arbeitsplatz. Gleichzeitig kann es im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung herangezogen werden, um eine Exposition gegenüber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz zu objektivieren.

Gegenstand der laufenden Projekte ist eine ständige Erweiterung des Methodenrepertoires zum Nachweis eines möglichst breiten Spektrums an unterschiedlichen Gefahrstoffen im Körper des Menschen. Dem IPA steht dazu eine große Auswahl an modernsten Analysegeräten zur Verfügung. Im Fokus stehen die Forschung und Entwicklung von analytischen Verfahren zum Nachweis von krebserzeugenden, mutagenen und reproduktionstoxischen Gefahrstoffen (CMR-Stoffe) – also denjenigen Gefahrstoffen, bei denen das Humanbiomonitoring eine besondere Bedeutung im Vergleich zu anderen Nachweismethoden am besten eignet. Aufgrund seiner Flexibilität, sich stets auf wechselnde Anforderungen aus der betrieblichen Praxis anpassen zu können, ist das Humanbiomonitoring von zentraler Bedeutung in den Forschungsprojekten des IPA und für die Unfallversicherungsträger.

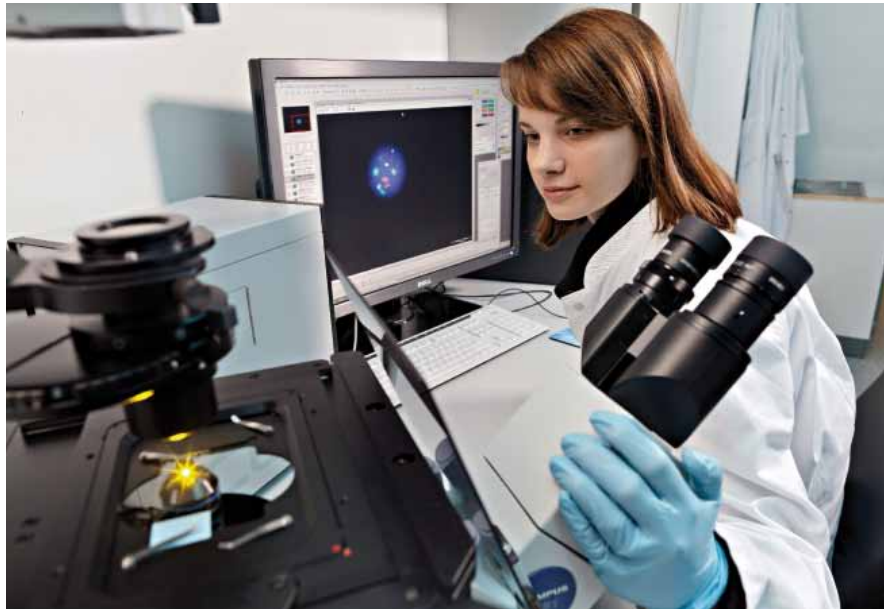
Das Humanbiomonitoring weist die vom einzelnen Menschen tatsächlich in den Körper aufgenommene Gefahrstoffmenge nach.



Neben der forschungsintensiven Entwicklung analytischer Verfahren bei neuen Problemstoffen stehen auch die Untersuchung der Aufnahmepfade sowie der Metabolismus und die Toxikokinetik von bereits bekannten Gefahrstoffen im Zentrum der Forschungsprojekte. Zusätzlich ist auch die Validierung der entwickelten Verfahren fester Bestandteil der Methodenentwicklung am IPA, unter anderem anhand der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geforderten Qualitätskriterien sowie – wenn möglich – einer externen Qualitätskontrolle im Rahmen von nationalen und internationalen Ringversuchen.

Die praktische und zielorientierte Entwicklung analytischer Verfahren orientiert sich an den aktuellen Fragestellungen der Unfallversicherungsträger und an den Anforderungen

der versicherten Unternehmen. Unter anderem wurde im Berichtszeitraum die Exposition von Beschäftigten in der Automobilindustrie gegenüber dem Lösungsmittel N-ethyl-2-pyrrolidon untersucht, einem Ersatzstoff für das als reproduktionstoxisch eingestufte N-methyl-2-pyrrolidon. Desweiteren wurden Untersuchungen von Flugpersonal gegenüber Stoffwechselprodukten von spezifischen Organophosphor-Flammschutzmitteln im Urin durchgeführt. Von besonderer Bedeutung im Bereich der metallverarbeitenden Industrie und im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen stellen Veränderungen im Stoffwechselgleichgewicht von Mangan, Zink und Eisen dar. Abschließend sind als „Klassiker“ unter den krebserzeugenden Gefahrstoffen die aromatischen Amine und die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK) zu nennen. Hier wird unter anderem die Exposition von Beschäftigten beim Entfernen und Erneuern teerhaltiger und bituminöser Beschichtungen untersucht.



**Das biologische
Effektmonitoring liefert
einen unverzichtbaren
Beitrag zur Abschätzung
des individuellen
Gesamtrisikos.**

Gentoxikologie und Zellbiologie

Um mögliche gesundheitliche Folgen einer Gefahrstoff-Exposition zu erkennen, beschäftigt sich die Gentoxikologie mit dem biologischen Effektmonitoring von mutagenen und kanzerogenen Gefahrstoffen am Menschen. Die Zellbiologie untersucht Wirkungsmechanismen von Gefahrstoffen in standardisierten Zellsystemen. Das biologische Effektmonitoring besitzt den Vorteil, dass bereits Einflüsse eines Gefahrstoffes auf biologischer Ebene nachgewiesen werden, während im Gegensatz dazu beim Humanbiomonitoring der Exposition lediglich das Vorhandensein eines Gefahrstoffes beziehungsweise eines seiner Stoffwechselprodukte im Körper festgestellt werden kann. Darüber hinaus ermöglicht das biologische Effektmonitoring, insbesondere die Anwendung zellbiologischer Methoden, die Wirkmechanismen von Gefahrstoffen in genau definierten Modellsystemen (u.a. in Zellkulturen) zu untersuchen. Von besonderem Interesse ist der Vergleich der Wirkungen von Einzelsubstanzen mit denen komplexer Gemische, da Mischexpositionen am Arbeitsplatz, aber auch in der Umwelt und durch Lebensstil-Einflüsse die Regel sind. Für die Bewertung von Krebsrisiken durch Gefahrstoffe ist es dabei wichtig zu wissen, ob diese Substanzen über den gleichen Mechanismus oder unabhängig voneinander wirken. Dabei sind synergistische aber auch antagonistische Wechselwirkungen möglich.

Gegenstand der Arbeiten ist eine ständige Erweiterung des Methodenrepertoires zum Nachweis früher biologischer Effekte und veränderter Strukturen nach Exposition gegenüber

mutagenen und krebserzeugenden Gefahrstoffen. Das Spektrum der Untersuchungen reicht von frühen Veränderungen wie der Induktion von DNA-Strangbrüchen, Chromosomenbrüchen, oxidativen Schädigungen, Enzyminduktion und Veränderungen in der Zellzykluskontrolle bis hin zu späten Parametern wie dem Zelltod. Dem IPA steht hierzu eine große Auswahl an klassischen und modernen *In-vivo*- und *In-vitro*-Methoden der Toxikologie und der molekularen Genetik zur Verfügung, um Aussagen über eine individuelle Gefährdung von exponierten Personen treffen zu können sowie die Nutzung der entwickelten Methoden durch die Unfallversicherungsträger in der Praxis zu gewährleisten. Dabei ist auch die Validierung und Standardisierung der entwickelten Methoden ein wesentlicher Schwerpunkt, um qualitätsgesicherte und diagnostisch valide Ergebnisse zu erhalten.

Übergeordnetes Ziel ist es, die Biologie der Krebsentstehung sowohl auf molekularer als auch zellulärer Ebene besser zu verstehen und auf Basis dieses Wissens, Biomarker für die Primär- und Sekundärprävention berufsbedingter Krebserkrankungen für die Unfallversicherungsträger zu entwickeln. Dementsprechend fokussiert sich die praktische Entwicklung molekularbiologischer Verfahren zur Prävention von Krebserkrankungen auf den respiratorischen (u.a. Lunge) und urogenitalen Trakt (u.a. Harnblase). Bedingt durch diese Entitäten liegt der Fokus der Arbeiten überwiegend auf den Mechanismen der Krebsentstehung durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und aromatische Amine, Substanzen die anerkanntermaßen Lungen- beziehungsweise Harnblasenkrebs verursachen können.

Toxikologische Beratung

Das IPA erhält bezüglich neuer arbeitsmedizinischer und toxikologischer Fragestellungen sowie praxisrelevanter Aspekte kontinuierlich eine Vielzahl von Anfragen seitens der Unfallversicherungsträger. Dies steht aktuell besonders vor dem Hintergrund regulatorischer Veränderungen auf Bund- und Länderebene sowie durch die Neueinstufung von Gefahrstoffen seitens internationaler Einrichtungen (u.a. der International Agency for Research on Cancer, IARC, WHO). Schwerpunkte dieser Anfragen sind in fast allen Fällen die mit einer Exposition gegenüber einem Gefahrstoff verbundenen gesundheitlichen Risiken für den Menschen, zu denen lediglich eine wissenschaftlich begrenzte Datenlage vorliegt sowie die Ableitung gesundheitsbasierter Grenzwerte für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz. Die toxikologische Beratung und Begutachtung ist dabei für die Begründung und Initiierung von Präventionsmaßnahmen und für die Berücksichtigung in den einschlägigen Regelwerken vielfach von besonderer Bedeutung.

Die Toxikologie unterstützt in erster Linie alle Unfallversicherungsträger bei der Primär- als auch Sekundärprävention von gefahrstoffverursachten Erkrankungen. Bei allen Beratungen und Gefährdungsabschätzungen werden die branchenspezifischen Anforderungen und Tätigkeiten sowie außerberufliche Einflussfaktoren bei der Entstehung von Krankheiten berücksichtigt. Die Toxikologie wird zusätzlich unterstützend tätig bei der Erstellung von Studiendesigns und Konkretisierung in enger Kooperation mit den zuständigen Unfallversicherungsträgern, der Initiierung von interdisziplinären Projekten sowie der Vermittlung von Kooperationspartnern für die Unfallversicherungsträger bei der Lösung bestimmter Fragestellungen aus der arbeitsmedizinischen Praxis. Neben den Unfallversicherungsträgern stellt sie die Ergebnisse der toxikologischen Beratung und Begutachtung im Rahmen ihrer Gremienarbeit auch anderen nationalen und internationalen Institutionen zur Verfügung.

Kernpunkt vieler Anfragen ist die Aufstellung und Beurteilung gesundheitsbasierter Grenzwerte für Arbeitsstoffe (Arbeitsplatzgrenzwerte, AGW) sowie Dosis-Risikobeziehungen für mutagene, kanzerogene und reproduktionstoxische Gefahrstoffe. Letzteres stellt aufgrund des Wegfalls der vormals geltenden technisch basierten Richtkonzentrationen (TRK-Werten) eine große Herausforderung für die Industrie und Wissenschaft dar und führte zu erheblichem Beratungsbedarf in der Praxis. Insgesamt verfasste das Kompetenz-Zentrum Toxikolo-

Durch Wegfall der technisch basierten Richtkonzentrationen besteht ein hoher Beratungsbedarf zu Gefahrstoffen.

gie für die Unfallversicherungsträger eine Vielzahl von unterschiedlichen Stellungnahmen, Dienstleistungen und Übersichtsarbeiten zu den verschiedensten Gefahrstoffen. Dazu gehörte ein wissenschaftlich abgeleitetes Dosismodell zur Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen einer beruflichen Exposition gegenüber aromatischen Aminen und der Entstehung von Harnblasentumoren. Gleichzeitig war die Toxikologie zusammen mit anderen Entscheidungsträgern bei der Implementierung des Humanbiomonitorings im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge beteiligt. Im Bereich gefahrstoffspezifischer Beratungen und Beurteilungen sind aktuell vor allem Mangan (neurotoxische Wirkung), Beryllium (Berylliose, Lungentumoren), die dermale Aufnahme von o-Toluidin (Beitrag zur Harnblasenkrebsentstehung am Arbeitsplatz) sowie die Stoffgruppe der polychlorierten Biphenyle (reproduktions- und lebertoxische Wirkung) zu nennen.

Nationale und internationale Gremienarbeit

Mitarbeiter des Kompetenz-Zentrums Toxikologie sind in einer Reihe von Gremien der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung sowie in nationalen und internationalen staatlichen Gremien beratend tätig:

- Koordinierungskreis für gefährliche Arbeitsstoffe der DGUV (KOGAS)
- AG MAK „Aufstellung von Grenzwerten am Arbeitsplatz“ (DFG)
- AG AiBM „Analysen in biologischem Material“ (DFG)
- AG BEI „Biological Exposure Indices“ (US-ACGIH)
- AGs des UA III „Ausschuss für Gefahrstoffe“ (AGS)
- IVSS/ISSA „International Social Security Association“
- Scientific Committee on Consumer Safety (SANCO, Europäische Kommission)
- Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes
- Chronic Hazard Advisory Panel (CHAP) der US Consumer Product Safety Commission (CPSC)

Nationale und internationale Netzwerkaktivitäten

Die Arbeiten der Mitarbeiter im Kompetenz-Zentrum Toxikologie sowie die daraus resultierenden Veröffentlichungen und im Rahmen von Tagungen dargestellten Forschungsergebnisse führten zu einer Reihe von Kooperationen mit nationalen und internationalen Partnern und einer steigenden nationalen und internationalen Netzwerkaktivität. So arbeitet die Toxikologie auf den Gebieten des Humanbiomonitorings, Metabolismus und Risikoevaluierung von Phthalaten seit mehreren Jahren außerordentlich erfolgreich mit den Centers for Disease Control in Atlanta (CDC) und der Environmental Protection Agency in Washington (EPA) zusammen. Auf dem Gebiet des Biomonitoring von polyzyklischen aromatischen Aminen wurde die Kooperation mit der University of Cincinnati in den USA und dem Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) in Frankreich intensiviert. Im Bereich der neuroendokrinen Wirkung von bromierten Flammschutzmitteln und nicht dioxinartiger polychlorierter Biphenyle besteht eine seit Jahren bewährte Zusammenarbeit mit dem National Institute of Public Health and the Environment (RIVM) in den Niederlanden sowie dem Karolinska Institut in Stockholm.

Neu etabliert im Bereich zu Hämoglobin-Addukten aromatischer Amine wurde eine Kooperation mit dem National Cancer Institute (NCI) in den USA, auf dem Gebiet der Organochlorpestizide mit der Niederländische Organisation für Angewandte Naturwissenschaftliche Forschung (TNO) sowie im Bereich von Bisphenol A und Phthalaten mit dem National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) in den USA und dem Norwegian Institute of Public Health in Oslo. Die Zusammenarbeit des Kompetenz-Zentrums Toxikologie mit international tätigen Forschergruppen in Verbundprojekten sowie die Diskussion und Interpretation der erhaltenen Forschungsergebnisse wird auch in den kommenden Jahren konsequent vorangetrieben.

Weitere Aktivitäten und Drittmittel

Die wissenschaftlichen Mitarbeiter der Toxikologie sind regelmäßig als Gutachter für eine Vielzahl von internationalen Fachzeitschriften der Toxikologie und analytischen Chemie tätig. Außerdem sind sie eingebunden in die Lehre im Fach Arbeitsmedizin an der Ruhr-Universität Bochum und bei der Ausbildung zum Facharzt für Arbeitsmedizin durch die Ärztekammer Westfalen-Lippe.

Durch die wissenschaftliche Expertise des Kompetenz-Zentrums Toxikologie konnte das IPA außerordentlich erfolgreich zusätzliche Drittmittel national und international öffentlicher Institutionen einwerben: darunter die Europäische Gemeinschaft, unterschiedliche Bundes- und Landesministerien sowie die Deutsche Forschungsgemeinschaft. So beteiligt sich das Kompetenz-Zentrum unter anderem an der Initiative zur Entwicklung eines europäischen Rahmenprogramms im Bereich des Humanbiomonitoring („Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale“, COPHES). Ziel ist es, qualitätskontrollierte Standards für ein Humanbiomonitoring auf europäischer Ebene zu etablieren, die es erlauben, die Vielzahl an generierten Daten zur Exposition der Allgemeinbevölkerung gegenüber Gefahrstoffen adäquat im Sinne einer Gefährdungs- und Risikoanalyse zu interpretieren.

Im Rahmen der erfolgreichen Drittmittelinwerbung ist vor allem das Europäische Proteinforschungszentrum PURE (Protein Research Unit Ruhr within Europe) zu nennen, das zusammen mit der Biophysik sowie dem Medizinischen Proteinzentrum der Ruhr-Universität Bochum gegründet wurde und durch das Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen gefördert wird. Ziel von PURE ist es, die Signalwege der Entstehung von Krebserkrankungen zu entschlüsseln und diese Erkenntnisse in erfolgreiche Konzepte zur Sekundärprävention – also der Früherkennung von Krebserkrankungen – zu überführen („Translational Research“).

Weiterhin beteiligt sich die Toxikologie im Bereich des Humanbiomonitoring an einer Vereinbarung zwischen dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) und dem Verband der chemischen Industrie (VCI), gemeinsam das bevölkerungsbezogene Humanbiomonitoring weiter zu entwickeln. Der Schwerpunkt der Arbeiten liegt aktuell auf der Entwicklung eines Analyseverfahrens zum Nachweis von Metaboliten des DINCH, einem Ersatzprodukt für Weichmacher aus der Gruppe der Phthalate mit zunehmendem Einsatz in der Industrie. Seitens der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) wird ein Vorhaben zum oxidativen und reduktiven Stoffwechsel von Acrylamid und Acrylnitril beim Menschen gefördert.

Versuchstiereinrichtung

In der Versuchstiereinrichtung des IPA werden experimentell-medizinische Forschungsprojekte durchgeführt, die der Vorbeugung, Erkennung oder Behandlung von Krankheiten des Menschen dienen. Im Fokus stehen klinische Fragestellungen und Themen der arbeitsmedizinischen Prävention. 2009 und 2010 wurden 24 wissenschaftliche Projekte durchgeführt. Hauptnutzer ist mit 17 Projekten das Berufsgenossenschaftliche Universitätsklinikum Bergmannsheil, vier Projekte fielen in den Verantwortungsbereich einer auf dem Bergmannsheil-Campus angesiedelten Abteilung der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität. Der Tierschutzbeauftragte des IPA sorgt für die Einhaltung der tierschutzrechtlichen Vorschriften. Das umfasst unter anderem die Beratung der Forscher bei der Planung, Antragstellung und Durchführung von tiereperimentellen Studien sowie die Stellungnahme zu Tierversuchsanträgen gegenüber der Genehmigungsbehörde.

Das Europäische Proteinforschungszentrum PURE identifiziert neue Biomarker zur Früherkennung und überprüft ihre diagnostische Validität.

Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie



Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth,
Leiterin des Kompetenz-Zentrums
Allergologie/Immunologie

Das Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie besteht aus den drei eng verzahnten Bereichen Allergologie, Immunologie und Beratung. In den Jahren 2009 und 2010 wurden neben den Dienstleistungsprojekten acht Forschungsprojekte zum Teil gemeinsam mit den anderen Kompetenz-Zentren des Institutes bearbeitet. Bei allen Projekten stehen arbeitsplatz- beziehungsweise berufsbezogene Veränderungen am Respirationstrakt oder an der Haut im Fokus. Neben den chemisch-irritativen und sensibilisierenden Wirkungen von Arbeitsplatznoxen werden auch zunehmend Substanzen mit belästigender Wirkung in ihrer Interaktion mit immunologischen Prozessen betrachtet. Effekte auf die Gesundheit exponierter Beschäftigter werden durch immunologische Parameter charakterisiert. Darüber hinaus sind auch verstärkt Aspekte der quantitativen Antigen-/Allergenmessung ein Thema. So gehören zum methodischen Spektrum des Kompetenz-Zentrums Allergologie/Immunologie einerseits die Untersuchungen von zellulären und molekularen Aspekten der Immunreaktion insbesondere am Effektororgan „Lunge und Atemtrakt“. Andererseits werden arbeitsplatzrelevante Allergene und Antigene identifiziert, isoliert, charakterisiert und quantifiziert.

Ausschließlich im Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie werden aktuell folgende Projekte bearbeitet:

- Sensibilisierende Wirkung von Schimmelpilzen und Milben in belasteten Innenräumen (IPA-47-Innenraum)
- Mikrobiologische Verunreinigungen in wässrigen Medien aus raumlufttechnischen Anlagen“ (IPA-76-Endo)
- Quantifizierung von Tierallergenen in Gebäuden mit Tierhaltung (IPA-92-Tierallergene)

Die Kompetenz-Zentrum übergreifenden Projekte sind:

- Humanstudie Bitumen (IPA-02-Humanstudie Bitumen ▶ Seite 59)
- Standardisierung von Haut-Pricktestlösungen für Berufsallergene (IPA-60- STADOCA ▶ Seite 63)
- Nicht-invasive Methoden in der Diagnostik von arbeitsbedingten Atemwegs- und Lungenerkrankungen (IPA-48-NIM ▶ Seite 61)
- Metallbelastungen bei Schweißverfahren (IPA-50-WELDOX ▶ Seite 62)
- Gesundheitliche Effekte der Staub- und Allergenbelastung in Getreidemöhlen, im Getreidehandel und in Bäckereien (IPA-91-Getreide-Mehlstäube ▶ Seite 70)
- Gesundheitsrisiken von Kompostwerkern (IPA-61-Kompost ▶ Seite 64)
- Molekulare Marker zur Früherkennung von Mesotheliomen und Lungenkrebs bei Asbestexponierten (IPA-56-MoMar ▶ Seite 63)

Dienstleistung und Diagnostik

Das Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie führt für die Unfallversicherungsträger und für arbeitsmedizinische/pneumologische Zentren und Praxen spezifische serologische Antikörper-Bestimmungen vorwiegend gegen Berufsallergene durch, die zum Teil kommerziell nicht erhältlich sind. Allein 25 berufsrelevante, kommerziell nicht erhältliche Allergene, sind im Institut hergestellt worden und können für spezielle Fragestellungen angefordert werden. Methodische Neu- beziehungsweise Weiterentwicklungen für die spezifische Diagnostik werden nach entsprechender Validierung mit einbezogen.

In den beiden Jahren 2009 und 2010 sind insgesamt 6 278 spezifische IgE-Bestimmungen (Abb. 1) und 4666 spezifische IgG-Bestimmungen (Abb. 2) durchgeführt worden. Der Schwerpunkt der Untersuchungen lag auf den Allergenen mit Relevanz für das Bäckerasthma beziehungsweise Schimmelpilz- und Milbenallergenen. Neben den Allergenmischungen, die aus mehreren Proteinen mit unterschiedlicher allergener Relevanz bestehen, wurden auch rekombinante Einzelallergene, soweit verfügbar, und sogenannte „Cross-reactive Carbohydrate Determinants“ (CCDs) im Rahmen der *In-vitro*-Testung eingesetzt. Durch

Inhibitionstests mit CCDs ist es möglich, die IgE-Bindung an Allergene zu spezifizieren und dadurch die relevanten, proteinogenen Allergieauslöser von den glykogenen IgE-Bindungsstrukturen zu unterscheiden. Die klinische Relevanz der Sensibilisierung kann durch dieses Verfahren besser eingeschätzt werden.

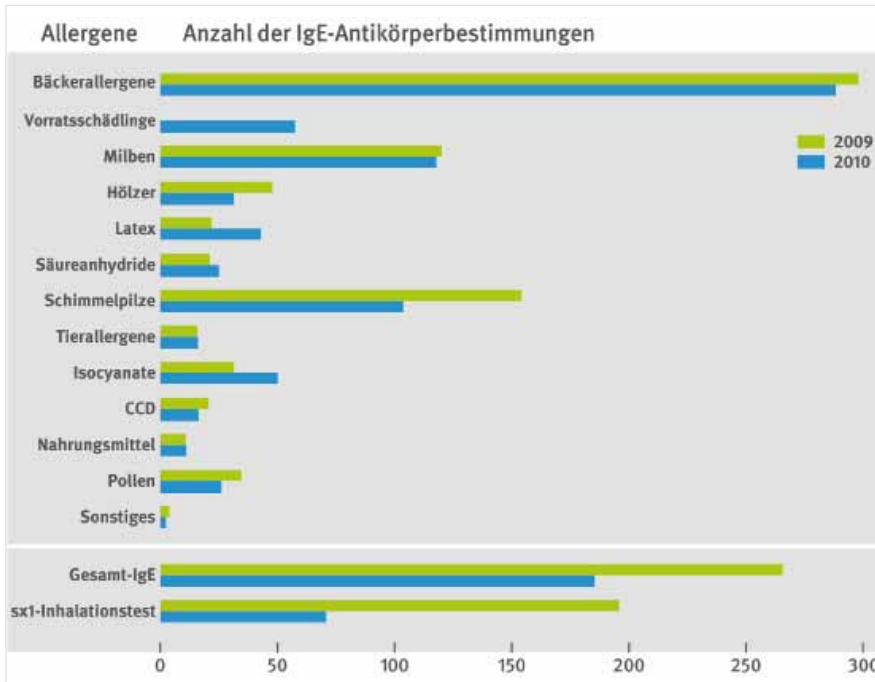


Abbildung 1: Übersicht der IgE-Antikörperbestimmungen im Jahr 2009/2010

Insgesamt stehen auf dem Anforderungsbogen des IPA – der über die Homepage abgerufen werden kann – 21 Antigene für die IgG-Bestimmung zur Verfügung, wovon zwei exklusiv am Institut hergestellt worden sind.

Diagnose Exogen Allergischer Alveolitiden

Für die Diagnose einer Exogen Allergischen Alveolitis (EAA) und die Einleitung effektiver Präventionsmaßnahmen, insbesondere auch am Arbeitsplatz, ist der Nachweis Antigen-spezifischer IgG-Antikörper von zentraler Bedeutung. Daher werden im Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie immer wieder methodische Verbesserungen und Weiterentwicklungen auch für diese spezifische Form der allergischen Lungenerkrankung vorgenommen. Erfolgreich wurde ein „Enzyme linked Immuno Sorbent Assay“ (ELISA) zur Quantifizierung von Antigen-spezifischem IgG entwickelt, der die Rückführung von Extinktionswerten auf IgG-Referenzwerte ermöglicht. Es hat sich gezeigt, dass der ELISA insbesondere für große Studien eine gute Alternative zum ImmunoCAP-Test darstellt, da er erheblich geringere Kosten verursacht. Darüber hinaus ist die Untersuchung neuer Antigene im ELISA besonders einfach möglich. Diese Möglichkeit ist in einer Studie mit mehr als 400 Seren eingesetzt worden. Hier ist überprüft worden, ob die Bestimmung spezifischer IgG-Antikörper-Konzentrationen als Biomarker einer häuslichen Schimmelpilzexposition geeignet ist.

Darüber hinaus werden in einzelnen Fällen auf Nachfrage bei problematischer Diagnostik patientenbezogene Werkzeuge für den spezifischen IgE- beziehungsweise IgG-Antikörpernachweis hergestellt. So wurde zum Beispiel im Falle des Verdachts einer berufsbedingten Nadelholz-Allergie bei einem Tischler mit berufsbezogenen allergischen Augen- und Nasenbeschwerden spezifisches IgE auf verschiedene Hölzer mittels speziell

In einzelnen Fällen werden patientenbezogene Werkzeuge für den spezifischen Antikörpernachweis hergestellt.

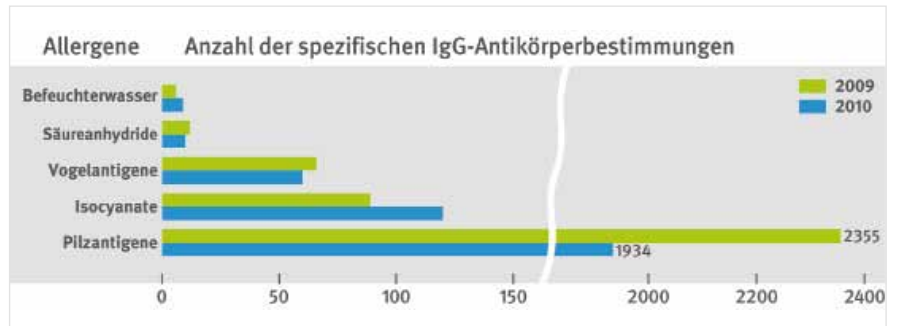


Abbildung 2: Übersicht der spezifischen IgG-Antikörperbestimmungen im Jahr 2009/10

Aufwändige *In-vitro*-Untersuchungen untermauern die Diagnose „Nadelholzallergie“ bei einem Patienten.

dafür hergestellter ImmunoCAPs analysiert und die IgE-Reaktivität durch ImmunoCAP-Inhibitionstests spezifiziert. Potenzielle Allergene wurden im IgE-Immunoblot identifiziert. Die klinische Relevanz der Sensibilisierung wurde im Hauttest und im arbeitsplatzbezogenen Inhalationstest überprüft. Mit Hilfe der aufwändigen *In-vitro*-Diagnostik konnte bei dem Patienten eine klinisch relevante Nadelholzallergie bestätigt werden, die auf proteinogenen Epitopen basiert. Potenzielle Fichtenholzallergene konnten identifiziert werden. Die Sensibilisierung gegen Buchenholz war durch glykogene Epitope verursacht und wurde im Hauttest nicht bestätigt.

Insbesondere im Zusammenhang mit seltenen Allergenen, wie auch den Holzstäuben oder Platinsalz, mit zum Teil problematischem serologischen Nachweis von spezifischem IgE findet der Basophilen-Aktivierungstest (BAT) im IPA Anwendung. Dabei wird die Expression von CD63 auf basophilen Granulozyten nach *In-vitro*-Stimulation mit dem Allergen mittels Durchflusszytometrie bestimmt und kann als Maß für die spezifische Sensibilisierung genutzt werden.

Kühlschmierstoffe

Immer wieder erfordern besondere arbeitsmedizinische Fälle neben der Herstellung von speziellen Diagnostika auch die Aufklärung des ursächlichen Allergens. So konnte 2010 unter anderem auch für eine exogen allergische Alveolitis durch Kühlschmierstoffe durch den Antigennachweis mittels spezifischem IgG-Inhibitionstest ein sinnvolles und für das Begutachtungsverfahren hilfreiches Expositionsmonitoring durchgeführt werden. Nachweismethoden von Schimmelpilzen in Kühlschmierstoffen, die auf der Kultivierung von Mikroorganismen beruhen, haben nur eine begrenzte Aussagekraft, da in der Regel keine lebenden Organismen in Kühlschmierstoffen vorkommen. Ein Expositionsnachweis kann daher auch durch die Bestimmung der Antigenität der Materialproben mittels Inhibitionstests unabhängig von lebenden Mikroorganismen geführt werden. Derartige patienten- und expositionsspezifische Untersuchungen sind zwar aufwändig, schwierig und nicht in jedem Labor beziehungsweise jeder Praxis durchführbar, ermöglichen aber in Einzelfällen eine präzisere Klärung der kausalen Zusammenhänge zwischen Exposition und arbeitsplatzbezogenen Beschwerden.

Nicht-invasive Methoden

Vor allem in den großen IPA-Feldstudien kommt das Repertoire der nicht-invasiven Methoden zur Gewinnung von Materialien aus dem Atemtrakt („von der Nase bis zur Alveole“) zum Einsatz. Beispiele sind die Studie zur Abklärung von chemisch-irritativen und genotoxischen Effekten bei Beschäftigten, die Dämpfen und Aerosolen von Bitumen ausgesetzt sind (Humanstudie Bitumen), die Studie zur Beurteilung von Metallbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitlichen Auswirkungen unter anderem auf die Atemwege (WELDOX) oder die Untersuchung zur Abklärung von Gesundheitsrisiken durch

biologische Arbeitsstoffe in Kompostierungsanlagen (Kompost). Aber auch bei der Diagnose berufsbedingter allergischer Atemwegserkrankungen und bei der Unterscheidung zwischen allergischer und irritativer Symptomatik findet insbesondere die Gewinnung von induziertem Sputum mit anschließender differentialzytologischer und immunologischer Analyse immer häufiger Anwendung im IPA. Dabei werden die Kriterien angelegt, die in dem 2009 entstandenen Consensus Report der Occupational Allergy Task Force Gruppe der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) über die Wertigkeit von nicht-invasiven Methoden zur Erfassung von berufsbedingten entzündlichen Atemwegserkrankungen, zusammengefasst wurden. Dieses Positionspapier wurde von zwölf Allergologen aus sechs europäischen Ländern – unter anderem auch aus dem IPA – und Kanada erarbeitet, die sich seit langem mit berufsbedingten allergischen Erkrankungen beschäftigt haben. Eine hohe Wertigkeit hat nach Einschätzung der Autoren das Auftreten einer eosinophilen Entzündungsreaktion. Da diese bei gesunden Probanden nicht auftritt, kann der Anstieg des Eosinophilenanteils im Sputum nach der spezifischen Exposition auf mehr als drei Prozent auf funktionelle Veränderungen bei fortgesetzter Exposition hinweisen und entsprechend diagnostisch genutzt werden.

Bioaerosole

An zahlreichen Arbeitsplätzen können Bioaerosole in gesundheitlich relevanten Konzentrationen auftreten. Eine Möglichkeit, die komplexe Zusammensetzung von Bioaerosolen zu charakterisieren, ist der Vollbluttest. Das Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie hat sich in den vergangenen Jahren intensiv mit der Etablierung und dem Einsatz des Vollbluttestes zur Bestimmung von pyrogener Aktivität organischer Stäube und auch wässriger Medien beschäftigt. Dieses Testverfahren findet zunehmend Bedeutung bei der Charakterisierung von Stäuben am Arbeitsplatz, durch die in erster Linie ein irritativ-toxisches Krankheitsgeschehen ausgelöst wurde. Die Standardisierung des Vollbluttestes mit Hilfe von kryokonserviertem Blut und Bestimmung mehrerer Zytokine ermöglicht den einzelspenderunabhängigen Einsatz mit verbesserter Reproduzierbarkeit der Messergebnisse. Natürlich wird auch der klassische Nachweis von Endotoxinaktivität mit dem Limulus-Amöbocyten-Lysat-Test (LAL-Test) bei entsprechenden Fragestellungen eingesetzt.

Auch die immunologischen Testverfahren (sogenannte Sandwich-ELISA) zum Nachweis einer spezifischen Allergenbelastung, die in den vergangenen Jahren im Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie insbesondere gegen Hausstaub- und Vorratsmilben, Rinderhaarallergene, einige Schimmelpilzantigene, Enzyme sowie gegen Weizen und Roggen aufgebaut wurden, werden unter anderem in aktuellen Feldstudien wie bei den Untersuchungen von Belastungen in Kompostieranlagen und der Milbenallergenbelastung in den Kindertagesstätten eingesetzt. Aber auch bei weiteren Fragestellungen zur Aufklärung eines Zusammenhangs zwischen Exposition und arbeitsplatzbezogenen allergischen Beschwerden können sie helfen. Einerseits werden bereits in der Vergangenheit aufgebaute immunologische Nachweismethoden optimiert, zum Teil wird die Sensitivität erhöht, ohne dass die Spezifität reduziert wird. Andererseits wird die Palette der Assays je nach Fragestellung und auch Bedarf der Unfallversicherungsträger erweitert. So wurde beispielsweise mit der Antikörperherstellung gegen Vorratsschädlinge – initiiert durch die Berufsgenossenschaft Handel und Warendistribution (BGHW) – begonnen, um nachfolgend Testverfahren aufbauen zu können, die die Quantifizierung von Vorratsschädlingantigenen in Getreidestäuben und auch in Bäckereien erlauben. Neben dem Aufbau von immunologischen Nachweisverfahren für relevante Berufs- und Umweltallergene war das Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie maßgeblich auch am Aufbau eines Sandwich ELISAs zur Detektion von humanem Calretinin in Plasma und Serum von Mesotheliompatienten beteiligt.

Der etablierte Vollbluttest wird zunehmend bei der Charakterisierung von organischen Arbeitsplatzstäuben eingesetzt.



Nationale und internationale Gremienarbeit

Das Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie arbeitet in dem Arbeitskreis „Überarbeitung der TRGS 540, Sensibilisierende Arbeitsstoffe im UA III des AGS“ mit. Auch im erweiterten Vorstand der „Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie“ (DGAKI) und der „Interest Group Occupational Allergy“ der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) sind Mitarbeiter des Kompetenz-Zentrums vertreten. Auch deshalb wird das Projekt „STADOCA“ (Europäische Multicenterstudie zur Standardisierung von Haut-Pricktestlösungen für Berufsallergene) von der EAACI als ein Task Force-Thema unterstützt. Im Dezember 2010 trafen sich die europäischen Kooperationspartner in Zürich, um die wissenschaftliche Auswertung beziehungsweise Weiterführung des Projektes zu diskutieren. Wie sich schon bei der vorangegangenen *In-vitro*-Untersuchung der Hauttest-Lösungen abzeichnete, weisen auch die ersten *In-vivo*-Untersuchungen auf zum Teil deutliche Unterschiede in der Qualität der Pricktest-Lösungen hin. Gemeinsame Publikationen der Ergebnisse auf internationaler Ebene, aber auch eine Verbreitung der für die Praxis wichtigen Befunde in den beteiligten Ländern in der jeweiligen Landessprache sind geplant.

Darüber hinaus gelang auch die Initiierung einer weiteren EAACI Task Force zum Thema „Monitoring of environmental and occupational allergens“ mit dem Ziel, den aktuellen Stand zu dieser Problematik in einem gemeinsamen „State-of-the-art“ Paper zu dokumentieren und ggf. Forschungsbedarf aufzudecken. Wissenschaftliche Arbeitsgruppentreffen fanden in 2010 sowohl mit den Kollegen vom IRAS (Institute for Risk Assessment Sciences) Universität Utrecht (Niederlande) als auch der IMA (Institute of Public Health, Department of Environmental and Occupational Medicine) Universität Aarhus (Dänemark) statt. Im Vordergrund standen die in allen drei Instituten bearbeiteten Fragen der adersen Wirkung von organischen Stäuben und anderen Arbeitsplatznoxen, die zu irritativ-toxischen und allergischen Atemwegserkrankungen führen können. Dabei geht es sowohl im IPA und IRAS als auch im IMA um die Erfassung und Charakterisierung der einzelnen

Noxen sowie um ihre Wirkung auf den exponierten Beschäftigten. Geplant ist, auch auf dem Gebiet der Quantifizierung von Schimmelpilz-, Rinderhaar- und Milbenallergenen zusammenarbeiten.

Im Rahmen des „Biological Standardisation Programme“ (BSP) der European Pharmacopoeia Commission nimmt das Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie des IPA an einem Ringversuch zur Etablierung der rekombinanten Hauptallergene Bet v 1 und Phl p 5 als biologisches Referenzmaterial inklusive der Validierung der zugehörigen Immunoassays (ELISA) zu ihrer Bestimmung (BSP090) teil. Dabei handelt es sich um einen Aspekt der Allergen-Standardisierung, der durch das EU-finanzierte multizentrische Forschungsprojekt CREATE entstanden ist, an dem auch das Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie teilgenommen hat.

Zahlreiche Publikationen sind 2009/2010 durch die Mitarbeiter des Kompetenz-Zentrums Allergologie/Immunologie federführend entstanden. Neben der aktiven Teilnahme an nationalen und internationalen Kongressen der Arbeitsmedizin, Umweltmedizin, Toxikologie und Allergologie sind die Wissenschaftler regelmäßig als Gutachter für eine Vielzahl nationaler und internationaler Fachzeitschriften der entsprechenden Gebiete tätig. Sowohl auf dem deutschen (DGAKI 2009) und dem europäischen Allergiekongress (EAACI 2009 und 2010) als auch auf der DGAUM (2010) wurden Beiträge aus dem Kompetenz-Zentrum mit Preisen ausgezeichnet. Außerdem ist die Leiterin des Kompetenz-Zentrums im Team der Schriftleitung der Zeitschrift „Allergologie“ vertreten und unter anderem für die Gestaltung eines Schwerpunktheftes zum Thema „Allergie und Beruf – Haut und Atemwege“ verantwortlich (Fertigstellung Ende 2011). 2010 folgte die Berufung ins Editorial Board der Zeitschrift „International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health“.

Weitere Aktivitäten

Eine Diplomarbeit im Fachbereich Biologie und Biotechnologie sowie eine Masterarbeit im Fachbereich Biochemie wurden abgeschlossen. Aus der Diplomarbeit zum Thema „Quantifizierung des Protein- und Latexallergengehalts in Latexprodukten“ entstand zusätzlich ein umfangreicher IPA-Report, der auch online verfügbar ist (Webcode: 539648). Basierend auf den Untersuchungen auf einer am Kompetenz-Zentrum angefertigten Masterarbeit wurde ein Promotionsstipendium von der Deutschen Bundesstiftung Umwelt (DBU) gewährt. Thema ist die „Charakterisierung von Bioaerosolen aus Räumen mit Feuchtschäden anhand ihrer pyrogenen Aktivität“.

Neben den Diplom- beziehungsweise Masterarbeiten wurden in 2009/2010 Studenten der Biologie und Biotechnologie sowie Studenten der Biochemie im Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie im Rahmen von sechswöchigen Praktika erfolgreich betreut. Sie waren in aktuelle Teilaspekte von Forschungsprojekten experimentell involviert. Zusätzlich zu den Immunologie-Vorlesungen für Biologen und Biochemiker wird mit Studenten der Biochemie im Wintersemester ein zweiwöchiges Modulpraktikum zum Thema „Allergieforschung – Von der Allergenextrakterstellung bis zur Allergencharakterisierung“ durchgeführt.

Ausblick

Weiterhin stehen beruflich bedingte Allergien an der Spitze der angezeigten Berufskrankheiten. Aufgrund des gleichzeitig wachsenden Anteils der Berufseinsteiger mit einer atopischen Prädisposition und der schlechten Prognose des Berufsasthmas besteht auch zukünftig dringender Handlungsbedarf im Bereich der Primärprävention. Da die berufliche Exposition zu den Risikofaktoren gehört, gilt es, diese so genau wie möglich zu erfassen und zu quantifizieren. Daher hat das Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie auch 2009/2010 neue Methoden entwickelt beziehungsweise validiert und standardisiert. Sie

Beruflich bedingte Allergien stehen an der Spitze der angezeigten Berufskrankheiten.

erlauben erstmals eine Detektion und Quantifizierung wichtiger beruflicher Allergen- beziehungsweise Antigenquellen. In vielen Fällen ermöglichen diese Immunotests erst die Quantifizierung von relevanten Allergenen in Luftstaubproben und damit die Abschätzung einer aerogenen Allergenexposition an Arbeitsplätzen. Durch diese empfindlichen und dennoch spezifischen Assays können unter anderem Milbenallergene in Proben bestimmt werden, die mit Hilfe von elektrostatischen Tüchern, sogenannten EDC (electrostatic dust collector), gesammelt wurden. Die EDC-basierte Probennahme wird insbesondere bei den Untersuchungen zur Belastung von Kindertagesstätten mit Milbenallergenen eingesetzt. Neben den Allergenen tragen auch die mikrobiellen Komponenten des organischen Staubes in vielen Fällen zur beruflichen Exposition bei und werden durch sensitive Methoden (u.a. Vollbluttest oder Bestimmung von ATP) erfasst.



Darüber hinaus wurde die Expertise durch die Implementierung neuer immunologischer Biomarker und auch technologischer Optimierung erweitert, um die Möglichkeiten des Einsatzes von nicht-invasiven Methoden zur Erfassung von Veränderungen unmittelbar an den relevanten Effektororganen auszuschöpfen. Beide Aspekte werden in laufende Studien integriert beziehungsweise eröffnen neue Möglichkeiten für den Einsatz bei zukünftigen Fragestellungen. Neuland kann auch mit einer Längsschnitt-Studie zu „Gesundheitlichen Effekten der Staub- und Allergenbelastung in Getreidemöhlen, im Getreidehandel und in Bäckereien“, betreten werden. Mit dieser Studie sollen Erkenntnisse über individuelle und berufliche Risikofaktoren unter Berücksichtigung einer detaillierten Expositionserfassung für eine wirksame Primärprävention erarbeitet werden. Die Studie, die in enger Kooperation mit der Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gastgewerbe (BGN) und der Berufsgenossenschaft Handel und Warendistribution (BGHW) sowie dem Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) und auch mit Unterstützung des Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) konzipiert wurde, wird 2011 mit einer organisatorischen Vorbereitungsphase beginnen.

Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin



Dr. Georg Johnen, Leiter des Kompetenz-Zentrums Molekulare Medizin

Das Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin gliedert sich in die Abteilungen Molekulare Tumorforschung und Molekulare Genetik. In der Tumorforschung werden einerseits neue molekularbiologische Methoden entwickelt und etabliert. Andererseits werden auf Basis dieser Methoden neue Biomarker-Assays entwickelt, getestet und vor allem in großen prospektiven Studien validiert. Methodische Schwerpunkte liegen auf der Analytik im Bereich microRNAs und DNA-Methylierung. Daneben werden auch proteinbasierte Assays entwickelt. Die Antigene für diese Assays werden in der Abteilung Molekulare Genetik generiert. In der Molekularen Genetik werden zudem neue Methoden etabliert beziehungsweise optimiert, die zum Nachweis von Veränderungen in der DNA-Sequenz dienen. Diese Nachweisverfahren werden in mehreren interdisziplinären Projekten eingesetzt.

Der Einsatz moderner molekularbiologischer Methoden ermöglicht es, Fragestellungen der Unfallversicherungsträger und aus dem arbeitsmedizinischen Bereich zu beantworten, die mit klassischen Methoden bisher nur schwer zugänglich waren. Die Mitarbeiter des Kompetenz-Zentrums Molekulare Medizin nutzen dabei die zahlreichen Erkenntnisse aus den wissenschaftlichen und technischen Fortschritten der biomedizinischen Forschung, die seit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms möglich geworden sind. Dabei können mechanistische Erkenntnisse beispielsweise sowohl zur Beurteilung von Gefahrstoffen herangezogen werden als auch Hinweise auf mögliche neue Biomarker für die Sekundärprävention geben.

Molekulare Forschungsansätze

Die Entwicklung neuer Methoden zur Früherkennung, Diagnose und letztendlich auch Behandlung von berufsbedingten Erkrankungen wird jedoch nur zu einer sinnvollen Nutzung in der Praxis führen, wenn eine Validierung in Zusammenarbeit mit Experten aus anderen Fachrichtungen erfolgt. Von grundlegender Bedeutung ist daher die enge Verknüpfung der Molekularen Medizin mit den anderen Kompetenz-Zentren und externen Partnern. Ein Beispiel stellt das Konzept der „Molekularen Epidemiologie“ dar. Viele epidemiologische Fragestellungen können erst durch die verfeinerten Methoden der Molekularbiologie bearbeitet werden, was infolge grober Endpunkte (z.B. Erkrankung) der klassischen Epidemiologie bisher nicht immer möglich war. Vor allem große prospektive Studien wie die Früherkennung von Blasenkrebs und Molekulare Marker nutzen dieses Konzept. Kooperationen mit dem Kompetenz-Zentrum Medizin gibt es beispielsweise bei den Projekten Molekulare Marker, Disposition bei Kontaktallergien und Gesundheitsrisiken durch biologische Arbeitsstoffe in Kompostierungsanlagen. Um ein möglichst großes molekulares Spektrum bei der Etablierung von Markern zur Krebsfrüherkennung abzudecken, werden neben DNA- und RNA-basierten Assays auch Protein-Assays entwickelt. Letzteres profitiert von der Zusammenarbeit mit dem Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie, das eine langjährige Expertise im Bereich der Immunoassays-Entwicklung vorweist.

In der Molekularen Medizin werden beziehungsweise wurden folgende Projekte bearbeitet:

- Molekulare Marker (IPA-56-MoMar ▶Seite 63)
- Früherkennung von Blasenkrebs (IPA-27-UroScreen ▶Seite 60)
- Metallbelastungen bei Schweißverfahren (IPA-50-WELDOX ▶Seite 62)
- Humanstudie Bitumen (IPA-02-Humanstudie Bitumen ▶Seite 59)
- Gesundheitsrisiko von Kompostwerkern (IPA-61-Kompost-Studie ▶Seite 64)
- Evaluierung des Zusammenhangs von beruflicher Exposition gegenüber aromatischen Aminen und PAK, Acetyliererstatus, Methylierungsstatus und Blasenkrebs im Rahmen der europäischen EPIC-Kohorte (IPA-65-EPIC-Beruf ▶Seite 65)
- Disposition bei Kontaktallergien (IPA-69-Kontaktallergien ▶ Seite 69)
- Gesundheitsrisiken durch biologische Arbeitsstoffe in Kompostierungsanlagen (IPA-61-Kompost ▶ Seite 64)

Alle Projekte werden gemeinsam mit anderen Kompetenz-Zentren durchgeführt.

Die bestehenden Kooperationen mit Institutionen im In- und Ausland werden kontinuierlich ausgebaut. Eine Erweiterung der Studie Molekulare Marker wird mit der National School of Public Health (NSPH) und dem Hellenic Institute for Occupational Health and Safety (ELINYAE) in Griechenland durchgeführt. Zur Evaluierung von neuen Biomarkern besteht eine Zusammenarbeit mit dem Service de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique am Hôpital Calmette – CHRU de Lille in Lille, Frankreich, und dem University Pulmonary Department am Hospital G. Papanikolaou in Thessaloniki, Griechenland, und dem National Centre for Asbestos Related Diseases an der University of Western Australia in Nedlands, Australien. Im Inland bestehen enge Kooperationen mit dem Institut für Hygiene und Arbeitsmedizin am Universitätsklinikum Essen, dem Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo), der Lungenklinik Heckeshorn am HELIOS Klinikum Emil von Behring in Berlin, dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der RWTH Aachen, der Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin am Klinikum Kassel und dem Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) in Neuherberg. Alle beteiligten Institute profitieren durch den Austausch von Fachwissen, die Nutzung spezialisierter Expertisen und den Zugang zu wertvollen Proben.



Beratung, Diagnostik und Gremienarbeit

Die Expertise des Kompetenz-Zentrums Molekulare Medizin kommt bei unterschiedlichen Beratungsthemen der Unfallversicherungen zur Anwendung. In Jahr 2009/2010 hat das Kompetenz-Zentrum insgesamt 62 Fragestellungen von verschiedenen Unfallversicherungsträgern und anderen Institutionen abschließend bearbeitet.

Die Beratungen zum Gesetzentwurf des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) wurden 2009 abgeschlossen. Die letzte Anhörung im Bundestag fand Anfang 2009 statt. Das in weiten Teilen Anfang 2010 in Kraft getretene Gesetz berührt unter anderem auch Aspekte der Arbeitswelt, wie beispielsweise die Diagnostik bei Einstellungsuntersuchungen oder im Bereich der arbeitsmedizinischen Vorsorge. Die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) war an den Anhörungen zum Gesetzentwurf beteiligt. Dabei ist auch die Expertise des IPA, insbesondere auf dem Gebiet der Molekularbiologie und molekularen Medizin, in die Beratungen eingeflossen und wird dies auch weiterhin im Rahmen der Arbeit des Institutsdirektors in der Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut weiterhin tun.

Molekularbiologische und biochemische Expertise zu nutzen, kann dazu beitragen, neue Lösungsansätze für die Bewertung von Gefahrstoffen zu liefern, um damit letztendlich ge-

Die Expertise der Molekularen Medizin ist in die Beratungen zum Gesetzentwurf des Gendiagnostikgesetzes eingeflossen.

Einzelne Marker reichen häufig nicht aus, um Erkrankungen verlässlich diagnostizieren zu können. Deshalb werden Panels entwickelt, die mehrere Marker enthalten.

eignete Präventionsmaßnahmen zu etablieren. Die Erfahrung des Kompetenz-Zentrums Molekulare Medizin kommt auch im Rahmen der Mitarbeit des IPA in der MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einsatz. So kann das IPA einen wichtigen Beitrag zu Erkenntnissen über die Rolle von neuartigen Krebs-Konzepten und Mechanismen bei der Wirkung von Gefahrstoffen und der Entstehung von Krebs liefern.

Methodenentwicklung und verbesserte Analytik

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse in die arbeitsmedizinische Praxis umzusetzen stellt eine besondere Herausforderung dar. Häufig wurden vielversprechende neue Methoden nur an kleinen, nicht-repräsentativen Kollektiven etabliert und können später nicht oder nur teilweise reproduziert beziehungsweise verallgemeinert werden. Manche Methoden sind zu aufwändig oder zu teuer für Untersuchungen an größeren Probandenzahlen und sind daher für den späteren Einsatz in der Praxis nicht geeignet. Auch die geringe Stabilität einiger molekularer Marker kann zu Problemen bei der Anwendung unter Feldbedingungen führen. Diese und andere Störfaktoren (Confounder) müssen bereits bei der Assay-Entwicklung und -Anwendung berücksichtigt werden. Außerdem hat sich gezeigt, dass einzelne Marker meist nicht ausreichen, um Erkrankungen verlässlich zu diagnostizieren oder rechtzeitig zu erkennen. Vielmehr deutet vieles darauf hin, dass Panels, die sich aus mehreren unterschiedlichen Markern zusammensetzen, erforderlich sind. Die Auswahl und Anwendung der richtigen Marker erfordert sowohl eine fundierte theoretische Basis und Verständnis der aktuellen wissenschaftlichen Grundlagen, als auch Erfahrung bei der Etablierung der Meßmethoden und ein breites Spektrum an bereits zur Verfügung stehenden Methoden. Dies benötigt unter anderem die Einarbeitung in neue analytische Konzepte und eine ständige Erweiterung des Methodenspektrums. In den vergangenen Jahren wurden daher gezielt Assays für alle relevanten molekularen Ebenen entwickelt. Es stehen nun Nachweisverfahren für Veränderungen beziehungsweise Variationen des Genoms (Sequenzierung, Mutationsanalysen, SNP-Analytik), des Epigenoms (globale und spezifische DNA-Methylierung), des Transkriptoms (RNA-Ebene, insbesondere mRNAs und microRNAs) und des Proteoms (Immunoassays) für die Anwendung in laufenden und zukünftigen Projekten zur Verfügung.



Mehrere der entwickelten Nachweisverfahren beruhen auf einer Vervielfältigung von Nucleinsäuren, die eine milliardenfache Verstärkung von Signalen ermöglicht. So vorteilhaft dies für die Detektion von schwachen molekularen Signalen sein kann, bergen diese Methoden doch die Gefahr einer möglichen Laborkontamination. Durch den Bezug neu-

er und zusätzlicher Laborräume Mitte 2010 konnten spezielle „Reinräume“ geschaffen werden, die sowohl eine räumliche Trennung von Arbeitsschritten als auch ein möglichst kontaminationsfreies Arbeiten erlauben. Durch ständige Qualitätskontrollen wird zudem jedes einzelne Experiment auf mögliche Kontaminationen überprüft.

DNA-Methylierung

Die Ein- und Ausschaltung von Genen erfolgt unter anderem durch biochemische Veränderungen direkt an der DNA, die sogenannte DNA-Methylierung, die in den regulatorischen Bereichen der Gene und anderen Regionen des Genoms nachgewiesen werden kann. Veränderungen von Methylierungsmustern im Genom, die bei einer Reihe von Giftstoffexpositionen und Krankheiten auftreten, können mit verschiedenen Messverfahren nachgewiesen werden. Drei der Verfahren sind inzwischen in der Molekularen Medizin etabliert worden, darunter auch das Pyrosequencing, das neben qualitativen auch quantitative Veränderungen bestimmen kann.

Es stehen derzeit 23 verschiedene Methylierungs-Assays basierend auf der Pyrosequencing-Methode sowie 14 Assays basierend auf der sogenannten MSP-Methode zur Verfügung. Die Assays werden in unterschiedlichen Projekten eingesetzt, darunter „Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung“ (IPA-56-MoMar ▶Seite 63), „Wismut Bioprobenbank“ (IPA-90-Wismut 4532 ▶Seite 84) und „Arsenbelastung“ (IPA-81-Arsenbelastung ▶Seite 82).

microRNAs

microRNAs sind kleine RNA-Moleküle, die sich in charakteristischen, gewebespezifischen Kombinationen in den Körperzellen, einschließlich Stammzellen, nachweisen lassen. Sie übernehmen wichtige regulatorische Funktionen in Zellen und Körpergeweben und zeigen bei Tumoren charakteristische Veränderungen in ihrer Expression. Die Gesamtzahl aller beim Menschen bekannten und validierten microRNAs ist inzwischen auf über 1000 gestiegen. Aufgrund ihrer Relevanz in Bezug auf die Krebsentstehung und andere arbeitsmedizinische Fragestellungen kommen inzwischen 377 verschiedene microRNA-Assays in mehreren Projekten zur Anwendung. Dies wurde durch den Einsatz von sogenannten low density arrays möglich, die es erlauben, bis zu 384 quantitative Real-Time PCR-Reaktionen parallel in einem einzigen Experiment durchzuführen. Neben der Gewinnung von microRNAs aus Geweben und Zellkulturen liegt der Schwerpunkt auf dem Nachweis kleinster Mengen in menschlichen Blutplasmaproben. Hierbei konnten mehrere plasmabasierte Assays erfolgreich etabliert werden. Der Nachweis von microRNAs im Blut zur Diagnose und Früherkennung von Krebs und anderen Erkrankungen ist von zentraler Bedeutung, wie die deutliche Zunahme der Publikationen zu diesem Thema in den vergangenen zwei Jahren zeigt.

Neue SNP- und Mutations-Assays, Antigengewinnung

DNA-Reparaturmechanismen einerseits, und das Entzündungsgeschehen andererseits, spielen in der arbeitsmedizinischen Forschung eine immer größere Rolle. Um dem Rechnung zu tragen, wurden im Berichtszeitraum eine Reihe von Assays neu entwickelt und angewendet. Sie erlauben es, bestimmte Mutationen auf DNA-Ebene zu detektieren. Neben der Etablierung einer Anzahl von ausgesuchten Einzelnukleotidaustauschen auf DNA-Ebene in Reparaturenzymen standen insbesondere die für das Projekt Kontaktallergie (IPA-69-Kontaktallergien ▶Seite 69) benötigten Nachweisverfahren im Vordergrund. Hierbei handelte es sich zum Beispiel um die Detektion von bestimmten Insertionen und Deletionen im NFκB-Protein, das in die Signaltransduktion im Zellkern involviert ist, oder um die Detektion von Mutanten im Filaggrin, einem Protein, das bei der Enddifferenzierung der menschlichen Epidermis eine Rolle spielt. Darüber hinaus wurden verschiedene Nachweisverfahren für Einzelnukleotidaustausche in der DNA bestimmter Botenstoffe, wie Interleukine, Tumornekrosefaktor-α und Cathepsin B, etabliert.

Epigenetische Veränderungen an der DNA können gezielt mit neuen Verfahren nachgewiesen werden.

Eine andere Aufgabe beschäftigte sich mit der Identifikation potenzieller Biomarker-Kandidaten für die Krebsfrühdiaagnose. Hierfür wird entweder Gesamt-RNA beziehungsweise mRNA aus Tumorprobenmaterial oder bestimmten Zelllinien isoliert und *in vitro* in cDNA umgeschrieben oder geeignete cDNA aus kommerziellen Quellen eingesetzt. Nach der erfolgreichen Amplifikation mit synthetischen Startermolekülen (Primern) von zuvor ausgesuchten Kandidatengenomen erfolgt deren Subklonierung und Identifizierung mittels Sequenzierung. Die charakterisierten Abschnitte werden dann in Expressionsvektoren übertragen und in geeigneten Wirtszellen zur Expression gebracht. Die exprimierten Proteine werden gereinigt und anschließend, soweit notwendig, von ihren Trägerproteinen enzymatisch befreit. Nach einer weiteren Aufreinigung und Anreicherung werden die Proteine schließlich im Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie für die Herstellung von Antikörpern und den Aufbau von Immunoassays verwendet. Die Assays kommen dann in verschiedenen Projekten, wie Molekulare Marker (IPA-56-MoMar ▶ Seite 63), zur Anwendung.

Probenbank und Probenroboter

Ziel des Dienstleistungsprojektes ist die Weiterentwicklung und der Ausbau der Infrastruktur für die Probenbank des IPA. Voraussetzung hierfür sind geeignete klimatisierte Räumlichkeiten, Kühlgeräte (-80°C Tiefkühlschränke, Flüssigstickstofftanks etc.) und eine Gebäudeleittechnik, die eine ständige Überwachung der Funktion der Geräte gewährleistet. Der Schwerpunkt des Projektes liegt derzeit auf der Entwicklung von Methoden zur Portionierung, effizienten Lagerung und Wiederauffindung einer großen Zahl von unterschiedlichen humanen Proben. Dazu gehört auch, in Zusammenarbeit mit der Epidemiologie und EDV, die Entwicklung und Implementierung einer Probendatenbank-Software, die alle Proben und deren Unterportionen (Aliquots), die dazugehörigen klinischen Daten, die probenbezogenen Daten (Art, Datum der Gewinnung, Menge etc.) und die genauen Lagerorte (Tube, Box, Rack, Schublade, Fach, Tiefkühlschrank, Raum etc.) verwaltet. Weiterhin muss die Software die Entnahme und den Verbrauch von Proben erfassen können.

Bei großen Studien wie der „Früherkennung von Blasenkrebs“ und „Molekulare Marker“ fällt eine so große Anzahl von Proben an (allein bei MoMar werden bis zu 34 000 Aliquots pro Jahr erwartet), dass diese nur noch schwer per Hand aliquotiert und beschriftet werden können. Daher wurde im vergangenen Jahr ein Robotersystem beschafft, das es ermöglicht, die Primärproben automatisch zu erfassen und zu aliquotieren. Das System verwendet einen Scanner zur Erfassung der durch Barcode gekennzeichneten primären Patientenproben und pipettiert den Inhalt in Zielröhrchen, die bereits mit einem eindeutigen 2D-Barcode versehen sind. Die Zuordnung der Primärproben zu den zugehörigen Aliquots erfolgt dann durch ein spezielles Computerprogramm. Zusammen mit dem Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie wurde außerdem eine Programmierung entwickelt, mit der automatisch Verdünnungsreihen für Immunoassays erstellt werden können, um die Assay-Entwicklung und -Optimierung in beiden Kompetenz-Zentren zu erleichtern.

Daneben stehen auch Robotersysteme für eine automatische Isolation von DNA zur Verfügung. Dadurch wird neben einem höheren Durchsatz auch eine bessere Reproduzierbarkeit und Probenqualität gewährleistet.

Zu einem optimalen Probenbanking gehört auch eine Konservierung von Proben für den Zeitraum, der zwischen Probennahme und Einfrieren der Aliquots für die Lagerung in der Probenbank liegt. Dies betrifft unter anderem auch den Probentransport, beispielsweise im Rahmen multizentrischer Studien, bei denen das IPA Proben von verschiedenen externen Partnern erhält. Hierbei waren die Erfahrungen aus dem Drittmittelprojekt „IPA-90-Wismut Bioprobenbank“ (▶ Seite 84) hilfreich. Je nach Art der zu untersuchenden Ziel-moleküle werden hier gezielt unterschiedliche Verfahren angewendet.



Ausblick

In den kommenden Jahren werden umfangreiche molekular-epidemiologische Studien und komplexe Fragestellungen die Forschungsthemen im Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin dominieren. Entsprechend wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche neue Methoden erarbeitet und die entsprechende Infrastruktur geschaffen. Dennoch müssen Methoden kontinuierlich aktualisiert oder neu entwickelt werden, um neueste Erkenntnisse zeitnah nutzen zu können. In der wissenschaftlichen Literatur erscheinen nahezu täglich neue Ergebnisse, die einen Bezug zu den Projekten des IPA haben. So sind allein durch das Human Cancer Genome Project Hunderte von potenziellen neuen Biomarker-Kandidaten für die Früherkennung, Diagnose und Prognose von Krebserkrankungen zu erwarten. Daher haben einige der Studien der Molekularen Medizin ein in Teilen offenes Design, das heißt neue vielversprechende Marker können jederzeit in laufenden Studien integriert oder – in Verbindung mit Probenbanking – nachträglich einbezogen werden.

Weiterhin sind insbesondere bei großen, multizentrischen Studien vermehrt Werkzeuge zur Qualitätskontrolle notwendig. Hier stehen beispielsweise mit der „Lab-on-Chip Technologie“ Möglichkeiten zur Verfügung, alle Patientenproben entsprechend Industrie-Standards auf ihre Integrität hin zu überprüfen. Die Methode erlaubt es, mRNA, microRNA, DNA und Proteine zu überprüfen.

Vor allem das Projekt „Molekulare Marker“ wird von diesen Fortschritten profitieren. Mit inzwischen 16 Untersuchungszentren, sechs beteiligten Berufsgenossenschaften und über 1000 durchgeführten Untersuchungen mit 17 000 Einzelproben stellt das Projekt sowohl eine organisatorische und logistische als auch eine labortechnische Herausforderung dar. Durch die Möglichkeit, neben den geplanten 2000 deutschen Probanden zusätzlich auch eine erhebliche Zahl an Asbestexponierten aus Zypern und Griechenland einzubeziehen, werden automatisierte Prozesse an Bedeutung gewinnen, um neben einer Entlastung des Personals auch eine reproduzierbarere Qualität der Probenaufarbeitung zu gewährleisten.

Projekte wie das vom Bundesamt für Strahlenschutz geförderte „Analyse epigenetischer Effekte (microRNAs) in ehemaligen Wismutbeschäftigten“ (IPA-100-Wismut 10001 ▶Seite 87) stellen wertvolle Ergänzungen zu den laufenden IPA-Projekten dar. In diesen werden unter anderem die grundlegende Rolle epigenetischer Faktoren und aktuelle Krebsentstehungsmodelle untersucht, die eine generelle Bedeutung bei der Beurteilung von Wirkungsmechanismen kanzerogener Gefahrstoffe haben können. Die Erfahrungen aus diesen Studien können direkt in die Beratungs- und Gremienarbeit der Molekularen Medizin einfließen.

Kompetenz-Zentrum Epidemiologie



PD Dr. Beate Pesch, Leiterin des
Kompetenz-Zentrums Epidemiologie

Das Kompetenz-Zentrum Epidemiologie gliedert sich in die drei Bereiche Epidemiologie, Statistik und Epidemiologische Beratung. Der Bereich Epidemiologie beschäftigt sich mit Design, Methodik und Analyse von Humanstudien, der Bereich Statistik ist insbesondere für die Dienstleistung bei der Auswertung und Dokumentation von IPA-Projekten zuständig. Der Bereich Epidemiologische Beratung unterstützt primäre die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) und ihre Mitglieder.

Viele Projekte des IPA sind geprägt durch einen Kompetenz-Zentren übergreifenden Charakter. Die Epidemiologie fungiert hierbei als Bindeglied zwischen den einzelnen Kompetenz-Zentren und gewährleistet die „Gute Epidemiologische Praxis“. Zusammen mit den anderen Kompetenz-Zentren des IPA ist die Epidemiologie an folgenden Projekten beteiligt:

- Schichtarbeit (IPA-70-Schicht ▶ Seite 69)
- Früherkennung von Blasenkrebs (IPA-27-UroScreen ▶ Seite 60)
- Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung (IPA-56-MoMar ▶ Seite 63)
- Metallbelastungen bei Schweißverfahren (IPA-50-WELDOX ▶ Seite 62)
- Humanstudie Bitumen (IPA-02-Humanstudie Bitumen ▶ Seite 59)
- Nationale Kohortenstudie (IPA-67-Nationale Kohorte ▶ Seite 68)
- Aufbau einer Bioprobenbank von Beschäftigten der Wismut AG (IPA-90-WISMUT-Probenbank ▶ Seite 84)
- Sonderauswertung zu Wismut (IPA-101-Wismut Sonderauswertung ▶ Seite 87)
- Molekulare Signaturen kombinierter Schadstoffwirkungen bei Lungenkrebs (Wismut 4528 ▶ Seite 89)

Ausschließlich im Kompetenz-Zentrum Epidemiologie werden folgende Projekte bearbeitet:

- Gepoolte Analyse von Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung der Synkanzerogenese beruflicher Karzinogene bei der Entwicklung von Lungenkrebs (IPA-52-SYNERGY ▶ Seite 73)
- Untersuchung der Rolle des Azetyliererstatus bei der Entstehung von Blasenkrebs (IPA-65-EPIC-Beruf ▶ Seite 65)
- Ermittlung der in nachgehenden Untersuchungen auftretenden Krebsfälle mit Hilfe der Krebsregister (IPA-79-ODIN ▶ Seite 78)
- Das Drittmittel-Projekt ParkCHIP – Entwicklung eines Biomarker-Chips zur Früherkennung der Parkinson-Erkrankung (IPA-88-ParkChip ▶ Seite 84)

Die Aufgaben der Epidemiologie umfassen in enger Kooperation mit den anderen Kompetenz-Zentren:

- Projektplanung (Studiendesign, Ermittlung des Stichprobenumfangs, Powerschätzung)
- Projektmanagement (Supervision der Rekrutierung und Feldarbeit)
- Entwicklung der Studieninstrumente (Studienprotokoll, Fragebögen, Logbuch, Operationshandbuch, Coding Manual zur Datenbankbeschreibung Häufigkeitskompendium zur Datenbeschreibung)
- Datenerhebung (Eingabemasken, Eingabesoftware)
- Datenhaltung und Datenbankkonzepte (einschließlich Dokumentation der Probenbanken)
- Erstellung von Auswertekonzepten
- Datenmanagement (Deskription, Plausibilitätskontrollen)
- Expositionsquantifizierung (Job-Expositions-Matrizen, Expositionsmetriken)
- Modellbildung und Risikoschätzung
- Interpretation und Risk Assessment

Risikokommunikation und Gremienarbeit

Ein wichtiger Aspekt ist die Bewertung der epidemiologischen Evidenz für berufliche Einflüsse, die aus den im IPA durchgeführten Studien gewonnen wird. Damit diese Erkenntnisse weitergetragen werden, berät das Kompetenz-Zentrum die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung und ihre Mitglieder sowie verschiedene Gremien über die gewonnenen Erkenntnisse. Zentrale Forschungsthemen des Kompetenz-Zentrums Epidemiologie sind:

- Krebsfrüherkennung
- Expositionsabschätzung und Zusammenhang zwischen äußerer und innerer Belastung (polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Bitumen, Schweißrauch)
- statistische Bewertung von molekularen Markern mit prospektivem Studiendesign (insbesondere zur Blasenkrebsfrüherkennung)
- Evaluation von Präventionsmaßnahmen im Rahmen der nachgehenden Untersuchungen
- Aufbau von Biobanken
- Dosis-Wirkungs-Beziehungen und Bewertung der Kanzerogenität von Gefahrstoffen
- Zusammenwirken mehrerer Gefahrstoffe, insbesondere bei der Krebsentstehung (Synkanzerogenese)
- Statistische Verfahren zur Evaluierung der gesundheitlichen Wirkung verschiedener Biomarker eines Formenkreises (z.B. Zusammenwirken von Entzündungsmarkern)
- Suszeptibilitätsmarker, Gen-Umwelt-Interaktionen und Komplexitätsreduktion

Blasenkrebs

Beruflich bedingter Blasenkrebs und die Früherkennung von Harnblasentumoren stellen einen besonderen Forschungsschwerpunkt des Instituts dar, an dem das Kompetenz-Zentrum Epidemiologie wesentlich beteiligt ist: Seit 2008 wurden vom Kompetenz-Zentrum Epidemiologie internationale Blasenkrebsymposien organisiert. Beim ersten Symposium 2008 lag der Schwerpunkt auf der Entwicklung chromosomaler Instabilität bei der Entstehung von Blasenkrebs und deren Nachweis mit dem UroVysion-Test, 2009 auf Beruf und Azetyliererstatus und 2010 auf Urin-Proteomics, Tumormarker und Früherkennung. Auf dem Symposium im Jahr 2010 wurden erstmals detaillierte Ergebnisse des Projekts Früherkennung von Blasenkrebs dargestellt.

Die Felduntersuchungen im Rahmen der Studie Früherkennung von Blasenkrebs wurden zur Jahresmitte 2010 abgeschlossen. Die Studie wurde seit 2003 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Urologie der Universität Tübingen, der BASF SE, der Currenta GmbH & Co. OHG (medizinischer Dienst für Beschäftigte der BAYER AG) und dem Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen (ODIN) durchgeführt. Sie ist eine prospektive Screening-Studie an der rund 1600 ehemaligen Chemiearbeiter teilnahmen. In mehr als 7000 Urinproben wurden Tumormarker zur Früherkennung von Blasenkrebs untersucht. Bisher sind 20 Tumoren, darunter drei Papillome, der Harnblase bei 19 Personen aufgetreten. Krebserzeugende aromatische Amine wurden seit langem aus dem Produktionsprozess verbannt. Hinzu kommen Verbesserungen im Arbeitsschutz wie abgeschlossene Produktionsprozesse. Eine Übersicht zu UroScreen und erste Ergebnisse zum Einfluss von Hämaturie und Entzündungen auf die Tumortests wurden in 2010 publiziert. Im Jahr 2011 werden die Ergebnisse der verschiedenen Tumortests publiziert, insbesondere die Vorhersagegüte der Tumormarker für Blasenkrebs und deren Zusammenwirken als Markerpanel.

Die Studie Früherkennung von Blasenkrebs wird durch das Projekt „ODIN-Krebsregistrierung“ ergänzt. In diesem Projekt wird geprüft, welche Krebsfälle im ODIN-Kollektiv bisher aufgetreten sind, weiterhin auftreten, ob Früherkennung letztendlich die Mortalität senkt und durch die Erkennung von Frühstadien zu einer Verbesserung der Überlebenszeiten führt. Informationen zu Krebsinzidenz und Mortalität sollen daher für die Teilnehmer der

Die Früherkennung von Blasenkrebs ist ein besonderer Forschungsschwerpunkt des IPA

nachgehenden Untersuchungen im Rahmen von ODIN bei bevölkerungsbezogenen Krebsregistern recherchiert werden. Ein erster Abgleich mit dem epidemiologischen Krebsregister Nordrhein-Westfalen ist bereits erfolgt. Der erste Abgleich mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz befindet sich in Vorbereitung.

Genetische Veranlagung

Bislang wurde angenommen, dass langsame Azetylierer im Durchschnitt ein leicht erhöhtes Blasenkrebsrisiko haben (Odds Ratio aus Meta-Analysen 1,3). Diese Annahme wurde in die Begründung des Gendiagnostikgesetzes übernommen. Bisherige Befunde stammen jedoch nur aus Fall-Kontroll-Studien. Hier kann ein so genannter Publication Bias nicht ausgeschlossen werden kann. Ergebnisse von prospektiven Kohortenstudien fehlen. Die Studien „Früherkennung von Blasenkrebs“ und „Untersuchung der Rolle des Azetyliererstatus bei der Entstehung von Blasenkrebs“ sind zwei Längsschnittstudien, in denen der Azetyliererstatus untersucht werden soll. Auch wenn in UroScreen bisher nur wenige Fälle aufgetreten sind, soll der Frage des Azetyliererstatus in dieser Kohorte von



beruflich Exponierten nachgegangen werden. Von Bedeutung ist weiterhin eine geneteste Fall-Kontrollstudie, bei der Sequenzvarianten des Gens der N-Azetyltransferase 2 (NAT2) und weiterer metabolischer Gene bei mehr als 1000 Blasenkrebsfällen und einer gleichen Zahl an Kontrollen aus der EPIC-Kohorte (European Prospective Investigation into Cancer) durch das IPA untersucht werden. Diese Auswertungen sollen weiterhin prüfen, ob Suszeptibilitätsfaktoren wie der Azetyliererstatus als Brückenbefund im Berufskrankheitenrecht genutzt werden können.

Schichtarbeit

Nachdem die International Agency for Research on Cancer (IARC) Schichtarbeit als möglicherweise krebserregend für den Menschen eingestuft hatte, wurde innerhalb der DGUV eine Arbeitsgruppe zur Vernetzung der Forschungsaktivitäten zu Schichtarbeit eingerichtet. Die Aktivitäten des Kompetenz-Zentrums Epidemiologie am IPA sind hierbei:

- Mitarbeit an dem Sachstandsbericht zur Erfassung von Schichtarbeit in epidemiologischen Studien im Rahmen eines Workshops der IARC, der durch die DGUV gefördert wurde
- Durchführung einer eingehenden Nachbefragung von Schichtarbeiterinnen in der Brustkrebsstudie GENICA. Danach war langjährige Nacharbeit mit einer Risikoerhöhung für Brustkrebs assoziiert, jedoch aufgrund kleiner Fallzahlen statistisch nicht signifikant.

Schichtarbeit wurde von der IARC als möglicherweise krebserregend eingestuft.

- Initiierung einer Studie zur Schichtarbeit im Gesundheitsdienst. Während Schichtarbeit nicht aus einer modernen Gesellschaft verbannt werden kann, sind jedoch Schichtsysteme möglich, die gesundheitlich verträglich sind. Ziel dieser Studie ist, die Wirkungen einer Chronodisruption von den Wirkungen eines Schlafmangels zu trennen. In 2010 wurde dazu eine Pilotstudie erfolgreich abgeschlossen, um die Machbarkeit zu testen. Schlafparameter werden dabei mit einem speziellen Gerät gemessen, Hormone wie Melatonin und Cortisol werden im Speichel bestimmt, verschiedene Metabolite werden im Urin untersucht.
- Mit den Daten der umfangreichen SHIP-Studie werden die Auswirkungen von Schichtarbeit auf Lipidstoffwechsel und Hormonhaushalt untersucht. Die SHIP-Studie ist eine bevölkerungsbezogene Studie in der Region Vorpommern, in der zwischen 1997 und 2001 mehr als 4 300 Personen ausführlich befragt und untersucht wurden. Die Daten dieser Studie wurden nach Genehmigung eines Forschungsantrages des IPA von der Universität Greifswald übermittelt. Schichtarbeiter können mit Nicht-Schichtarbeitern hinsichtlich verschiedener Urin- und Blutparameter verglichen werden.
- Schichtarbeit ist auch ein wichtiges Thema in der Planung der sogenannten Nationalen Kohorte. Hierbei ist das IPA in verschiedenen Arbeitsgruppen, darunter Krebs, Arbeitsepidemiologie und Schlaf, eingebunden. Der Fragebogen zur Dokumentation von Schichtarbeit wurde im Zentralblatt für Arbeitsmedizin vorgestellt und mit der IARC-Arbeitsgruppe diskutiert. Eine Validierung des Fragebogens soll anhand der Schichtpläne in der Studie an Krankenschwestern erfolgen.

Dienstleistung und Beratung

Das Kompetenz-Zentrum Epidemiologie berät den Bereich Regulation des IPA weiterhin hinsichtlich der silikogenen und kanzerogenen Wirkung von Quarzstaub auf die Lunge. Dazu wird die aktuelle Literatur gesichtet und die eigenen Forschungsergebnisse aufbereitet. Ein Beitrag zur Lymphknotensilikose wurde zur Publikation angenommen.

Auf Grund des erhöhten Bedarfs der Träger der gesetzlichen Unfallversicherung und der DGUV für qualifizierte epidemiologische Beratung sowie der von den Unfallversicherungsträgern unterstützten verstärkten Positionierung des IPA in regulatorischen Gremien wurden verschiedene Aktivitäten im Bereich der Dienstleistungsprojekte des Kompetenz-Zentrums Epidemiologie durchgeführt.

Der erhöhte Bedarf an epidemiologischer Kompetenz resultiert auch aus dem durch EU-Vorgaben bedingten Paradigmenwechsel im Arbeitsschutz in Deutschland hin zu gesundheitsbasierten Arbeitsplatzgrenzwerten. Dieser Wechsel führt dazu, dass epidemiologisch-arbeitsmedizinische Expertise noch stärker als bisher die Effekte beim Menschen in Abhängigkeit von der Exposition und unter Abgrenzung außerberuflicher Einflüsse bewerten muss, um daraus geeignete Maßnahmen für einen modernen Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz ableiten zu können. Der epidemiologischen Forschung in der Arbeitsmedizin kommt hier eine maßgebliche Rolle zu. In dem Verbundprojekt „Metallbelastungen bei Schweißverfahren“ wurden die Belastungen mit Schweißrauch und den darin enthaltenen Metallen analysiert. In der „Humanstudie BITUMEN“ wurden die Auswirkungen der Exposition mit Bitumen eingehend ausgewertet. Die Ergebnisse zu der „Humanstudie BITUMEN“ wurden im Frühjahr 2011 in einem Sonderheft von Archives of Toxicology publiziert.

Epidemiologische Expertise muss stärker als bisher die Effekte beim Menschen in Abhängigkeit von Exposition und unter Abgrenzung außerberuflicher Einflüsse bewerten.





Die Forschungsprojekte

Kompetenz-Zentren übergreifende Projekte S.59

Einzelprojekte S.71

Drittmittelprojekte S.80

Projektübersicht

Kompetenz-Zentren übergreifende Projekte

- 59 **Bitumen** – Humanstudie Bitumen
- 60 **UroScreen** – Einfluss aromatischer Amine auf die Entstehung von Harnblasenkarzinomen bei Chemikararbeitern
- 61 **NIM** – Nicht-invasive Methoden in der Diagnostik von berufsbedingten Atemwegs- und Lungenerkrankungen
- 62 **WELDOX** – Metallbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen
- 63 **MoMar** – Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung
- 63 **STADOCA** – Europäische Multicenterstudie zur Standardisierung von Haut-Pricktestlösungen für Berufsallergene
- 64 **Kompost** – Gesundheitsrisiken durch biologische Arbeitsstoffe in Kompostierungsanlagen: Ein 12-Jahres-Follow-up
- 64 **DermaTox** – Dermale Penetration und Resorption von Gefahrstoffen
- 65 **BioMEGA** – Datenbank zu Biomonitoringergebnissen am Arbeitsplatz
- 65 **EPIC-Beruf** – Berufliche Exposition gegenüber aromatischen Aminen und PAK im Rahmen der europäischen EPIC-Kohorte
- 66 **ExpoLab** – IPA-Expositionslabor
- 67 **Feuchtarbeit** – Reversibilität und Reduktion der Hautbarrierestörung nach Feuchtarbeit
- 67 **Diisocyanate** – Exposition gegen Diisocyanate in verschiedenen Industriebetrieben
- 68 **Nationale Kohorte** – Berufsbezogene Untersuchungen im Rahmen einer nationalen Kohorte
- 69 **Kontaktallergien** – Prädispositionsfaktoren und Wirkungsmechanismen von Kontaktallergien
- 69 **Schichtarbeit** – Gesundheitsauswirkungen von Schichtarbeit
- 70 **Getreide- und Mehlstäube** – Staub- und Allergenbelastung in Getreidemühlen, im Getreidehandel und in Bäckereien
- 70 **Okklusion** – Effekte beruflicher Hautmittel bei Handschuhokklusion

Einzelprojekte

- 71 **BioMonitoring** – Humanbiomonitoring
- 72 **Gentoxikologie** – Gentoxikologie
- 72 **Innenraumallergene** – Sensibilisierende Wirkung von Schimmelpilzen und Milben in belasteten Innenräumen
- 73 **SYNERGY** – Analyse von Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung der Synkanzerogenese von krebserzeugenden Stoffen
- 74 **Phthalate** – Exposition gegenüber Phthalaten in verschiedenen Industriebereichen
- 75 **Med23** – Abgrenzung und Differenzierung „belästigender“ und „irritativer“ Effekte von Gefahrstoffen
- 76 **UV-Licht künstlich** – Berufliche Exposition mit „künstlichem“ UV-Licht: Einwirkungen auf die Haut
- 77 **Zellbiologie** – Zellbiologische Methoden zum Nachweis von Effekten nach Gefahrstoffexposition in Zellsystemen
- 77 **Endo** – Mikrobiologische Verunreinigungen in wässrigen Medien aus raumlufttechnischen Anlagen
- 78 **ODIN** – Datenabgleich zu Krebsinzidenz und Mortalität mit bevölkerungsbezogenen Krebsregistern
- 78 **Tierallergene** – Tierallergene am Arbeitsplatz
- 79 **UV-Strahlung und Hautkrebs** – Lichtschädigung und Anteile berufliche und außerberufliche UV-Strahlung bei Hautkrebsentstehung

Drittmittelprojekte

- 80 **Athon** – Assessing the Toxicity and Hazard of Non-dioxin-like PCBs Present in Food
- 81 **Acrylamid und Acrylnitril** – Oxidativer und reduktiver Stoffwechsel von Acrylamid und Acrylnitril beim Menschen
- 82 **Arsenbelastung** – Analyse früher molekularer Veränderungen im Genom arsenexponierter humaner Urothelzellen
- 82 **COPHES** – Consortium to Perform Human Biomonitoring on an European Scale
- 83 **EUGT-DME** – Emissionen und deren biologische Wirkungen bei Verbrennung von Biokraftstoffen in Fahrzeugmotoren
- 83 **ProteinResearchDepartment** – Protein Research Department
- 84 **ParkChip** – Entwicklung eines Biomarkerchips für das Parkinson-Syndrom
- 84 **Wismut-Probenbank** – Aufbau einer Bioprobenbank von Beschäftigten der Wismut AG
- 85 **BioE - Mutagenitätsanalyse** – Einfluss der Probenahme und des Testablaufs auf die Bestimmung der Mutagenität von DME
- 85 **CO2-Studie** – Gesundheitl. Auswirkungen einer CO2-Exposition bei bergmännischen Arbeiten oberhalb des Arbeitsplatzgrenzwertes
- 86 **PURE** – Protein Research Unit Ruhr within Europe
- 87 **Wismut 10001** – Analyse epigenetischer Effekte (microRNAs) in ehemaligen Wismutbeschäftigten
- 87 **Wismut Sonderauswertung** – Sonderauswertung zu Wismut
- 88 **Bisphenol A** – Humanbiomonitoring von Bisphenol A
- 89 **Wismut-4528-Molekulare Signaturen** – Molekulare Signaturen von kombinierten Schadstoffwirkungen bei Lungenkrebs

Humanstudie Bitumen ausgewertet und abgeschlossen

Bitumen ist ein komplexes Gemisch aus Kohlenwasserstoffen und wird bei der Aufarbeitung von Erdöl gewonnen. Wird heißes Bitumen in Form von Gussasphalt bei Temperaturen von 230-250°C verarbeitet, werden komplex zusammengesetzte Aerosole und Dämpfe frei, die von den Beschäftigten inhalativ oder über die Haut aufgenommen werden können.

In der Mehrzahl der Untersuchungen zu gesundheitlichen Risiken einer Exposition gegenüber Dämpfen und Aerosolen stand die potenzielle krebserzeugende Wirkung im Fokus. Bereits 1977 hat die MAK-Kommission Dämpfe und Aerosole aus Bitumen in die Kategorie 3 „Krebsverdacht“ (2001 Kategorie 2 „krebserzeugend“) eingestuft. Ebenso stufte die IARC (International Agency for Research on Cancer) Bitumen als mögliches Humankanzerogen ein.

Auch tierexperimentelle Studien (Hautpinselungsstudie) legten einen Krebsverdacht nahe. Nur wenige haben sich mit der Charakterisierung von nicht-malignen Veränderungen am Respirationstrakt beschäftigt. Frühere Untersuchungen zu akuten Effekten beim Umgang mit Bitumen zeigten Irritationen an den Schleimhäuten und den oberen Atemwegen an. Gesundheitsbezogene Untersuchungen an deutschen Arbeitsplätzen bei der Heißverarbeitung von Bitumen lagen zu Beginn der Studie nicht vor.

Grenzwertaussetzung war Studienanlass

Mit der Aussetzung des Grenzwertes für Dämpfe und Aerosole aus Bitumen bei der Heißverarbeitung hat der Ausschuss für Gefahrstoffe gemeinsam mit dem Gesprächskreis Bitumen im Jahr 2000 eine Untersuchung der Wirkung der Bitumenexposition auf den Menschen angeregt. Das IPA untersuchte in der Humanstudie Bitumen daher irritative und genotoxische Effekte von Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen. Es wurde ein „Cross-shift“-Untersuchungsdesign genutzt, das definierte Endpunkte und Befunde erhob:

- Persongetragene und stationäre Messungen der Bitumenexposition
- stationäre Messungen zur Abschätzung der Belastung mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK)
- ärztliche Untersuchungen kombiniert mit dem Einsatz eines tätigkeits- und krankheitsbezogenen Fragebogens
- Lungenfunktionsuntersuchungen

- Bestimmungen von PAK-Metaboliten im Urin
- Gewinnung und Analyse von Zellmaterial und löslichen Entzündungsmediatoren der Nasenschleimhaut und des tieferen Respirationstraktes unter Einsatz von nicht-invasiver Methodik

Genotoxische Parameter im Blut

Bestimmung von Polymorphismen in ausgesuchten Enzymen, von denen bekannt war, dass sie entweder in die Stoffwechselwege der PAK eingreifen oder an Reparaturprozessen im Organismus beteiligt sind

Von 2001 bis 2008 wurden insgesamt 500 Beschäftigte an 80 Baustellen, die über ganz Deutschland verteilt waren, untersucht. Von 438 Beschäftigten standen Daten für die abschließende Auswertung zur Verfügung, von denen 320 Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen ausgesetzt waren. Die Referenzgruppe von 118 Personen arbeitete mit einem vergleichbaren Tätigkeitsprofil im Straßenbau – ohne Bitumenexposition. Für die Exponierten lag der Median der Konzentration an Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen bei 3,46 mg/m³. Da es sich bei der Bestimmungsmethode mittels Infrarot-Spektroskopie um keinen Bitumen-spezifischen Nachweis handelt, konnte auch in der Referenzgruppe eine methodisch bedingte Hintergrundbelastung im Mittel von 0,2 mg/m³ detektiert werden.

Das Biomonitoring zeigte, dass die Urinkonzentrationen an ausgewählten PAK-Metaboliten bei Bitumenexponierten nach der Schicht höher als bei Nichtexponierten sind, jedoch wesentlich geringer als an typischen PAK-Arbeitsplätzen. Rauchen ist ein deutlicher Confounder der PAK-Metabolite im Urin. Obwohl im Bitumen nur geringe PAK-Mengen enthalten sind, wurde ein schwacher Zusammenhang zwischen Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen und PAK-Metaboliten in Urinproben nach der Schicht gefunden.

Entzündungen an den tieferen Atemwegen

An den tieferen Atemwegen konnten entzündliche Veränderungen anhand der Untersuchung von induziertem Sputum lediglich bei den Bitumen-Exponierten nachgewiesen werden. Da dieser Gruppenunterschied in den Mediatorkonzentrationen sowohl vor als auch nach der Schicht messbar war, kann dieser Effekt durch wiederholte Exposition

IPA-02-Bitumen	
Laufzeit	2006-05/2010
Titel	Humanstudie Bitumen
Thema	Abklärung von chemisch-irritativen und genotoxischen Effekten von Aerosolen und Dämpfen aus Bitumen
Kompetenz-Zentren	alle Kompetenz-Zentren
Webcode	449024

hervorgerufen worden sein. An den oberen Atemwegen – untersucht durch die humorale und zelluläre Zusammensetzung der Nasal-lavageflüssigkeiten – ließen sich keine signifikanten entzündlichen Veränderungen nachweisen. Die Effekte an den tieferen Atemwegen waren vergleichbar mit denen bei Rauchern – je nach Entzündungsmarker mit unterschiedlich starker Ausprägung.

Keine mutagenen Effekte nachweisbar

Das Ausmaß von oxidativen DNA-Schädigungen im Blut war bei den Exponierten vor und nach der Schicht höher als bei den Referenzpersonen. Aufgrund des fehlenden Zusammenhangs mit der Expositionshöhe lassen sich die untersuchten genotoxischen Schädigungen jedoch nicht zweifelsfrei auf eine Exposition gegenüber Bitumen oder den darin enthaltenen PAKs zurückführen. Ein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zu einmalig gemessenen Bitumenexpositionen ließ sich für keinen der untersuchten Parameter herleiten. Darüber hinaus wurden im Mikrokerneltest keine mutagenen Effekte nachgewiesen. Die Anzahl und das Ausmaß der durch Polymorphismen hervorgerufenen Modulationen auf die Ausscheidung der beiden untersuchten Biomarker im Urin waren im Vergleich zu den Effekten, die in einer PAK-Studie mit 170 deutschen Beschäftigten beobachtet wurden, weniger stark ausgeprägt. Auch hier könnte die Ursache in der deutlich geringeren PAK-Belastung an den Bitumenarbeitsplätzen liegen.

Die Ergebnisse dieser Studie werden dazu beitragen, die Einstufung von Bitumen als krebserzeugenden Gefahrstoff der Kategorie 2 zu reevaluieren. Außerdem werden sie dazu beitragen einen humanbasierten Grenzwert in nationalen und internationalen Gremien für Bitumen neu festzulegen. Die detaillierten Studienergebnisse sind in einem Sonderheft von „Archives of Toxicology“ nachzulesen.

Vielversprechende Marker bei der Früherkennung von Harnblasenkrebs

IPA-27-UroScreen	
Laufzeit	2003-2011
Titel	Einfluss aromatischer Amine auf die Entstehung von Harnblasenkarzinomen bei Chemiearbeitern
Thema	Molekular-epidemiologische Untersuchungen von Harnblasenkarzinomen und Prüfung molekularer Marker zur Krebsfrüherkennung
Kompetenz-Zentren	Epidemiologie, Molekulare Medizin
Webcode	315392

Blasenkrebs steht an vierter Stelle der Krebsneuerkrankungen unter Männern in Deutschland. Jeder 23. Mann erkrankt an einem bösartigen Tumor der Harnblase, aber nur einer von etwa 100 stirbt daran. Bei frühzeitiger Entdeckung ist Blasenkrebs gut therapierbar, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von rund 75 Prozent. Jedoch ist die Rezidivrate relativ hoch, so dass eine engmaschige Nachsorge von Tumorpatienten erforderlich ist. Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren trifft Harnblasenkrebs meist Personen, die schon lange aus dem Berufsleben ausgeschieden sind.

Neben Rauchen, das den stärksten Risikofaktor darstellt, kann auch eine berufliche Exposition gegenüber aromatischen Aminen Auslöser der Erkrankung sein. Deshalb werden seit den 1980er Jahren aktuelle und ehemalige Arbeitnehmer, die aromatischen Aminen ausgesetzt waren, nach dem berufs-genossenschaftlichen Grundsatz für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen G33: Aromatische Nitro- und Aminoverbindungen nachgehend untersucht.

Ziel der prospektiven Längsschnittstudie UroScreen ist eine Optimierung der Früherkennung von Harnblasenkrebs. Hierbei arbeitet das IPA gemeinsam mit der BG RCI, der BASF SE und Currenta GmbH & Co. OHG (früher Bayer) sowie der Klinik für Urologie der Universität Tübingen zusammen. Die Studie prüft, ob Harnblasenkarzinome in einem Risikokollektiv von Personen, die beruflich gegenüber aromatischen Aminen exponiert waren, mit molekularen Tumormarkern besser erkannt werden als durch Hämaturie oder auffällige Urinzytologie. Eine bessere Erkennung mit nicht-invasiven molekularen Markern könnte die Zahl schmerzhafter Bla-

senpiegelungen senken und damit auch die Akzeptanz von nachgehenden Untersuchungen erhöhen.

In den sieben Projektjahren wurden Beschäftigte, die beim Organisationsdienst für Nachgehende Untersuchungen (ODIN) erfasst waren, regelmäßig zu jährlichen Untersuchungen eingeladen und ihnen erweiterte Untersuchungen im Rahmen von UroScreen angeboten. Dabei wurden 1 609 Beschäftigte bis Ende 2010 mindestens einmal im Rahmen der Studie untersucht und dabei insgesamt 7 092 Urinproben analysiert. Zusätzlich zu Urinstatus und Zytologie wurden die molekularen Tumormarker NMP22, UroVysion und Survivin in den Urinproben bestimmt. Bei 20 Studienteilnehmern wurden im Verlauf des Projektes Harnblasentumore festgestellt.

Derzeit werden die umfangreichen Studiendaten noch analysiert. Erste Zwischenergebnisse liegen aber schon vor. So konnte das IPA zeigen, dass proteinbasierte Marker durch Entzündungen der Harnblase beeinflusst werden und Leukozyten deshalb zumindest semi-quantitativ für eine Beurteilung proteinbasierter Tumormarkertests mit herangezogen werden sollten. Weiterhin

zeichnet sich bereits jetzt ab, dass der am IPA bestimmte Marker Survivin eine vielversprechende Komponente eines zukünftigen Marker-Panels darstellen könnte. Wichtige Voraussetzungen dafür sind jedoch eine Verbesserung der Stabilität des Survivin-Assays und eine Optimierung der Probengewinnung. Erste Studienergebnisse wurden auf dem Internationalen Blasenkrebsymposium vorgestellt, das vom IPA zusammen mit PURE Ende 2010 organisiert wurde (www.ipa-dguv.de Webcode: 572928).

Die bisherigen Resultate könnten auch Auswirkungen auf die Inhalte des DGUV Grundsatzes für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen „Aromatische Nitro- oder Aminoverbindungen“ (G33) haben. Der Grundsatz sieht aktuell noch vor, den Tumormarker NMP22 als Ergänzungsuntersuchung fakultativ anzubieten. Nach den vorliegenden Ergebnissen muss eine wissenschaftsbasierte Änderung des Grundsatzes G33 geprüft werden, da sich NMP22 im Rahmen der Studie als wenig aussagekräftig im Hinblick auf eine Früherkennung von Blasenkrebs erwiesen hat. Zusätzlich können die Ergebnisse von UroScreen eine wichtige Hilfestellung für diesbezügliche arbeitsmedizinische Regeln bieten.



Mit nicht-invasiven Methoden Erkrankungen einfach und früh erkennen

Die Diagnostik mit nicht-invasiven Methoden (NIM) spielt eine besondere Rolle in den molekular-epidemiologischen Studien des IPA. Sie kommen in allen Feldstudien und den Untersuchungen im Expositionslabor des Instituts zum Einsatz. Die Methoden werden kontinuierlich und auf hohem Niveau weiterentwickelt. Beispiele aus dem Bereich der oberen und unteren Atemwege und Lunge sind die Analyse der Nasallavageflüssigkeit, der ausgeatmeten (Atemexhalat) oder kondensierten Luft (Atemkondensat, EBC) und das induzierte Sputum.

Die Messung des Stickstoffmonoxid-Gehalts im Atemexhalat (FeNO) ist standardisiert, mobile Messapparate können am Arbeitsplatz eingesetzt werden. Die Ergebnisse tragen zur Objektivierung arbeitsplatzbezogener Gesundheitsstörungen bei und werden auch bei gutachterlichen Fragestellungen

verwendet. EBC bleibt Forschungsprojekten vorbehalten. Materialeigenschaften der Kondensations- und Sammeloberflächen der verwendeten Geräte wurden als wichtige Einflussfaktoren für den Nachweis von Effektmarkern im EBC identifiziert. Bei der Bewertung möglicher beruflich bedingter Gesundheitsstörungen sind auch außerberufliche Confounder zu bewerten. So wurden Hinweise für entzündliche Lungenveränderungen bei sonst asymptomatischen Rauchern mittels Analyse des EBC gewonnen.

Eine Analyse der EBC-Zusammensetzung kann auch dazu beitragen, die Belastung mit Fremdstoffen im Bereich des Zielorgans Lunge zu erfassen. Insbesondere bei Schweißarbeiten können auch Metalle in die Atemwege gelangen. In einer Pilotstudie ergaben sich bei asymptomatischen Schweißern vielversprechende Hinweise

IPA-48 NIM	
Laufzeit	fortlaufend
Titel	Nicht-invasive Methoden in der Diagnostik von berufsbedingten Atemwegs- und Lungenerkrankungen
Thema	Einsatz von standardisierten nicht-invasiven Methoden zur Diagnostik berufsbedingter Atemwegs- und Lungenerkrankungen
Kompetenz-Zentren	Allergologie/Immunologie Medizin
Webcode	395776

dafür, dass sich spezielle Expositionsverhältnisse am Schweißearbeitsplatz in den im EBC messbaren Metallkonzentrationen widerspiegeln. EBC ist somit eine attraktive Matrix, die im „Zielorgan Lunge“ gleichzeitig das Ausmaß der Exposition als auch deren Folgen reflektieren kann.



Schweißerstudie WELDOX weist Metallbelastungen nach

IPA-50-WELDOX	
Laufzeit	2007-06/2010
Titel	Metallbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen – ein interdisziplinärer Beitrag zur Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte für krebserzeugende Metalle
Thema	Objektivierung der beruflichen äußeren und inneren Exposition und der dadurch hervorgerufenen gesundheitlichen Effekte (Atemwege, genotoxische Effekte, DNA-Reparaturkapazität, Eisenstoffwechsel, Immunsystem) bei modernen Schweißverfahren
Kompetenz-Zentren	alle
Webcode	510464

Die WELDOX-Studie ist eine der umfangreichsten Schweißerstudien, in der eine Vielzahl von Expositionsdaten und biologischen Messgrößen erhoben wurde. Hier wurden 243 Schweißer aus 23 Betrieben mit Unterstützung der „Berufsgenossenschaft Holz und Metall“ (BGHM) und der „Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse“ (BG ETEM) rekrutiert. Dabei erfolgten in Zusammenarbeit mit den Berufsgenossenschaften und dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) personengetragene Messungen im Atembereich der Schweißer – auch innerhalb von Gebläsehelmen – während einer Arbeitsschicht.

Zur Expositionsabschätzung wurden der einatembare (E-Fraktion) und der alveolengängige Anteil (A-Fraktion) des Schweißrauchs sowie die jeweiligen Konzentrationen ausgewählter Metalle bestimmt. Nach der Schicht wurden biologische Proben genommen, um die innere Belastung gegenüber Metallen, den Eisenhaushalt, irritative Effekte und Veränderungen am Erbgut in weißen Blutzellen zu bestimmen. Dazu wurden an der Technischen Universität Berlin neue Verfahren etabliert.

Hohe Expositionen Fülldrahtverarbeitung

Die Analyseergebnisse zeigen ein sehr breites Spektrum der Expositionen. Insgesamt waren die Schweißrauchexpositionen bei der Verarbeitung von Fülldraht deutlich höher als bei Massivdraht. Die niedrigsten Expositionen wurden beim Wolfram-Inertgas-Schweißen (WIG) gefunden. Bei sehr geringen Expositionen wie beim WIG erreichte die Belegung der

Probenträger in vielen Fällen nicht die Nachweiskgrenzen des Labors.

In einigen Fällen waren die Arbeitsplatzgrenzwerte überschritten, insbesondere bei Verwendung von Fülldraht. Die Messungen der A- und E-Fraktion des Schweißrauchs waren hoch korreliert. Dabei betrug der Anteil der A-Fraktion an der E-Fraktion auf demselben Probenträger im Durchschnitt etwa 50-60 Prozent. Die Manganexposition war eng mit der Schweißrauchkonzentration korreliert. Die Nickel- und Chromkonzentrationen im Schweißrauch zeigten erwartungsgemäß eine enge Korrelation miteinander und einen deutlichen Zusammenhang zur Legierung des verarbeiteten Werkstoffs.

Unter den dokumentierten Schutzmaßnahmen erwies sich der Gebrauch eines Gebläsehelms, der dem Träger einen permanenten Strom gefilterter Luft zuführt, als stark expositionsmindernd. Staubmasken wurden vermehrt unter relativ hohen Schweißrauchbelastungen getragen. Geringere Expositionen ergaben sich auch bei einer wirksamen Schweißrauchabsaugung. Höhere Expositionen fanden sich bei Probanden, die unter engen Raumbedingungen geschweißt haben.

Modelle zur Charakterisierung von Expositionshöhen

Die unter hohen Qualitätsstandards gewonnenen umfangreichen Studienergebnisse ermöglichen es, ableitbare Erkenntnisse für die Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren bei Schweißern und Beschäftigten, die gegenüber Metallen wie Chrom, Nickel oder Mangan exponiert sind, zu entwickeln. Dazu wurden zunächst die Erkenntnisse aus den Expositions-messungen, den Biomonitoring-Untersuchungen sowie den Untersuchungen der Atemwege aufbereitet.

Die im Rahmen dieser Studie entwickelten komplexen statistischen Modelle gestatten es, die durchschnittliche Expositionshöhe für Schweißrauch und Metallbelastungen für bestimmte Expositionsszenarien abzuschätzen. Damit kann insbesondere der Einfluss von Arbeitsplatzfaktoren wie eine effiziente Absaugung von Schweißrauch oder von beengten Räumen quantifiziert werden.

Aufbauend auf den Erkenntnissen der WELDOX-Studie wurde eine Arbeitsgruppe gegrün-

det mit dem Ziel, diese statistischen Modelle zur Charakterisierung von Schweißrauchbelastungen und von Expositionen gegenüber Metallen zu validieren. Hierzu sollen die in WELDOX aufgestellten Modelle zum Einfluss von Schweißverfahren, Lüftung und Raumbedingungen auf Schweißrauchdaten aus der MEGA-Datenbank, der Datenbank des britischen TWI (The Welding Institute) und weiteren Institutionen angewendet werden.

Die ersten Ergebnisse zur Belastung gegenüber Schweißrauch und den darin enthaltenen Metallen wurden 2011 auf dem Dresdener Forum Prävention und der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) präsentiert. Analyseergebnisse zu genotoxischen und irritativen Effekten werden im Laufe des Jahres 2011 erstellt. Ein wissenschaftlicher Artikel über die Exposition gegenüber Mangan wurde zur Publikation eingereicht.

Exposition gegenüber Mangan

Es zeigte sich ein schwacher Zusammenhang der Manganwerte im Blut von der Höhe der Mangankonzentration in der Luft, jedoch erst ab 50-100 µg/m³ Mangan (Mn) im Schweißrauch. Mangan ist biologisch gut reguliert. Etwa 12 Prozent der Schweißer überschritten den BAR-Wert von 15 µg/L für Mn im Blut. Keiner der Gebläsehelmtäger lag über diesem Wert.

Im Jahr 2010 hat die MAK-Kommission den MAK-Wert für Mangan vor dem Hintergrund neuer Studien zur Neurotoxizität auf 20 µg/m³ für die alveolengängige (A) und auf 200 mg/m³ für die inhalierbare (E) Partikelfraktion gesenkt. Vor dem Hintergrund der thermischen Metallbearbeitung und des relativ niedrigen Siedepunkts ist Mangan im Schweißrauch überwiegend alveolengängig. Die Mangankonzentrationen lagen im Durchschnitt über dem neuen MAK-Wert für die A-Fraktion, insbesondere bei gängigen Schweißverfahren wie Metallaktivgasschweißen.

Daher sollen im Rahmen einer geplanten Folgestudie mögliche neurotoxische Effekte und Präventionsmöglichkeiten eingehender untersucht werden. Zielstellung ist eine weiter verbesserte Prävention von Schweißern und eine Verbesserung der arbeitsmedizinischen Vorsorge.

Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung

Die Zahl der Mesotheliome steigt: 2009 wurden erstmals mehr als 1000 Fälle mit einer anerkannten BK 4105 registriert. Die ehemals Asbest-exponierten Arbeitnehmer werden in nachgehenden und Nachuntersuchungen betreut. Eine optimale Sekundärprävention ist Voraussetzung für eine frühzeitige Diagnose von Tumorerkrankungen und einen erfolgreichen Therapieansatz. Mit klassischen Methoden ist eine hinreichend frühe Diagnose nur schwer möglich. Deshalb entwickelt MoMar neue, minimal-invasive molekulare Marker zur Früherkennung von Mesotheliomen und anderen asbestbedingten Tumorerkrankungen.

Gegenüber radiologischen Verfahren besteht bei der Analyse von molekularen Markern keine Strahlenbelastung. Damit steigt die Akzeptanz für entsprechende Untersuchungen in der Bevölkerung. Zudem bietet sich am Beispiel der Lunge auch die Möglichkeit, Analysen an nicht-invasiv gewonnenem Atemexhalat durchzuführen, wodurch zum einen die Akzeptanz weiter erhöht wird und zum anderen eine Untersuchungsmatrix direkt aus dem Zielorgan für die Analysen genutzt werden kann. Eine Validierung, die die Eignung von Biomarkern

unter Feldbedingungen ermittelt, ist nur mit einem großen Risiko-Kollektiv möglich. Auch ist ein prospektives, also in die Zukunft gerichtetes Design notwendig. Dementsprechend werden über einen Zeitraum von fünf Jahren jährlich mindestens 2000 Probanden untersucht. Sie rekrutieren sich aus Versicherten, die eine anerkannte BK 4103 aufweisen und somit bereits zu regelmäßigen Nachuntersuchungen kommen.

Das IPA hat ein neues Nachweisverfahren entwickelt, das den Mesotheliom-Marker Calretinin in Blutplasmaproben von Mesotheliompatienten misst. Das Verfahren hat internationale Beachtung gefunden und inzwischen werden Kontakte zu verschiedenen internationalen Arbeitsgruppen ausgebaut, um den Assay gemeinsam weiter zu evaluieren. Die ersten Probanden wurden zunächst mit drei Untersuchungszentren im Ruhrgebiet rekrutiert. Später wurden drei weitere Zentren in Nordrhein-Westfalen und zwei in Bremen einbezogen. In 2010 konnte die Studie auf zwei Zentren in Hamburg und ein Zentrum in Dortmund sowie fünf Zentren im Rhein-Neckar-Gebiet ausgeweitet werden. Im Jahr 2011 wurden bereits zwei Zentren in Bremerhaven

IPA-56-MoMar	
Laufzeit	2007-2012
Titel	Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung
Thema	Evaluation von neuen molekularen Markern zum frühen Nachweis von Tumoren im Rahmen von Nachuntersuchungen
Kompetenz-Zentren	Molekulare Medizin, Epidemiologie, Allergologie/Immunologie, Medizin
Webcode	509952

eingerrichtet. Bis Ende 2010 wurden über 900 Untersuchungen durchgeführt, davon rund 750 an neu rekrutierten Probanden und 160 an wiederholt Untersuchten. Die Teilnahme-rate liegt bei über 90 Prozent. Unterstützt wird MoMar von inzwischen sechs Berufsgenossenschaften: BG der Bauwirtschaft (BG BAU), BG Energie Textil Elektro Medien-erzeugnisse (BG ETEM), BG Holz und Metall (BGHM), BG Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI), seit 2011 auch BG Handel und Warendistribution (BGHW) und BG für Transport und Verkehrswirtschaft (BG Verkehr).

Europaweite Standards für den Einsatz von Hautpricktestlösungen

Ziel des Projektes STADOCA ist eine Optimierung der Qualität der kommerziellen Pricktestlösungen für Berufsallergene sowie die Entwicklung internationaler Empfehlungen für die standardisierte Diagnostik des beruflich bedingten Asthmas in der Prävention und der Beurteilung von Berufskrankheiten. Die gewonnenen Ergebnisse sollen in Form eines „Positionspapiers“ der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) international veröffentlicht werden.

In Kooperation mit sieben deutschen und acht europäischen Allergiezentren wurden bei beruflich exponierten Personen, die unter berufsbedingten allergischen Atemwegsbeschwerden litten, standardisierte Haut-Pricktests durchgeführt.

Die beteiligten Ärzte setzten identische Chargen kommerzieller Hauttestlösungen für bestimmte Berufe ein: Bäcker (Mehle, Vorratsmilben, Mehlschädlinge, a-Amylase), Beschäftigte im Gesundheitsdienst

(Naturlatex und kreuzreagierende Nahrungsmittel), Landwirte (Getreidestäube, Vorratsmilben, Schimmelpilze, Nutztiere), Laboranten und Tierpfleger (Labortiere, Vorratsmilben). Sämtliche Pricktests wurden nach einem exakt festgelegten Schema durchgeführt. Die Qualität der Hauttestlösungen wurde zuvor im Labor intensiv überprüft.

Zentrale Auswertung aller Daten am IPA

Das IPA erhält die Daten und Seren aller Patienten. Es wertet die Pricktests aus, bestimmt die relevanten allergen-spezifischen IgE-Antikörper, dokumentiert alle Daten und führt sie zusammen. Bisher gingen Datensätze für 95 Bäcker, 30 Latex-Exponierte, 5 Labortier-Exponierte und 34 Landwirte ein. Wie sich schon bei der vorangegangenen *In-vitro*-Untersuchung der Hauttest-Lösungen abzeichnete, weisen auch die ersten Auswertungen der *In-vivo*-Untersuchungen auf zum Teil deutliche Unterschiede in der Qualität der Pricktest-Lösungen hin.

IPA-60-STADOCA	
Laufzeit	2008-2012
Titel	Europäische Multicenterstudie zur Standardisierung von Haut-Pricktestlösungen für Berufsallergene
Thema	Qualitative Beurteilung verschiedener Pricktestlösungen nach vergleichender standardisierter <i>In-vivo</i> -Haut-Pricktestung. Erfolgt in Kooperation mit verschiedenen arbeitsmedizinisch tätigen Allergologen in Europa
Kompetenz-Zentren	Medizin, Allergologie/Immunologie
Webcode	531968

Da es immer wieder Hinweise darauf gibt, dass mögliche Schimmelpilz-Sensibilisierungen bei betroffenen Arbeitnehmern mit den derzeit verfügbaren Diagnostika nicht optimal erfasst werden können, sollen im Rahmen dieses Projektes zudem noch kommerzielle Hauttestlösungen für Schimmelpilze verglichen und bewertet werden.

Studie untersucht über zwölf Jahre Gesundheitsrisiken in Kompostanlagen

IPA-61-Kompost	
Laufzeit	2008-2010 (danach teilweise Weiterführung im Rahmen des „Abfallprojektes“)
Titel	Gesundheitsrisiken durch biologische Arbeitsstoffe in Kompostierungsanlagen: Ein 12-Jahres-Follow-up
Thema	Bewertung des Gesundheitsrisikos von Beschäftigten, die hoch gegenüber Stäuben und Bioaerosolen exponiert sind
Kompetenz-Zentren	Medizin, Allergologie/Immunologie, Molekulare Medizin
Webcode	545792

Die prospektive Kohortenstudie von Beschäftigten in Kompostierungsanlagen über einen Zeitraum von mehr als zwölf Jahren bietet erstmals die Chance, Risiken für chronische Erkrankungen durch eine lang andauernde Exposition gegenüber Bioaerosolen und organischen Stäuben in der Abfallverwertung zu erfassen. Die Logistik und medizinische Untersuchungen wurden teilweise

von der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) finanziert.

Insgesamt wurden 249 Kompostarbeiter sowie 38 Kontrollpersonen anamnestisch befragt und durch einen Arzt untersucht. Von jedem Probanden liegen die Ergebnisse von Lungenfunktion, Antikörperbestimmung sowie Befunde von Untersuchungen der Proben, die mittels nicht-invasiver Methoden (NIM) gewonnen wurden, vor. In den teilnehmenden 31 Kompostanlagen wurden Luftstaubmessungen durchgeführt und die benutzten Filter im IPA analysiert (Quantifizierung von Endotoxin, b-1,3-Glucan und verschiedenen Schimmelpilzantigenen).

Berufsbezogener Husten stieg an

Von den 76 aktuell tätigen Kompostarbeitern, die über zwölf Jahre beurteilt wurden (1996/97, 2001 und 2009/2010), klagten bei der Untersuchung 2009 signifikant mehr Arbeiter über berufsbezogenen Husten als 1996/97. Symptome wie behinderte

Nasenatmung und Luftnot bei der Tätigkeit im Kompostwerk wurden hingegen früher und aktuell gleich häufig genannt. Über den Beobachtungszeitraum war ein signifikanter Anstieg der IgG-Werte für die Schimmelpilze *Aspergillus fumigatus* und *Penicillium spp.* und für das Bakterium *Thermoactinomyces vulgaris* nachweisbar. Alle anderen serologischen Parameter waren unauffällig.

Im Vergleich zu 1996/97 lagen 2009 alle bestimmten Lungenfunktionsparameter (forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁), forcierte Vitalkapazität (FVC) und FEV₁/FVC) signifikant niedriger. Da auch die Kontrollpersonen einen ähnlichen Abfall der Lungenfunktion über den Beobachtungszeitraum von zwölf Jahren aufwiesen, muss die Datenauswertung vertieft werden. Der Abschlussbericht ist für 2011 geplant, nachdem ein Austausch zur Definition der Expositionseinschätzung mit den Vertretern der BAuA, der Unfallkasse NRW und der Berufsgenossenschaft Transport und Verkehr stattgefunden hat.

Beurteilung der Aufnahme von Gefahrstoffen durch die Haut

IPA-63-DermaTox	
Laufzeit	2010-2012
Titel	Dermale Penetration und Resorption von Gefahrstoffen
Thema	Etablierung von <i>In-vivo</i> - und <i>In-vitro</i> -Methoden zur Beurteilung der dermalen Aufnahme und Penetration von Gefahrstoffen
Kompetenz-Zentren	Medizin Toxikologie
Webcode	557568

Die dermale Penetration von Gefahrstoffen kann allein und in Kombination mit der inhalativen Resorption zu toxikologisch relevanten Konzentrationen im Körper des Menschen führen. Für die Beurteilung einer dermalen Resorption können unterschiedliche Verfahren angewandt werden. So liefern *In-vitro*-Daten – unter anderem das Franz-Kammermodell mit Humanhaut – erste Anhaltspunkte zur Menge der pe-

netrierten Substanz und zur Kinetik der Resorption. Derartige *In-vitro*-Modelle können auch mit stark irritativen oder kanzerogenen Substanzen durchgeführt werden.

Weitere Erkenntnisse aus Expositionslabor

Erst durch geeignete *In-vivo*-Systeme, wie der Mikrodialyse, können jedoch Erkenntnisse über andere relevante Faktoren untersucht werden, beispielsweise Schädigungen der Hautbarriere, Einfluss von Hautmitteln. Da Gefahrstoffe auch direkt aus der Atmosphäre perkutan aufgenommen werden können, kann im Expositionslabor zusätzlich auch der Beitrag der dermalen Exposition aus der Gasphase zur Gesamtexposition qualitativ gesichert und in Abhängigkeit von den Expositionsflächen der Haut sowie der körperlichen Belastung analysiert werden.

Um eine Beurteilung der dermalen Resorption von Gefahrstoffen zu ermöglichen, wird am IPA im Rahmen des Projektes DermaTox ein kombiniertes Vorgehen und eine verglei-

chende Untersuchung des jeweiligen Gefahrstoffes mit allen genannten *In-vitro*- und *In-vivo*-Verfahren als notwendig erachtet. Unterstützt wird das Projekt von der Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM).

Etablierte Bioengineering-Verfahren

Durch die am IPA etablierten Bioengineering-Verfahren können zusätzlich individuelle Barriereveränderungen der Haut quantifiziert werden. Sie werden im Rahmen zur Messung der Hautfunktion und Hautbarriere an den exponierten Stellen angewendet. Mit der durchgeführten „Testbatterie“ kann eine Vielzahl unterschiedlicher Gefahrstoffe hinsichtlich ihrer hautpenetrierenden Eigenschaften getestet werden. Die Ergebnisse liefern eine wissenschaftliche Grundlage für die Beratung der Unfallversicherungsträger bei dermatologisch-toxikologischen Fragestellungen sowie die Entwicklung von Konzepten zur Primärprävention für hautgängige Substanzen am Arbeitsplatz.

Datenbank für Ergebnisse aus dem Biomonitoring am Arbeitsplatz

Am IPA werden im Rahmen von Forschungs- und Dienstleistungsprojekten eine Vielzahl an analytischen Ergebnissen im Bereich des Humanbiomonitoring generiert: unter anderem Angaben zur Exposition der Beschäftigten an unterschiedlichen Arbeitsplätzen gegenüber Gefahrstoffen in Blut, Urin und Atemexhalat. Anonymisierte Expositionsdaten liegen insbesondere zu Metallen, aromatischen Aminen und Nitroverbindungen, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Diisocyanaten, Phthalaten und Bisphenol A vor. Gleichzeitig liegen objektive Daten zum Rauchverhalten der Probanden vor. Diese Ergebnisse stellen eine wichtige Ergänzung zum Ambient Monitoring dar.

Datenbank für Unfallversicherungsträger

Das Projekt BioMEGA hat zum Ziel, die Ergebnisse des Humanbiomonitorings allen Unfallversicherungsträgern für eine Gefährdungs- und Risikoanalyse von unterschiedlichen Arbeitsplätzen und -tä-

tigkeiten zur Verfügung zu stellen. Dafür wird eine Datenbank zum Speichern und zur gezielten Auswertung von Humanbiomonitoringdaten entwickelt. Hierzu werden Basisdaten wie Untersuchungsmaterial, Analyseergebnis und Beschreibung des Arbeitsplatzes und der Arbeitstätigkeit unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Confoundern ermittelt, die in die Datenbank eingehen.

Die abschließende Programmierung der Datenbank soll eine automatische Auswertung der Ergebnisse hinsichtlich spezifischer Gefahrstoffe sowie statistischer Kenngrößen erlauben, unter anderem Mittelwerte und Perzentile. Zusätzlich soll eine Suche nach Arbeitsplätzen beziehungsweise -tätigkeiten ermöglicht werden, die mit einer besonders hohen Exposition gegenüber Gefahrstoffen einhergehen.

Die Datenbank stellt zukünftig für die Unfallversicherungsträger einen wesentlichen

IPA-64-BioMEGA	
Laufzeit	2009-2012
Titel	Datenbank zu Biomonitoringergebnissen am Arbeitsplatz
Thema	Entwicklung einer Datenbank zur Speicherung und Auswertung von Ergebnissen des biologischen Monitorings am Arbeitsplatz
Kompetenz-Zentren	Epidemiologie Toxikologie
Webcode	542208

Bestandteil für den Arbeitsschutz dar. Die aus der Praxis erhaltenen Biomonitoringdaten bilden einen Ansatzpunkt für die Forschung im Bereich der Prävention gefährstoffverursachter Erkrankungen, insbesondere zur qualitätsgesicherten Ableitung von Dosis-Wirkungsbeziehungen und von Expositions-Risikobeziehungen für kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Gefahrstoffe.

EPIC-Studie – PAK-Exposition, Harnblasenkrebs und Azetyliererstatus

Das Gendiagnostikgesetz regelt den Einsatz genetischer Analysen in der arbeitsmedizinischen Vorsorge. So ist unter bestimmten Voraussetzungen die Bestimmung des Azetyliererstatus bei der arbeitsmedizinischen Vorsorge weiterhin zulässig. Untersuchungen an beruflich gegenüber aromatischen Aminen exponierten Beschäftigten zeigten in der Vergangenheit ein erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko bei sogenannten Langsamazetylierern. Meta-Analysen ergaben jedoch nur ein gering erhöhtes Risiko, das – zusammen mit der niedrigen Inzidenz von Blasenkrebs – keinen ausreichend hohen positiven prädiktiven Wert für die spätere Entstehung von Blasenkrebs hat.

Die Kohortenstudie EPIC (Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) wurde europaweit mit 521 000 Teilnehmern aus Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Italien, den Niederlande, Norwegen, Spanien und Schweden durchgeführt. Im Verlauf dieser prospektiven Studie sind bislang rund 1000 Blasenkrebsfälle aufgetreten. Das IPA prüft nun mit einem prospektiven Studiendesign und dieser großen Zahl von Blasenkrebsfäl-

len, welche Rolle der Azetyliererstatus bei der Entstehung von Blasenkrebs spielt. Für die in EPIC genestete Fall-Kontroll-Studie wurde dem IPA DNA aus asservierten Blutproben der EPIC-Biobanken nach Begutachtung des Forschungskonzepts durch das Entscheidungsgremium der EPIC-Kohorte überlassen. Die Sequenzvarianten der N-Azetyltransferase 2 (NAT2) und von weiteren relevanten Stoffwechselgenen wurden auf zwei Genotypisierungsplattformen bestimmt. Aufgrund der hohen Bedeutung dieser Untersuchung auch für das Gendiagnostik-Gesetz wurden besondere Maßnahmen zur Qualitätssicherung getroffen, darunter umfangreiche Mehrfachbestimmungen und Sequenzierungen.

Weiterhin wurden die in EPIC erhobenen Berufsdaten einzelner Rekrutierungszentren zusammengeführt und in ein einheitliches Datenformat überführt. Die Risikoschätzungen für berufliche Belastungen wurden 2009 auf einem vom IPA organisierten Internationalen Blasenkrebs-Symposium in Bochum vorgestellt. Dort haben Experten aus dem Bereich beruflicher Risikofaktoren und Experten zur genetischen Suszeptibilität den

IPA-65-EPIC-Beruf	
Laufzeit	2010-2011
Titel	Evaluierung des Zusammenhangs von beruflicher Exposition gegenüber aromatischen Aminen und PAK, Azetyliererstatus, Methylierungsstatus und Blasenkrebs im Rahmen der europäischen EPIC-Kohorte
Thema	Untersuchung des Zusammenhangs der beruflichen Exposition gegenüber aromatischen Aminen, PAK, Azetylierer- und Methylierungsstatus sowie Blasenkrebs im Rahmen der prospektiven europäischen Kohortenstudie EPIC
Kompetenz-Zentrum	Epidemiologie, Molekulare Medizin, Toxikologie
Webcode	560128

aktuellen Kenntnisstand vorgetragen. Dieses Symposium war zugleich ein Meilenstein des IPA-Projekts für EPIC. Die mit den EPIC-Daten erzielbaren Ergebnisse zur Rolle des Azetyliererstatus werden belastbare Entscheidungen sowohl für das Gendiagnostikgesetz als auch bei der Anerkennung von beruflich bedingtem Blasenkrebs ermöglichen.

Neues Expositionslabor simuliert Expositionen am Arbeitsplatz

IPA-66-ExpoLab	
Laufzeit	ab 2009 fortlaufend
Titel	IPA-Expositionslabor
Thema	Untersuchung gesundheitlicher Effekte durch Gase, Stäube, Aerosole
Kompetenz-Zentren	Medizin Toxikologie
Webcode	557568

Die inhalative Exposition durch Gase, Stäube und Aerosole stellt nach wie vor die häufigste Form der Gesundheitsgefährdung am Arbeitsplatz dar. Zur Prävention akuter und chronischer Erkrankungen durch Stäube und Gefahrstoffe können Untersuchungen unter kontrollierten Expositionsbedingungen wertvolle Erkenntnisse liefern – insbesondere auch zur Grenzwertsetzung.

Im neuen Expositionslabor des IPA können Untersuchungen an vier Probanden gleich-

zeitig und mit Simulation einer definierten körperlichen (Ergometrie) und psychomentalen (Computer) Arbeitsbelastung durchgeführt werden. Neben den Messungen im Rahmen des Projektes Abgrenzung und Differenzierung „belastigender“ und „irritierender“ Effekte von Gefahrstoffen (► S. Seite 75) werden auch neuropsychologische Testverfahren eingesetzt, um Beeinträchtigungen der Konzentration und Aufmerksamkeit zu erfassen.

Zusätzlich werden mit den am IPA in den vergangenen Jahren etablierten nicht-invasiven Methoden die Wirkungen der Exposition an den Atemwegen und der Lunge untersucht. Die Biomonitoring-Methoden des Instituts können die innere Exposition, Stoffwechselprodukte der inhalierten Substanzen und biologische Früheffekte nachgewiesen. Weitere potenzielle Einsatzmöglichkeiten des Expositionslabors sind die Untersuchung einer Resorption durch sich auf der Haut niederschlagende Aerosole oder die Kor-

relation zwischen äußerer (inhalativer und dermaler) Exposition und innerer Belastung (Bio- und Effektmonitoring).

Exposition durch Partikel und Allergene

Das Labor ermöglicht nicht nur Expositionen durch Gefahrstoffe, sondern auch durch Partikel und Allergene. Zwei getrennte Lüftungskreisläufe können Ko-Expositionen generieren, die häufig am Arbeitsplatz auftreten. Die Sicherheit der Studienteilnehmer wird durch validierte Expositionsverfahren und definierter Expositionsbedingungen mit einer größtmöglichen räumlichen und zeitlichen Konstanz der Konzentrationen in der Raumluft gewährleistet. Die Expositionsbedingungen werden durch Messungen laufend überwacht und dokumentiert.

Nach Fertigstellung des IPA-Neubaus Ende 2009 wurde das Expositionslabor 2010 in Betrieb genommen. Unter anderem werden dort auch seit Ende 2010 die Studienteilnehmer der CO₂-Studie untersucht.



Veränderung der Hautempfindlichkeit bei Feuchtarbeit

Im Rahmen dieses Projektes werden die Einwirkungen von Kombinationsbelastungen sowie die Reaktion der Feuchtbelastungsmodelle auf Subgruppen (Atopiker) und die Möglichkeiten der Reduktion beziehungsweise Reversibilität der durch Feuchtarbeit induzierten Barrierestörungen untersucht. In einer vorausgegangenen Studie (zur Differenzierung der Feuchtarbeit) konnte anhand von experimentellen, modellhaften Untersuchungen bzw. standardisierten Feuchtbelastungen, die mögliche Beeinträchtigung der Hautbarriere, deren Beginn und Verlauf hautphysiologisch und klinisch analysiert werden.

Das in diesem Projekt entwickelte sogenannte „Bochumer Feuchtmodell“ ist ein standardisiertes *In-vitro*-Modell für Feuchtbelastungen mit dessen Hilfe aufgezeigt werden konnte, dass bei Feuchtbelastungen der Haut bis zu vier Stunden feuchtigkeitsdichte Handschuhe dem direkten Kontakt zum feuchten Milieu eindeutig vorzuziehen sind. Diese Ergebnisse sollen in praktische Empfehlungen für Arbeitnehmer sowie in die aktuelle Überarbeitung der TRGS 401: „Gefährdung durch Hautkontakt“, in der zurzeit noch Okklusion durch Handschuhe mit dem direkten Kontakt zum feuchten Milieu gleichgestellt wird, einfließen.

In dem Folgeprojekt werden nun anhand des Bochumer Modells einerseits Kombinationsbelastungen (z. B. der Wechsel zwischen Handschuhokklusion gefolgt von Wasserbelastung) bezüglich ihrer Wirkungen auf die Hautbarriere sowie die Auswirkungen unterschiedlicher Feuchtmodelle auf als hautempfindlich identifizierte Subgruppen (Atopiker) untersucht. Zudem soll geprüft werden, ob sich die Veränderungen durch Okklusion einerseits durch zeitlich zu determinierende Handschuhwechsel (z.B. stündlich, 2-stündlich, etc.) bessern lassen. Andererseits wird untersucht, wie sich der Effekt durch Applikation von Baumwollgewebe unter okklusivem Handschuhmaterial verändert. Mit dem Bochumer Studienmodell können nun einerseits die Auswirkungen des „Handschuhwechsels“ zu definierten Zeiten auf die Hautbarriere und -empfindlichkeit im Vergleich zur durchgehenden Handschuh-Tragedauer recherchiert werden. Andererseits kann intraindividuell verglichen werden, in welchem Verhältnis diese Maßnahmen zum Tragen von Baumwolle unter den Handschuhen stehen. Ungeklärt ist außerdem, wie lange die durch Okklusion induzierte erhöhte Hautempfindlichkeit nach der Belastung nachweisbar ist, ab wann regenerative Prozesse manifest werden und wann danach

IPA-68-Feuchtarbeit	
Laufzeit	2010-2012
Titel	Reversibilität und Reduktion der Hautbarrierestörung nach Feuchtarbeit
Thema	Hinweise für die Reduktion bzw. Reversibilität der durch Feuchtarbeit induzierten Barrierestörungen bzw. Hautempfindlichkeiten
Kompetenz-Zentrum	Medizin Epidemiologie
Webcode	557056

eine entsprechende Belastbarkeit gegeben ist. Hierzu werden im zeitlichen Verlauf Analysen im Rahmen des entwickelten Modells durchgeführt, in denen der Rückgang der Hautempfindlichkeit analysiert werden soll.

Die Ergebnisse sollen dann als standardisierte Grundlage für weitere differenzierte Untersuchungen zur Art und Dauer unterschiedlicher Feuchtbelastungsberufe dienen und Informationen über die Effizienz von Schutzmaßnahmen liefern. Ferner sollen sie Erkenntnisse über die Barriereregenerationsfähigkeit der Haut nach Feuchtbelastungen ermöglichen.

Expositionserfassung von Diisocyanaten durch Biomonitoring

Diisocyanate sind eine der wichtigsten Substanzklassen in der Industrie und können bei exponierten Beschäftigten Asthma bronchiale induzieren. Um die Entstehung von Diisocyanat-induziertem Asthma und dessen berufliche Ursachen zielorientiert zu untersuchen, führt das IPA Humanbiomonitoring-Untersuchungen durch, die eine gegenwärtig vorhandene Exposition gegenüber aromatischen Diisocyanaten in unterschiedlichen Industriebereichen sowie bei verschiedenen Arbeitstätigkeiten erfassen. Als Modellsubstanzen werden Isomere des Toluylendiisocyanats, Methylendiphenyldiisocyanats als auch das Naphthalin-1,5-diisocyanat herangezogen. Gleichzeitig soll die Konzentration zirkulierender MDI-spezifischer IgG-Antikörper ermittelt werden.

Humanbiomonitoring am Arbeitsplatz

Zur Durchführung der Expositionserfassung wird in unterschiedlichen Industriesparten sowie bei unterschiedlichen Arbeitstätig-

keiten ein Humanbiomonitoring der Exposition durchgeführt: unter anderem bei Tätigkeiten mit Heißklebstoffen, der Herstellung von Weichschäumen und bei Montageschaumarbeiten. Mit dem gewählten Vorgehen kann die wichtige Frage geklärt werden, inwiefern durch die Verwendung beziehungsweise Verarbeitung PU-haltiger Klebstoffe und Materialien eine messbare Exposition auftritt, beispielsweise gegenüber Methylendiphenyldiisocyanat. Erste Untersuchungen finden dabei in Zusammenarbeit mit der Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft bei Parkettlegerinnen statt. Weitere Arbeitsbereiche und -tätigkeiten können bei Bedarf jederzeit in die Untersuchungen einbezogen werden.

Die Ergebnisse ermöglichen die Identifizierung von Arbeitsplätzen mit hoher Exposition gegenüber Diisocyanaten und die – wenn notwendig – Etablierung und Überwachung expositionsminimierender Maßnahmen. Insgesamt bilden die Erkenntnisse die Grundlage

IPA 71 - Diisocyanate	
Laufzeit	2010-2012
Titel	Exposition gegen Diisocyanate in verschiedenen Industriebetrieben unter Verwendung von Methylendiisocyanat (MDI) als Modellsubstanz
Thema	Humanbasierte Biomonitoringstudie zur Erfassung der gegenwärtig vorhandenen Exposition gegenüber Diisocyanaten in unterschiedlichen Industriebereichen sowie bei verschiedenen Tätigkeiten
Kompetenz-Zentren	Toxikologie, Allergologie/Immunologie
Webcode	559104

für eine stoffspezifische Gefährdungs- und Risikoanalyse durch toxikologisch-regulatorische Gremien sowie für die Beratung einzelner Unfallversicherungsträger im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung von Arbeitsplätzen und -tätigkeiten beim Umgang mit Diisocyanaten.

Nationale Kohortenstudie erfasst langfristig Berufsdaten

IPA-67-Nationale-Kohorte	
Laufzeit	2010-2012
Titel	Berufsbezogene Untersuchungen im Rahmen einer nationalen Kohorte
Thema	Nutzung einer nationalen Kohorte mit dem Fokus auf arbeitsmedizinisch wichtige Fragestellungen
Kompetenz-Zentren	alle
Webcode	558080

Die Zunahme von chronischen Krankheiten stellt Gesundheitsforschung und -systeme vor immense Herausforderungen. Auf Initiative des Helmholtz-Zentrums München und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) ist geplant, eine nationale Kohorte mit 200 000 Studienteilnehmern aufzubauen. Sie soll sich aus Männern und Frauen zwischen 20 bis 69 Jahren aus verschiedenen Regionen Deutschlands zusammensetzen. Für eine Gruppe von 40 000 Personen ist ein aufwändigeres Untersuchungsprotokoll vorgesehen. Insgesamt werden Rekrutierungszentren in neun geographischen Clustern aufgebaut. Das Studienprotokoll der geplanten Kohorte wurde von internationalen Gutachtern positiv bewertet.

In einer Kohorte treten viele Belastungen und Erkrankungen auf, für die neue Strategien zur Datenerhebung, Expositionsermittlung, Risikoerfassung, Früherkennung und Prävention entwickelt werden müssen. 2011

startet eine Pilotstudie in Zusammenarbeit mit dem IPA und weiteren Forschergruppen am Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität Duisburg-Essen. In einer Teilkohorte sollen Berufsdaten erfragt und mit Sekundärdaten des Instituts für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung verglichen werden. Dazu wurden ein umfangreiches Datenschutzkonzept und Erhebungsbögen für die Berufsbiographie und wichtige berufliche Belastungen aufgestellt.

Das IPA unterstützt die Nationale Kohorte:

- durch die Teilnahme an den Arbeitsgruppen Beruf, Krebs, Biomaterialien und Umwelt,
- durch die Mitarbeit am Studienprotokoll der Nationalen Kohorte für die internationale Begutachtung,
- durch die Mitarbeit an der Pilotstudie zur Erhebung von Berufsdaten,
- mit der Durchführung einer Pilotstudie zur Untersuchung von Schichtarbeit in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „Schlaf“ und weiteren Forschergruppen,
- durch die Mitarbeit an den Protokollen zur Probengewinnung,
- durch Unterstützung des lokalen Rekrutierungszentrums,
- mit der Expositionsabschätzung durch Biomonitoring und der Job-Exposure Matrix aus dem Projekt SYNERGY,

- durch Forschung zu arbeitsmedizinisch wichtigen Endpunkten wie Blasenkrebs, Brustkrebs, Lungenkrebs, Hauterkrankungen, Atemwegserkrankungen, Allergien,
- durch die Auswahl und weitere Untersuchung beruflich interessanter Subkohorten, wie Schichtarbeiter und Beschäftigte in Gaststätten.

Weiterhin bietet das IPA Expertise für das Fragebogenmodul „Beruf“ mit Zusatzfragebögen für ausgewählte Expositionsumstände (wie Schichtarbeit, Metallbearbeitung, Passivrauch) (Pilotstudie zur Erhebung von Berufsdaten) an.

Ziel der Aufstellung einer Nationalen Kohorte in Deutschland ist der Aufbau einer belastbaren Forschungsplattform für eine Vielzahl von wissenschaftlichen Fragestellungen insbesondere beruflichen Risiken von hohem gesellschaftlichem Interesse. In einer Kohortenstudie kann ein breites Spektrum von Volkskrankheiten beobachtet werden. Dazu gehören vor dem Hintergrund der demographischen Veränderungen neben Krebserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Stoffwechselerkrankungen auch neurodegenerative Erkrankungen. Das prospektive Studiendesign ermöglicht eine nicht verzerrte Ermittlung der Vorhersagewerte von Expositionsfaktoren oder Biomarkern für die spätere Entstehung von chronischen Erkrankungen. Der große Studienumfang erlaubt weiterhin zuverlässige Risikoschätzungen für beruflich bedingte Erkrankungen.



Auslöser und Wirkungsmechanismen von Kontaktallergien

Das allergische Kontaktekzem ist eine der häufigsten allergischen Erkrankungen. Es entsteht bei Hautkontakt mit Allergenen, beispielsweise Nickel in Jeansknöpfen. Die Prävention am Arbeitsplatz schien bislang kaum möglich, weil Allergene bei extrem niedrigen Konzentrationen wirken.

Nach neuen Erkenntnissen scheint dies aber nur für das Auslösen einer vorhandenen Sensibilisierung zu gelten. Um eine Sensibilisierung hervorzurufen, müssen wahrscheinlich erheblich höhere Expositionen bestehen. Während demnach für das Auslösen einer vorhandenen Allergie kein Schwellenwert angegeben werden kann, wäre dies für die eigentliche Sensibilisierung möglich.

Hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber Kontaktallergenen bestehen große Unterschiede, die wahrscheinlich genetisch bedingt sind. Personen mit einer Vielzahl von Sensibilisierungen (Polysensibilisierte) erkranken offenbar leichter und schwerer und weisen zudem häufiger besonders aktive Varianten körpereigener entzündungsför-

dernder Botenstoffe auf. Entzündungen könnten daher eine bedeutende Rolle bei der Kontaktallergie spielen, z.B. durch eine adjuvante Wirkung. Sollten solche Reizwirkungen eine besondere Rolle spielen, wäre die Aufstellung wissenschaftlich basierter Grenzwerte möglich.

Eine Studie des IPA und des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) soll bisherige Ergebnisse bestätigen und auf andere genetische Marker erweitern. Es sollen so Einblicke in die Entstehungsmechanismen der Kontaktallergie gewonnen werden, die eine verbesserte Vorsorge ermöglichen, insbesondere hinsichtlich beruflich bedingter Kontaktallergien.

Hierzu werden über den IVDK unterschiedlich schwer betroffene Patienten (Mono- und Polysensibilisierte) rekrutiert. Der Anteil an Polysensibilisierten im Kollektiv ist vergleichsweise hoch, so dass bis zum Ende des Jahres genügend Fälle für eine valide Auswertung gewonnen werden können. Als Kontrollpersonen werden mindestens 300 Blutspender rekrutiert. Parallel werden von

IPA-69-Kontaktallergien	
Laufzeit	2009-2011
Titel	Prädispositionsfaktoren und Wirkungsmechanismen von Kontaktallergien
Thema	Untersuchungen zu individuellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kontaktallergie bei mono- und polysensibilisierten Personen
Kompetenz-Zentren	Medizin, Molekulare Medizin
Webcode	540672

der Abteilung Molekulare Medizin eine Vielzahl genetischer Faktoren analysiert. Bis zum Frühjahr wurden 276 Proben untersucht.

Als erstes, vorläufiges Ergebnis kann wahrscheinlich eine frühere Studie bestätigt werden, die zeigte, dass eine besonders aktive Variante des entzündungsfördernden Botenstoffes Interleukin-6 bei Polysensibilisierten besonders häufig vorkommt. Die Ergebnisse sollen in die laufenden Aktivitäten der Gendiagnostikkommission am Robert Koch-Institut eingebracht werden.

Auswirkung von Schichtarbeit auf die Gesundheit

Schichtarbeit steht im Verdacht, eine Vielzahl gesundheitlicher Beeinträchtigungen und Erkrankungen zu verursachen. Die Beschäftigten, insbesondere Nachtschichtarbeiter, leiden oftmals unter Schlafstörungen, die zu Übermüdung, Appetitlosigkeit und Magenbeschwerden führen. Epidemiologische Studien geben darüber hinaus Hinweise auf eine Beteiligung von Schichtarbeit an der Entstehung von Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und psychischen Störungen. Im Jahre 2007 stuft die International Agency for Research on Cancer der Weltgesundheitsorganisation Schichtarbeit, die mit circadianen Störungen einhergeht, als „wahrscheinlich krebserregend beim Menschen“ ein (Kategorie 2A). Diese Einstufung basiert auf den Ergebnissen tierexperimenteller Studien und insbesondere zweier prospektiver Studien an Krankenschwestern (Nurses' Health Study).

Durch den natürlichen Wechsel zwischen Tageslicht und Dunkelheit wird die „innere

Uhr“ auf den Tag-Nacht-Rhythmus synchronisiert. Dieser wird maßgeblich durch das Neurohormon Melatonin gesteuert, dessen Synthese mit der Dunkelheit einsetzt und durch Tageslicht oder künstliches Licht am Arbeitsplatz unterdrückt wird. Wichtige physiologische Prozesse wie Schlaf- und Wachzyklen, Metabolismus, Hormonsekretion, Immunabwehr, DNA-Reparatur und Abbau von Gefahrstoffen werden durch zirkadiane Rhythmen reguliert. Die Störung der Synchronisation dieser biologischen Prozesse durch externe Einflüsse wie Nachtschichtarbeit wird als Chronodisruption bezeichnet und für die Entstehung von Gesundheitsstörungen verantwortlich gemacht. Ziel der interdisziplinären Präventionsforschung am IPA ist es, die Mechanismen der Chronodisruption in humanbasierten Studien zu erforschen, um so Konzepte für gesundheitschonende Schichtsysteme zu entwickeln.

Parallel hierzu hat das IPA in Zusammen-

IPA-70-Schichtarbeit	
Laufzeit	2010-2012
Titel	Gesundheitsauswirkungen von Schichtarbeit
Thema	Abklärung der Effekte von Schichtarbeit auf die Gesundheit und Ableitung von Präventionsmaßnahmen
Kompetenz-Zentren	alle
Webcode	558592

chen Universitätsklinikum Bergmannsheil in Bochum und dem Helmholtz-Zentrum München eine Studie konzipiert, in der ein Einfluss der Schichtarbeit auf den Schlaf, den Hormonhaushalt und den Stoffwechsel untersucht wird. In dieser Studie an Beschäftigten im Gesundheitswesen sollen neue wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen werden, um Empfehlungen für gesundheitsverträgliche Schichtsysteme zu geben.

Getreide- und Mehlstäube

IPA-91-Getreide- und Mehlstäube	
Laufzeit	2011-2015
Titel	Gesundheitliche Effekte der Staub- und Allergenbelastung in Getreidemühlen, im Getreidehandel und in Bäckereien (Längsschnittstudie)
Thema	Qualitative und quantitative Erfassung der Staubzusammensetzung in Bäckereien, Getreidemühlen und im Getreidehandel; Bewertung der Exposition der dort jeweils Beschäftigten
Kompetenz-Zentren	Allergologie/Immunologie Epidemiologie, Medizin
Webcode	574976

Aktuell wird im Arbeitsschutz über einen allgemeinen Mehlstaubgrenzwert diskutiert. Querschnittstudien aus den Niederlanden konnten einen Zusammenhang zwischen der Mehlstaubexposition beziehungsweise Weizenallergenbelastung und der Sensibilisierungshäufigkeit nachweisen. Der Dosis-Wirkungszusammenhang

zeigte insbesondere in Getreidemühlen einen glockenförmigen Verlauf: Bei Beschäftigten mit der höchsten Exposition war die Sensibilisierungshäufigkeit wieder geringer. Zur deutschen Situation im Getreidehandel und Backgewerbe liegen zurzeit keine systematisch erhobenen Längsschnittstudien für Berufsanfänger zur Exposition und Aufklärung einer Dosiswirkungsbeziehung vor.

Ziel des IPA-Projekts ist es, die Zusammensetzung des Staubs in Bäckereien, Getreidemühlen und im Getreidehandel qualitativ und quantitativ zu erfassen. Damit soll der Einfluss der jeweiligen Exposition auf die Gesundheit von Berufsanfängern vergleichend bewertet sowie die Anwendbarkeit einer Fragebogen-basierten Risikoschätzung für die Einleitung gezielter Präventionsmaßnahmen überprüft werden. Die Allergenexposition soll mithilfe von bereits am IPA und von Projektpartnern etablierten immunologischen Messverfahren in personenbezogen

gesammelten Luftstaubproben differenziert erfasst werden.

Neben den Allergenen sollen auch Staubanteile wie beta-1,3-Glukane und Endotoxin erfasst werden. Zur zusätzlichen Risikoabschätzung der Staubzusammensetzung wird die pyrogene Aktivität mit Hilfe eines standardisierten Vollblutstimulationstestes bestimmt. Für die Längsschnittstudie sollen primär Berufsanfänger aus getreide- und mehlstaubbelasteten Berufen und einem Vergleichskollektiv rekrutiert werden, die über einen Zeitraum von drei Jahren bezüglich Exposition, Sensibilisierung und Gesundheitsparametern wiederholt untersucht werden sollen.

Die Ergebnisse dienen der verbesserten Risikoerfassung, Bewertung und Vermeidung von Gesundheitsgefahren in Getreidestaub-exponierten Berufsgruppen und darüber hinaus als Grundlage für die wissenschaftliche Bewertung in Arbeitsschutzgremien.

Effekte beruflicher Hautmittel bei Handschuhokklusion

Med 31-Okklusion	
Laufzeit	2008-2009
Titel	Effekte beruflicher Hautmittel bei Handschuhokklusion: Wirksamkeiten, Einschränkungen und Nebenwirkungen
Thema	Analyse, ob durch Einsatz der Hautmittel günstige Effekte auf die Hautbarriere zu erwarten sind
Kompetenz-Zentren	Medizin, Epidemiologie
Webcode	529920

Die Beschäftigten in den sogenannten Feuchterufen (z. B. Krankenpflege, Altenpflege, Friseurhandwerk) sind einer Reihe von potenziell hautschädigenden Substanzen ausgesetzt (siehe TRGS 401). Aus diesem Grunde werden feuchtigkeitsdichte Handschuhe verwendet. Die aus unterschiedlichsten Materialien bestehenden Handschuhe schützen zwar vor schädigenden Substanzen, unter den Handschuhen kann es aber vermehrt zum Auftreten von Irritationen bis hin zum irritativen

Kontaktexzem kommen. Als Ursache hierfür wird der so genannten Okklusionseffekt (Abdeckungseffekt) verantwortlich gemacht, der mit einem Feuchtigkeitsstau insbesondere durch das verstärkte Schwitzen (Transpiration) sowie einem Hitzestau einhergeht. Aus diesem Grunde werden von einer Reihe von Hautschutzherstellern im Rahmen der Primärprävention Hautmittel angeboten. Diese sollen unter Handschuhen angewendet werden und zum „Schutz vor Hauterweichungen unter Handschuhen, zur Stabilisierung beziehungsweise Festigung der Hornschicht sowie zur Verminderung der Quellung und Formänderungen der Hornhaut“ beitragen.

Ziel des Projektes war die Analyse, ob durch den Einsatz von Hautmitteln tatsächlich günstige Effekte auf die Hautbarriere zu erwarten sind. In einem experimentellen Studienansatz wurden Okklusivbelastungen durch feuchtigkeitsdichte Handschuhmaterialien bei Probanden erzeugt, um die positiven und negativen Auswirkung der Anwendung von kommerziell erhältlichen repräsentativen

Hautmitteln unter den Handschuhen sowohl durch Schweißsekretionsquantifizierungen als auch durch die Erfassung irritativer Hautsymptome anhand von nicht-invasiven hautphysiologischen Messmethoden und dermatologischen Kontrollen zu analysieren. Neben direkten Okklusionsvergleichen wurde eine zusätzliche standardisierte Irritation nach einer siebentägigen Okklusion erzeugt, um dadurch die Funktionalität der Barriere der Haut auf Belastung durch klinische und hautphysiologische Parameter zu überprüfen. Durch einen darauf folgenden Anwendertest wurden subjektive Parameter wie Tragekomfort, Verminderung der Schweißsekretion etc. eruiert.

Die Ergebnisse der Studie wurden den UV-Trägern kommuniziert und sollten Anstoß geben, seitens der Unternehmen Nachweise über die Wirksamkeit der von ihnen angebotenen Hautschutzmittel bei Handschuhokklusion einzufordern. Hier soll in gemeinsamen Ausschüssen und Gesprächsforen eine abgestimmte Meinung zwischen Herstellern und UV-Trägern entwickelt werden.

Erweitertes Biomonitoring-Spektrum mit hoher Sensitivität

Das Biologische Monitoring bestimmt Gefahrstoffe oder deren Stoffwechselprodukte in Körperflüssigkeiten. Es ermöglicht die tatsächlich vom Individuum aufgenommenen Gefahrstoffmengen abzubilden und zudem im Falle von ubiquitär in der Umwelt vorkommenden Stoffen die berufliche Exposition von der außerberuflichen Exposition abzugrenzen. Das Biologische Monitoring erfasst – im Gegensatz zum Ambient Monitoring – sämtliche Expositionspfade, also neben dem inhalativen auch den dermalen und oralen Pfad.

Kurzzeit- und Langzeitmarker

In Abhängigkeit von der Eliminationskinetik einzelner Stoffwechselprodukte können durch das Humanbiomonitoring Aussagen nicht nur zu kurz zurückliegenden Gefahrstoffexpositionen im Bereich von Stunden oder der letzten Arbeitsschicht (Kurzzeitmarker) getroffen werden, sondern oftmals auch über die mittlere Exposition der zurückliegenden Tage und Monate (Langzeitmarker). Vor diesem Hintergrund werden am IPA bei Studien häufig Biomonitoring-Methoden eingesetzt, die mehrere Stoffwechselprodukte eines Gefahrstoffes gleichzeitig erfassen oder parallel mehrere Methoden für ein und denselben Gefahrstoff, um ein möglichst umfassendes Bild der jeweiligen Expositionssituation zu erhalten.

Das Spektrum an Biomonitoring-Verfahren ist im Hinblick auf wichtige Fragestellungen der Unfallversicherungsträger auch im vergangenen Jahr konsequent erweitert worden – insbesondere im Bereich der organischen Spurenanalytik. Es wurden neue, hochspezifische und hochempfindliche Verfahren erarbeitet beziehungsweise etabliert. Hierzu zählen Methoden zur Bestimmung von Bisphenol A im Plasma, Organophosphat-Pestiziden im Urin, Organophosphat-Flammschutzmitteln im Urin, Metaboliten von Isocyanaten im Urin, Metaboliten des Lösungsmittels N-Methyl-pyrrolidon im Urin sowie 2,3-Dihydroxypropionamid als oxidativer Metabolit des Acrylamids.

Der Großteil dieser Verfahren gestattet es, nicht nur arbeitsplatzbedingte innere Expositionen zu erfassen, sondern auch Hintergrundbelastungen der Allgemeinbevölkerung, die durch ubiquitär in der Umwelt vorkommende Stoffe hervorgerufen werden. Darüber hinaus wurde ein bestehendes Verfahren zur Bestimmung von Hämoglobin-Addukten aromatischer Amine um weitere wichtige Vertreter dieser Substanzgruppe erweitert. Zusätzlich wurde es so optimiert, dass nur noch geringe Mengen an Blut für eine Analyse benötigt werden.

Um künftig steigenden Anforderungen in der Analytik hinsichtlich der Nachweisemp-

IPA-22-BioMonitoring	
Laufzeit	fortlaufend
Titel	Humanbiomonitoring
Thema	Entwicklung und Etablierung analytischer Methoden zum Humanbiomonitoring der Exposition
Kompetenz-Zentrum	Toxikologie

findlichkeit bei gleichzeitig höchstmöglicher Spezifität gerecht werden zu können, wurden zwei Analysensysteme der neuesten Generation auf Basis der Gaschromatographie gekoppelt mit der Tandemmassenspektroskopie etabliert.

Permanente Qualitätssicherung

Bei sämtlichen Methoden werden neben dem Anspruch auf höchstes wissenschaftliches Niveau auch höchste Ansprüche an Zuverlässigkeit und Richtigkeit der Analyseergebnisse gestellt. Die Richtigkeit der Ergebnisse wird durch konsequente laborinterne Qualitätssicherung sowie durch die Teilnahme an externen Qualitätssicherungsprogrammen, wie Ringversuchen, sichergestellt. Gleichzeitig fungiert das Humanbiomonitoring des IPA erstmals auch als Ausrichter von Ringversuchen auf europäischer Ebene (► COPHES, S. SEITE 82).



Gentoxikologie weist frühe biologische Effekte nach

IPA-23-Gentoxikologie	
Laufzeit	fortlaufend
Titel	Gentoxikologie
Thema	Entwicklung und Etablierung von Methoden zum Nachweis früher biologischer Effekte und veränderter biologischer Strukturen nach Exposition gegenüber genotoxischen Karzinogenen und Mutagenen
Kompetenz-Zentrum	Toxikologie
Webcode	446464

Im Rahmen des Projektes Gentoxikologie werden neue Methoden für das Biomonitoring früh auftretender biologischer Effekte und veränderter Strukturen entwickelt oder vorhandene Methoden am IPA etabliert und – falls erforderlich – verbessert. Im Vordergrund der Arbeiten steht dabei der Nachweis von Schädigungen der Erbsubstanz (DNA und Chromosomen) in Blutproben oder anderen biologischen Materialien von gegen Gefahrstoffen exponierten Beschäftigten, um genotoxische oder karzinogene Risiken in Feldstudien zu identifizieren.

Ein zweites Einsatzfeld sind *In-vitro*-Untersuchungen an Zellkulturen, um stoffbezo-

gene genotoxische Eigenschaften zu charakterisieren.

Insbesondere Sauerstoff aber auch andere Gefahrstoffe, die im Körper hochreaktive Radikale bilden können (sogenannte Radikalbildner) führen zu einer Schädigung der DNA, beeinflussen damit das oxidative Gleichgewicht und die Krebsentstehung. Der Nachweis einer DNA-Schädigung durch Radikalbildner steht daher im besonderen Fokus der Gentoxikologie.

In Gegenwart von Radikalbildnern ist die DNA-Base Guanin besonders anfällig für eine Modifizierung der Erbsubstanz und kann zur Bildung des hochmutagenen 8-Oxo-dGuo (8-Oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanin) führen. Auch Guanin in der RNA kann entsprechend oxidiert werden und führt zur Entstehung von 8-Oxo-Guo. Beide Addukte werden nach Möglichkeit erkannt, repariert und im Urin ausgeschieden.

In der Gentoxikologie wurde dementsprechend zusammen mit dem Humanbiomonitoring eine hochspezifische und sensitive Methode auf Basis der on-line 2D-LC-MS/MS zum Nachweis von 8-Oxo-dGuo- und 8-Oxo-Guo-Addukten im Urin entwickelt.

Die Methode ist in der Lage beide Addukte bis in den umweltmedizinisch relevanten Konzentrationsbereich nachzuweisen. Die Werte von 8-Oxo-dGuo und 8-Oxo-Guo korrelierten untereinander sehr gut. Somit bietet sich das entwickelte Verfahren als diagnostisches Instrument zum Nachweis oxidativer Schädigungen der DNA von Probanden an, die gegenüber Radikalbildnern, u.a. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe oder Metalle, exponiert sind.

Zusätzlich wurden in der Gentoxikologie bereits fest etablierte Verfahren wie der Comet-Assay zum Nachweis von DNA-Strangbrüchen oder der Mikrokerntest zum Nachweis chromosomaler Schädigungen weiterentwickelt. So kann der Comet-Assay in der Zwischenzeit nicht nur auf Blutproben sondern auch auf Speichelproben angewandt werden und ist damit näher an den Zielzellen des respiratorischen Traktes.

Desweiteren wird der derzeit an Blutlymphozyten durchgeführte Mikrokerntest auf Vollblutproben adaptiert. Dies kann zur Reduzierung der notwendigen Probenmengen führen, was insbesondere in größeren Studien, in denen mehrere Parameter im Blut bestimmt werden müssen, von Vorteil sein kann.

Belastete Innenräume durch Schimmelpilze und Milben

IPA-47-Innenraumallergene	
Laufzeit	2008-2011
Titel	Sensibilisierende Wirkung von Schimmelpilzen und Milben in belasteten Innenräumen
Thema	Entwicklung von Messverfahren und Diagnostika zur Quantifizierung von Schimmelpilz- und Milbenbelastung an Innenraumarbeitsplätzen
Kompetenz-Zentrum	Allergologie/Immunologie
Webcode	530432

Eine inhalative Belastung durch Innenraumallergene wie Milben und Schimmelpilze tritt nicht nur im Wohnbereich auf, sondern unter ungünstigen Bedingungen auch an Arbeitsplätzen und in öffentlichen Einrichtungen. Das IPA entwickelt Messverfahren, mit denen

eine Schimmelpilz- und Milbenbelastung an Innenraumarbeitsplätzen zuverlässig und sensitiv zu quantifizieren ist. Um Hausstaubmilben und Schimmelpilzantigene in luftgetragenen Stäuben nachweisen zu können, wurden spezifische Immunoassays auf Basis polyklonaler Antikörper entwickelt.

Im Projektteil zur Untersuchung von Milben- und Schimmelpilzkonzentrationen bei Sanierungsarbeiten in Innenräumen mit Feuchtschäden wurde der Milbenbefall und die Belastung mit Milbenantigenen erfasst. In den Wohnungen wurde insbesondere eine hohe Kontamination durch Vorratsmilben nachgewiesen. Die Ergebnisse der Milbenzählungen korrelierten mit denen des am IPA entwickelten ELISA-Tests, der damit ebenfalls als geeignete Methode bestätigt wurde, um Milbenkontaminationen in Staubproben nachzuweisen.

Zur Überprüfung der aktuellen Allergen- und insbesondere Milbenallergenbelastung in Kindertagesstätten im Vergleich zur häuslichen Belastung begann auf Initiative und in Kooperation mit der Unfallkasse NRW die „KiTa-Allergenstudie“. In insgesamt 20 Kindertagesstätten werden Staubproben von Fußböden, Teppichböden und Spielecken genommen. Zusätzlich wird die Belastung der Atemluft durch Allergene mit Passivsammlern erfasst.

Die Messungen erfolgen an jedem Ort viermal im Jahr, um alle Jahreszeiten einzuschließen. Die Untersuchungen sollen eine Expositionsabschätzung und Gefährdungsbeurteilung der Allergenbelastung beziehungsweise Belastung von Kindern und Erziehern in öffentlichen Einrichtungen ermöglichen, insbesondere im Vergleich zur Belastung im privaten Umfeld.

Internationales Verbundprojekt SYNERGY

Im Fokus der Arbeit des IPA steht die Ermittlung beruflich bedingter Risiken von Krebserkrankungen. Lungenkrebs ist dabei eine besondere Herausforderung, da er bei Männern die häufigste Todesursache ist, mit einer großen Zahl oft gleichzeitig auftretender beruflicher Einflüsse assoziiert wird und Rauchen als stärkster Einflussfaktor ausreichend kontrolliert werden muss.

Das Projekt SYNERGY soll dazu dienen das Zusammenwirken von Gefahrstoffen bei beruflich bedingten Krebserkrankungen wissenschaftlich eingehend zu begründen und dabei für die Prävention und das Berufskrankheitenrecht wissenschaftlich belastbare Daten zu generieren. Koordiniert wird das Projekt von der International Agency for Research on Cancer (IARC) und dem IPA. An dieser Studie sind aktuell mehr als 20 wissenschaftliche Einrichtungen weltweit beteiligt.

Für SYNERGY wurden Daten zur Berufs- und Rauchbiographie aus geeigneten internationalen Fall-Kontroll-Studien in einer gemeinsamen epidemiologischen Datenbank zusammenggeführt („gepoolt“). Hierzu mussten alle Berufsangaben in die internationalen Klassifikationen der Berufe bzw. Branchen überführt werden. Mit 17 705 Lungenkrebsfällen und 21 813 Kontrollen von 14 Studien aus Europa und Kanada steht der bisher umfangreichste Datensatz für eine Risikoschätzung von Gefahrstoffkombinationen zur Verfügung.

Expositionsbewertung

Für SYNERGY wurden weltweit eine Vielzahl von verfügbaren Messdaten für die ausgewählten Gefahrstoffe Quarzfeinstaub, Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Chrom und Nickel identifiziert und in eine gemeinsame Expositionsdatenbank überführt. Aktuell umfasst diese Datenbank 374 808 Messdaten aus 21 Ländern. Den größten Beitrag an Messdaten lieferte die MEGA-Datenbank des Instituts für Arbeitsschutz der DGUV. Dazu mussten ebenfalls alle Berufs- und Branchenangaben entsprechend den internationalen Klassifikationen verschlüsselt werden. Aus diesen Messdaten wurde mit Hilfe umfangreicher statistischer Modellansätze eine Job-Expositions-Matrix (SYN-JEM) aufgestellt, die die mittleren Gefahrstoffkonzentrationen nach Beruf, Kalenderjahr und Region präsentiert.

Risikoschätzung

Diese SYN-JEM dient der Abschätzung der über das Berufsleben erfolgten Belastung der Fälle und Kontrollen und wird dazu mit den Berufsbiographien verknüpft. Für die Auswertung dieser umfangreichen Daten wurde ein statistischer Analyseplan aufgestellt. Zunächst werden die Haupteffekte der einzelnen Karzinogene abgeschätzt und danach deren Zusammenwirken. Rauchen wird zum einen als Störfaktor adjustiert. Weiterhin wird die Analyse getrennt nach Rauchern und Nichtrauchern durchgeführt. Nur durch den umfangreichen Datensatz ist es möglich, die Analysen in Nichtrauchern und anderen wichtigen Subgruppen durchzuführen. Von Bedeutung ist hierbei, dass unter Lungenkrebsfällen nur etwa 2% der Männer niemals geraucht haben.

Eine Reihe weiterer Untersuchungen

Parallel zu den Hauptfragestellungen von SYNERGY wurde eine Vielzahl von Zusatzuntersuchungen (Subproposals) vorgeschlagen. Erste Ergebnisse wurden z. B. zum Lungen-



IPA-52-SYNERGY	
Laufzeit	2009-2012
Titel	Gepoolte Analyse von bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung der Synkanzerogenese von krebserzeugenden Stoffen am Arbeitsplatz
Thema	Statistische Analyse bereits vorhandener bislang nur monokausal ausgewerteter epidemiologischer Daten zur Kombinationswirkung ausgewählter Kanzerogene bei der Entstehung von Lungenkrebs
Kompetenz-Zentrum	Epidemiologie
Webcode	515584

krebsrisiko von Dieselmotoremissionen bereits publiziert. Zusätzliche Gefahrstoffanalysen sind für organische Stäube erfolgt. Das IPA hat eine umfangreiche Analyse zum Risiko von Rauchen für die histologischen Subtypen von Lungenkrebs durchgeführt. Das IPA plant außerdem zusammen mit Partnerinstituten die eingehendere Untersuchung des Lungenkrebsrisikos von Bergarbeitern und Schweißern. Weitere eingehende Analysen werden z.B. für Köche, Maler, Friseurberufe und Bauarbeiter durchgeführt.

Von Bedeutung für die Schätzung von Lungenkrebsrisiken ist weiterhin, zuverlässige Ergebnisse nicht nur zu Gefahrstoffen, sondern auch zum Risiko in bestimmten Berufen zu erhalten. Dazu sind auch die jeweiligen methodischen Einschränkungen der Studiendesigns zu prüfen. Zu diesem Zwecke sollen die Lungenkrebsrisiken in verschiedenen Berufen aus SYNERGY als größte Zusammenstellung von Fall-Kontroll-Studien mit der bislang größten Studie auf der Basis amtlicher Registerdaten, der skandinavischen NOCCA Studiet (Nordic Occupational Cancer project) und der größten prospektiven Kohortenstudie EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) verglichen werden.

SYNERGY gehört zu den führenden internationalen Projekten zur Untersuchung beruflicher Lungenkrebsrisiken. Auf der internationalen Tagung EPICOH wird in 2011 ein SYNERGY Symposium durchgeführt, um den aktuellen Stand der wichtigsten Ergebnisse vorzustellen.

Belastung durch Weichmacher in verschiedenen Industriebereichen

IPA-53-Phthalate	
Laufzeit	2010-2012
Titel	Exposition gegenüber Phthalaten in verschiedenen Industriebereichen - Aufnahmewege, Metabolismus und Ausscheidung
Thema	Humanbasierte Studie zur Erfassung der gegenwärtig vorhandenen Exposition gegenüber Phthalaten in der Automobilindustrie
Kompetenz-Zentrum	Toxikologie
Webcode	518144

Phthalate stellen aus toxikologischer wie auch aus regulatorischer Sicht eine Substanzklasse von höchster Relevanz dar. Aufgrund ihrer reproduktionstoxischen Eigenschaften werden einige Phthalate in bestimmten Anwendungen nicht mehr eingesetzt werden, REACH könnte einige Phthalate ab 2015 gänzlich aus Europa verbannen. Dennoch bleiben Phthalate wichtige Industriechemikalien, u.a. in der PVC- und Gummiindustrie. Kritische Phthalate wurden und werden derzeit in großem Stil durch weniger kritische Phthalate oder „Phthalat-freie“ Produkte substituiert. In der Automobilindustrie kommen Phthalate im Innenraum kaum mehr, dafür aber im Bereich Unterbodenschutz in sog. Plastisolen zur Anwendung.

Erste Ergebnisse

Schon seit längerem ist bekannt, dass bereits die Allgemeinbevölkerung nicht vernachlässigbare Mengen an Phthalaten aus einer Vielzahl möglicher Quellen aufnimmt, z.B. Kosmetika, Körperpflegeprodukte aber

auch kontaminierte Nahrung. Die berufliche Belastungssituation war bislang jedoch nur unzureichend beschrieben.

In einem ersten Schritt einer Gefährdungsbeurteilung haben wir in diesem Projekt an verschiedensten Arbeitsplätzen mit PVC Kontakt die Exposition von Beschäftigten gegenüber Phthalaten untersucht. Von uns durchgeführte Biomonitoring-Untersuchungen - auch im Bereich Automobilindustrie und Plastisolanwendung - haben gezeigt, dass sich an bestimmten Arbeitsplätzen die Phthalatbelastungen deutlich von der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung abheben können. Auch konnten wir in diesen Untersuchungen die ablaufenden Substitutionsprozesse „hautnah“ mit verfolgen. So haben in den letzten Jahren die Phthalate DEHP, Dioctylphthalat (DOP) oder Di-n-Butylphthalat (DnBP) deutlich an Bedeutung verloren, während zeitgleich Phthalate wie Diisobutylphthalat (DiBP), Diisononylphthalat (DiNP), Di-2-propylheptylphthalat (DPHP) oder Diisodecylphthalat (DiDP) diese Lücke wieder auffüllten. Dieser Austauschprozess wird sich in den unterschiedlichen Industrien unterschiedlich stark fortsetzen, abhängig von REACH sowie europa- bzw. weltweit erlassenen Anwendungsbeschränkungen.

Aus wissenschaftlicher Sicht auffällig und interessant waren an den untersuchten Arbeitsplätzen erhöhte innere Belastungen bestimmter Beschäftigter auch nach mehreren arbeitsfreien Tagen. Dies widerspricht den bekannten Abklingkurven der Ausscheidung der Phthalate. Es stellt sich

nun die Frage, ob sich evtl. innerhalb des menschlichen Körpers Depots bilden, die zu einer chronischen Belastung führen, und/oder eine dermale Resorption eine größere Rolle spielt, als bisher angenommen, was sich in der beobachteten verzögerten Ausscheidung widerspiegeln würde.

Follow-Up Untersuchungen

Zur Klärung dieser Fragen untersuchen wir nun in einer Follow-Up Studie den zeitlichen Verlauf der inneren Phthalatbelastung von Beschäftigten der Audi AG im Bereich der Plastisolanwendung (Unterbodenschutz) über mehrere Wochen hinweg. Dies schließt auch eine zweiwöchige arbeitsfreie Zeit (Betriebsferien) mit ein. In über 120 Biomonitoring Messungen werden so die individuellen Belastungsverläufe über verschiedene Messpunkte (Vorschicht, Nachschicht, Beginn der Arbeitswoche, Ende der Arbeitswoche, Wiederaufnahme der Arbeit nach den Werksferien) dokumentiert. Dieser Ansatz soll helfen mögliche Akkumulationen der inneren Belastung (über die Arbeitswoche) zu verstehen, Ursachen zu finden (dermale Aufnahme?) und Belastungen zu minimieren (Intervention). Grundsätzliches Ziel des Projekts ist, die beruflichen Belastungen mit der allgemeinen umweltbedingten Hintergrundbelastung zu vergleichen und in Beziehung zu effektiven Dosen im Tierversuch zu setzen. Durch das vom IPA bestimmbare, breite Spektrum an Phthalaten (derzeit mehr als 10 verschiedene Phthalate sowie Nicht-Phthalat-Substitute) können auch die derzeit ablaufenden, oben beschriebenen Substitutionsprozesse verfolgt und bewertet werden.



Reizstoffforschung am IPA

Die inhalative Exposition durch Reizstoffe kann zu Belästigungen, Geruchs- und Reizeffekten, gesundheitlichen Beschwerden und manchmal manifesten Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege führen und stellt damit nach wie vor eine der häufigsten Formen der Gesundheitsgefährdung am Arbeitsplatz dar. Geruchseffekte, so lang sie nicht „unangemessen“ sind, werden am Arbeitsplatz in der Regel nicht als gesundheitsschädigend angesehen. Schleimhautreizungen der Augen und der oberen Atemwege werden dagegen als gesundheitsbeeinträchtigende Effekte bewertet. Eine adäquate Regulation durch gesundheitsbasierte Grenzwerte setzt die Abgrenzung von „Belästigung“ und „Reizwirkung“ voraus und ist häufig schwierig, da kaum qualitätsgesicherte Humandaten vorliegen.

Die DGUV unterstützt seit 2003 das Verbundprojekt „Abgrenzung und Differenzierung ‚irritativer‘ und ‚belästigender‘ Effekte von Gefahrstoffen“. In enger Kooperation zwischen IPA, dem Institut für Gefahrstoffforschung der BG RCI (IGF) und dem Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) konnten in fünf experimentellen Expositionsstudien für die Arbeitsstoffe Acetaldehyd, Ethylacrylat, Schwefelwasserstoff, Methylmethacrylat und 2-Ethylhexanol wichtige Humandaten für die Regulation und damit für den Präventionsauftrag der DGUV erzeugt und publiziert werden.

Zur Objektivierung der primären Effekte (Reiz- und Geruchswirkungen) und zur Abgrenzung von den sekundären Effekten (Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit und Verhalten) konnten neue experimentelle Methoden und Effektnachweise, wie z.B. verschiedene Biosignale (Atemparameter, elektrische Hautleitfähigkeit (EDA)), nutzbar gemacht werden. Darüber hinaus ist ein Einstieg in die Untersuchung der Mechanismen gelungen, die adverse Geruchs- und Irritationseffekte auslösen. Dabei wurden sowohl Mechanismen der direkten Interaktion von Reizstoffen mit den chemosensorischen Rezeptoren der oberen Atemwege und der Augen betrachtet, als auch indirekte Mechanismen, wie die Interferenz unangenehmer Geruchswahrnehmungen mit kognitiven Leistungen.

Trotz dieser Forschungsanstrengungen bleiben noch viele Fragen offen. Wesentliche Herausforderungen bestehen darin, den Einfluss von Faktoren wie Expositionsdauer, Alter und Sensitivität der Exponierten zu erkennen und ggf. zu quantifizieren. Die dringlichste Frage in der aktuellen Reizstoff-Forschung ist die systematische Überprüfung der postulierten Reaktionskaskade: von der sensorischen Irritation über die neurogene Entzündung zur inflammatorischen Erkrankung.

Vor diesem Hintergrund erfolgte auch die Einrichtung eines Expositionslabors am IPA (► S. Seite 66). Unter kontrollierten und standardisierten Expositionsbedingungen kann hier der Dosis-Wirkungsbezug von Belästigung und Reizwirkung für vier Probanden zeitgleich ermittelt werden. Ein differenziertes Methodenspektrum ermöglicht die objektive und quantitative Untersuchung von Expositionseffekten von den Augen über die Nase bis zum Lungenbläschen.

Ziel der Forschung im IPA ist es, über die Daten für einzelne Reizstoffe auch Daten für eine übergreifende Bewertung der Vielzahl relevanter Reizstoffe zu ermitteln. Die große Bedeutung der Reizstoff-Forschung wird auch durch die Einrichtung einer übergreifenden Arbeitsgruppe (AG) „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ durch die MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des UA III des

IPA06-Med23	
Laufzeit	2003-2010
Titel	Abgrenzung und Differenzierung „belästigender“ und „irritativer“ Effekte von Gefahrstoffen
Thema	Ermittlung der Schwelle von gesundheitsrelevanten Einwirkungen zur Optimierung präventiver Maßnahmen
Kompetenz-Zentrum	Medizin
Webcode	297984

Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales deutlich. Unter dem Vorsitz des Institutsdirektors des IPA soll die AG die wissenschaftliche Expertise auf dem Gebiet der Reizstoff-Forschung bündeln und die Abstimmung zwischen der MAK-Kommission, dem AGS sowie der DGUV und ihren Mitgliedern koordinieren. Ziel der AG ist die Konzeption eines Entscheidungsbaums für die Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten bei Gefahrstoffen mit Reizwirkung. Dabei sollen unter anderem auch mathematische Modelle für die Ableitung von Sicherheitsfaktoren für die Grenzwertfestsetzung in nationalen und internationalen Gremien generiert werden, die auch zur Festsetzung von Grenzwerten (DNELs) im Rahmen von REACH genutzt werden können.



Berufliche Exposition gegenüber UV-Licht

IPA-73-UV-Licht künstlich	
Laufzeit	2009-2011
Titel	Berufliche Exposition mit „künstlichem“ UV-Licht: Einwirkungen auf die Haut
Thema	Quantifizierung und Skalierung sowohl der akuten Lichtschädigungen am Arbeitsplatz von Beschäftigten in der Glasindustrie, als auch bereits entstandener Veränderungen durch erhöhte chronische UV-Lichtexposition
Kompetenz-Zentrum	Medizin
Webcode	557056

Mit Inkrafttreten der Richtlinie zum Schutz von Sicherheit und Gesundheit der Arbeit-

nehmer vor der Gefährdung durch physikalische Einwirkungen (künstliche optische Strahlung – hierzu gehört die UV-Strahlung) und der Festsetzung eines Bestrahlungsgrenzwertes von acht Stunden ($H_{eff} = 30 \text{ J/m}^2$) stellt sich die Frage, inwieweit es bereits Hinweise für vorhandene Hautgefährdungen durch künstliche UV-Strahlung aus dem beruflichen Bereich gibt. Derzeit fehlen jedoch medizinische Daten, Untersuchungsinstrumentarien und Erkenntnisse über berufliche, bereits eingetretene oder zu erwartende Hautschädigungen durch künstliche UV-Quellen an Arbeitsplätzen mit hoher UV- Belastung. Dazu zählen regelmäßige akut auftretende Lichtschädigungen beziehungsweise bereits vorhandene chronische Lichtschädigungen.

Pilotstudie an Glasbläsern

Eine Pilotstudie an Glasbläsern erhebt aktuell den dermatologischen Ist-Status (z.B. Erythemfrequenz, Dauer, Lokalisation) durch evaluierte und standardisierte Fragebögen zur Objektivierung der beruflichen und außerberuflichen UV-Belastungen. Erste Ergebnisse zeigen, dass bei rund 30 Prozent der Untersuchten Angaben über regelmäßige auftretende beruflich-induzierte Sonnenbrände in unterschiedlichen Lokalisationen vorlagen. Dies korrelierte mit bestimmten Expositionsformen, wie Art der Belastung oder dem Arbeitsablauf. Die Ergebnisse geben Hinweise für die Notwendigkeit verbesserter und spezifischer Präventionsmaßnahmen in diesen Bereichen.



Weiterentwicklung des SHE-Assay

Für die Bewertung von Risiken durch Gefahrstoffe am Arbeitsplatz sind neben arbeitsmedizinisch-epidemiologischen Studien auch Untersuchungen zu Gefahrstoffwirkungen auf zellulärer und molekularer Ebene notwendig. In der zellbiologischen Abteilung des IPA werden kultivierte Zellen gegenüber Gefahrstoffen exponiert und Veränderungen auf zellulärer Ebene analysiert.

Neben Untersuchungen zu Wirkungsmechanismen wird auch ein Zelltransformationstest zur Vorhersage des kanzerogenen Potenzials von Gefahrstoffen an primären Hamsterembryonalzellen durchgeführt. Dieser Test, der sogenannte SHE-Assay, gilt als aussichtsreich, um Kanzerogenitätsstudien an Nagetieren zu vermeiden oder zumindest zu reduzieren.

Für die Anwendung des SHE-Assay sind Vorversuche erforderlich, in denen ermittelt wird, in welchen Konzentrationen eine Testsubstanz eingesetzt werden muss. Als höchste soll diejenige verwendet werden, bei der die Koloniezahl im Vergleich zur Ne-

gativkontrolle um mindestens 50% reduziert wird.

Effizientere Untersuchungen

Um diese Vorversuche schneller und kosteneffizienter zu gestalten, folgten die Mitarbeiter der Abteilung Zellbiologie dem Trend zur Miniaturisierung. Eine Reduktion des Verbrauchs wertvoller Hamsterembryonalzellen sowie der benötigten Testsubstanz wurde durch die Verwendung von Mikrotiterplatten anstelle von Petrischalen erreicht. Die Testauswertung wurde beschleunigt durch die Verwendung eines Vitalfarbstoffes anstelle der Giemsa-Färbung. Bereits kurze Zeit nach Zugabe kann eine photometrische Messung des Farbstoffes erfolgen. Die Farbintensität korreliert dabei mit der Zellzahl. In der herkömmlichen Methode werden Zellkolonien erst nach Giemsa-Färbung und Trocknung der Präparate im Stereomikroskop ausgezählt.

Validierungsstudien mit sechs Substanzen zeigten eine gute Korrelation zwischen Ergebnissen aus dem Standard- und dem modifizierten Verfahren. Mit diesen Opti-

IPA-74-Zellbiologie	
Laufzeit	fortlaufend
Titel	Entwicklung von zellbiologischen Methoden zum Nachweis von Effekten nach Gefahrstoffexposition in Zellsystemen
Thema	Entwicklung und Etablierung von zellbiologischen Methoden zum Nachweis biologischer Effekte und zur Charakterisierung von Wirkungsmechanismen nach Exposition gegenüber Gefahrstoffen <i>in vitro</i>
Kompetenzzentrum	Toxikologie
Webcode	543232

mierungen kann der SHE-Assay nun noch effizienter zur Vorhersage der krebserzeugenden Wirkung von Gefahrstoffen eingesetzt werden. Im Fokus bisheriger und zukünftiger Arbeiten stehen aromatische Amine, die aus Sicht der Unfallversicherungsträger immer noch eine hohe Relevanz haben und deren kanzerogenes Potenzial mit anderen *In-vitro*-Methoden nur schlecht abgeschätzt werden kann.

Mikrobiologische Verunreinigungen in raumlufttechnischen Anlagen

Der Einsatz von Luftbefeuchtern beziehungsweise raumlufttechnischen Anlagen mit Befeuchtungseinheiten steigt sowohl in Produktionsstätten als auch in Büroräumen. Eine Keimbeseidlung des Befeuchterwassers kann vor allem bei der Wartung zur Gesundheitsgefahr werden, wenn die Bioaerosole eingeatmet werden. Eine regelmäßige Kontrolle des Hygienezustands derartiger Anlagen ist deshalb erforderlich. Bisher mangelt es jedoch an kostengünstigen und einfach anzuwendenden Verfahren zum Nachweis von Mikroorganismen.

Das IPA überprüft, inwieweit sich verschiedene Schnellverfahren eignen, um die mikrobielle Belastung von Befeuchterwasser abzuschätzen. Zwei Parameter, bei denen die Möglichkeit einer Vor-Ort-Bestimmung gegeben ist, werden zurzeit intensiv validiert: einerseits die Aktivität des Endotoxins, einem Bestandteil gram-negativer

Bakterien mittels Schnellverfahren. Andererseits wird intra- und extrazelluläres Adenosintriphosphat (ATP) untersucht, ein wichtiger Energieträger in biochemisch aktiven Zellen. Mithilfe des Limulus-Amöbocyten-Tests (LAL-Test), dem sogenannten Vollbluttest mit kryokonserviertem Blut sowie der Bestimmung der Gesamtkeimzahl und der Proteinkonzentration stehen dem IPA geeignete Laborverfahren zur Verfügung, um die Ergebnisse der Schnelltestverfahren zu überprüfen.

Hygienestandards leichter überprüfen

Im Verlauf des Projekts werden rund 50 wässrige Proben untersucht, um den Zusammenhang zwischen Gesamtkeimzahl, Endotoxingehalt, ATP-Aktivität und pyrogenen Aktivität darzustellen. Ziel ist eine sogenannte Standard Operating Procedure (SOP), die die notwendigen Prüfschritte und Handlungsanweisungen in einer für

IPA-76-Endo	
Laufzeit	2010-2011
Titel	Mikrobiologische Verunreinigungen in wässrigen Medien aus raumlufttechnischen Anlagen
Thema	Testung von Schnellverfahren zur Untersuchung von Befeuchterwasserproben
Kompetenzzentrum	Allergologie/Immunologie
Webcode	556544

die Praxis tauglichen Form enthält. Sollten sich die Schnellverfahren als aussagekräftig und praxistauglich erweisen, können sie die Überprüfung der Hygienestandards erleichtern und damit einen wichtigen Beitrag zur Prävention mikrobiologischer Verunreinigungen in raumlufttechnischen Anlagen leisten.

Wirksamkeit Nachgehender Untersuchungen von Risikokollektiven

IPA-79-ODIN	
Laufzeit	2009-2012
Titel	Datenabgleich zu Krebsinzidenz und Mortalität mit bevölkerungsbezogenen Krebsregistern
Thema	Untersuchung zur Epidemiologie von Krebserkrankungen in Risikokollektiven und zur Wirksamkeit von Nachgehenden Untersuchungen
Kompetenz-Zentrum	Epidemiologie
Webcode	556032

Regelmäßig nehmen viele tausend Versicherte das Angebot von Nachgehenden Untersuchungen der Gesetzlichen Unfallversicherer in Anspruch. Diese Aktivitäten – darunter auch der Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen (ODIN) – zielen auf die Früherkennung von Krebserkrankungen bei Risikopersonen ab, die beruflich Umgang mit bestimmten krebser-

regenden Substanzen, wie Asbest, Radon oder aromatischen Aminen, hatten.

Um die Wirksamkeit der Programme zu beleuchten und sie im Hinblick auf ihre Inhalte und Indikationen zu optimieren, ist eine epidemiologische Evaluation nötig. Da die hierfür notwendige Dokumentation von Neuerkrankungen und Todesfällen bei den koordinierenden Stellen gegenwärtig große Lücken aufweist, soll geprüft werden, ob diese Informationen bei den bevölkerungsbezogenen Krebsregistern recherchiert werden können.

Abgleich mit Krebsregistern

Zunächst ist ein modellhafter Abgleich einer Kohorte von Versicherten mit den Krebsregistern in Nordrhein-Westfalen und Rheinland-Pfalz vorgesehen, die früher im Rahmen ihrer Beschäftigung in der chemischen Industrie gegenüber aromatischen Aminen exponiert waren. Da keine Standards für derartige Abgleiche in den Ländern existieren, wurde im Dialog mit den Krebsregistern un-

ter Berücksichtigung jeweiliger struktureller Besonderheiten und der jeweiligen Landesgesetzgebung ein Datenschutzkonzept entwickelt. Dieses wurde für Nordrhein-Westfalen bereits freigegeben. In Rheinland-Pfalz liegt es zur Prüfung dem Gesundheitsministerium vor. Für die Realisation des Abgleichs muss ODIN Schnittstellen zu den Krebsregistern installieren und geeignete Datensätze bereitstellen.

Um das Projekt mit Wissenschaftlern anderer Forschungsgruppen zu diskutieren, die sich mit ähnlichen Fragestellungen befassen, wurde 2010 gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie ein Workshop zur „Nutzung von Krebsregistern für die epidemiologische Forschung“ am IPA abgehalten. Hier wurden technische Lösungen und datenschutzrechtliche Rahmenbedingungen erörtert, die ein Abgleich von Einzelfalldaten mit bevölkerungsbezogenen Datensammlungen zu Forschungszwecken erfordert.

Tierallergene am Arbeitsplatz erfassen

IPA-92- Tierallergene	
Laufzeit	2011-2012
Titel	Tierallergene am Arbeitsplatz
Thema	Quantifizierung von Tierallergenen in Gebäuden mit Tierhaltung ggf. Entwicklung eines aussagekräftigen Nachweisverfahrens
Kompetenz-Zentrum	Allergologie/Immunologie
Webcode	575488

Bei beruflichem Umgang mit Labortieren oder Nutztieren können allergische Reaktionen auftreten. Betroffen sind vor allem Beschäftigte aus Forschungslaboratorien der pharmazeutischen Industrie und Universitäten, veterinärmedizinischen Hochschulinrichtungen, Tierhändler und Veterinäre. Ursächlich sind Proteine, die in Haaren, Hautschuppen, Urin, Speichel und Serum der Tiere enthalten sind, die beim Umgang mit ihnen freigesetzt werden.

Eine Labortierallergie entwickelt rund ein Drittel der exponierten Personen. Die häufigsten Symptome sind Asthma bronchiale Rhinitis und Konjunktivitis, seltener Kontakturtikaria. Von besonderer Bedeutung bei der Entwicklung einer Labortierallergie sind die in Ratten- und Mäusen enthaltenen Majorallergene. Diese Proteine weisen die Tendenz auf, an kleine Partikel zu binden, die sehr gute Schwebbeeigenschaften besitzen. Auf diese Weise können sie leicht über die Luft übertragen und eingeatmet werden.

Um einerseits den Zusammenhang zwischen der Exposition und den Erkrankungen zu untersuchen und andererseits geeignete Maßnahmen zur Reduktion oder Vermeidung der Allergenbelastung zu erreichen, muss die Allergenbelastung messtechnisch erfasst werden. Die Messungen sind relativ zeitaufwändig und bestehen aus der Staubprobensammlung am Arbeitsplatz und der danach folgenden Allergenanalyse im Labor, die meistens mit Hilfe von sehr sensitiven

und spezifischen immunologischen Nachweisverfahren wie ELISA durchgeführt wird. Im IPA stehen zurzeit ELISA zur Quantifizierung von Rinderhaarallergenen sowie von Maus- und Rattenurinallergenen zur Verfügung. Aktuell werden gemeinsam mit dem Helmholtz-Zentrum München in Zusammenarbeit mit der VBG die luftgetragenen Mausallergene in einer Labortieranlage mit insgesamt 52 000 Mäusen quantifiziert, um die Expositionen gegenüber Labortierallergenen bei verschiedenen Käfighaltungssystemen zu überprüfen.

UV-Strahlung und Hautkrebs

Ziel dieser dermatologisch-arbeitsmedizinischen Multicenterstudie ist es, Instrumente zur dermatologischen Erfassung und Quantifizierung der Lichtschädigung der Haut sowie zur beruflichen und außerberuflichen Expositionserfassung und deren Bewertung zu entwickeln und zu validieren. Hierzu werden neben dem IPA verschiedene Universitätsinstitute altersdefinierte Kollektive untersuchen, um gemeinsam ein Graduierungssystem zu etablieren, das es ermöglicht einheitlich den Schweregrad einer Hautschädigung durch UV-Licht zu bestimmen. Dies ist von besonderer Relevanz, da bekannt ist, dass Plattenepithelkarzinome der Haut einschließlich aktinischer Keratosen auch bei einer beruflichen Exposition gegenüber UV-Strahlung von Bedeutung sein können. Bisher fehlen jedoch evidenzbasierte, einheitliche Kriterien, um berufliche von außerberuflichen Ursachen klar und nachvollziehbar abgrenzen zu können.

Im Rahmen des Forschungsvorhabens sollen einerseits standardisierte Instrumente zur dermatologischen Erfassung und Quantifizierung der Lichtschädigung in beruflich und nicht-beruflich exponierten Hautarealen an Kollektiven reproduzierbar und quantifizierbar entwickelt werden. Andererseits werden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) und in Zusammenarbeit mit den Präventionsdiensten betroffener Berufsgenossenschaften Standards zu beruflichen und außerberuflichen Expositionserfassung und deren Bewertung etabliert.

Insgesamt sind von dem Forschungsvorhaben die Erarbeitung und Validierung von Kriterien zu erwarten, die die Abgrenzung einer durch berufliche Faktoren verursachte Hautkrebskrankung von einer durch außerberufliche Faktoren verursachten Hautkrebskrankung ermöglichen. Diese Kriterien sind

IPA-93-UV-Strahlung und Hautkrebs	
Laufzeit	2011-2012
Titel	Entwicklung und Validierung von Instrumenten zur Beurteilung der Lichtschädigung und zur Erfassung der Anteile beruflicher und außerberuflicher UV-Strahlung bei der Hautkrebsentstehung
Thema	Entwicklung von Instrumenten zur dermatologischen Erfassung und Quantifizierung der Lichtschädigung und zur beruflichen und außerberuflichen Expositionserfassung
Kompetenz-Zentren	Medizin
Webcode	541696

für die Begutachtung von fraglich berufsbedingten Hautkrebskrankungen unabdingbar. Die Ergebnisse des Forschungsvorhabens sollen in Gutachtenempfehlungen, wie den Bamberger Empfehlungen einfließen.



Toxizität von nicht-dioxinartigen polychlorierten Biphenylen (PCB)

IPA-45-Athon	
Laufzeit	2006-2010
Titel	ATHON – Assessing the Toxicity and Hazard of Non-dioxin-like PCBs Present in Food
Thema	Untersuchung der Toxizität von nicht-dioxinartigen polychlorierten Biphenylen (NDL-PCB) <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i>
Kompetenz-Zentrum	Toxikologie
Förderer	Europäische Union (EU), 6th framework programme

Polychlorierte Biphenyle (PCB) sind Industriechemikalien, deren Produktion und Verwendung seit den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts in Deutschland verboten sind. Auf Grund ihrer Persistenz und Anreicherung in der Nahrungskette sind sie jedoch, insbesondere in der Allgemeinbevölkerung, immer noch von Bedeutung. Zudem können weiterhin im Falle unzureichender Schutzmaßnahmen auch bei der Entsorgung PCB-haltiger Altlasten, u.a. in der Elektroindustrie, potenzielle Gefährdungen von Beschäftigten auftreten. Während die toxischen Eigenschaften ausgewählter dioxin-ähnlicher PCB gut bekannt sind, fehlen systematische Untersuchungen zu nicht dioxin-ähnlichen PCB (NDL-PCB). Deshalb kam die European Food Safety Authority (EFSA) 2005 zu dem Schluss, dass eine Regulierung von NDL-PCB aufgrund der mangelhaften Datenlage derzeit nicht möglich ist.

14 Projektpartner in zehn Ländern

Die EU-Kommission hat deshalb ein Programm initiiert, aus dem das Projekt ATHON (Assesing the Toxicity and Hazard of Non-dioxin-like PCBs) mit 14 Partnern aus zehn Ländern gefördert wurde. In ATHON wurden im Gegensatz zu früheren Studien nur hoch gereinigte NDL-PCB verwendet, um Wirkungen von dioxin-ähnlichen Verunreinigungen auszuschließen. Das IPA war an diesem Projekt mit neurotoxikologischen Untersuchungen beteiligt. Das National Institute for Health and Welfare in Finnland stellte Ratten bereit, die perinatale PCB52 oder PCB180 in sechs Dosisstufen erhalten hatten, um eine Analyse entwicklungstoxischer Effekte mit Benchmark-Verfahren durch das National Institute of Public Health and the Environment in den Niederlanden zu ermöglichen.

Außerdem wurden Ratten nach perinataler Gabe von PCB74 und PCB95 untersucht.

Zur Prüfung der Neurotoxizität wurden frühe akustisch evozierte Potenziale zur Untersuchung des Hörsystems, Katalepsie zur Prüfung auf dopaminerge Wirkungen und Süßpräferenz als sexuell dimorphes Verhalten bei adulten Ratten eingesetzt. Somit waren alle drei Hauptwirkungsbereiche von PCB im Nervensystem abgedeckt.

Wirkungen bei männlichen Nachkommen

Die Belastung mit PCB52 bewirkte insbesondere bei männlichen Nachkommen dosisabhängig erhöhte Hörschwellen. Hingegen führte PCB180 zu vergleichsweise moderaten Erhöhungen nur bei weiblichen Tieren. PCB74, das auf Grund des Substitutionsmusters ein „Fragment“ des häufigsten Kongeners PCB153 ist und sich entsprechend im Körper anreichert, rief ähnliche Veränderungen wie PCB52 hervor. Allerdings trat die Wirkung dieses Kongeners bereits bei einer etwa zehnfach geringeren Dosis im Vergleich zu PCB52 ein. Die Wirkung von PCB95, das von allen NDL-PCB die stärkste Bindung an den Ryanodin-Rezeptor zeigt und der für intrazelluläre Calcium-Transportprozesse von Bedeutung ist, war geringfügig schwächer ausgeprägt.

Ein anderes Bild ergab sich beim kataleptischen Verhalten, das durch das klassische Neuroleptikum Haloperidol induziert wurde. Hier zeigte PCB180 bei männlichen Tieren die ausgeprägtesten Wirkungen, nämlich verkürzte Latenzzeiten bis zum Bewegungsbeginn. Diese sind wahrscheinlich durch eine expositionsbedingte Induktion von Leberenzymen verursacht, da dieselbe Enzymgruppe (CYP3A), die durch PCB180 vor allem bei männlichen Ratten induziert wird, auch den Abbau von Haloperidol bewirkt. Alle anderen NDL-PCB hatten schwächere Wirkungen auf die Katalepsie.

Bei der Süßpräferenz, die bei weiblichen Ratten stärker ausgeprägt ist als bei männlichen und daher sexuell dimorph ist, ergab sich wiederum ein anderes Profil. Weiblich Ratten, die während der Entwicklung PCB180 erhalten hatten, zeigten dosisabhängig ein supernormales Verhalten im Sinne einer erhöhten Präferenz für die gesüßte Trinklösung. Dagegen wiesen hoch

belastete Weibchen nach Exposition gegen PCB52 oder PCB74 eine reduzierte Präferenz auf. Die deutlichsten Wirkungen traten nach Belastung mit PCB95 auf. Männliche Nachkommen zeigten eine expositionsbedingte erhöhte Süßpräferenz, die auf eine Feminisierung dieses sexuell dimorphen Verhaltens hinweist.

Zusammenfassend belegen diese Ergebnisse: NDL-PCB selbst haben neuro- und entwicklungstoxische Wirkungen, die nicht auf dioxin-ähnliche Verunreinigungen zurückgeführt werden können. NDL-PCB können hinsichtlich ihrer Wirkungen nicht als einheitliche Gruppe aufgefasst werden

Bestätigung durch *In-vitro*-Untersuchungen

Dies wird auch durch *In-vitro*-Untersuchungen gestützt, die im Rahmen von ATHON von anderen Partnern durchgeführt wurden. Die niedrigste Benchmark-Dosis, die in diesen Untersuchungen gefunden wurde, betrug 50 mg/kg KG für die totale Dosis (PCB52), was umgerechnet 2,5 mg/kg KG und Tag entspricht.

Beim Vergleich mit der Exposition des Menschen, wie sie etwa an bestimmten Arbeitsplätzen in Entsorgungsbetrieben auftritt, ist zu beachten, dass durch die unterschiedliche Kinetik PCB aus dem menschlichen Organismus langsamer eliminiert werden als im Tierversuch. Außerdem gibt es PCB, von denen einige Kongenere schwächer, andere aber, wie PCB74, stärker als PCB52 wirken. Dies bedeutet, dass – ähnlich wie bei den dioxin-ähnlichen PCBs – eine individuelle Gefährdungs- und Risikobeurteilung durchgeführt werden muss und diese sich im Falle von komplexen Gemischen wie den PCB an den wirkungsstärksten Komponenten orientieren sollte.

Acrylamid und Acrylnitril im menschlichen Stoffwechsel

Acrylamid und Acrylnitril wurden sowohl von der International Agency for Research on Cancer (IARC) wie auch der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) als krebserregend im Tierversuch und somit als mögliche Humankanzerogene eingestuft (Kategorie K2). Um Aussagen zur Abschätzung des Krebsrisikos für den Menschen zu treffen, ist es Ziel dieses Projektes, sowohl den oxidativen als auch den reduktiven Stoffwechsel der genannten Substanzen mit Humanbiomonitoring zu untersuchen.

Berufliche Exposition

Acrylamid und Acrylnitril werden zu großen Teilen zur Herstellung verschiedener Polymere in der Industrie eingesetzt. Eine Exposition am Arbeitsplatz ist unter anderem in der chemischen Industrie bei ihrer Herstellung beziehungsweise Weiterverarbeitung möglich. Aufgrund von Restmonomergehalten können aber auch Expositionen bei der Verwendung von Polymeren, die aus Acrylamid oder Acrylnitril hergestellt wurden, nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Acrylamid wird zudem beim Erhitzen stark stärkehaltiger Lebensmittel gebildet und

wird daher von der Allgemeinbevölkerung über die Nahrung aufgenommen: Pommes Frites, Chips und Lebkuchen aber auch Kaffee sind Hauptaufnahmequelle für viele Personen. Außerdem kommt Acrylamid ebenso wie auch Acrylnitril im Zigarettenrauch vor.

Oxidativer und reduktiver Stoffwechsel

Glyceramid, als primärer oxidativer Metabolit des Acrylamids, ist als eigentlich reaktive Spezies identifiziert worden. Um das Krebsrisiko für den Menschen besser abschätzen zu können, werden deshalb oxidative (Glyceramid als Ursprung) und reduktive (Acrylamid als Ursprung) Stoffwechselprodukte untersucht. Über das Verhältnis von oxidativem zu reduktivem Stoffwechsel kann über die bereits bekannten Metabolit-Verhältnisse bei Maus und Ratte eine Risikoabschätzung auch für den Menschen vorgenommen werden. Der Stoffwechsel von Acrylnitril verläuft analog über eine Oxidation. Auch hier ist das Verhältnis von oxidativen zu reduktiven Metaboliten wichtig.

Im Rahmen des DFG-Projektes werden sowohl die Mercaptursäuren im Urin als auch das Hydrolyseprodukt des Glyceramids –

IPA-80-Acrylamid und Acrylnitril	
Laufzeit	2009-2011
Titel	Oxidativer und reduktiver Stoffwechsel von Acrylamid und Acrylnitril beim Menschen
Thema	Metabolismus von Acrylamid und Acrylnitril
Kompetenz-Zentren	Toxikologie
Förderer	Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

das 2,3-Dihydroxypropionamid (OHPA) – im Urin gemessen. Des Weiteren wird auch das bereits bekannte Verfahren zur Bestimmung von Hämoglobin-Addukten im Blut angewendet. Es wird jeweils der Anteil der oxidativen sowie reduktiven Stoffwechselprodukte in der jeweiligen Matrix bestimmt. Die hierbei ermittelten Daten liefern einen wichtigen Beitrag zur Abschätzung einer genotoxischen Wirkung beim Menschen.

Erste Ergebnisse

Untersucht wurden bislang sowohl 125 Personen aus der Allgemeinbevölkerung, als auch potenziell beruflich belastete Personen auf die Mercaptursäuren (Urin) und Hämoglobinaddukte von Acrylnitril und Acrylamid sowie auf den oxidativen Acrylamid-Metabolit 2,3-Dihydroxypropionamid (OHPA) im Urin.

In diesen Untersuchungen konnte unter anderem gezeigt werden, dass OHPA von allen Personen im Urin ausgeschieden wird. Die ermittelten Werte lagen weit über den nach einer Metabolismusstudie zu erwartendem Gehalt. Es ist deshalb zu untersuchen, ob OHPA auch aus anderen Quellen stammen, oder eventuell endogen im Körper aus anderen Stoffwechselkreisläufen gebildet werden kann.

Zusätzlich sollen im Rahmen des Projekts neue Verfahren zum Nachweis von DNA-Addukten des Acrylamids im Urin entwickelt werden. Die Messung entsprechender Parameter bei Personen aus der Allgemeinbevölkerung und bei beruflich Exponierten könnte einen weiteren wertvollen Beitrag zur Abschätzung einer genotoxischen Wirkung von Acrylamid und Acrylnitril beim Menschen liefern.



Entstehung von Harnblasenkrebs nach Arsenbelastung

IPA-81-Arsenbelastung	
Laufzeit	2008-03/2011
Titel	Analyse früher molekularer Veränderungen im Genom arsenexponierter humaner Urothelzellen in Abhängigkeit von der zellulären Aufnahme und der Biotransformation einzelner Arsenspezies
Thema	Untersuchung früher maligner Veränderungen im Harnblasenepithel, um grundlegende Erkenntnisse zu Mechanismen der Kanzerogenese des arsenvermittelten Harnblasenkrebses zu erlangen
Kompetenz-Zentrum	Molekulare Medizin
Förderer	Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Arsen wird von der WHO als eine der am stärksten gesundheitsgefährdenden Trinkwasserbelastungen angesehen und kann neben Haut- und Lungenkrebs auch Harnblasenkrebs auslösen. Derzeit wird die Ableitung eines risikobasierten Grenzwertes auf der Basis einer Expositions-Risiko-Beziehung für Arsen und seine Verbindungen

diskutiert. Die Mechanismen der arseninduzierten Kanzerogenese sind sehr komplex und in vielen Teilen noch nicht verstanden. Das IPA erforscht gemeinsam mit dem Institut für Hygiene und Arbeitsmedizin und dem Institut für Umweltanalytik der Universität Essen-Duisburg, wie Harnblasenkarzinomen durch eine Arsenbelastung entstehen.

Dazu wurden unter anderem SV40-transformierte humane Urothelzellen (UROtsa) zusammen mit geringen Dosen verschiedener Arsenspezies über längere Zeiträume (bis zu 72 Wochen) kultiviert. Dabei wurden die Aufnahme, intrazelluläre Biotransformation sowie kanzerogene Wirkung von Arsenverbindungen untersucht.

Modelle auf molekularer Ebene testen

Aufgabe des IPA war es, Modelle zur Kanzerogenese auf molekularer Ebene zu testen. Es wurden sowohl genetische als auch epigenetische Veränderungen infolge verschiedener Arsen-Langzeitexpositionen durch die Messung von mRNAs, microRNAs, DNA-Methylierung und Proteinen bestimmt.

Es konnten signifikante zeitliche Veränderungen im Profil der zahlreichen gemessenen microRNAs nachgewiesen werden. Die Veränderungen der DNA-Methylierung der bisher untersuchten Gene waren weniger stark ausgeprägt.

Die Ergebnisse konnten in einem zweiten Langzeitversuch von 56 Wochen weitgehend bestätigt werden. Derzeit werden die zeitlichen Verläufe der korrespondierenden Proteine und die zellulären Eigenschaften bestimmt, um mögliche Korrelationen zwischen Genotyp und Phänotyp zu ermitteln. Aufgrund der umfangreichen Untersuchungen und Ergebnisse wurde die Studie bis März 2011 verlängert.

Die auf verschiedenen molekularen Ebenen erhaltenen Ergebnisse können auch zur Entdeckung potenzieller neuer Biomarker für die Früherkennung von Harnblasenkrebs und zur besseren Charakterisierung einer Expositions-Risiko-Beziehung und damit zur Ableitung eines risikobasierten Grenzwertes für Arsen beitragen.

Standards für den Einsatz von Humanbiomonitoring in ganz Europa

IPA-83-COPHES	
Laufzeit	2009-2013
Titel	Consortium to Perform Human Biomonitoring on an European Scale
Thema	Probenhandling, Analyse von Biomonitoringdaten und Biobanking auf europäischer Ebene
Kompetenz-Zentrum	Toxikologie
Förderer	Europäische Union (EU), 7th framework programme

Mit COPHES – “Consortium to Perform Human Biomonitoring on an European Scale” – kommt die Europäische Union dem Anspruch des Health Action Plan 2004 nach, in allen Ländern der EU ein gleichermaßen hohes Niveau für ein Humanbiomonitoring (HBM) zu etablieren. Somit kann es zukünftig als zusätzliches Instrument des vorbeugenden Gesundheitsschutzes dienen.

Das Projekt wird innerhalb des 7. Rahmenprogramms der EU gefördert. Alle 27 Mitgliedsstaaten sind in dem Projekt vertreten. Mit dem IPA und dem Umweltbundesamt betreuen zwei deutsche Einrichtungen federführend Arbeitspakete. Das vom IPA in Kooperation mit dem spanischen Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) betreute Arbeitspaket umfasst sowohl die Harmonisierung der analytischen Methoden und die Qualitätssicherung als auch Fragen der präanalytischen Phase und des Biobankings.

Erste Standardarbeitsanweisungen

Zur Begriffsdefinition und Harmonisierung der Sprache im Bereich Analytik und Qualitätssicherung hat das IPA zunächst ein Glossar erstellt, das als Grundlage für alle weiteren Arbeiten dient. Weiterhin wurden Standardarbeitsanweisungen (SOP) für die präanalytische Phase entwickelt. Die vom IPA zur Verfügung gestellten SOPs für die Analytik von Cadmium, Cotinin, Kreatinin und Phthalaten in Urin erlauben die Etablie-

rung von Humanbiomonitoring auch in Ländern mit wenig Erfahrung auf diesem Gebiet.

Derzeit erarbeitet das IPA die Organisation und Durchführung eines europaweiten Interlabor-Vergleichsprogramms (ICI). Damit werden die an COPHES teilnehmenden Laboratorien überprüft und an ein vergleichbar hohes analytisches Niveau herangeführt. Die Labore werden über den gesamten COPHES-Verlauf durch das IPA qualitativ sichernd begleitet. Für 2011 sind drei Durchgänge des ICI geplant.

www.eu-hbm.info

Emissionen durch die Verbrennung von Biokraftstoffen

Das IPA hat wissenschaftliche Literatur zu Motoremissionen bei der Verbrennung von Biokraftstoffen und zur Bewertung des Einflusses auf das Gesundheitsrisiko verglichen. Biokraftstoffe werden überwiegend als Beimischung zu Kraftstoffen fossiler Herkunft (DK) aber auch als Reinkraftstoffe eingesetzt. Hauptvertreter sind die Fettsäuremethylester (FSME), wie Rapsölmethylester (RME), auch als Biodiesel bekannt. In Ottomotoren wird Bioethanol als Beimischung verwendet.

Bei den gesetzlich limitierten Abgasbestandteilen von Dieselmotoremissionen ergab sich eine Absenkung von Kohlenwasserstoffen, Kohlenmonoxid und Partikelmasse bei Betrieb mit biogenen Kraftstoffen im Vergleich zu DK. Die Emission von Stickoxiden war erhöht. Der Minderung der emittierten Partikelmasse war besonders wichtig, da ihre Emissionen zu den entzündlichen Wirkungen der Abgase an den Atemwegen, zu kardiovaskulären Gesundheitsrisiken und der kanzerogenen Wirkung beitragen sollen.

Stellvertretend für die nicht gesetzlich limitierten Stoffe werden polyzyklische aro-

matische Kohlenwasserstoffe (PAK), Benzol und Aldehyde gemessen. Diese zeigen weitgehend konsistent, dass die PAK durch den Einsatz von reinem Biodiesel gesenkt werden, während Aldehyde zum Teil stark ansteigen. Durch PAK bedingte gentoxische Wirkungen werden überwiegend im bakteriellen Rückmutationstest untersucht. FSME zeigen als Reinkraftstoffe verglichen mit DK geringere gentoxische Wirkungen. Der direkte Einsatz von nicht umgeesterten Pflanzenölen führt zu Rohabgasen mit stark erhöhter Gentoxizität.

Zur Toxizität von Ottomotoremissionen bei Verbrennung von Bioalkoholen als Hauptkraftstoffkomponente oder als Beimischung liegen bisher wenige Daten vor. In einer Studie zum Vergleich der Wirkungen von Ottomotoremissionen bei Verbrennung von reinen Bioalkoholen wurde Biomethanol mit herkömmlichem Benzin verglichen.

Alle untersuchten toxikologischen Endpunkte zeigten eine Reduktion der Toxizität durch die Verwendung von Methanol. In einer weiteren Untersuchung verminderten

IPA-85-EUGT-DME	
Laufzeit	2009-2010
Titel	Emissionen und deren biologische Wirkungen bei Verbrennung von Biokraftstoffen in Diesel- oder Ottomotorfahrzeugen
Thema	Systematischer Review der wissenschaftlichen Literatur zu Motoremissionen bei Verbrennung von Biokraftstoffen und Bewertung des Einflusses auf das Gesundheitsrisiko im Vergleich zur Nutzung von Mineralölkraftstoffen
Kompetenzzentrum	Medizin
Förderer	Europäische Forschungsvereinigung für Umwelt und Gesundheit im Transportsektor e.V.

sauerstoffhaltige Kraftstoffadditive (Oxygenate) auf Teilbasis von Bioalkoholen die Toxizität von Ottomotorenmissionen. Die auch an zahlreichen Arbeitsplätzen eingesetzten Biokraftstoffe führen überwiegend zur Reduktion gesundheitsschädlicher Effekte, aber im Einzelfall auch zur erhöhten Toxizität, die im Sinne der Prävention wissenschaftlich erforscht werden müssen.

Früherkennung von Harnblasenkrebs und Biospektroskopie

Im Protein Research Department der Ruhr-Universität Bochum wurden zwischen dem Institut für Biophysik der Ruhr-Universität Bochum und dem IPA vibrationspektroskopische Methoden entwickelt, um Änderungen in der Proteinzusammensetzung von Körperflüssigkeiten direkt, schnell und empfindlich nachzuweisen. Die Zusammensetzung der Proben auf Proteinebene ist dabei mit dem Gesundheitszustand einer Person assoziiert. Der Einsatz biospektroskopischer Methoden in der medizinischen Diagnostik erlaubt somit die prinzipielle Unterscheidung zwischen erkrankten und gesunden Personen. Als Modellerkrankung diente im Projekt Harnblasenkrebs.

Anwendung der hochsensitiven ATR-Infrarot-Spektroskopie

Zunächst wurden im Projekt Urinproben gesunder Personen mittels ATR-Infrarot-Spektroskopie und Infrarot-Transmissionsmessungen auf Standardsubstanzen von Hauptkomponenten im Urin beziehungsweise auf typische Stoffwechselprodukte unter-

sucht, die eine Erkrankung der ableitenden Harnwege (aber auch Confounder, wie z.B. eine Zuckerkrankheit) anzeigen können. In einem zweiten Schritt wurden Urinproben von Personen mit Tumorerkrankungen des Urogenitaltraktes sowie mit Blasen- und Prostatakrebs, Hämaturie sowie Diabetes untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Spektren erkrankter Personen hauptsächlich von Schwingungsbanden dominiert werden, die auch bei entzündlichen Erkrankungen beobachtet werden können und über den pH-Wert reguliert werden. Daneben konnten für einzelne Erkrankungen wie Diabetes und Hämaturie aber auch spezifische Banden zugewiesen werden, die eine zweifelsfreie Identifizierung dieser Erkrankungen ermöglichen und damit als Ausschlusskriterium einer Tumorerkrankung herangezogen werden können.

Ergebnisse zeigen Potenzial der Biospektroskopie zur Krebsfrüherkennung

Die Ergebnisse zeigen, dass es prinzipiell möglich ist, mit dem eingesetzten Verfah-

IPA-87-ProteinResearchDepartment	
Laufzeit	2009-2010
Titel	Protein Research Department
Thema	Früherkennung von Harnblasentumoren
Kompetenzzentrum	Toxikologie
Förderer	Ministerium für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes NRW (MIWFT)

ren und unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Confoundern zwischen erkrankten und gesunden Personen zu unterscheiden. Eine diagnostisch valide Identifizierung einer spezifischen einzelnen Erkrankung (u.a. Abgrenzung einzelner Tumorarten und -formen) ist jedoch nicht möglich. Im Folgeprojekt PURE (► Seite 86) wird dementsprechend der Datensatz erweitert und zusätzlich biospektroskopische Referenzbibliotheken erstellt, die mit Hilfe der Bioinformatik ausgewertet werden, um diese diagnostische Lücke zu schließen.

Entwicklung von Biomarker-Chips zur Früherkennung von Parkinson

IPA-88-ParkChip	
Laufzeit	2009-2012
Titel	Entwicklung eines Biomarkerchips für das Parkinson-Syndrom
Thema	Entwicklung eines Biomarker-Chips für das Parkinson-Syndrom zum Einsatz in der medizinischen Forschung und Diagnostik.
Kompetenz-Zentren	Epidemiologie, Molekulare Medizin
Förderer	Ministerium für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes NRW (MIWFT)

Mit dem Ziel, einen Biomarker-Test zur Früherkennung der Parkinson-Erkrankung zu entwickeln, kooperieren das IPA, das Medizinische Proteom-Center der Ruhr-Universität Bochum, die Neurologische Universitätsklinik im St. Josef-Hospital Bochum und die Dortmunder Protagen AG. Das IPA ist für das

Studiendesign und die Durchführung der Studie zusammen mit der Neurologischen Universitätsklinik verantwortlich. Das Verbund-Projekt wird durch das Innovationsministerium des Landes NRW gefördert und gehört zu den Gewinnern des Spitzentechnologiewettbewerbs „Hightech.NRW“.

Minimal-invasives Testverfahren

Bislang gilt das Parkinson-Syndrom als eine klinisch schwierig diagnostizierbare Erkrankung. Für die Entwicklung des Chip wird angenommen, dass die Parkinson-Erkrankung mit Autoimmunreaktionen verbunden ist, die durch Antikörper detektiert werden können. Mit diesem Biomarker-Chip würde erstmals ein einfaches, minimal-invasives diagnostisches Testverfahren zur Verfügung stehen. Die auf dem Chip integrierten Marker sollen die Gruppe der Parkinson-Patienten von Personen ohne neurodegenerative Erkrankungen und von

Patienten diskriminieren können, die an anderen neurodegenerativen Veränderungen erkrankt sind.

Bis Ende 2010 wurden mehr als 300 Probanden rekrutiert. Es hat sich jedoch als schwierig erwiesen, Patienten zu finden, die eine eindeutige Parkinson-Diagnose aufweisen. Bei älteren Menschen besteht häufig auch eine Multimorbidität, die in dieser Testphase noch eingegrenzt werden muss. Daher ist auch die Rekrutierung von geeigneten Vergleichsprobanden aufwändig.

Bei erfolgreicher Diskriminierung der Parkinson-Patienten muss eine Validierung in einer Längsschnittstudie mit asymptomatischen Teilnehmern aus der Zielgruppe durchgeführt werden, um die prädiktiven Werte des Chips für eine Früherkennung im Zeitverlauf zu ermitteln. Geeignete Kohorten sind bereits identifiziert worden.

Aufbau einer Bioprobenbank von Wismut-Beschäftigten

IPA-90-Wismut-Probenbank	
Laufzeit	2009 – 2011
Titel	Aufbau einer Bioprobenbank von Beschäftigten der Wismut AG
Thema	Studie zur Entwicklung von standardisierten Protokollen (zur Probennahme, Aufbereitung, Transport und Langzeitlagerung) für den Aufbau einer Bioproben-Bank mit ehemaligen Beschäftigten der Wismut AG im Rahmen von nachgehenden Untersuchungen der ZeBWis
Kompetenz-Zentren	Epidemiologie, Molekulare Medizin
Förderer	Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)

Rund 20 000 ehemaligen Uranbergarbeitern der SAG/SDAG Wismut werden nachgehende Untersuchungen durch die Zentrale Betreuungsstelle Wismut (ZeBWis) bei der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung angeboten. Dieses Kollektiv ist zusammen mit den umfangreichen Expositionsdaten eine weltweit einmalige Res-

source für die Forschung auf dem Gebiet der Strahlenbiologie, Atemwegserkrankungen und Krebsentstehung. Sie kann dazu beitragen, die Mechanismen der Krebsentstehung besser aufzuklären und für die Prävention geeignete Biomarker zu entwickeln. Moderne Untersuchungsmethoden erfordern eine schonende Behandlung der Proben unter Erhaltung ihrer Integrität bei Probennahme, Aufbereitung, Transport und Langzeitlagerung. Für die Nutzung mit modernen Analyseverfahren fehlen jedoch ausreichend standardisierte Handlungsanweisungen.

Ziel dieser Machbarkeitsstudie ist es, die methodischen Voraussetzungen für den qualitätsgesicherten Aufbau einer Probenbank bei den nachgehenden Untersuchungen der ZeBWis zu schaffen. Zunächst sind geeignete Standard Operating Procedures (SOP) entwickelt worden, um das biologische Material unter optimalen Bedingungen zu gewinnen und zu lagern. Die Integrität von zunächst 30 Proben wurde

bezüglich Transkriptom und Proteom mit unterschiedlich aufwändigen Logistikprotokollen überprüft. Anschließend wurden weitere 280 Proben gewonnen. Insgesamt sollen 400 Probanden rekrutiert werden, 300 gegenüber Radon hochexponierte und 100 niedrig exponierte. Die Proben werden entsprechend der entwickelten und optimierten SOP gewonnen und aufgearbeitet. Für das strahlenbiologisch bedeutsame Gen ATM werden Genotypisierung, Analyse der Promotormethylierung und RNA-Quantifizierung durchgeführt.

Mithilfe der Proben sollen Fragen der Strahlenempfindlichkeit und Krebsentstehung beantwortet werden. Weiterhin ist eine Software zur Verwaltung der Proben in einer Probenbank entwickelt worden. Die Erkenntnisse zur Optimierung der Handlungsanweisungen sollen dazu dienen, eine zukünftige Bioprobenbank mit einer größeren Zahl von Wismutbeschäftigten aufzubauen.

Einfluss des Testablaufs auf die Mutagenität von Dieselmotorenemissionen

In einer Studie zur Mutagenität von Dieselmotorenemissionen bei der Verbrennung von Rapsöl ist im Jahr 2007 eine gegenüber herkömmlichem Diesel und Biodiesel sehr stark erhöhte Mutagenität beobachtet worden. In den folgenden Jahren haben mehrere Arbeitsgruppen abweichende Ergebnisse



beschrieben, die bislang aber nicht international publiziert worden sind. Den wenigen vorliegenden Daten ist aber zu entnehmen, dass in allen Untersuchungen die Probenahmebedingungen sehr unterschiedlich gewesen und Probleme bei der Durchführung der Mutagenitätstests aufgetreten sind. Unter Federführung des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) haben daraufhin mehrere Gesprächsrunden mit Vertretern dieser Arbeitsgruppen stattgefunden, in denen die divergenten Ergebnisse diskutiert und bewertet worden sind.

Als Quintessenz hat das BMELV eine neue Studie initiiert und gefördert, um die divergierenden Ergebnisse im Detail zu untersuchen und möglichst optimale, standardisierte Verfahren für Probenahmen und Mutagenitätstests zu entwickeln. Die beteiligten Arbeitsgruppen untersuchen im doppelten Cross-Over-Design systematisch, wie die Probenahme- und Testbedingungen die

IPA-95-BioE - Mutagenitätsanalyse	
Laufzeit	2010-2011
Titel	Einfluss der Probenahme und des Testablaufs auf die Bestimmung der Mutagenität von Dieselmotorenemissionen
Thema	Systematischer Vergleich von zwei Probenahmeverfahren zur Messung von Dieselmotorenemissionen und deren Einfluss auf die Bestimmung der Mutagenität im bakteriellen Rückmutations-test (Ames-Test) bei Verbrennung von Rapsöl und Mineralöldiesel
Kompetenz-Zentrum	Medizin
Förderer	Fachagentur für Nachwachsende Rohstoffe

Variabilität der Ergebnisse bei Verbrennung von Rapsöl und Mineralöldiesel beeinflussen. Die ersten Motorenläufe und Mutagenitätstests haben Ende 2010 stattgefunden. Die endgültigen Ergebnisse sollen Ende 2011 vorliegen.

Gesundheitliche Auswirkungen von Kohlendioxidexpositionen im Bergbau

Gewinnungsarbeiten in Salzlagerstätten in Revieren mit CO₂-Intrusionen führen im Kali-bergbau immer häufiger zu CO₂-Ausbrüchen. Auch nach der Sprengung bleibt ein Teil des Kohlendioxids in der kristallinen Struktur der Kalisalze gebunden. Großschaufellader mit bis zu 20 Tonnen Schaufelinhalt transportieren das Rohsalz zu Brechern, von denen es über Bandanlagen zum Förderschacht gelangt. Dabei kann durch die maschinelle Bewegung und Zerkleinerung erneut CO₂ freigesetzt werden und zu punktuellen Überschreitungen des derzeitigen Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW) für CO₂ von 0,5 Vol.-% führen. Das IPA untersucht in dieser Studie gesundheitliche Effekte durch Expositionen bis zu 2 Vol.-% CO₂. Das Studiendesign basiert auf zwei sich ergänzenden Studienansätzen.

Im ersten Teil werden in einer Feldstudie unter Tage mögliche gesundheitliche Kurz- und Langzeiteffekte einer bereits langjährig untertägig arbeitenden bergmännischen Kohorte untersucht. Die Exposition während

der Schicht wird mittels Ambient- und Personal-CO₂-Monitoring ermittelt und in Beziehung zu möglichen gesundheitlichen Effekten gesetzt. Um auch adaptive Kurzzeiteffekte zu erfassen, werden physiologische Regulationseffekte auf ZNS, Atemwege und das Herz-Kreislaufsystem vor Schichtbeginn und Schichtende sowie mögliche weitere Effekte ermittelt. Um mögliche Langzeiteffekte zu erfassen, werden höher (Gewinnung) und niedriger (Instandhaltung) exponierte Bergleute miteinander verglichen.

Untersuchungen im Expositions-labor

Im zweiten Studienansatz im neuen Expositions-labor (► S. Seite 66) des IPA werden akute schichtbezogene Expositionseffekte einer CO₂-Exposition unter standardisierten Laborbedingungen erforscht. Dabei werden gesunde Probanden bei Expositionen von 0,5 - 2 Vol.-% CO₂ unter definierten körperlichen Belastungen untersucht. Im Expositions-labor werden 16 gesunde Probanden untersucht, die im doppelt blinden Studiendesign gegenüber drei verschiedenen

IPA-96-CO2-Studie	
Laufzeit	2010 - 2011
Titel	Untersuchung gesundheitlicher Auswirkungen einer CO ₂ -Exposition bei bergmännischen Arbeiten oberhalb des Arbeitsplatzgrenzwertes
Thema	Erforschung akuter schichtbezogener Effekte einer CO ₂ -Exposition unter standardisierten Laborbedingungen.
Kompetenz-Zentrum	Medizin, Toxikologie
Förderer	K+S Aktiengesellschaft

CO₂-Konzentrationen und einer Kontroll-exposition mit Reinfluft ausgesetzt werden. Zusätzlich ist 2011 die Untersuchung einer bergmännischen Kohorte unter standardisierten CO₂-Expositionsbedingungen im Expositions-labor untersucht. Erste Ergebnisse sind für Mitte 2011 geplant.

Biomarker zur Früherkennung von Krebs, Parkinson und Alzheimer (PURE)

IPA-98-PURE	
Laufzeit	2010-2014
Titel	Protein Research Unit Ruhr within Europe
Thema	Suche nach Biomarkern für verschiedene Erkrankungen wie Krebs, Parkinson oder Alzheimer. Sie sollen bei der Früherkennung von Krankheiten helfen
Kompetenz-Zentren	Toxikologie, Medizin
Förderer	Ministerium für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes NRW (MIWFT)

Aufgabe des 2010 mit Fördermitteln des Landes Nordrhein-Westfalen neu gestarteten Europäischen Proteinforschungszentrums PURE (Protein Research Unit Ruhr within Europe) ist es, Krebserkrankungen und neurodegenerative Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und damit gleichzeitig die Prävention zu fördern. Innerhalb von PURE werden erstmals alle Schritte von der Entwicklung eines Biomarkerkonzepts über dessen Identifizierung und Validierung bis hin zur Assay-Entwicklung und Assay-Validierung im Feld abgedeckt. Dazu haben sich Forscher der Ruhr-Universität Bochum aus dem Lehrstuhl für Biophysik (Prof. Dr. Klaus Gerwert, Sprecher PURE), dem Medizinischen Proteom-Center (Prof. Dr. Helmut E. Meyer) und des IPA (Prof. Dr. Thomas Brüning) sowie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Duisburg-Essen (Prof. Dr. Jens Wiltfang) zusammengeschlossen.

Arbeitsschwerpunkte auf Früherkennung

Die Arbeitsschwerpunkte des IPA liegen auf der Früherkennung von Krebserkrankungen der Harnblase, Lunge und Leber. Insbesondere am Beispiel der Entität Harnblase ist es das Ziel, eine Kohorte von Patienten und Kontrollpersonen für die Früherkennung aufzubauen. Im Vordergrund der Arbeiten des Wissenschaftlichen Studienzentrums von PURE im IPA steht, die notwendige Infrastruktur zu konzipieren sowie die zur Generierung der epidemiologischen und klinischen Datensätze notwendigen Instrumente zu entwickeln. Dazu hat das IPA mit der Urologischen Klinik des Marienhospitals Herne (Prof. Joachim Noldus) und der dazugehörigen Pathologie am Klinikum Bergmannsheil (Prof. Andrea Tannapfel) Partner in unmittelbarer Umgebung von Bochum gefunden, um

die Probengewinnung und -aufarbeitung in die Routine-Abläufe der Klinik zu integrieren und zu optimieren. Außerdem ist das Wissenschaftliche Studienzentrum am IPA für das Management der wissenschaftlich-epidemiologischen Daten zu den Patienten verantwortlich. Dabei kann es auf seine langjährigen Erfahrungen aus großen molekular-epidemiologischen Verbundstudien, unter anderem in EU-Projekten und Studien im Rahmen des Deutschen Human-Genomforschungsprojektes zurück greifen. Besondere Bedeutung kam im Jahr 2010 dabei der Entwicklung eines detaillierten Datenschutzkonzeptes zu, welches zusammen mit dem Datenschutzbeauftragten der Ruhr-Universität Bochum sowie der Landesärztekammer Westfalen-Lippe erfolgreich aufgestellt wurde. Das Datenschutzkonzept berücksichtigt dabei alle Spezifika des Studienkonzeptes.

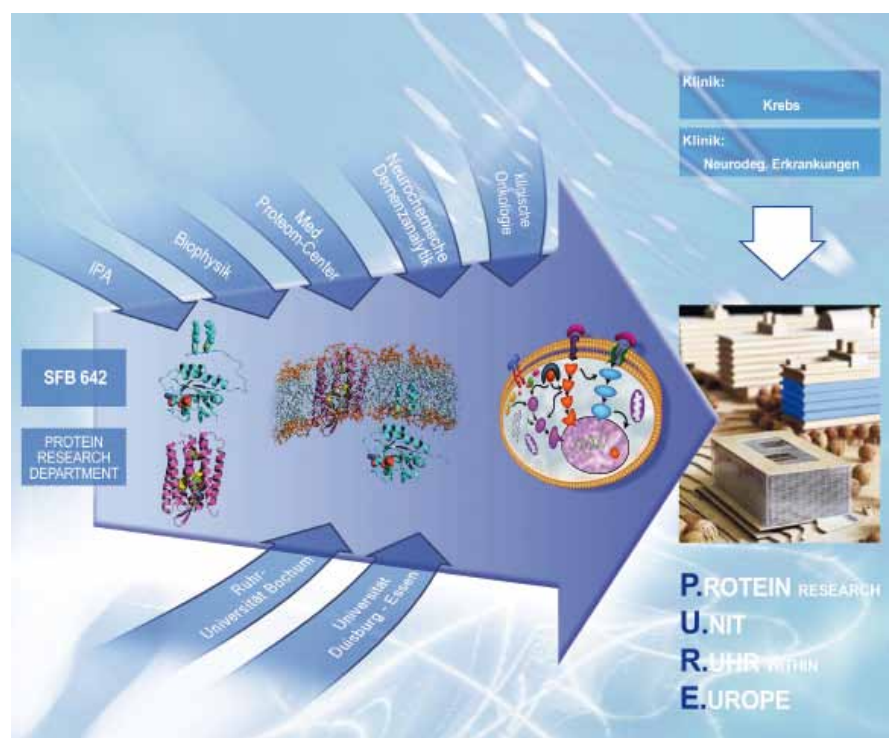
Marker zu Krebsfrüherkennung

Das zwischen dem wissenschaftlichen Studienzentrum und der Klinik federführend erarbeitete Konzept von Handlungsanweisungen und Instrumenten wird im Folgenden zur Identifizierung von Biomarkern mittels unterschiedlicher Plattformtechnologien der Biospektroskopie und Proteomik eingesetzt. Gleichzeitig werden innerhalb der molekularen Tumorbologie von PURE am IPA die

Probandenproben molekularbiologisch charakterisiert. Dazu wird das Probenmaterial neben der Proteinebene auch auf der Ebene des Genoms und des Exposoms untersucht.

Die Erkenntnisse dieser Untersuchungen werden dazu genutzt, nicht-invasiv gängliche Marker für die Krebsfrüherkennung zu identifizieren. Wissenschaftliches Ziel ist es gleichzeitig, den Zusammenhang zwischen exogenen und genetischen/phänotypischen Faktoren und der Entstehung von spezifischen Formen und Stadien von Harnblasentumoren als auch den Einfluss dieser Faktoren auf unterschiedliche Signalwege zu untersuchen. Auch der Einfluss bestimmter Biomarker auf die Prognose wird ein wichtiger Bestandteil der Forschungsarbeiten werden. Erste Ergebnisse werden für 2012 erwartet.

Einmal für Harnblasenkrebs etabliert, können diese Erkenntnisse auch auf andere Krebserkrankungen erweitert werden. Der Zusammenschluss zwischen internationaler Spitzenforschung an den Universitäten Bochum und Duisburg-Essen mit der klinischen Praxis im Bereich der Primär- und Sekundärprävention ist damit auch mit einem immensen Gewinn für die Präventionsarbeit der Unfallversicherungsträger verbunden.



Analyse epigenetischer Effekte in ehemaligen Wismutbeschäftigten

Die Epigenetik beschreibt zusätzliche Informationen des Erbguts, die im Gegensatz zum genetischen Code nicht in der Sequenz der DNA verankert sind. Epigenetische Veränderungen wie DNA-Methylierung, Histonmodifikationen und RNA-vermittelte Änderungen der Genexpression stellen reversible Änderungen der Erbinformation dar und dienen der Regulation der Genexpression. Bei Krebserkrankungen treten immer auch anomale epigenetische Veränderungen auf. Die sogenannten microRNAs (miRNAs), die ebenfalls den epigenetischen Phänomenen zugeordnet werden, greifen auf der mRNA-Ebene in die Regulation der Genexpression ein.

Expressionsmuster nachweisen lassen und möglicherweise als Biomarker für die Identifizierung von strahlenexponierten Personen dienen könnten.



Tumoren sind häufig mit einem Spektrum an miRNA-Veränderungen verbunden, das charakteristisch für verschiedene Gewebe und Tumorarten ist. Ob sich miRNA-Profile auch dauerhaft durch eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung verändern können, ist derzeit nicht bekannt. Ziel dieser Pilotstudie am IPA ist es, zu prüfen, ob sich strahlenbedingte Veränderungen im miRNA-

Dazu sollen zunächst miRNAs aus Blutproben von 60 Wismut-Bergarbeitern mit unterschiedlicher Strahlenexposition analysiert werden. Die im Projekt „Wismut Bioprobenbank“ (► Seite Seite 84) gewonnenen Vollblutproben, aus denen bereits die Gesamt-RNA isoliert worden ist, werden mittels DNA-Oligonukleotid-Microarrays untersucht. Eine Verifizierung der Ergebnisse

IPA-100-Wismut 10001	
Laufzeit	2010-2011
Titel	Analyse epigenetischer Effekte (microRNAs) in ehemaligen Wismutbeschäftigten
Thema	Pilotstudie zur Bestimmung von microRNAs (miRNAs) in Blutproben von unterschiedlich strahlenexponierten, ehemaligen Wismutbeschäftigten, um deren Eignung als mögliche Biomarker von strahlenexponierten Personen zu untersuchen.
Kompetenzzentrum	Molekulare Medizin
Förderer	Bundesamt für Strahlenschutz (BFS)

mit einer unabhängigen Methode (qRT-PCR) erfolgt anschließend mit einer ausgewählten Zahl von individuellen miRNAs an den 60 Proben. Abhängig von den Ergebnissen soll in einem Folgeprojekt die Analyse auf 400 Proben ausgeweitet werden, um die Biomarker-Ergebnisse in einem größeren Kollektiv von strahlungsexponierten Personen zu überprüfen.

Sonderauswertung des Wismut-Pathologiearchivs für eine Bioprobenbank

Derzeit gibt es weltweit nur wenige, kleine Bioprobenbanken von strahlenexponierten Personen. Dabei handelt es sich vorwiegend um bestrahlte Tumorpatienten und weniger um beruflich strahlenexponiertes Kollektiv. Die Beschäftigten der ehemaligen SAG/SDAG Wismut stellen eine Berufsgruppe dar, die über lange Jahre hinweg sowohl Radon und dessen Folgeprodukten als auch Gamma-Strahlung ausgesetzt waren.

Jahrelange Dokumentation der Exposition

Im Gesundheitsarchiv der SAG/SDAG Wismut sind die Daten dieser Beschäftigten und ihre berufliche Strahlenexposition über Jahrzehnte dokumentiert worden. Seit 1957 ist zusätzlich ein Pathologiearchiv geführt worden, in dem Proben verstorbener Beschäftigter in Form von Gewebeschnitten, Paraffinblöcken oder in Formalin eingelegter Organe archiviert und charakterisiert worden sind.

Aufgrund der Strahlenexposition ist bei den Uranbergarbeitern Lungenkrebs die häufigste maligne Erkrankung und daher befindet sich eine entsprechend große Anzahl Proben von Lungenkrebspatienten im Archiv. Zusammen mit den Gesundheitsdaten und der dokumentierten Strahlenexposition stellen die Proben eine wertvolle Quelle für den Aufbau einer Bioprobenbank von Lungenkrebspatienten mit beruflicher Strahlenexposition dar. Anhand dieser Bioproben können in Zukunft Fragen des Strahlenschutzes auf molekularbiologischer Ebene erforscht werden (► S. Seite 84).

Bearbeitung von 250 Tumorblöcken

In diesem Vorhaben sollen DNA und zum Teil RNA aus den Geweben des Wismut-Pathologiearchivs für eine Bioprobenbank isoliert werden. Zunächst sollen 250 Tumorblöcke von Lungenkrebspatienten bearbeitet werden. Abhängig von den Ergebnissen könnte in einem Folgeprojekt die Isolierung auf

IPA-101-Wismut Sonderauswertung	
Laufzeit	2010 – 2011
Titel	Sonderauswertung zu Wismut
Thema	Isolierung von DNA und RNA aus Gewebeblöcken von Lungentumoren des Wismut-Pathologiearchivs für eine Bioprobenbank
Kompetenzzentren	Molekulare Medizin, Epidemiologie
Förderer	Bundesamt für Strahlenschutz (BFS)

weitere geeignete Lungentumorblöcke ausgeweitet werden. Daten zur pathologisch-anatomischen Charakterisierung der untersuchten Proben, die ermittelten Daten der Bioproben sowie die isolierte DNA und RNA der Bioproben werden in eine Probenbank eingepflegt, um diese für Forschungsfragen auf dem Gebiet des Strahlenschutzes zu verwenden.

Bisphenol A

IPA-103-Bisphenol A	
Laufzeit	2009-2011
Titel	Humanbiomonitoring von Bisphenol A
Thema	Quantifizierung von Bisphenol A in verschiedenen Körperflüssigkeiten.
Kompetenz-Zentrum	Toxikologie
Förderer	Umweltbundesamt

Bisphenol A (BPA) wird v.a. in der Herstellung von Polycarbonat-Kunststoffen sowie Epoxidharzen verwendet (z.B. Babyflaschen, Bezüge in Lebensmittelkonserven, Dental-Komposite), kommt aber auch als Additiv in Weich-PVC oder in Thermopapieren vor. Aus toxikologischer Sicht ist BPA problematisch, da es sich um eine endokrin wirksame Substanz handelt (östrogene Wirkung), die auch im Verdacht steht beim Menschen entwicklungs- und reproduktionstoxische Effekte zu haben.

Ziel dieses Projektes war, die innere Belastung der Allgemeinbevölkerung mit Bisphe-

mol A (BPA) anhand einer Humanbiomonitoring-Untersuchung an Urinproben der Umweltprobenbank des Bundes, zu quantifizieren. Von speziellem Interesse war, wie sich die Expositionssituation von 1995 bis 2009 entwickelt hat.

Die Forscher des IPA etablierten zunächst eine valide, sensitive Analysenmethode zur Bestimmung des Gesamt-BPA-Gehaltes in Urin nach enzymatischer Hydrolyse, beziehungsweise des freien BPA-Gehaltes ohne Hydrolyse. Die Quantifizierung erfolgte über isotopenmarkiertes BPA als internen Standard. Es wurden 600 Urinproben (24h-Urine) aus den Jahren 1995 bis 2009 untersucht. Das jährliche Kollektiv setzte sich aus je 30 Probandinnen und 30 Probanden der Altersgruppe 21 bis 29 Jahre zusammen.

BPA lag in nahezu allen Urinproben vollständig konjugiert vor, das heißt für die Urinproben der Umweltprobenbank des Bundes kann eine externe Kontamination beziehungsweise ein Abbau der Proben nahezu ausgeschlossen werden. Über die Jahre hin-

weg ist ein leicht abnehmender Trend der BPA-Konzentrationen in Urin zu beobachten, der sich aber generell auf niedrigem Niveau bewegt (von im Median ca. 2 µg/L BPA in Urin in 1995/1997 auf ca. 1,3 µg/L in 2009). Diese Werte liegen auch etwas niedriger als z.B. in den USA (NHANES) gemessene Belastungen (dort zwischen 2 und 3 µg/L). Schätzt man aus den nachgewiesenen Konzentrationen im Urin die tägliche Aufnahme an BPA ab, so liegen sowohl die Mediane wie auch die Maximalwerte noch deutlich unter der von der Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) empfohlenen täglich tolerierbaren Aufnahmemenge von 50 µg/kg Körpergewicht.

Grundsätzlich kann deshalb die BPA Belastung als weniger kritisch betrachtet werden als z.B. die Belastung mit Phthalaten. Die Diskussion um mögliche Niedrig-Dosis Effekte von BPA wird jedoch weiterhin kontrovers geführt. Aus Vorsorgeerwägungen wurde deshalb BPA EU-weit zum 1. März 2011 bei der Herstellung von Babyflaschen verboten.



Molekulare Signaturen

Rund 400 000 Beschäftigte der SAG/SDAG Wismut haben im Zeitraum von 1946-1990 im großen Maßstab Uran für die sowjetische Atombombenproduktion gewonnen. Dabei waren die Uranbergarbeiter teilweise erheblich gegenüber ionisierende Strahlung, Quarzfeinstaub und Arsen exponiert – mit entsprechenden Auswirkungen auf die Krebssterblichkeit. Ziel dieses Vorhabens war die Untersuchung von möglichen molekularen Signaturen für Lungenkrebs im Tumorgewebe in Abhängigkeit von der Exposition der Uranbergarbeiter und vom Zelltyp des Tumors. Derartige Signaturen könnten Aufschluss darüber geben, wie unterschiedliche Gefahrstoffe bei der Krebsentstehung zusammenwirken (Synkanzerogenese) und wie sich verschiedene Tumorarten auf molekularer Ebene unterscheiden.

Für die Untersuchungen standen Gewebelöcher aus dem Wismut-Sektionsarchiv zur Verfügung. Es wurden 160 Lungenkrebsfälle nach Tumortyp, Expositionsart und Expositionshöhe ausgewählt. Weiterhin wurden im Vorfeld 30 Kandidatenproteine nach verschiedenen Kriterien in Bezug auf die Mechanismen der Krebsentstehung aus der Fachliteratur ausgewählt.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Bergmannsheil konnten an 147 der Fälle immunhistochemische Färbungen für jeweils 22 der Kandidatenproteine erfolgreich etabliert und durchgeführt werden. Die Ergebnisse wurden mit sogenanntem hierarchischem Clustering und anderen statistischen Verfahren ausgewertet.

Weiterhin wurden an allen Proben epigenetische Untersuchungen durchgeführt. Hierzu wurde die DNA-Methylierung in den Promotorbereichen von fünf krebisrelevanten Genen ermittelt.

Die statistische Auswertung der Proteinfärbungen konnte zeigen, dass das im Zytoplasma lokalisierte HIF1A und der nukleäre Marker NKX2-1 eine hinreichend gute Diskriminierung der drei wichtigsten Zelltypen von Lungenkrebs ermöglichen. Der Marker MUC1 konnte zwischen Tumor- und kreisfreiem Gewebe unterscheiden. Es ließen sich jedoch mit den ausgewählten und erfolgreich etablierten Markern keine Signa-

turen von Exposition oder Silikose in den Tumoren nachweisen. Aus anderen Untersuchungen mit dem Wismut-Sektionsarchiv zeigte sich, dass Silikose und Exposition mit einer Verschiebung der Anteile der Subtypen assoziiert sind.

Dieses Ergebnis ist unter dem Gesichtspunkt, dass bei der Krebsentstehung teilweise Schlüsselprozesse der Lungenentwicklung und Wundheilung rekapituliert werden, verständlich. Organentwicklung und -regeneration sind sehr präzise ‚programmiert‘. Das geschädigte Gewebe erhält zwar expositionsabhängig Signale zur Regeneration, jedoch läuft danach die Geweberegeneration nach einem relativ festen Programm ab. Die Art der Exposition würde sich demnach nicht im molekularen Muster dieses Programms widerspiegeln. Bei der Krebsentstehung sind diese Regenerationsprozesse gestört, jedoch ist das Ausmaß der Störung nicht anhand der hier ausgewählten Marker erkennbar.

Die epigenetischen Untersuchungen konnten zeigen, dass Bestimmungen der DNA-Methylierung mit dem schwierigen Wis-

Wismut-4528-Molekulare Signaturen	
Laufzeit	2007 – 2009
Titel	Molekulare Signaturen von kombinierten Schadstoffwirkungen bei Lungenkrebs
Thema	Untersuchung anhand von geeignetem Probenmaterial aus dem Wismut Archiv zur Aufdeckung von kombinierten Wirkungen für Lungenkanzerogene
Kompetenz-Zentren	Epidemiologie, Molekulare Medizin
Förderer	Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)

mut-Archivmaterial generell möglich sind. Spezifische molekulare Muster zeigten sich hier aber nicht.

Die Studie konnte die Geeignetheit der Archivproben für immunhistochemische Expressionsanalysen von zahlreichen Proteinen demonstrieren. Im Rahmen der 22 auswertbaren Proteine war es möglich, eine gute Zuordnung von Tumorsubtypen zu erreichen. Die Markerfärbungen deuten auf den aberranten Ablauf von „Standardprogrammen“ der Lungenentwicklung im Krebsgewebe hin.







Lehre und Weiterbildung

Lehre



PD Dr. Volker Harth, Leiter der Stabsstelle
"Arbeitsmedizinische Prävention und Weiter-
bildung"

Die Aus-, Weiter- und Fortbildung von Studierenden und Ärztinnen und Ärzten ist neben der Forschung und Beratung ein wichtiger Schwerpunkt der Arbeit des IPA.

Ausbildungsangebot an der Ruhr-Universität Bochum

Das Ausbildungsangebot für Studierende der Ruhr-Universität Bochum wird kontinuierlich erweitert. Neben dem Regelstudiengang gehört der Modellstudiengang zum festen Bestandteil der Lehre. Die Vorlesungsreihen im Fach „Arbeits- und Sozialmedizin – Anteil Arbeitsmedizin“ orientieren sich an den Lernzielkatalogen und vermitteln wesentliche theoretische und praktische Grundlagen des Faches. Die Vorlesungsreihe ist dabei fallbezogen und interdisziplinär, oftmals sind zwei Referenten aus verschiedenen Fachdisziplinen (Ärzte, Biologen, Chemiker, Epidemiologen) zeitgleich beteiligt. Bei Betriebsbegehungen in verschiedenen gewerblichen Branchen wie der Automobilindustrie, dem Transportwesen oder der Metallverarbeitung werden praxisnah Arbeitsplätze von Arbeitnehmern und das Einsatzgebiet von Betriebsärzten vorgestellt.

In einer Seminarreihe werden den Studierenden unter Einbeziehung von Patienten fallbezogen berufsbedingte Krankheitsbilder dargestellt.

Die Homepage des IPA ermöglicht den Studierenden eine Orientierung über das umfangreiche Lehrangebot. Sie können sich direkt online zu den Betriebsbegehungen und Seminaren anmelden. Die Vorlesungsinhalte sind auch im „Blackboard“, der Intranet-Plattform der Ruhr-Universität, eingestellt und für die Studierenden abrufbar.

Weiter- und Fortbildungsangebot in Zusammenarbeit mit der Ärztekammer

In Zusammenarbeit mit der Ärztekammer Westfalen-Lippe bietet das IPA seit 2004 die komplette arbeitsmedizinische Weiterbildungsreihe an. Die 360-stündigen Kurse sind Bestandteil der Weiterbildung für die Bezeichnung „Arbeitsmedizin“ beziehungsweise der Zusatzbezeichnung „Betriebsmedizin“ und werden nunmehr wieder im jährlichen Rhythmus angeboten. Die Inhalte der Weiterbildungskurse orientieren sich dabei am „Kursbuch Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer, an dessen Überarbeitung das IPA wesentlich mitgewirkt hat.

Die Weiterbildungskurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning. Die Kursleitung und Gesamtorganisation liegt bei Priv.-Doz. Dr. Volker Harth, Leiter der Stabsstelle Arbeitsmedizinische Prävention und Weiterbildung.

In diese Kursreihe wird ab 2011 die neue Fortbildungsreihe „Gesundheitsförderung und Prävention für Arbeits- und Betriebsmediziner“ integriert. Das Fortbildungscurriculum „Gesundheitsförderung und Prävention“ hat die Bundesärztekammer mit dem Ziel entwickelt, die Fachkompetenz innerhalb der Ärzteschaft im Bereich der Gesundheitsförderung und Prävention zu stärken. Bei dem speziell auf Arbeits- und Betriebsmediziner abgestimmten Angebot handelt es sich um eine strukturierte curriculäre Fortbildung zur Qualifikation „Gesundheitsförderung und Prävention“. In Zusammenarbeit mit der Akademie für ärztliche Fortbildung vermittelt das 24-stündige Fortbildungscurriculum arbeitsplatzspezifische Rahmenbedingungen sowie Interventionsstrategien und greift dabei schwerpunktmäßig Tätigkeitsfelder von Arbeits- und Betriebsmedizinern auf.

Seit 2008 wird die ärztliche Fortbildungsreihe „Arbeitsmedizinische Kolloquien“ angeboten und zunehmend von Arbeitsmedizinern aus der Region genutzt. In monatlichen Veranstaltungen zu aktuellen und praxisnahen arbeitsmedizinischen Themen referieren Experten aus den verschiedenen Bereichen: Präventionskonzepte, reisemedizinische Empfehlungen, aktuelle Änderungen in der Gesetzgebung und Fragestellungen der Berufskrankheiten. Dabei werden Referenten aus verschiedenen Fachdisziplinen zu einer Veranstaltung

eingeladen, um die Thematik aus unterschiedlichen Blickwinkeln zu beleuchten. Das aktuelle Programm kann online abgerufen werden: www.ipa-dguv.de Webcode: 525824.

Folgende Veranstaltungen gehören ebenfalls zum Lehrangebot des Instituts:

- Lehrveranstaltungen im Fach Arbeitsmedizin im Rahmen eines Lehrauftrags an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- Lehrveranstaltungen im Rahmen der Arbeitsmedizinischen Kurse für Ärzte in Weiterbildung an den Ärztekammern Berlin und Hessen
- Beteiligung am Occupational Toxicology Course des Graduiertenkollegs der Universität Düsseldorf

Außerhalb der Medizinischen Fakultät bieten die Mitarbeiter des IPA für die Studiengänge Biochemie und Biologie der Ruhr-Universität Bochum verschiedene prüfungsrelevante Veranstaltungen an, insbesondere Praktika und mehrwöchige Spezialpraktika. Dieses Angebot schließt Bachelor-, Master- und Diplomarbeiten beziehungsweise Promotionen ein.

Das IPA ist auch in den NRW-Masterstudiengang „Toxikologie“ eingebunden, der 2010/11 in sein zweites Studienjahr ging. Dabei beteiligt sich das IPA an der Lehre in verschiedenen Modulen, unter anderem in der „Arbeitsmedizinischen Toxikologie“.

Vorlesungen an der Ruhr-Universität Bochum

Regelstudiengang im Fach Arbeitsmedizin, Sozialmedizin – Anteil Arbeitsmedizin (Wintersemester 2010/2011)

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Brüning T, Harth V, Käfferlein HU: Chemische Einwirkungen • Brüning T, Harth V, Pesch B: Beruflich bedingte Krebserkrankungen • Brüning T, Merget RM: Berufskrankheiten, Begutachtung • Bünger J: Muskuloskeletale Krankheiten • Bünger J: Psychomentale Belastungen, Mobbing • Bünger J, Harth V: Beruflich bedingte neurologische Erkrankungen | <ul style="list-style-type: none"> • Bünger J, Hoffmeyer F: Lärmschwerhörigkeit • Fartasch M, Raulf-Heimsoth M: Allergische und nicht-allergische Erkrankungen der Haut • Harth V: Aufgaben von Arbeitsmedizinern und Betriebsärzten • Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M: Allergische und nicht-allergische Erkrankungen der Lunge |
|---|--|

Modellstudiengang im Fach Arbeitsmedizin, Sozialmedizin – Anteil Arbeitsmedizin (Sommersemester 2011)

Vorlesungen an der Ruhr-Universität Bochum

- **Bünger J, Merget R:** Schwerpunkt Berufskrankheiten der Atemwege und Lungen/Psychomenteale Belastungen
 - Berufskrankheiten der Atemwege und Lungen
 - Psychomenteale Belastungen, Mobbing, Schichtarbeit, Neurotoxikologie, Lärm
- **Harth V, Schubert B:** Prävention am Arbeitsplatz
 - Einführung in die Arbeitsmedizin: Definition und Aufgaben
 - Arbeitsmedizinische Vorsorge am Arbeitsplatz
- **Fartasch, M, Schlösser S:** Schwerpunkt: Berufskrankheiten der Haut/Arzt im Krankenhaus
 - Beruflich bedingte allergische und nicht allergische Hauterkrankungen
 - Gefährdungen im Krankenhaus (Schwerpunkt Infektionskrankheiten)
- **Raulf-Heimsoth M, Russe O:** Berufliche Atemwegsallergien/Muskoskelettale Krankheiten
 - Berufliche Atemwegsallergien
 - Muskuloskelettale Krankheiten (Berufskrankheiten und Arbeitsunfälle)

Modellstudiengang Medizin – Block „Respiratorisches System“

Merget R:

- Arbeitsbedingte obstruktive Atemwegserkrankungen
- Pneumokoniosen

Weiterführende Veranstaltungen im Fach Arbeitsmedizin

- **Brüning T, Bünger J, Harth V:** Gesundheitsrisiken durch Feinstäube und Nanopartikel
- **Broding HC, Brüning T, Bünger J, Fartasch M, Merget R, Raulf-Heimsoth M, Sander I:** Klinische und experimentelle Allergologie / Immunologie
- **Broding, H. C, Brüning, T. K, Bünger, J. M, Fartasch, M, Harth, V, Merget, R, Raulf-Heimsoth M:** Anleitung zu wissenschaftlichem Arbeiten: Arbeitsmedizin

Innere Medizin

Bünger J, Fartasch M, Merget R, Raulf-Heimsoth M:

Allergische Erkrankungen in der Inneren Medizin

Klinische Umweltmedizin

Merget R: Erkrankungen durch Schimmelpilze

Studiengang Biochemie mit Schwerpunkt Molekulare Medizin: Vorlesungen Immunologie

Raulf-Heimsoth M:

- Einführung in die Immunologie
- Angeborene Immunität
- Antigenpräsentation, Cytokine/Chemokine
- T-Zellen
- B-Zellen und Antikörper
- Das Komplementsystem
- Problem-Allergien
- Ringvorlesung „Immunologische Aspekte in der Arbeitsmedizin – wenn die berufliche Exposition zum Problem wird“

Vorlesungen an der Ruhr-Universität Bochum

Studiengang Biochemie mit Schwerpunkt Molekulare Medizin:
Vorlesung Molekulare Onkologie

- Brüning T, Harth V, Johnen G, Rihs HP, Weber DG, Westpfahl GA**
- Die Rolle von Gen-Umwelt-Interaktionen und genetischer Suszeptibilität in der Krebsentstehung
 - Synkanzerogenese und Kanzerogenese durch exogene Faktoren
 - DNA-Reparatur
 - Microarrays
 - Krebserzeugende Arbeitsstoffe

Studiengang Biochemie mit Schwerpunkt Molekulare Medizin: Ringvorlesung


Rihs HP: Molekularbiologische Untersuchungen in der Arbeitsmedizin

Seminare an der Ruhr-Universität Bochum

- Allergische Erkrankungen in der Inneren Medizin
- Seminar zum Querschnittsbereich Klinische Umweltmedizin
- „Immunologie und Experimentelle Allergologie“ im Studiengang Biologie
- Anleitung zu wissenschaftlichem Arbeiten: Arbeitsmedizin
- Seminar zu den Modulpraktika Biochemie des Schwerpunkts „Molekulare Medizin“
- Objektivierung umwelt- und berufsbedingter Lungenfunktionsstörungen und Allergien
- Theorie und Praxis der Betriebsepidemiologie
- Arbeitsmedizinische Fallkolloquien
- Doktoranden-Seminar: Lungen- und Atemwegserkrankungen
- Doktoranden-Seminar: Arbeitsmedizin

Praktika an der Ruhr-Universität Bochum

- Spezialpraktikum im Studiengang Biologie (Übungen für Fortgeschrittene): Immunologie/ Experimentelle Allergologie
- Praktische Molekularpathologie
- Modulpraktika Biochemie des Schwerpunkts „Molekulare Medizin“:
 - „Allergieforschung – Von der Allergenextrakterstellung bis zur Allergencharakterisierung“
 - „HLA-D-Typisierung und LightCycler-Applikationen“
- Schwerpunktpraktikum Molekulare Medizin im Studiengang Biochemie „Quantifizierung von Allergenen und Bestimmung pyrogener Aktivität“
- Schwerpunktpraktikum mit Seminar im Schwerpunkt „Molekulare Medizin“ im Studiengang Biochemie im IPA-Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie
- Asthmadiagnose, Lungenfunktion und bronchiale Hyperreaktivität
- Praktika im Rahmen des Kursus des ökologischen Stoffgebietes
- Betriebsbegehungen (eintägig)
- Schwerpunktpraktikum mit Seminar im Schwerpunkt "Molekulare Medizin" im Studiengang Biochemie im Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin des IPA



Anhang

Kompetenz-Zentren übergreifende Projekte	98
Einzelprojekte der Kompetenz-Zentren	100
Drittmittelprojekte	102
Fachgesellschaften	104
Gremien	105
Begutachtungen für Zeitschriften	106
Originalliteratur	107
Abkürzungsverzeichnis	115
Ansprechpartner	116
Organigramm	117
Impressum	118



Kompetenz-Zentren übergreifende Projekte

Projekt-Code	Titel	Thema	Laufzeit	Kompetenz-Zentren	Projekt-Art	Seite
IPA-02-Bitumen	Humanstudie Bitumen	Abklärung von chemisch-irritativen und genotoxischen Effekten von Aerosolen und Dämpfen aus Bitumen	2006-2010	alle	A	59
IPA-12-Probenbank	Probenbank	Aufbau und Dokumentation einer Probenbank von Geweben und Körperflüssigkeiten (Schwerpunkt berufsbedingte Krebserkrankungen)	fortlaufend	<ul style="list-style-type: none"> • Molekulare Medizin • Epidemiologie 	D	
IPA-27-UroScreen	Einfluss aromatischer Amine auf die Entstehung von Harnblasenkarzinomen bei Chemiearbeitern	Molekular-epidemiologische Untersuchungen von Harnblasenkarzinomen und Prüfung molekularer Marker zur Krebsfrüherkennung	2007-2011	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologie • Medizin • Toxikologie 	A	60
IPA-48-NIM	Nicht-invasive Methoden in der Diagnostik von arbeitsbedingten Atemwegs- und Lungenerkrankungen	Einsatz von standardisierten nicht-invasiven Methoden zur Diagnostik arbeitsbedingter Atemwegs- und Lungenerkrankungen	fortlaufend	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Allergologie/ Immunologie 	A	61
IPA-50-WELDOX	Metallbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen – ein interdisziplinärer Beitrag zur Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte für krebserzeugende Metalle	Objektivierung der beruflichen äußeren und inneren Exposition und der dadurch hervorgerufenen gesundheitlichen Effekte (Atemwege, genotoxische Effekte, DNA-Reparaturkapazität, Eisenstoffwechsel, Immunsystem) bei modernen Schweißverfahren	2007-2010	alle	A	62
IPA-56-MoMar	Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung	Evaluation von neuen molekularen Markern zum frühen Nachweis von Tumoren im Rahmen von Nachuntersuchungen	2007-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Molekulare Medizin • Epidemiologie • Allergologie/ Immunologie • Medizin 	A	63
IPA-60-STADOCA	Europäische Multicenterstudie zur Standardisierung von Haut-Pricktestlösungen für Berufsallergene	Qualitative Beurteilung verschiedener Pricktestlösungen nach vergleichender standardisierter <i>In-vivo</i> -Haut-Pricktestung. Erfolgt in Kooperation mit verschiedenen arbeitsmedizinisch tätigen Allergologen in Europa	2008-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Allergologie/ Immunologie 	A	63
IPA-61-Kompost	Gesundheitsrisiken durch biologische Arbeitsstoffe in Kompostierungsanlagen: Ein 12-Jahres-Follow-up	Bewertung des Gesundheitsrisikos von Beschäftigten, die hoch gegenüber Stäuben und Bioaerosolen exponiert sind	2008-2010	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Allergologie/ Immunologie • Molekulare Medizin 	A	64
IPA-63-DermaTox	Dermale Penetration und Resorption von Gefahrstoffen	Etablierung von <i>In-vivo</i> - und <i>In-vitro</i> -Methoden zur Beurteilung der dermalen Aufnahme und Penetration von Gefahrstoffen	2010-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Toxikologie 	A	64
IPA-64-Bio-MEGA	Datenbank zu Biomonitoring-ergebnissen am Arbeitsplatz	Entwicklung einer Datenbank zur Speicherung und Auswertung von Ergebnissen des Biologischen Monitorings am Arbeitsplatz	2009-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologie • Toxikologie 	A	65

Projekt-Code	Titel	Thema	Laufzeit	Kompetenz-Zentren	Projekt-Art	Seite
IPA-65-EPIC-Beruf	Evaluierung des Zusammenhangs von beruflicher Exposition gegenüber aromatischen Aminen und PAK, Acetyliererstatus, Methylierungsstatus und Blasenkrebs im Rahmen der europäischen EPIC-Kohorte	Untersuchung des Zusammenhangs der beruflichen Exposition gegenüber aromatischen Aminen, PAK, Acetylierer- und Methylierungsstatus sowie Blasenkrebs im Rahmen der prospektiven europäischen Kohortenstudie EPIC	2010-2011	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologie • Molekulare Medizin • Toxikologie 	A	65
IPA-66-ExpoLab	Expositionslabor	Betrieb des Expositionslabors zur Standardisierung von Höhe und Dauer der inhalativen Exposition und gleichzeitiger Untersuchung der gesundheitlichen Effekte	fortlaufend	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Toxikologie 	D	66
IPA-67-Nationale-Kohortenstudie	Berufsbezogene Untersuchungen im Rahmen einer nationalen Kohortenstudie	Nutzung einer nationalen Kohorte mit dem Fokus auf arbeitsmedizinisch wichtige Fragestellungen	2010-2012	Alle	A	68
IPA-68-Feuchtarbeit	Reversibilität und Reduktion der Hautbarrierestörung nach Feuchtarbeit - Präventionsmaßnahmen	Hinweise für die Reduktion bzw. Reversibilität der durch Feuchtarbeit induzierten Barrierestörungen bzw. Hautempfindlichkeit	2010-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Epidemiologie 	A	67
IPA-69-Kontaktallergien	Prädispositionsfaktoren und Wirkungsmechanismen von Kontaktallergien	Untersuchungen von mono- und polysensibilisierten Personen bei der Entwicklung einer Kontaktallergie	2009-2011	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Molekulare Medizin 	A	69
IPA-70-Schicht	Gesundheitsauswirkungen von Schichtarbeit	Abklärung der Effekte von Schichtarbeit auf die menschliche Gesundheit und Ableitung von Präventionsmaßnahmen	2010-2012	Alle	A	69
IPA-71-Diisocyanate	Exposition gegenüber Diisocyanaten in verschiedenen Industriebetrieben unter Verwendung von Methylen-diisocyanat (MDI) als Modellsubstanz	Human-basierte Biomonitoring-Studie zur Erfassung der gegenwärtig vorhandenen Exposition gegenüber Diisocyanaten in unterschiedlichen Industriebereichen sowie bei verschiedenen Tätigkeiten.	2010-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Toxikologie • Allergologie/ Immunologie 	A	67
IPA-91-Getreide-Mehlstäube	Gesundheitliche Effekte der Staub- und Allergenbelastung in Getreidemöhlen, im Getreidehandel und in Bäckereien (Längsschnittstudie)	Qualitative und quantitative Erfassung der Zusammensetzung des Staubes in Bäckereien, Getreidemöhlen und im Getreidehandel; Bewertung der jeweiligen Exposition auf die Gesundheit der dort Beschäftigten.	2011-2015	<ul style="list-style-type: none"> • Allergologie/ Immunologie • Epidemiologie • Medizin 	A	70
IPA-94-Abfall	Gefährdungsbeurteilung von Beschäftigten in der Abfallwirtschaft bei Exposition mit Bioaerosolen	Bewertung des Gesundheitsrisikos von Beschäftigten, die hoch gegenüber Stäuben und Bioaerosolen exponiert sind.	2011-2013	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Allergologie/ Immunologie • Molekulare Medizin 	A	
Med 31-Okklusion	Effekte beruflicher Hautmittel bei Handschuhokklusion: Wirksamkeiten, Einschränkungen und Nebenwirkungen	Analyse, ob durch Einsatz der Hautmittel günstige Effekte auf die Hautbarriere zu erwarten sind	2008-2009	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologie • Medizin 	A	70

A = Angewandte Forschung D = Dienstleistung

Einzelprojekte der Kompetenz-Zentren

Projekt-Code	Titel	Thema	Laufzeit	Kompetenz-Zentrum	Projekt-Art	Seite
IPA-04-Medizin-Diagnostik	Klinische Diagnostik	Diagnostische Untersuchungen im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen und der Mitwirkung bei BK-Feststellungsverfahren	fortlaufend	Medizin	D	
IPA-10-Tox-D	Toxikologische Bewertung und Beratung	Beratung von Berufsgenossenschaften, Unfallkassen und anderen im Arbeitsschutz tätigen Stellen; Ad hoc Beratung	fortlaufend	Toxikologie	D	
IPA-14-All/Imm-D	Studienbegleitung, allergologisch/ immunologische Dienstleistungen	<i>In-vitro</i> -Allergiediagnostik für Berufsallergene sowie Erarbeitung von Parametern für die Verbesserung der Diagnostik und Differentialdiagnostik von berufsbedingten Lungenerkrankungen	fortlaufend	Allergologie/ Immunologie	D	
IPA-21-Versuchstiereinrichtung	Versuchstiereinrichtung	Projektbegleitende Unterstützung bei der Durchführung tierexperimenteller Untersuchungen zu Berufskrankheiten und arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren	fortlaufend	Toxikologie	D	
IPA-22-Human-biomonitoring	HumanBiomonitoring	Entwicklung, Etablierung analytischer Methoden zum Human Biomonitoring der Exposition	fortlaufend	Toxikologie	D	71
IPA-23-Gentoxikologie	Gentoxikologie	Entwicklung u. Etablierung von Methoden zum Nachweis früher biologischer Effekte u. veränderter biologischer Strukturen nach Exposition gegenüber genotoxischen Karzinogenen und Mutagenen	fortlaufend	Toxikologie	D	72
IPA-25-Mol-D	Entwicklung und Etablierung moderner molekularbiologischer und biochemischer Methoden für Diagnostik und Prävention	Entwicklung von Methoden zur Krebsfrüherkennung sowie Anwendung und Bereitstellung neuer molekularer Verfahren und Beratung	fortlaufend	Molekulare Medizin	D	
IPA-47-Innenraumallergene	Sensibilisierende Wirkung von Schimmelpilzen und Milben in belasteten Innenräumen	Entwicklung von Diagnostika und Messverfahren zur Quantifizierung von Schimmelpilz- und Milbenbelastung an Innenraumarbeitsplätzen	2008-2011	Allergologie/ Immunologie	A	72
IPA-52-SYNERGY	Gepoolte Analyse von bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung der Synkanzerogenese von krebserzeugenden Stoffen am Arbeitsplatz	Statistische Analyse bereits vorhandener, bislang nur „monokausal“ ausgewerteter epidemiologischer Daten zur Kombinationswirkung ausgewählter Kanzerogene bei der Entstehung von Lungenkrebs.	2007-2011	Epidemiologie	A	73

Projekt-Code	Titel	Thema	Laufzeit	Kompetenz-Zentrum	Projekt-Art	Seite
IPA-53-Phthalate	Exposition gegenüber Phthalaten in verschiedenen Industriebereichen - Aufnahmewege, Metabolismus und Ausscheidung	Humanbasierte Studie zur Erfassung der gegenwärtig vorhandenen Exposition gegenüber Phthalaten in der Automobilindustrie	2009-2012	Toxikologie	A	74
IPA-72-Medizin-Beratung	Arbeitsmedizinische Beratung und Studienbegleitung	Beratung von Berufsgenossenschaften, Unfallkassen und anderen im Arbeitsschutz tätigen Fachkräften	fortlaufend	Medizin	D	
IPA-73-UV-Künstlich	Berufliche Exposition mit „künstlichem“ UV-Licht: Einwirkungen auf die Haut	Quantifizierung und Skalierung sowohl der akuten Lichtschädigungen am Arbeitsplatz von Glasapparatebauern/Glasbläsern, als auch bereits entstandener Veränderungen durch erhöhte chronische UV-Lichtexposition	2009-2011	Medizin	A	76
IPA-74-Zellbiologie	Entwicklung von zellbiologischen Methoden zum Nachweis von Effekten nach Gefahrstoffexposition in Zellsystemen	Entwicklung und Etablierung von zellbiologischen Methoden zum Nachweis biologischer Effekte und zur Charakterisierung von Wirkungsmechanismen nach Exposition gegenüber Gefahrstoffen <i>in vitro</i> .	fortlaufend	Toxikologie	D	77
IPA-76-Endo	Endotoxinbestimmung in wässrigen Medien	Testung von Schnellverfahren zur Untersuchung von Befeuchterwasserproben	2010-2011	Allergologie/ Immunologie	D	77
IPA-77-Epid-D	Beratung, Studienbegleitung und Datenerfassung	Beratung von Berufsgenossenschaften, Unfallkassen und anderen im Arbeitsschutz tätigen Stellen; Ad hoc Beratung	fortlaufend	Epidemiologie	D	
IPA-78-Epid-Risk	Risikobewertung/ Gremienarbeit	Risikobewertung beruflicher Einflüsse und Mitarbeit in wissenschaftlichen und regulatorischen Gremien	fortlaufend	Epidemiologie	D	
IPA-79-ODIN	Dokumentation von Krebsinzidenz und Mortalität in nachgehenden Untersuchungen im Rahmen von ODIN	Untersuchung über das Auftreten von Krebserkrankungen (insbs. Blasenkrebs) in best. Kollektiven sowie der Effektivität von nachgehenden Untersuchungen bei der Senkung des Mortalitätsrisikos	2009-2012	Epidemiologie	A	78
IPA-92-Tierallergene	Tierallergene am Arbeitsplatz	Quantifizierung von Tierallergenen in Gebäuden mit Tierhaltung bzw. die Entwicklung eines aussagekräftigen Nachweisverfahrens	2011-2012	Allergologie/ Immunologie	A	78
IPA-93-UV-Strahlung	Entwicklung und Validierung von Instrumenten zur Beurteilung der Lichtschädigung und zur Erfassung der Anteile beruflicher und außerberuflicher UV-Strahlung bei der Hautkrebsentstehung	Entwicklung und Validierung von Instrumenten zur dermatologischen Erfassung und Quantifizierung der Lichtschädigung sowie zur beruflichen und außerberuflichen Expositionserfassung im Rahmen einer dermatologischen/ arbeitsmedizinischen Multicenter-Studie	2011-2012	Medizin	D	79

Drittmittelprojekte

Projekt-Code	Titel	Thema	Laufzeit	Kompetenz-Zentrum	Seite
IPA-45-Athon	ATHON – Assessing the Toxicity and Hazard of Non-dioxin-like PCBs Present in Food	Untersuchung der Toxizität von nicht-dioxinartigen polychlorierten Biphenylen (NDL-PCB) in vitro und in vivo <i>Gefördert durch: EU, 6th framework program</i>	2006-2010	Toxikologie	80
IPA-80-Acrylamid und Acrylnitril	Oxidativer und reduktiver Stoffwechsel von Acrylamid und Acrylnitril beim Menschen	Metabolismus von Acrylamid und Acrylnitril <i>Gefördert durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)</i>	2009-2011	Toxikologie	81
IPA-81-Arsenbelastung	Analyse früher molekularer Veränderungen im Genom arsenexponierter humaner Urothelzellen in Abhängigkeit von der zellulären Aufnahme und der Biotransformation einzelner Arsenspezies	Untersuchung früher maligner Veränderungen im Harnblasenepithel, um grundlegende Erkenntnisse zu Mechanismen der Kanzerogenese des arsenvermittelten Harnblasenkrebses zu erlangen. <i>Gefördert durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)</i>	2008-2011	Molekulare Medizin	82
IPA-83-COPHES	COPHES II Consortium to Perform Human Biomonitoring on an European Scale	Probenhandling, Analyse von Biomonitoringdaten und Biobanking Biomonitoringverfahren auf europäischer Ebene. <i>Gefördert durch: EU, 7th framework program</i>	2010-2012	Toxikologie	82
IPA-85-EUGT-DME	Emissionen und deren biologische Wirkungen bei Verbrennung von Biokraftstoffen in Diesel- oder Otto-Fahrzeugmotoren	Systematischer Review der wissenschaftlichen Literatur zu Motoremissionen bei Verbrennung von Biokraftstoffen und Bewertung des Einflusses auf das Gesundheitsrisiko im Vergleich zur Nutzung von Mineralölkraftstoffen. <i>Gefördert durch: Europäische Forschungsvereinigung für Umwelt und Gesundheit im Transportsektor e.V.</i>	2009-2010	Medizin	83
IPA-87-ProteinResearchDepartment	Protein Research Department	Früherkennung von Harnblasentumoren <i>Gefördert durch: Ministerium für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes NRW (MIWFT)</i>	2009-2010	Toxikologie	83
IPA-88-ParkChip	Entwicklung eines Biomarkerchips für das Parkinson-Syndrom	Entwicklung eines Biomarker-Chips für das Parkinson-Syndrom für den Einsatz in der medizinischen Forschung und Diagnostik. <i>Gefördert durch: Ministerium für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes NRW (MIWFT)</i>	2009-2012	Epidemiologie Molekulare Medizin	84
IPA-90-Wismut 4532	Aufbau einer Bioprobenbank von Beschäftigten der Wismut AG	Schaffung von methodischen Voraussetzungen für den Aufbau einer Probenbank <i>Gefördert durch: Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)</i>	2009-2011	Epidemiologie Molekulare Medizin	84

Projekt-Code	Titel	Thema	Laufzeit	Kompetenz-Zentrum	Seite
IPA-95-BioE-Mutagenitätsanalysen	Vergleich zweier Entnahmesysteme zur Probensammlung für Mutagenitätsanalysen	Untersuchung welchen Einfluss verschiedene Entnahmesysteme auf die Ergebnisse der Mutagenitätsanalyse haben. <i>Gefördert durch: Fachagentur für nachwachsende Rohstoffe</i>	2010-2012	Medizin	85
IPA-96-CO ₂ -Studie	CO₂-Studie	Untersuchung möglicher gesundheitlicher Auswirkungen einer CO ₂ -Exposition bei bergmännischen Arbeiten oberhalb des Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW). <i>Gefördert durch: K+S Aktiengesellschaft</i>	2010-2011	Medizin	85
IPA-97-DermaTox – P2NA	Untersuchung zur dermalen Penetration und Absorption von Gefahrstoffen	Wissenschaftliche Untersuchung zur dermalen Penetration und Absorption von Gefahrstoffen. <i>Gefördert durch: Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM)</i>	2010-2012	Medizin Toxikologie	
IPA-98-PURE	Protein Research Unit Ruhr within Europe	Suche nach Biomarkern für verschiedene Erkrankungen wie Krebs, Parkinson oder Alzheimer. Sie sollen bei der Früherkennung von Krankheiten helfen. <i>Gefördert durch: Ministerium für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes NRW (MIWFT)</i>	2009-2012	Toxikologie	86
IPA-99-Toxanalyse	Toxikologische Analysen	Toxikologische Analysen im biologischen Material. <i>Gefördert durch verschiedene Auftraggeber</i>	2010-2012	Toxikologie	
IPA-100-Wismut 10001	Analyse epigenetischer Effekte (mikro RNAs) in ehemaligen Wismutbeschäftigten	Prüfung, ob sich Veränderungen im miRNA-Expressionsmuster möglicherweise als Biomarker für die Identifizierung von strahlenexponierten Personen eignen. <i>Gefördert durch: Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)</i>	2010-2011	Molekulare Medizin	87
IPA-101-Wismut 10002	Sonderauswertung zu Wismut	Isolierung von DNA und RNA-Proben aus den Geweben im WISMUT-Pathologiearchiv für eine Bioprobenbank. <i>Gefördert durch: Bundesamt für Strahlenschutz</i>	2010-2011	Molekulare Medizin	87
IPA-102-All/Imm Analysen	Allergologische und immunologische Analysen in biologischem Material und in Umweltproben	Allergologische und immunologische Analysen in biologischem Material und in Umweltproben. <i>Gefördert durch verschiedene Auftraggeber</i>	2011-2012	Allergologie/ Immunologie	
IPA-103-Bisphenol A	Humanbiomonitoring von Bisphenol A	Quantifizierung von Bisphenol A in verschiedenen Körperflüssigkeiten. <i>Gefördert durch: Umweltbundesamt</i>	2009-2011	Toxikologie	
Wismut-4528-Molekulare Signaturen	Molekulare Signaturen von kombinierten Schadstoffwirkungen bei Lungenkrebs	Untersuchung anhand von geeignetem Probenmaterial aus dem Wismut Archiv zur Aufdeckung von kombinierten Wirkungen für Lungenkanzerogene <i>Gefördert durch: Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)</i>	2007-2009	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologie • Molekulare Medizin 	89

Fachgesellschaften

Mitarbeiter des IPA sind Mitglieder in folgenden Fachgesellschaften

American Association for the Advancement of Science (AAAS)

American Association for Cancer Research (AACR)

American College of Epidemiology (ACE)

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)

Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD)
• Vorstand

Collegium Internationale Allergologicum (CIA)

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)
• Vorstand
• AG Gefahrstoffe
• NachwuchswissenschaftlerInnen
• AK Lehre

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)
• Erweiterter Vorstand
• Sektion „Umwelt- und Arbeitsmedizin“
• Sektion „Immunologie“

Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) u. Internationale Biometrische Gesellschaft – Deutsche Region (IBS-DR)
• AG „Statistische Methoden in der Epidemiologie“

Deutsche Arbeitsgemeinschaft Statistik (DAGStat)
• Vertreterversammlung

Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)
• Gesellschaft für Toxikologie in der DGPT (GT)
• Arbeitskreis „Regulatorische Toxikologie“

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
• Stellv. Sektionssprecher Sektion III

Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMPP)

Deutsche Kontaktallergiegruppe (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Zytometrie (DGfZ)

Deutsche Krebsgesellschaft

European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)
• Interest Group „Occupational Allergy“ (Secretary)

European Association of Schools of Occupational Medicine (EASOM)

European Society of Dermatologic Research (ESDR)

European Respiratory Society (ERS)

European Teratology Society (ETS)

Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh)

Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GeKiD)

Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUP)

Gesellschaft für Klassifikation (GfKI)

Gesellschaft für Umwelt- und Mutationsforschung (GUM)

Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK)

International Commission on Occupational Health (ICOH)
• Stellvertretender Sektionssprecher Sektion 3

International Neurotoxicology Association (INA)

International Society of Exposure Science (ISES)

Internationale Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS)

Neurowissenschaftliche Gesellschaft

Society for Mycotoxin Research (SMR)

Society for the Study of Xenobiotics (ISSX)

Society of Toxicology (SOT)

Society of Ultrastructural Research (SCUR)

Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland (VBIO)

Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie

Westdeutsche Gesellschaft für Pneumologie
• Beirat

Gremien

Mitarbeiter des IPA sind Mitglieder in folgenden Gremien

Staatliche Gremien

Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) des BMAS

Unterausschuss I „Gefahrstoffmanagement“

- AK Gefährdung durch Hautkontakt TRGS 401

Unterausschuss III - „Gefahrstoffbewertung“

- UA III - „Gefahrstoffbewertung“
- AK „Biologische Grenzwerte“
- AK „CM-Stoffe“
- „Epidemiologisches Panel Quarz“
- AK „Fasern/Stäube“
- AK „Metalle“
- AK „Reprotox“
- AK „Risikoableitung“
- Ad-hoc AG „Formaldehyd“
- Ad-hoc AG „DNEL/DMEL“
- Ad-hoc AG „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten (UA III/MAK)“
- AK „Risikoakzeptanz“

Gendiagnostik-Kommission (GEKO) des BMG am Robert-Koch Institut

Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe (ABAS)

- UA 2 - Anwendungs- und Grundsatzfragen - AK „Arbeitsplatzbewertung“

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed) des BMAS

- Ausschuss für Arbeitsmedizin
- PG III - Impfmanagement im Rahmen der ArbMedVV

Gemeinsame Deutsche Arbeitsschutzstrategie (GDA) - Arbeitsprogramm „Haut“

DFG-Senatskommission und Arbeitsgruppen der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

- AG „Aufstellung von Grenzwerten am Arbeitsplatz“
- AG „Analytische Chemie/Analysen im biologischen Material“
- AG „Haut und Allergie“
- AG „Einstufung von Kanzerogenen“
- AG „Festlegung von Grenzwerten für Stäube“
- AG „Bewertung von Kühlschmierstoffkomponenten“
- Ad-hoc AG „Kanzerogenität granulärer biobeständiger Stäube“
- Ad-hoc AG „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ (AGS UA III/DFG)
- Ad-hoc AG „Hautresorption“
- Ad-hoc AG „Nanopartikel“
- Ad-hoc AG „Neue Mechanismen in der Kanzerogenese“
- Ad-hoc AG „Schwermetalle“
- Plenarausschuss / Senatskommission für Gefahrstoffe der DFG

Akademie für Ärztliche Fortbildung

- Sektionsvorstand Arbeitsmedizin der Akademie für ärztliche Fortbildung der Ärztekammer Westfalen Lippe und der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe
- Arbeitsgruppe Weiter- und Fortbildung in der Arbeitsmedizin
- Ausschuss Arbeitsmedizin, Umweltmedizin und öffentliches Gesundheitswesen
- AK Hochschule
- Kammerversammlung (Mitglied)

Internationale Gremien

- Chronic Hazard Advisory Panel (CHAP) der US Consumer Product Safety Commission (CPSC)
- IVSS/ISSA „International Social Security Association“
- Scientific Committee on Consumer Safety (DG SANCO, Europäische Kommission)
- WHO/IUIS Allergen Standardization Sub-Komitee

Begutachtungen für nationale und internationale Zeitschriften

- Acta Dermato-Venereologica
- Allergo Journal
- Allergologie
- Allergy
- American Journal of Industrial Medicine
- American Journal of Epidemiology
- Archives of Industrial Hygiene and Toxicology
- Archives of Toxicology
- Biomarker Insights
- Chemical Research in Toxicology
- Clinical and Experimental Allergy
- Contact Dermatitis
- Current Medical Research Opinion
- Dermatosen in Beruf und Umwelt
- Ecotoxicology and Environmental Safety
- Environmental Health Perspectives/
- Environmental Research
- Environmental Science and Technology
- Environmental Toxicology and Chemistry
- Environmental Toxicology and Pharmacology
- European Respiratory Journal
- Experimental Dermatology
- Human and Ecological Risk Assessment
- Human and Experimental Toxicology
- International Archives of Allergy and Immunology
- International Archives of Occupational and Environmental Health
- International Journal of Hygiene and Environmental Health
- Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery
- Journal of Allergy
- Journal of Breath Research
- Journal of Hazardous Materials
- Journal of Investigative Dermatology
- Journal of Occupational Medicine and Toxicology
- Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis
- Journal of Physiological Sciences
- Journal of Proteome Research
- Journal of Translational Medicine
- Journal of Visualized Experiments
- Molecular Nutrition and Food Research
- Neurochemistry International
- Neuroscience
- Neurotoxicology
- Neurotoxicology and Teratology
- Occupational and Environmental Medicine
- Occupational and Environmental Medicine Science of the Total Environment
- Pharmacogenomics
- Pharmacogenetics and Genomics
- Pneumologie
- Respiriology
- SAE
- Skin pharmacology and Physiology
- Toxicology
- Toxicology Letters
- Toxicological Sciences
- Zentralblatt für Arbeitsmedizin

Originalliteratur (Erfassungszeitraum: 01.05.2009 - 24.05.2011)

1. Ahmed S, Thomas G, Ghousaini M, ..., The MARIE-GENICA Consortium: Newly discovered breast cancer susceptibility loci on 3p24 and 17q23.2. *Nat Genet* 2009; 41: 585-590
2. Andonova IE, Justenhoven C, Winter S, Hamann U, Baisch C, Rabstein S, Spickenheuer A, Harth V, Pesch B, Brüning T, Ko YD, Ganey V, Brauch H: No evidence for glutathione S-transferases GSTA2, GSTM2, GSTO1, GSTO2, and GSTZ1 in breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121: 497-502
3. Antoniou AC, Wang X, Frederickson ZS, Montgomery GW, The GENICA Network: A locus on 19p13 modifies risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers and is associated with hormone receptor-negative breast cancer in the general population. *Nat Genet* 2010; 42: 885-892
4. Baatjies R, Lopata AL, Sander I, Raulf-Heimsoth M, Bateman ED, Meijster T, Heederik DJ, Robins TG, Jeebhay MF: Determinants of asthma phenotypes in supermarket bakery workers. *Eur Respir J* 2009; 34: 825-833
5. Baatjies R, Meijster T, Lopata AL, Sander I, Raulf-Heimsoth M, Heederik DJ, Jeebhay MF: Exposure to flour dust in South African supermarket bakeries: modeling of baseline measurements of an intervention study. *Ann Occup Hyg* 2010; 54: 309-318
6. Brasch J, Fartasch M: Standardization in Contact Dermatitis - a highly desirable aim. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 351-352
7. Breuer D, Schneider WD, Weiß T, Castillo M, Koch HM, Brüning T: Passivrauchbelastung in der Gastronomie - Messungen von Nikotin und Acrylnitril in der Luft in gastronomischen Betrieben. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2009; 10: 411-415
8. Breuer D, Hahn JU, Hober D, Emmel C, Musanke U, Rühl R, Spickenheuer A, Raulf-Heimsoth M, Bramer R, Seidel A, Schilling B, Heinze E, Kendzia B, Marczyński B, Welge P, Angerer J, Brüning T, Pesch B: Air sampling and determination of vapours and aerosols of bitumen and polycyclic aromatic hydrocarbons in the Human Bitumen Study. *Arch Toxicol* 2011; 85: 11-20
9. Broding HC, Kiesel J, Lederer P, Kotter R, Drexler H: Workplace Health Promotion in Network Structures - The Erlangen model of „Enterprises in Motion“. *Gesundheitswesen* 2009; 72: 425-432
10. Broding HC, Michalke B, Goen T, Drexler H: Comparison between exhaled breath condensate analysis as a marker for cobalt and tungsten exposure and biomonitoring in workers of a hard metal alloy processing plant. *Int Arch Occup Environ Health* 2009; 82: 565-573
11. Broding HC, Weber A, Glatz A, Bünger J: Working poor in Germany: Dimensions of the problem and repercussions for the health-care system. 2010; *J Public Health Policy* 31: 298-311
12. Broding HC, van der Pol A, de Sterke J, Monse C, Fartasch M, Brüning T: In vivo Monitoring of epidermal absorption of hazardous substances by confocal Raman micro-spectroscopy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; Epub ahead of Print
13. Broding HC, Monse C, Brüning T, Fartasch M: Beruflich bedingte Leukoderme und Vitiligo: Kann Butylhydroxytoluol ähnlich dem p-tert.-Butylphenol eine Vitiligo auslösen? *Hautarzt* 2011; 62: 209-214
14. Broeks A, Schmidt MK, ..., Brüning T, Pesch B, ...Pharoah PD, Garcia-Closas M: Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: Findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Mol Genet* 2011; Epub ahead of Print
15. Brüning T, Pesch B, Straif K: SYNERGY - Europäisches Verbundprojekt zu Kombinationswirkungen krebserzeugender Arbeitsstoffe und der Entwicklung von Lungenkrebs. *Kompass* 2009; 11/12
16. Brüning T, von der Heiden T: Toner am Arbeitsplatz. *Faktor Arbeitsschutz* 2010; 3: 14-15
17. Budnik LT, Nowak D, Merget R, Lemiere C, Baur X: Elimination kinetics of diisocyanates after specific inhalative challenges in humans: mass spectrometry analysis, as a basis for biomonitoring strategies. *J Occup Med Toxicol* 2011; 6: 9
18. Chauvigne F, Menuet A, Lesne L, Chagnon MC, Chevrier C, Regnier JF, Angerer J, Jegou B: Time- and Dose-Related Effects of Di-(2-ethylhexyl) Phthalate and Its Main Metabolites on the Function of the Rat Fetal Testis in Vitro. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 515-521
19. Cohen Hubal EA, Barr DB, Koch HM, Bahadori T: The promise of exposure science. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2011; 21: 121-122
20. Cree CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, Berdel D, Kohler D, Magnussen H, Marek W, Mitfessel H, Rasche K, Rolke M, Worth H, Jorres RA: Body plethysmography - Its principles and clinical use. *Respir Med* 2011; 102: 959-971
21. Diepgen TL, Elsner P, Schliemann S, Fartasch M, Köllner A, Skudlik C, John SM, Worm M: Guideline on the Management of Hand Eczema ICD-10 Code: L20. L23. L24. L25. L30. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7 Suppl 3: S1-16
22. Dünnebier T, Bermejo JL, Haas S, Fischer HP, Pierl CB, Justenhoven C, Brauch H, Baisch C, Gilbert M, Harth V, Spickenheuer A, Rabstein S, Pesch B, Brüning T, Ko YD, Hamann U: Polymorphisms in the UBC9 and PIAS3 genes of the SUMO-conjugating system and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 121: 185-194
23. Dünnebier T, Schläfer K, Gilbert M, Baisch C, Justenhoven C, Brauch H, Harth V, Spickenheuer A, Rabstein S, Pesch B, Brüning T, Ko YD, Hamann U: No association of polymorphisms in the cell polarity gene

SCRIB with breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 259-264

24. Dünning AM, Healey CS, Baynes C, Maia AT, ... The MARIE-GENICA Consortium: Association of ESR1 gene tagging SNPs with breast cancer risk. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 1131-1139

25. Fartasch M: [Skin protection. From TRGS 401 to guidelines on „occupational skin protection products“]. *Hautarzt* 2009; 60: 702-707

26. Fletcher O, Johnson N, Dos SS, I, Orr N, Ashworth A, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomaki K, Blomqvist C, Burwinkel B, Bartram CR, Meindl A, Schmutzler RK, Cox A, Brock I, Elliott ... The MARIE-GENICA Consortium: Missense Variants in ATM in 26,101 Breast Cancer Cases and 29,842 Controls. *Cancer* 2010; 19: 2143-2151

27. Gaudet MM, Milne RL, Cox A, Camp NJ, Goode EL, ..., The MARIE-GENICA Consortium: Five polymorphisms and breast cancer risk: results from the Breast Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1610-1616

28. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Hoffmeyer F, Witt C, Worth H: [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie* 2010; 64 Suppl 2: e1-164

29. Goeckenjan G, Sitter H, Hoffmeyer F, Witt C, Worth H: Prevention, Diagnosis, Therapy, and Follow-up of Lung Cancer - Interdisciplinary Guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie* 2011; 65: 39-59

30. Gube M, Taeger D, Weber DG, Pesch B, Brand P, Johnen G, Müller-Lux A, Gross IM, Wiethage T, Weber A, Raithel HJ, Kraus T, Brüning T: Performance of biomarkers SMRP, CA125, and CYFRA 21-1 as potential tumor markers for malignant mesothelioma and lung cancer in a cohort of workers formerly exposed to asbestos. *Arch Toxicol* 2011; 85: 185-192

31. Gutleb AC, Lilienthal H, Erhard HW, Zimmer KE, Skaare JU, Ropstad E: Effects of pre- and postnatal polychlorinated biphenyl exposure on emotional reactivity observed in lambs before weaning. *Ecotoxicol Environ Saf* 2011; Epub ahead of Print

32. Hartmann EC, Boettcher MI, Bolt HM, Drexler H, Angerer J: N-Acetyl-S-(1-carbamoyl-2-hydroxy-ethyl)-l-cysteine (iso-GAMA) a further product of human metabolism of acrylamide: comparison with the simultaneously excreted other mercaptuic acids. *Arch Toxicol* 2009; 83: 731-734

33. Hartmann EC, Latzin JM, Schindler BK, Koch HM, Angerer J: Excretion of 2,3-dihydroxy-propionamide (OH-PA), the hydrolysis product of glycidamide, in human urine after single oral dose of deuterium-labeled acrylamide. *Arch Toxicol* 2010; 85: 601-606

34. Henning K, Hotzel H, Peters M, Welge P, Popps W, Theegarten D: [Unanticipated outbreak of Q fever during a study using sheep, and its significance for further projects]. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 2009; 122: 13-19

35. Henry J, Casjens S, Schikowski T, Stachon A, Germing A, Ranft U, Lehnert M, Harth V, Kramer U, Brüning T, Pesch B: Prohepcidin, B-Type Natriuretic Peptide, and Iron Status in a Cohort of Elderly Women from the Rhine-Ruhr Area. *Acta Haematol* 2010; 124: 129-133

36. Herr C, zur Nieden A, Koch HM, Schuppe HC, Fieber C, Angerer J, Eikmann T, Stilianakis NI: Urinary di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)-Metabolites and male human markers of reproductive function. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 648-653

37. Heudorf U, Hartmann EC, Angerer J: Acrylamide in children - exposure assessment via urinary acrylamide metabolites as biomarkers. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 135-141

38. Hey K, Juran SA, Schaper M, Kleinbeck S, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka

K, Brüning T, van Thriel C: Neurobehavioral effects during exposures to propionic acid - an indicator of chemosensory distraction? *Neurotoxicology* 2009; 30: 1223-1232

39. Hoffmeyer F, Henry J, Borowitzki G, Merget R, Bünger J, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Pulmonary Lesions and Serum Levels of Soluble Fas (Scd95) in Former Hard Coal Miners. *European Journal of Medical Research* 2010; 15: 60-63

40. Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Harth V, Bünger J, Brüning T: Comparative analysis of selected exhaled breath biomarkers obtained with two different temperature-controlled devices. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 48

41. Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Merget R, Brüning T: [EBC: a new matrix for assessment of airway and lung inflammation. Current aspects of environmental and occupational medicine]. *Pneumologie* 2009; 63: 426-432

42. Hoffmeyer F, Harth V, Bünger J, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Leukotriene B4, 8-iso-Prostaglandin F2 and pH in exhaled breath condensate from asymptomatic smokers. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 57-60

43. Hoffmeyer F, Weiss T, Lehnert M, Pesch B, Berresheim H, Henry J, Raulf-Heimsoth M, Broding HC, Bünger J, Harth V, Brüning T: Increased metal concentrations in exhaled breath condensate of industrial welders. *J Environ Monit* 2011; 13: 212-218

44. Horstmann M, Bontrup H, Hennenlotter J, Taeger D, Weber A, Pesch B, Feil G, Patschan O, Johnen G, Stenzl A, Brüning T: Clinical experience with survivin as a biomarker for urothelial bladder cancer. *World J Urol* 2010; 28: 399-404

45. John SM, Blome O, Brandenburg S, Diepgen TL, Fartasch M, Wehrmann W, Elsner P: Certificate: "Occupational Dermatology (ABD)": New curriculum 2010 of the CME-seminars of the Task Force of Occupational and Environmental Dermatology

- (ABD) in the German Society of Dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 776-786
46. Justenhoven C, Winter S, Hamann U, Haas S, Fischer HP, Pesch B, Brüning T, Ko YD, Brauch H: The frameshift polymorphism CYP3A43_74_delA is associated with poor differentiation of breast tumors. *Cancer* 2010; 116: 5358-5364
47. Justenhoven C, Winter S, Dünnebier T, Hamann U, Baisch C, Rabstein S, Spickenheuer A, Harth V, Pesch B, Brüning T, Ko YD, Brauch H: Combined UGT1A1 and UGT1A6 genotypes together with a stressful life event increase breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 24: 289-292
48. Justenhoven C, Schaeffeler E, Winter S, Baisch C, Hamann U, Harth V, Rabstein S, Spickenheuer A, Pesch B, Brüning T, Ko YD, Schwab M, Brauch H: Polymorphisms of the nuclear receptor pregnane X receptor and organic anion transporter polypeptides 1A2, 1B1, 1B3, and 2B1 are not associated with breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 563-569
49. Käfferlein HU, Slowicki A, Brüning T: Azo dyes - Part 2: Toxicology and regulatory aspects. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2009; 69: 423-430
50. Käfferlein HU, Marczyński B, Mensing T, Brüning T: Albumin and hemoglobin adducts of benzo[a]pyrene in humans-Analytical methods, exposure assessment, and recommendations for future directions. *Crit Rev Toxicol* 2010; 40: 126-150
51. Kespohl S, Raulf-Heimsoth M: Holzstauballergene werden messbar. *Arbeit und Gesundheit* 2009; 02: 8
52. Kespohl S, Schlünssen V, Jacobsen G, Schaumburg I, Maryska S, Meurer U, Brüning T, Sigsgaard T, Raulf-Heimsoth M: Impact of cross-reactive carbohydrate determinants on wood dust sensitization. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1099-1106
53. Klotz K, Schindler BK, Angerer J: 1,2-Dihydroxynaphthalene as biomarker for a naphthalene exposure in humans. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 214: 110-114
54. Koch HM, Calafat AM: Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009; 364: 2063-2078
55. Koch HM, Wittassek M, Brüning T, Angerer J, Heudorf U: Exposure to phthalates in 5-6 years old primary school starters in Germany-A human biomonitoring study and a cumulative risk assessment. *Int J Hyg Environ Health* 2011; Epub ahead of Print
56. Kupfer J, Gieler U, Diepgen TL, Fartasch M, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schnopp C, Szczepanski R, Staab D, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Schmid-Ott G: Structured education program improves the coping with atopic dermatitis in children and their parents-a multicenter, randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2010; 68: 353-358
57. Kütting B, Goen T, Schwegler U, Fromme H, Uter W, Angerer J, Drexler H: Monoarylamines in the general population - A cross-sectional population-based study including 1004 Bavarian subjects. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 298-309
58. Kütting B, Schettgen T, Schwegler U, Fromme H, Uter W, Angerer J, Drexler H: Acrylamide as environmental noxious agent A health risk assessment for the general population based on the internal acrylamide burden. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 470-480
59. Latini G, Wittassek M, Del Vecchio A, Presta G, De Felice C, Angerer J: Lactational exposure to phthalates in Southern Italy. *Environ Int* 2009; 35: 236-239
60. Liebers V, Stubel H, Düser M, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Standardization of whole blood assay for determination of pyrogenic activity in organic dust samples. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 547-556
61. Liebers V, Brinkert S, Stubel H, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Organic Dust at Workplaces: Measurement of Pyrogenic Activity. *Pneumologie* 2010; 64: 619-625
62. Lilienthal H, Slob W, van der Ven L, Piersma AH: Measurement and evaluation of neurobehavioral effects induced by tetrabromobisphenol A (TBBPA)-Response to Strain et al. (2009). *Toxicology* 2009; 260: 158-161
63. Lilienthal H, van der Ven L, Hack A, Roth-Härer A, Piersma AH, Vos JG: Neurobehavioral effects in relation to endocrine alterations caused by exposure to brominated flame retardants in rats - comparison to polychlorinated biphenyls. *Hum Ecol Risk Assess* 2009; 15: 76-86
64. Lin S, Ku HY, Su PH, Chen JW, Huang PC, Angerer J, Wang SL: Phthalate exposure in pregnant women and their children in central Taiwan. *Chemosphere* 2011; 82: 947-955
65. Lorber M, Angerer J, Koch HM: A simple pharmacokinetic model to characterize exposure of Americans to Di-2-ethylhexyl phthalate. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010; 20: 38-53
66. Marczyński B, Pesch B, Wilhelm M, Roßbach B, Preuss R, Hahn JU, Rabstein S, Raulf-Heimsoth M, Seidel A, Rihs HP, Adams A, Scherenberg M, Erkes A, Engelhardt B, Straif K, Käfferlein HU, Angerer J, Brüning T: Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage by industry: a nationwide study in Germany. *Arch Toxicol* 2009; 83: 947-957
67. Marczyński B, Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Kendzia B, Käfferlein H, Vosshans B, Borowitzki G, Lee EH, Bramer R, Brüning T: Detection of DNA strand breaks by comet assay in sputum leucocytes of bitumen-exposed workers: A pilot study. *Hum Exp Toxicol* 2010; 29: 721-729
68. Marczyński B, Raulf-Heimsoth M, Spickenheuer A, Pesch B, Kendzia B, Men-

- sing T, Engelhardt B, Lee EH, Schindler BK, Heinze E, Welge P, Bramer R, Angerer J, Breuer D, Käfferlein HU, Brüning T: DNA adducts and strand breaks in workers exposed to vapours and aerosols of bitumen: associations between exposure and effect. *Arch Toxicol* 2011; 85: 53-64
69. Merget R, Sander I, Ewig S, Sennekamp J, Brüning T: Consort hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2009; 33: 1223-1225
70. Merget R: Bronchiale Provokation. *Atemw Lungenkrkh* 2010; 36: 271-277
71. Merget R, Sander I, van Kampen V, Raulf-Heimsoth M, Ulmer HM, Kulzer R, Brüning T: Occupational immediate-type asthma and rhinitis due to rhodium salts. *Am J Ind Med* 2010; 53: 42-46
72. Merget R: Isocyanat-Asthma. *Atemw Lungenkrkh* 2010; 36: 102-105
73. Merget R, van K, V, Sucker K, Heinze E, Taeger D, Goldscheid N, Haufs MG, Raulf-Heimsoth M, Kromark K, Nienhaus A, Brüning T: The German experience 10 years after the latex allergy epidemic: need for further preventive measures in healthcare employees with latex allergy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 2010; 83: 895-903
74. Merget R, Sander I, van K, V, Beckmann U, Heinze E, Raulf-Heimsoth M, Brüning T: Allergic asthma after flour inhalation in subjects without occupational exposure to flours: an experimental pilot study. *Int Arch Occup Environ Health* 2011; Epub ahead of Print
75. Milne RL, Benitez J, Nevanlinna H, ..., The Marie Genica Consortium: Risk of Estrogen Receptor-Positive and -Negative Breast Cancer and Single-Nucleotide Polymorphism 2q35-rs13387042. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1012-1018
76. Milne RL, Gaudet MM, Spurdle AB, ..., The Marie Genica Consortium: Assessing interactions between the associations of common genetic susceptibility variants, reproductive history and body mass index with breast cancer risk in the Breast Cancer Association Consortium: a combined case-control study. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R110
77. Monsé C, Broding HC, Hoffmeyer F, Jettkant B, Berresheim H, Brüning T, Bünger J, Sucker K: Use of a Calibration Gas Generator for Irritation Threshold Assessment and As Supplement of Dynamic Dilution Olfactometry. *Chem Senses* 2010; 35: 523-530
78. Nasterlack M, Feil G, Leng G, Pesch B, Huber S, Sievert KD, Johnen G, Taeger D, Mayer T, Kluckert M, Brüning T, Stenzl A: Das Screening von Harnblasenkarzinomen mittels urinbasierter Tumormarker - Erfahrungen aus der Arbeitsmedizin. *Aktuelle Urol* 2011; 42: 128-134
79. Noss I, Doekes G, Sander I, Heederik DJ, Thorne PS, Wouters IM: Passive airborne dust sampling with the electrostatic dustfall collector: optimization of storage and extraction procedures for endotoxin and glucan measurement. *Ann Occup Hyg* 2010; 54: 651-658
80. Noss I, Wouters IM, Bezemer G, Metwali N, Sander I, Raulf-Heimsoth M, Heederik DJ, Thorne PS, Doekes G: beta-(1,3)-Glucan exposure assessment by passive airborne dust sampling and new sensitive immunoassays. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76: 1158-1167
81. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brüske I, Pesch B, Siemiatycki J, Pintos J, Brüning T, Cassidy A, Wichmann HE, ..., Gross IM, Kendzia B, Forastiere F, Bueno-de-Mesquita B, Brennan P, Boffetta P, Straif K: Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer Risk in a Pooled Analysis from Case-Control Studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 941-948
82. Ott H, Schroder C, Raulf-Heimsoth M, Mahler V, Ocklenburg C, Merk HF, Baron JM: Microarrays of recombinant Hevea brasiliensis proteins: a novel tool for the component-resolved diagnosis of natural rubber latex allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 129-138
83. Pallapies D, Pesch B, Johnen G, Rabstein S, Raulf-Heimsoth M, Welge P, Brüning T, Harth V: Schichtarbeit und Krebs? *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2010; 45: 411-415
84. Pallapies D, Harth V, Pesch B, Johnen G, Rabstein S, Raulf-Heimsoth M, Welge P, Brüning T: Schichtarbeit und Krebserkrankungen. *DGUV Forum* 2010; 1/2: 40-41
85. Pesch B, Spickenheuer A, Taeger D, Brüning T: Low-dose extrapolation in toxicology: an old controversy revisited. *Arch Toxicol* 2009; 83: 639-640
86. Pesch B, Weiß T, van Gelder R, Westphal GA, Pallapies D, Brüning T: Berufliche Chrom (VI)-Exposition und Lungenkrebsrisiko. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2009; 44: 336-344
87. Pesch B, Feil G, Brüning T, Nasterlack M, Johnen G, Taeger D, Leng G, Stenzl A, Studiengruppe UroScreen: Prospektive Studie UroScreen - Früherkennung von Harnblasentumoren mit Tumormarkern in einem Kollektiv mit vorheriger beruflicher Exposition gegenüber aromatischen Aminen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2010; 45: 467-472
88. 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 YD, Straif K, Brüning T: Night work and breast cancer - results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36: 134-141
89. Pesch B, Harth V, Rabstein S, Pallapies D, Brüning T: Entwicklung eines Instruments zur Erfassung von Schichtarbeit. *Zbl Arbeitsmed* 2010; 60: 314-315

90. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gross IM, Weber DG, Gube M, Müller-Lux A, Heinze E, Wiethage T, Neumann V, Tannapfel A, Raithel HJ, Brüning T, Kraus T: Cancer mortality in a surveillance cohort of German males formerly exposed to asbestos. *Int J Hyg Environ Health* 2010; 213: 44-51
91. Pesch B, Nasterlack M, Eberle F, Bonberg N, Taeger D, Leng G, Feil G, Johnen G, Ickstadt K, Kluckert M, Wellhausser H, Stenzl A, Brüning T: The role of haematuria in bladder cancer screening among men with former occupational exposure to aromatic amines. *BJU Int* 2011; Epub ahead of print
92. Pesch B, Spickenheuer A, Kendzia B, Schindler BK, Welge P, Marczynski B, Rihs HP, Raulf-Heimsoth M, Angerer J, Brüning T: Urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in workers exposed to vapours and aerosols of bitumen. *Arch Toxicol* 2011; 85: 29-39
93. Quirce S, Lemiere C, de Blay F, del Pozo V, Gerth Van WR, Maestrelli P, Pauli G, Pignatti P, Raulf-Heimsoth M, Sastre J, Storaas T, Moscato G: Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy* 2010; 65: 445-457
94. Rabstein S, Pesch B, Harth V, Bonberg N, Heinze E, Pallapies D, Schiffermann M, Spickenheuer A, Baisch C, Brüning T, GENICA Consortium: Untersuchung von Eigenangaben zu Schichtarbeit. *Zbl Arbeitsmed* 2010; 60: 316-317
95. Rabstein S, Brüning T, Harth V, Fischer HP, Haas S, Weiß T, Spickenheuer A, Pierl CB, Justenhoven C, Illig T, Vollmert C, Baisch C, Ko YD, Hamann U, Brauch H, Pesch B: N-acetyltransferase 2, exposure to aromatic and heterocyclic amines, and receptor-defined breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19: 100-109
96. Raiko I, Sander I, Weber DG, Raulf-Heimsoth M, Gillissen A, Kollmeier J, Scherpereel A, Brüning T, Johnen G: Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of human calretinin in plasma and serum of mesothelioma patients. *BMC Cancer* 2010; 10: 242
97. Rasche K, Merget R: [In memoriam Privatdozent Dr. rer. nat. Wolfgang Marek]. *Pneumologie* 2011; 65: 123-124
98. Raulf-Heimsoth M, Petersen A: Molekulare Allergologie - was bringt es für den Patienten? *Allergo J* 2009; 18: 471
99. Raulf-Heimsoth M, Kespohl S, Liebers V, Rihs HP, Rozynek P, Sander I, van Kampen V: Berufsbedingte Typ-I-Allergien - aktueller Stand. *Allergo J* 2009; 18: 538-550
100. Raulf-Heimsoth M: Diagnostik der Allergien vom Soforttyp - "State of the Art". *Akt Dermatol* 2009; 35: 385-392
101. Raulf-Heimsoth M: Neue Aspekte der In-vitro-Diagnostik. *MedReport* 2009; 46: 4
102. Raulf-Heimsoth M: Gratulation an Dr. Wolf-Meinhard Becker. *Allergo J* 2009; 18: 22-24
103. Raulf-Heimsoth M, Hoffmeyer F, van Thriel C, Blaszkewicz M, Bünger J, Brüning T: Assessment of low dose effects of acute sulphur dioxide exposure on the airways using non-invasive methods. *Arch Toxicol* 2010; 84: 121-127
104. Raulf-Heimsoth M, Sander I, Kespohl S, Brüning T: Möglichkeiten und Grenzen der allergologischen In-vitro-Diagnostik bei berufsbedingten Allergien. *Allergologie* 2010; 33: 460-461
105. Raulf-Heimsoth M, Gabrio T, Lorenz W, Radon K: Vorkommen und gesundheitlich/allergologische Relevanz von Schimmelpilzen aus der Sicht der Umwelt- und Arbeitsmedizin, der Innenraumhygiene und der Epidemiologie. *Allergo J* 2010; 46: 4-476
106. Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Kendzia B, Spickenheuer A, Bramer R, Marczynski B, Merget R, Brüning T: Irritative effects of vapours and aerosols of bitumen on the airways assessed by non-invasive methods. *Arch Toxicol* 2011; 85: 41-52
107. Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Ruhl R, Brüning T: The Human Bitumen Study: executive summary. *Arch Toxicol* 2011; 85: 3-9
108. Raulf-Heimsoth M, Marczynski B, Spickenheuer A, Pesch B, Welge P, Ruhl R, Bramer R, Kendzia B, Heinze E, Angerer J, Brüning T: Bitumen workers handling mastic versus rolled asphalt in a tunnel: assessment of exposure and biomarkers of irritation and genotoxicity. *Arch Toxicol* 2011; 85: 81-87
109. Raulf-Heimsoth M, Sander I, Kespohl S, van Kampen V, Brüning T: Seltene und neue berufliche Inhalationsallergene. *Allergologie* 2011; 34: 27-32
110. Renz H, Biedermann T, Bufe A, Eberlein B, Jappe U, Ollert M, Petersen A, Kleine-Tebbe J, Raulf-Heimsoth M, Saloga J, Werfel T, Worm M: In-vitro Allergiediagnostik. *Allergo J* 2010; 19: 110-128
111. Rihs HP, Hoffmeyer F, Brüning T: DNA Repair: From the Mechanisms to the Impact on Occupational Research. *Pneumologie* 2009; 63: 319-324
112. Rihs HP, Spickenheuer A, Heinze E, Pesch B, Raulf-Heimsoth M, Angerer J, Brüning T: Modulation of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites by enzyme polymorphisms in workers of the German Human Bitumen Study. *Arch Toxicol* 2011; 85: 73-79
113. Sander I, Fleischer C, Meurer U, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Allergen content of grass pollen preparations for skin prick testing and sublingual immunotherapy. *Allergy* 2009; 64: 1486-1492
114. Sander I, Rozynek P, Rihs H, van Kampen V, Chew F, Lee W, Kotschy-Lang N, Merget R, Brüning T, Raulf-Heimsoth M:

- Baker's asthma - determination of individual allergen sensitisation profiles to recombinant wheat flour proteins and cross-reactive carbohydrate determinants (CCD). *Allergy* 2009; 64: 59
115. Sander I, Rozynek P, Rihs HP, van K, V, Chew FT, Lee WS, Kotschy-Lang N, Merget R, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Multiple wheat flour allergens and cross-reactive carbohydrate determinants bind IgE in baker's asthma. *Allergy* 2011; Epub ahead of Print
116. Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Vierkötter A, Brüning T, Harth V, Kramer U: Decline in air pollution and change in prevalence in respiratory symptoms and chronic obstructive pulmonary disease in elderly women. *Resp Res* 2010; 11: 113
117. Schindler BK, Forster K, Angerer J: Quantification of two urinary metabolites of organophosphorus flame retardants by solid-phase extraction and gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2009; 395: 1167-1171
118. Schindler BK, Förster K, Angerer J: Determination of human urinary organophosphate flame retardant metabolites by solid-phase extraction and gas chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877: 375-381
119. Schlünssen V, Kespohl S, Jacobsen G, Raulf-Heimsoth M, Schaumburg I, Sigsgaard T: Immunoglobulin E-mediated sensitization to pine and beech dust in relation to wood dust exposure levels and respiratory symptoms in the furniture industry. *Scand J Work Environ Health* 2010; 37: 159-167
120. Schlüter G: Bitumen: a challenge for toxicology and occupational health. *Arch Toxicol* 2011; 85: 1-2
121. Schnuch A, Westphal G, Mossner R, Uter W, Reich K: Genetic factors in contact allergy--review and future goals. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 2-23
122. Schreiber J, Koschel D, Kekow J, Waldburg N, Goette A, Merget R: Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur J Intern Med* 2010; 21: 168-172
123. Schröder O, Munack A, Schaak J, Pabst C, Schmidt L, Bünger J, Krahl J: Einfluss der Pflanzenölsorte auf die Emissionen bei der dieselmotorischen Verbrennung. *VDI Berichte* 2010; 2111: 91-96
124. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Heudorf U, Wilhelm M: Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerES IV). *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 637-647
125. Slowicki A, Käfferlein HU, Brüning T: Dermal resorption of azo dyes - Part 1: Properties, uptake via the skin and metabolism. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2009; 69: 263-268
126. Speit G, Heinz-Peter G, Pallapies D, Morfeld P: Occupational Exposure to Formaldehyde, Hematotoxicity and Leukemia-Specific Chromosome Changes in Cultured Myeloid Progenitor Cells - Letter (vol 19, pg 1882, 2010). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2991
127. Speit G, Gelbke HP, Pallapies D, Morfeld P: Occupational Exposure to Formaldehyde, Hematotoxicity and Leukemia-Specific Chromosome Changes in Cultured Myeloid Progenitor Cells - Letter. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1882-1884
128. Spickenheuer A, Rühl R, Hober D, Raulf-Heimsoth M, Marczynski B, Welge P, Breuer D, Gabriel S, Musanke U, Rode P, Heinze E, Kendzia B, Bramer R, Knecht U, Hahn JU, Brüning T, Pesch B: Levels and determinants of exposure to vapours and aerosols of bitumen. *Arch Toxicol* 2011; 85: 21-28
129. Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, Castano-Vinyals G, Davis S, Frings-Dresen MH, Fritsch L, Kogevinas M, Kogi K, Lie JA, Lowden A, Peplonska B, Pesch B, Pukkala E, Scherhammer E, Travis RC, Vermeulen R, Zheng T, Coglianò V, Straif K: Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med* 2011; 154-162
130. Sucker K: Dialogue procedures for the management of odour related community conflicts. *Water Science & Technology* 2009; 59: 867-873
131. Sucker K, Both R, Winneke G: Review of adverse health effects of odours in field studies. *Water Science & Technology* 2009; 1281-1289
132. Sucker K: Gesundheitliche Beschwerden durch Gerüche und Reizstoffe. *DGUV Forum* 2010; 10: 38-39
133. Taeger D: Neue Interventionsstudie zum Hautschutz in der Praxis. *DGUV Forum* 2009; 4: 28-29
134. Taeger D, Brüning T, Pesch B, Müller KM, Wiethage T, Johnen G, Wesch H, Dahmann D, Hoffmann W: Association between lymph node silicosis and lung silicosis in 4,384 german uranium miners with lung cancer. *Arch Environ Occup Health* 2011; 66: 34-42
135. Tarlo SM, Malo JL: An official ATS proceedings: asthma in the workplace: the Third Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace: answered and unanswered questions. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 339-349
136. Terhaer FK, Bock M, Fartasch M, Gabard B, Elsner P, Kleesz P, Landeck L, Pohrt U, Seyfarth F, Schliemann S, Diepgen TL, Zagrodnik F, John SM: Safety, effectiveness and comparability of professional skin cleansers. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 806-810
137. The MARIE-GENICA Consortium: Postmenopausal Estrogen Monotherapy Associated Breast Cancer Risk is Modified

- by CYP17A1_-34_T>C Polymorphism. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 20: 737-744
138. The MARIE-GENICA Consortium: Polymorphisms in genes of the steroid receptor superfamily modify postmenopausal breast cancer risk associated with menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 2010; 126: 2935-2946
139. The MARIE-GENICA Consortium: Polymorphisms in the BRCA1 and ABCB1 genes modulate menopausal hormone therapy associated breast cancer risk in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 727-736
140. The MARIE-GENICA Consortium: Genetic polymorphisms in phase I and phase II enzymes and breast cancer risk associated with menopausal hormone therapy in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 463-474
141. Uter W, Ramsch C, Aberer W, Ayala F, Balato A, Beliauskienė A, Fortina AB, Bircher A, Brasch J, Chowdhury MMU, Coenraads PJ, Schuttelaar ML, Cooper S, Corradin MT, Elsner P, English JSC, Fartasch M, Mahler V, Frosch PJ, Fuchs T, Gawkrödger DJ, Gimenez-Arnau AM, Green CM, Horne HL, Jolanki R, King CM, Krecisz B, Kiec-Swierczynska M, Ormerod AD, Orton DI, Peserico A, Rantanen T, Rustemeyer T, Sansom JE, Simon D, Statham BN, Wilkinson M, Schnuch A: The European baseline series in 10 European Countries, 2005/2006-Results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermatitis* 2009; 61: 31-38
142. van Heemst RC, Sander I, Rooyackers JM, de Jong L, Djamin RS, Aerts JG, Belderbos HNA: Hypersensitivity pneumonitis caused by occupational exposure to phytase. *Eur Respir J* 2009; 33: 1507-1509
143. van Kampen V, Merget R, Rabstein S, Sander I, Brüning T, Broding HC, Keller C, Muesken H, Overlack A, Schultze-Werninghaus G, Walusiak J, Raulf-Heimsoth M: Comparison of wheat and rye flour solutions for skin prick testing: a multi-centre study (Stad 1). *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1896-1902
144. van Rooy FG, Houba R, Palmén N, Zengeni MM, Sander I, Spithoven J, Rooyackers JM, Heederik DJ: A cross-sectional study among detergent workers exposed to liquid detergent enzymes. *Occup Environ Med* 2009; 66: 759-765
145. van Thriel C, Schaper M, Kleinbeck S, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Nies E, Raulf-Heimsoth M, Brüning T: Sensory and pulmonary effects of acute exposure to sulfur dioxide (SO₂). *Toxicol Lett* 2010; 196: 42-50
146. Voss H, Elsner P, Fartasch M, Kollner A, Richter G, Rothe A, Schindera I, Schwanitz HJ, Skudlik C, Stary A, Wehrmann W, Worm M, John SM: 10 years quality assurance of the dermatologist's procedure. *ABD review board part II: 2003-2009. J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 42-46
147. Wang XS, Fredericksen ZS, Vierkant RA, Kosel ML, Pankratz VS, Cerhan JR, Justenhoven C, Brauch H, GENICA Consortium, Olson JE, Couch FJ: Association of genetic variation in mitotic kinases with breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 453-462
148. Weber DG, Casjens S, Rozynek P, Lehnert M, Zilch-Schoneweis S, Bryk O, Taeger D, Gomolka M, Kreuzer M, Otten H, Pesch B, Johnen G, Brüning T: Assessment of mRNA and microRNA Stabilization in Peripheral Human Blood for Multicenter Studies and Biobanks. *Biomark Insights* 2010; 5: 95-102
149. Weber DG, Johnen G, Taeger D, Weber A, Gross IM, Pesch B, Kraus T, Brüning T, Gube M: Assessment of Confounding Factors Affecting the Tumor Markers SMRP, CA125, and CYFRA21-1 in Serum. *Biomark Insights* 2010; 5: 1-8
150. Weiß T, Henry J, Brüning T: BK1301: Bewertung der beruflichen (Mit)-verursachung von Harnblasenkrebskrankungen unter Berücksichtigung der quantitativen Abschätzung der Einwirkung der aromatischen Amine 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl und o-Toluidin. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2010; 45: 222-235
151. Welge P, Marczyński B, Raulf-Heimsoth M, Spickenheuer A, Kendzia B, Heinze E, Angerer J, Käfferlein HU, Pesch B, Brüning T: Assessment of micronuclei in lymphocytes from workers exposed to vapours and aerosols of bitumen. *Arch Toxicol* 2011; 85: 65-71
152. Westphal GA, Krahl J, Brüning T, Hallier E, Büniger J: Ether oxygenate additives in gasoline reduce toxicity of exhausts. *Toxicology* 2010; 268: 198-203
153. Wiethage T, Rozynek P, Brüning T: Genetische Untersuchungen im Arbeitsleben - Deutsches Gen-Diagnostikgesetz tritt in Kraft. *Österreichisches Forum Arbeitsmedizin* 2010; 1: 11-15
154. Wilhelm M, Angerer J, Fromme H, Hölzer J: Contribution to the evaluation of reference values for PFOA and PFOS in plasma of children and adults from Germany. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 56-60
155. Wilhelm M, Holzer J, Dobler L, Rauchfuss K, Midasch O, Kraft M, Angerer J, Wiesmüller GA: Preliminary observations on perfluorinated compounds in plasma samples (1977-2004) of young German adults from an area with perfluorooctanoate-contaminated drinking water. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 142-145
156. Wittassek M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Schafer SD, Klockenbusch W, Dobler L, Günsel AK, Müller A, Wiesmüller GA: Fetal exposure to phthalates - a pilot study. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 492-498
157. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Brüning T: Assessing exposure to phthalates - The human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 7-31

158. Yang XR, Chang-Claude J, ..., Pesch B, Brüning T, ..., Pharoah P, Sherman ME, Garcia-Closas M: Associations of Breast Cancer Risk Factors With Tumor Subtypes: A Pooled Analysis From the Breast Cancer Association Consortium Studies. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 250-263
159. Ye XB, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe VWV, Tiemeier H, Hoppin JA, Longnecker MP: Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 481-491
160. Yeang HY, Hamilton RG, Bernstein DI, Arif SA, Chow KS, Loke YH, Raulf-Heimsoth M, Wagner S, Breiteneder H, Biagini RE: Allergen concentration in natural rubber latex (Erratum). *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 831
161. Zahradnik E, Sander I, Fleischer C, Mayer S, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Development of immunoassays for quantification of storage mite antigens in workplace-related samples. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2009; 69: 369-375
162. Zahradnik E, Sander I, Bruckmaier L, Flagge A, Fleischer C, Schierl R, Nowak D, Sultz J, Spickenheuer A, Noss I, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Development of a Sandwich ELISA to Measure Exposure to Occupational Cow Hair Allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 225-233

Abkürzungsverzeichnis

ABAS	Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe	BG RCI	Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie
ABD	Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie	BG Verkehr	Berufsgenossenschaft für Transport und Verkehrswirtschaft
AfAMed	Ausschuss für Arbeitsmedizin	BGW	Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege
AGS	Ausschuss für Gefahrstoffe	BGW	Biologische Grenzwerte
AGW	Arbeitsplatzgrenzwerte	BK	Berufskrankheit
ÄKWL	Ärztammer Westfalen-Lippe	BKV	Berufskrankheitenverordnung
ArbMedVV	Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge	BMAS	Bundesministerium für Arbeit und Soziales
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BAT	Biologischer Arbeitsplatz-Toleranz-Wert	BMU	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin	CCD	Cross-reactive Carbohydrate Determinant
BDE	Bundesverband der Deutschen Entsorgungswirtschaft	CME	Continuous Medical Examination
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz	CMR-Stoffe	Stoffe mit kanzerogener, mutagener und reproduktionstoxischer Wirkung
BG BAU	Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft	COPHES	Consortium to Perform Human biomonitoring on a European Scale
BG ETEM	Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse	DBP	Dibutylphthalat
BGHM	Berufsgenossenschaft Holz und Metall	DEHP	Diethylbutylphthalat
BGHW	Berufsgenossenschaft Handel und Warendistribution	DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
BGN	Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gastgewerbe	DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
		DKG	Deutsche Kontaktallergie Gruppe
		DNA	Desoxyribonukleinsäure

DNEL	Derived No Effect Level	LAL	Limulus Amöbocyten Lysat
DNT	Dinitrotoluol	LPS	Lipopolysaccharide
EBC	Exhaled Breath Condensate	LTB4	Leukotriene B4
EDA	elektrische Hautleitfähigkeit	MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen
EFSA	European Food Safety Authority	MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
EGFR	Epidermal Growth Factor	MMBG	Maschinenbau- und Metall-Berufsgenossenschaft
EIA	Enzymimmunoassay	mRNA	messenger Ribonukleinsäure
ELISA	Enzym-linked Immunosorbent Assay	MSP	Methylierungsspez. Polymerase Chain Reaction
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition	NALF	Nasallavageflüssigkeit
ERB	Expositions-Risiko-Beziehung	NMP22	Nukleäres Matrixprotein 22
FDA	Food and Drug Administration	NWG	Nachweisgrenze
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide	ODIN	Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen
FEV ₁	forcierte Einsekundenkapazität	OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklungen: Organisation for Economic Co-operation and Development
FVC	forcierte Vitalkapazität	PAK	Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe
GefStoffV	Gefahrstoffverordnung	PCB	Polychlorierte Biphenyle
GenDG	Gendiagnostikgesetz	PCR	Polymerase Chain Reaction
GEP	Good Epidemiological Practice	PER	Perchlorethylen
GHS	Globally Harmonised System	PGE2	Prostaglandin E2
GKR	Gemeinsames Krebsregister	REACH	Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals
GLP	Good Laboratory Practice	RUB	Ruhr-Universität Bochum
IAG	Institut für Arbeit und Gesundheit der DGUV	SANCO	Generaldirektion Gesundheit und Verbraucher der Europäischen Gemeinschaft
IARC	International Agency for Research on Cancer	SGB	Sozialgesetzbuch
IFA	Institut für Arbeitsschutz der DGUV	SFI	Silikose Forschungsinstitut
IfAdo	Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund	SHE-Assay	Syrian Hamster Embryo-Assay
IgE	Immunglobulin E	SHIP	Study of Health in Pomerania
IGF	Institut für Gefahrstoff-Forschung	SIR	Standardized Incidence Ratios
IgG	Immunglobulin G	SMRP	Soluble Mesothelin-Related Peptides
IL-13	Interleukin 13	SNP	Single Nucleotide Polymorphism
IPASUM	Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin	SOP	Standard Operational Procedure
ITEM	Frauenhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin	TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
IRAS	Institute for Risk Assessment Sciences	TLR	Toll-like Rezeptor
IUF	Institut für Umweltmedizinische Forschung	TRBA	Technische Regeln für biologische Arbeitsstoffe
IVDK	Informationsverbund Dermatologischer Kliniken	TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe
IVSS	International Social Security Association	TRK	Technische Richtkonzentrationen
JEM	Job-Exposure Matrix	VBG	Verwaltungs BG
KOAMED	Koordinierungskreis des Ausschusses für Arbeitsmedizin der DGUV	VRM	Vorratsmilben
KOBAS	Koordinierungskreis für biologische Arbeitsstoffe der DGUV	WHO	Weltgesundheitsorganisation
KOGAS	Koordinierungskreis für gefährliche Arbeitsstoffe der DGUV		
KVWL	Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe		

Ansprechpartner

Institutsdirektor

Prof. Dr. med. T. Brüning
Telefon 0234 302-4501

Stellvertreter

PD Dr. med. Jürgen Büniger
Telefon 0234 302-4556

Prof. Dr. med. Rolf Merget
Telefon 0234 302-4546

Stabsstelle „Zentralbereich und fachübergreifende Aufgaben“

Dr. rer. medic. Thorsten Wiethage
Telefon 0234 302-4507

Stabsstelle „Arbeitsmedizinische Prävention und Weiterbildung“

PD Dr. med. Volker Harth
Telefon 0234 302-4547

Informationsmanagement

Dr. rer. nat. Monika Zaghow
Telefon 0234 302-4564

Öffentlichkeitsarbeit

Vicki Marschall
Telefon 0234 302-4649

EDV

Dipl.-Math.
Stephan Isringhausen-Bley
Telefon 0234 302-4525

Stabsstelle „Regulation“

Dr. med. Dirk Pallapies
Telefon 0234 302-4519

Kompetenz-Zentrum Medizin

Prof. Dr. med. Rolf Merget
Telefon 0234 302-4546

Prof. Dr. med. Jürgen Büniger
Telefon 0234 302-4556

Arbeitsmedizinische Forschung und Beratung

PD Dr. med. Jürgen Büniger
Telefon 0234 302-4556

Poliklinik/ Pneumologie

Prof. Dr. med. Rolf Merget
Telefon 0234 302-4546

Klinische und experimentelle Berufsdermatologie

Prof. Dr. med. M. Fartasch
Telefon 0234 302-4545

Kompetenz-Zentrum Toxikologie

Dr. rer. nat. Heiko U. Käßlerlein
Telefon 0234 302-4512

Toxikologische Beratung

Dr. rer. nat. Heiko Käßlerlein
Telefon 0234 302-4512

Gentoxikologie

Dr. rer. nat. Bolek Marczynski
Telefon 0234 302-4601

Biomonitoring

Dr. rer. nat. Tobias Weiß
Telefon 0234 302-4506

Zellbiologie

Dr. rer. nat. Sabine Plöttner
Telefon 0234 302-4568

Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie

Prof. Dr. rer. nat. Monika Raulf-Heimsoth
Telefon 0234 302-4582

Allergologie

Dr. phil. nat. Ingrid Sander
Telefon 0234 302-4606

Immunologie

Prof. Dr. rer. nat. Monika Raulf-Heimsoth
Telefon 0234 302-4582

Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin

Dr. rer. nat. Georg Johnen
Telefon 0234 302-4509

Molekulare Tumorforschung

Dr. rer. nat. Georg Johnen
Telefon 0234 302-4509

Molekulare Genetik

Dr. rer. nat. Hans Peter Rihs
Telefon 0234/302-4603

Kompetenz-Zentrum Epidemiologie

PD Dr. rer. medic. Beate Pesch
Telefon 0234 302-4536

Epidemiologische Beratung

Dipl.-Stat. Dirk Taeger
Telefon 0234 302-4538

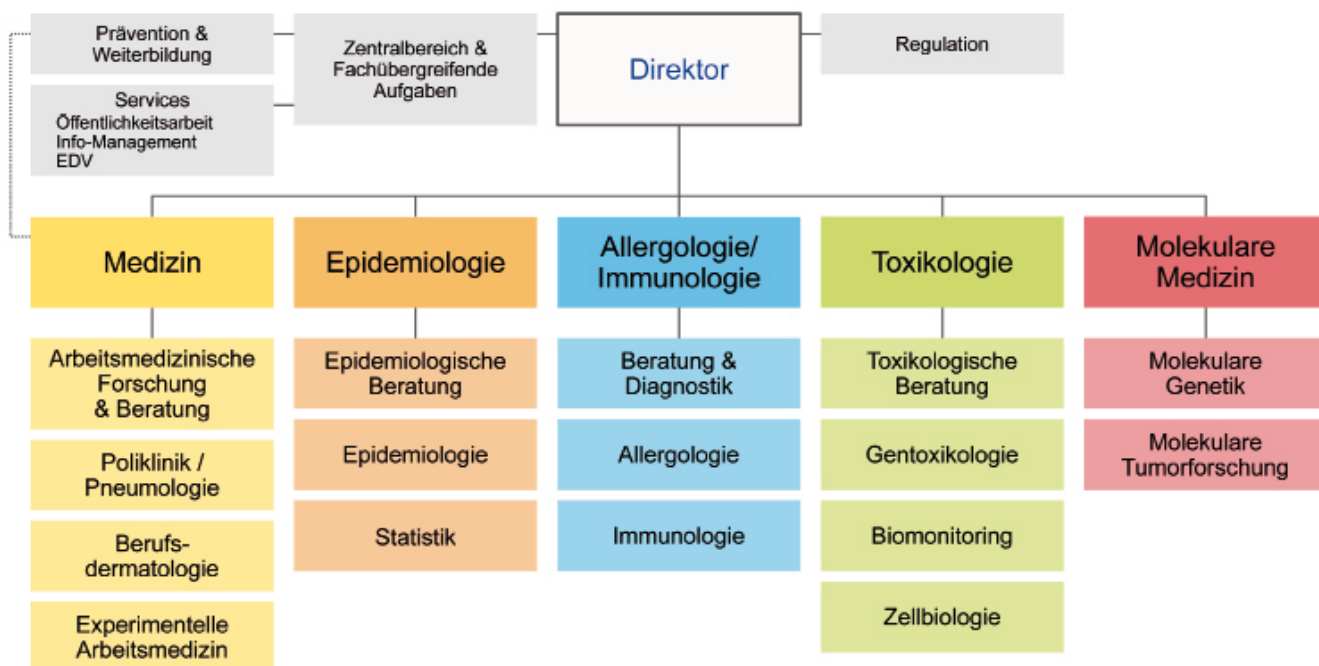
Epidemiologie

Dr. rer. medic. Beate Pesch
Telefon 0234 302-4536

Epidemiologische Beratung

Dipl.-Stat. Dirk Taeger
Telefon 0234 302-4538

Organigramm



Impressum

Herausgeber

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

Das IPA wird gemeinsam von der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) und der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI) betrieben.

Redaktion/Gestaltung

Vicki Marschall, Dr. Thorsten Wiethege, Dr. Monika Zaghow, Bernd Naurath

Bildmaterial

Bernd Naurath (S. 13, 17, 24, 26, 32, 38, 46, 52, 90, 92), Stephan Floss (S. 3), Volker Wiciok (S. 7, 11, 15, 16, 18, 22, 29, 33, 34, 42, 44, 47, 48, 51, 54, 56, 61, 66, 68, 71, 73, 75, 79, 81, 87, 88), IPA (S. 89), Ruhr-Universität Bochum (S. 86), Fotolia: Gordon Bussiek (S. 76), Damian (S. 60), Felinda, Imaginis (S. 85), Rossler (S. 74)

Titelbild

Fotomontage Bernd Naurath, Fotos: Volker Wiciok

Druck

Druckerei Nolte, Iserlohn

Stand:

01.06.2011

Auflage

2 000

Internationale Standardseriennummer

ISSN 2192-547X

Internet

Das Jahrbuch ist als elektronische Ausgabe auf der Homepage des IPA abrufbar:
www.ipa-dguv.de

Weitere Informationen

Das IPA-Journal berichtet regelmäßig über aktuelle Themen aus dem Institut. Es kann unter der unten angegebenen Adresse angefordert oder im Internet als PDF abgerufen werden. Der IPA-Report informiert über die Ergebnisse von Forschungsprojekten und Studien des Instituts.

Kontakt

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Telefon: +49 (0)234 / 302-4501
Fax: +49 (0)234 / 302-4505
E-Mail: oeff@ipa-dguv.de
Internet: <http://www.ipa-dguv.de>

Zugunsten der besseren Lesbarkeit und einfachen Schreibweise werden in dieser Zeitschrift geschlechtsneutrale Personenbezeichnungen verwendet. Sie gelten gleichermaßen für Frauen und Männer.