

# IPA-Journal 01/2010



## Transport und Verkehr

Schwerpunktthema der 50. Jahrestagung  
der DGAUM in Dortmund



**Biomonitoring**

Phthalatbelastung richtig erfassen

**Nachgehende Untersuchung – Wismut**

Einmalige Chance für die Wissenschaft

# Forschung gestern – heute – morgen

Das IPA kann auf eine lange Tradition der Präventionsforschung zurückblicken. Im vergangenen Jahr feierte es zwar erst seinen 20. Geburtstag, doch die Anfänge des Instituts reichen bis in die 1920er Jahre zurück. Im Bereich der Prävention gibt es auch in diesem Jahr Grund zum Feiern – und das gleich zweimal. Zum einen besteht die gesetzliche Unfallversicherung 125 Jahre. Arbeitsunfälle und Berufskrankheiten zu verhüten, ist seit 1885 Auftrag der gesetzlichen Unfallversicherungsträger. Ein weiteres Jubiläum steht bei der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin an. Die Jahrestagung der Gesellschaft findet im Juni zum 50. Mal statt. Passend zum Jahr der Kulturhauptstadt des Ruhrgebiets findet die Tagung in diesem Jahr in Dortmund statt – wie bereits vor 25 Jahren. Und auch diesmal ist Prof. Hermann M. Bolt vom Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) für die Organisation mitverantwortlich (► Seite 18).



Damals wie heute – das Forschungskonzept des IPA orientiert sich immer an den praktischen Anforderungen der Unfallversicherungsträger. Die Arbeitswelt befindet sich ständig im Wandel. In der Konsequenz können an Arbeitsplätzen auch neue Risiken oder Belastungen auftreten. Das IPA generiert im Auftrag der Berufsgenossenschaften und Unfallkassen praxisrelevante Erkenntnisse für die Prävention. Allein in diesem Jahr haben am Institut acht neue Projekte begonnen (► S. 10). Darunter sind ebenso wichtige wie interessante Projekte, die sich mit Fragen der gesundheitlichen Auswirkungen von Schichtarbeit oder Fragen der Hautaufnahme von Gefahrstoffen beschäftigen. Weitere Neuprojekte betreffen das Gefährdungspotenzial von Getreidestäuben in Mühlen und Bäckereien oder die Verstoffwechslung verschiedener Kanzerogene. Alle Projekte sind auf Basis der Forschungsbedarfsabfrage der Berufsgenossenschaften und Unfallkassen angeregt und in den vergangenen Monaten zusammen mit den Initiatoren konzipiert worden.

Die Forschungsarbeit am IPA ist nicht nur auf die Gegenwart, sondern auch in die Zukunft gerichtet. Ein markantes Beispiel dafür ist PURE: Das Europäische Proteinforschungszentrum (Protein Research Unit Ruhr within Europe) will Krebs- und Demenzerkrankungen frühzeitig mit einem neuen interdisziplinären wissenschaftlichen Ansatz erkennen und damit gleichzeitig die Prävention fördern (► S. 20). Das IPA ist eines der Gründungsmitglieder von PURE und hat seinen Fokus auf die Entwicklung von Biomarkern für die Tumorfrüherkennung gelegt. Ein erster Schwerpunkt wird Harnblasenkrebs sein – ein Thema mit dem das Institut seit langem vertraut ist. Aktuelle Beispiele dafür sind UroScreen (► BGFA-Info 02/09), das vom IPA ausgerichtete internationale Blasenkrebs-symposium (► S. 26) oder das Neuprojekt EPIC-Beruf (► S. 10), das sich mit dem Zusammenhang von Blasenkrebs und beruflicher Exposition gegenüber aromatischen Aminen und PAH beschäftigt.

Eine spannende Lektüre wünscht Ihnen

Ihr

*Thomas Brüning*

# Inhalt



Lungenfibrose durch Schweißen – die neue BK 4115. ▶ Seite 6



Acht neue Forschungsprojekte starten in diesem Jahr am IPA. ▶ Seite 10



PURE entwickelt Biomarker zur Früherkennung von Erkrankungen. ▶ Seite 20

## 3 Editorial

## 5 Meldungen

## 6 Arbeitsmedizinischer Fall

Die neue BK 4115: Lungenfibrose durch extreme und langjährige Einwirkung von Schweißrauch und Schweißgasen

## 10 Forschung

10 Neue Forschungsprojekte am IPA: 2010 starten acht neue Projekte

14 Weichmacher-Biomonitoring: Phthalatbelastung richtig erfassen

20 Bessere Vorsorge durch einfachere Diagnose: Neues Proteinforschungszentrum entwickelt Biomarker zur Früherkennung von Erkrankungen

## 18 Interview

Der Wandel in Industrie und Forschung: Interview mit Prof. Hermann M. Bolt zur 50. Jahrestagung der DGAUM in Dortmund

## 22 Aus der Praxis

Einmalige Chance für Wissenschaft und Prävention: Nachgehende Untersuchung ehemaliger Uranbergarbeiter der Wismut – ein Gewinn für die Beschäftigten und die Forschung

## 26 Kongress

Spitzenforschung zum Blasenkrebs: 2. Internationales Symposium des IPA

## 28 Für Sie gelesen

## 29 Impressum

## 31 Termine

## 32 Aus dem IPA

## 33 Publikationen

# Meldungen

## Molekulare Marker: Etappenziel erreicht

Die Ende 2008 gestartete Früherkennungsstudie MoMar hat den ersten Teil ihrer Feldphase erfolgreich abgeschlossen. Rund 400 Probanden konnten in acht Untersuchungszentren in NRW und in Bremen rekrutiert werden. Dabei haben über 90 Prozent der angesprochenen Versicherten mit einer anerkannten BK 4103 (Asbeststaublungenerkrankung – Asbestose – oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura) einer Teilnahme an MoMar zugestimmt. Hintergrund der Studie ist die eminente Bedeutung der frühzeitigen Diagnose von Tumoren für eine erfolgreiche Therapie. Unter Nutzung von regelmäßigen Nachuntersuchungen werden potenzielle neue Biomarker validiert, die zur Früherkennung von Asbest-assoziierten Mesotheliomen und anderen Tumoren im Blut bestimmt werden. Im laufenden Jahr sollen weitere Untersuchungszentren im Bundesgebiet eingerichtet werden, um letztendlich 2000 Probanden in die Studie aufzunehmen. Das Forschungsprojekt MoMar wird von derzeit fünf Berufsgenossenschaften tatkräftig unterstützt.

## Gendiagnostik-Kommission konstituiert



Konstituierende Sitzung der Gendiagnostik-Kommission: Prof. Dr. Gabriele Leng (2.v.l.) und Prof. Dr. Thomas Brüning (re.) wurden für den Bereich Arbeitsmedizin in die Kommission berufen.

Prof. Dr. Gabriele Leng und Prof. Dr. Thomas Brüning wurden vom Bundesgesundheitsministerium als Sachverständige für den Bereich Arbeitsmedizin in die Gendiagnostik-Kommission berufen. Die am Robert-Koch-Institut angesiedelte Gendiagnostik-Kommission ist eine interdisziplinär zusammengesetzte, unabhängige Kommission von Sachverständigen aus den Bereichen Medizin und Biologie, Ethik und Recht sowie drei Vertretern von Patienten- und Verbraucherorganisationen sowie aus Selbsthilfeorganisationen behinderter Menschen. Der gesetzliche Richtlinienauftrag der Kommission betrifft insbesondere die Beurteilung genetischer Eigenschaften in verschiedenen medizinischen Zusammenhängen, die Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Labore, die für bestimmte Tätigkeiten nach dem Gesetz erforderlich sind, Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung und genetischen Beratung sowie an die Durchführung genetischer Analysen genetischer Proben, Anforderungen an die vorgeburtliche Risikoabklärung und an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen (► BGFA-Info 2/2009).



Dr. Walter Eichendorf (li.) im Gespräch mit Prof. Dr. Erhard Haus.

## Dresdner Forum Prävention – Schichtarbeit

Ein Themenschwerpunkt im Plenum des diesjährigen 9. Dresdner Forums war das Thema „Biorhythmus und Prävention“ mit Hauptvorträgen von Prof. Dr. Erhard Haus (University of Minnesota) und Prof. Dr. Kurt Straif (IARC Lyon). Das Dresdner Forum Prävention ist die jährliche Veranstaltung, in der alle gesetzlichen Unfallversicherungen gemeinsam mit den Sozialpartnern aktuelle Themen der Präventionsarbeit diskutieren. Erhard Haus stellte in seinem Vortrag klar, dass Beeinträchtigungen der Biorhythmen des Menschen gesundheitliche Konsequenzen haben können. Kurt Straif machte in seinem Vortrag deutlich, dass es auch ernstzunehmende Hinweise auf einen Zusammenhang von Störungen des zirkadianen Rhythmus mit Krebs-, insbesondere Brustkrebserkrankungen gibt. Obwohl in einzelnen Studien ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko mit langjähriger Nachtschichtarbeit assoziiert wurde, kann man nach den derzeit vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen eine krebserzeugende Wirkung von Nachtschichtarbeit per se allerdings noch nicht für gesichert halten. „Sollte sich ein Zusammenhang von Nachtschichtarbeit mit Krebs bestätigen“, so Dr. Walter Eichendorf, DGUV, in seiner Zusammenfassung, „ist zu klären, welche Rolle verschiedene Schichtsysteme sowie mit Nachtschicht potenziell assoziierte Faktoren dabei spielen, damit wir unsere Präventionsansätze gezielt ausrichten und damit mögliche Gesundheitsfolgen minimieren können.“ Die DGUV hat bereits den Aufbau eines Kompetenz-Netzwerks zur Untersuchung von Schichtsystemen initiiert, das Wissenschaftler der einzelnen Institute, Vertreter der Unfallversicherungen und weitere Experten einbezieht. Einzelne konkrete Projekte wurden bereits in die Wege geleitet. Die Vorträge sind unter [www.dguv.de](http://www.dguv.de) Webcode d99506 zu finden; weitere Informationen: IPA-Journal 3/2009.



## Die neue BK 4115

### Lungenfibrose durch extreme und langjährige Einwirkung von Schweißrauch und Schweißgasen (Siderofibrose)

Jana Henry, Frank Hoffmeyer, Thomas Brüning

Mit der 2. Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) vom 11. Juni 2009 wurden fünf neue Berufskrankheiten in die Berufskrankheitenliste aufgenommen. Die BK 4115 – Lungenfibrose durch extreme und langjährige Einwirkung von Schweißrauch und Schweißgasen (Siderofibrose) – ist eine davon.

Die Exposition gegenüber Schweißrauch und -gasen kann je nach Zusammensetzung und Expositionsszenario zu verschiedensten akuten und chronischen Gesundheitsstörungen führen. Auf akute Einwirkungen zurückzuführen sind beispielsweise das Metallrauchfieber, akute Reizgasvergiftungen, chemisch bedingte Bronchiolitiden oder Pneumonien und das toxische Lungenödem. Bei den chronischen Erkrankungen stellen die obstruktiven Atemwegserkrankungen die größte Gruppe und werden unter der BK 4302 („Durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“) entschädigt.

Die selteneren allergisch bedingten obstruktiven Atemwegserkrankungen zum Beispiel durch Inhalation von Ni-Cr-Aerosole sind unter der BK 4301 („Durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (einschließlich Rhinopathie), die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“) erfasst. Lungenkrebserkrankungen durch eine entsprechende Exposition gegenüber Chrom beziehungsweise Nickel beispielsweise beim Schweißen hochlegierter Stähle werden unter den BK Nummern 1103 („Erkrankungen durch Chrom oder seine Verbindungen“) beziehungsweise 4109 („Bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Nickel oder seine Verbindungen“) erfasst.

#### **Schwerwiegende Gesundheitsprobleme durch Siderofibrose**

Die Lungensiderose ist gekennzeichnet durch Eisenoxidablagerungen in der Lunge und zählt zu den gutartigen Pneumokoniosen. Sie verursacht in der Regel keine Funktionsausfälle und ist

meist innerhalb weniger Jahre nach Expositionsende reversibel. Die Lungensiderose wird auch nicht als entschädigungspflichtige Berufskrankheit geführt. Im Gegensatz dazu stellt die Siderofibrose ein schwerwiegendes gesundheitliches Problem dar. Bei der Siderofibrose kommt es nach Aufnahme der Schweißrauchpartikel in Fresszellen der Lunge (Alveolarmakrophagen) zu einem Zerfall der Fresszellen mit Freisetzung verschiedener Mediatoren, die zu einer Aktivierung und einem Wachstum von Fibroblasten (Zellen die für die Bindegewebsbildung verantwortlich sind) mit der Folge einer Lungenfibrose führen. Die Fibrosierung zeigt sich bevorzugt im Bindegewebe, welches die Gefäße und Bronchien umgibt, in fortgeschrittenen Stadien auch im Bindegewebe, das die Lungenbläschen (Alveolen) umgibt.

Klinisch zeigt sich dies durch eine fortschreitende Luftnot zunächst bei Belastung, später auch in Ruhe. Auskultatorisch findet sich häufig ein Knisterrasseln in den Lungenunterfeldern. Lungenfunktionsanalytisch steht eine restriktive Ventilationsstörung mit eingeschränkter Lungendehnbarkeit, einer Einschränkung der Diffusionskapazität sowie Gasaustauschstörungen im Vordergrund. Computertomographisch finden sich unspezifische fibrotische Veränderungen, gelegentlich auch Traktionsbronchiektasen.

### Viele Faktoren erschweren Ursachenfindung

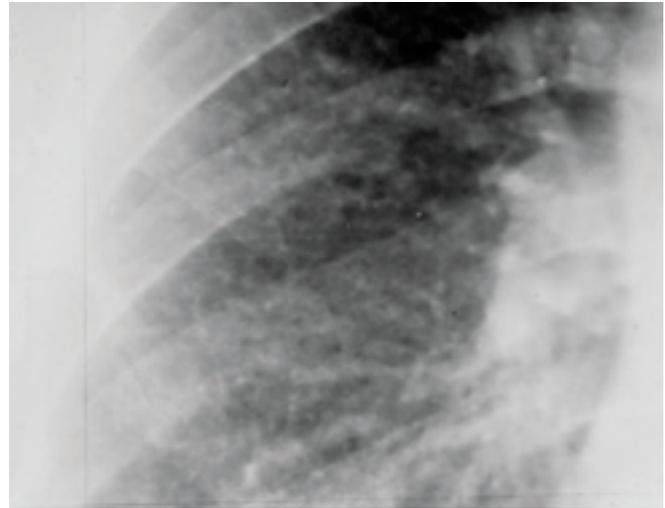
Beim Vorliegen einer Lungenfibrose ist die Ursachenzuordnung häufig schwierig. Mehr als 150 Faktoren, die mit einer Lungenfibrose assoziiert sein können, wurden beschrieben, häufig findet sich trotz intensiver Suche keine exakte Ursache. Da sich je nach Genese der Lungenfibrose unterschiedliche therapeutische Ansätze ergeben können, wird in der Regel eine histologische Untersuchung von Lungengewebe angestrebt. Liegt solches Material bereits vor, kann die Untersuchung im Rahmen des BK-Verfahrens hilfreich sein, da die Siderofibrose histopathologisch ein typisches Bild zeigt. Eine Probennahme ausschließlich zur Sicherung einer BK 4115 ist nicht duldungspflichtig.

Um einen Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten einer Lungenfibrose und einer beruflichen Exposition gegenüber Schweißrauchen/-gasen anzunehmen, wurde in der wissenschaftlichen Begründung zur BK 4115 die „bestimmte Personengruppe“ genauer abgegrenzt: „Versicherte nach einer mindestens etwa 10-jährigen beziehungsweise 15 000-stündigen Schweißertätigkeit unter extremen Bedingungen, das heißt bei eingeschränkten Belüftungsverhältnissen, zum Beispiel in Kellern, Tunneln, Behältern, Tanks, Containern, engen Schiffsräumen etc.“ Hierbei handelt es sich jedoch nicht um ein Abschneidekriterium.

Nachfolgend werden drei Versicherte vorgestellt, die unter der Fragestellung einer Bk 4115 untersucht wurden.

#### Fall 1

Der 59-jährige Versicherte, der sich zur Begutachtung am IPA vorstellte, arbeitete seit 1974 als Schweißer bei einem Hersteller für dertechnischer Systeme. Hier fertigte er bis 1990 unter anderem



Typische Siderose.

Unterbaue für Industriekrane. Dabei handelt es sich um enge Behälter, in denen er täglich etwa 30 bis 45 Minuten schweißte. Zusätzlich schweißte er täglich sechs bis sieben Stunden im MAG-Schweißverfahren überwiegend unbehandelten Stahl unter normalen Bedingungen. Bis 1993 stand kein Atemschutz zur Verfügung, seit 1993 trug er einen Atemschutzhelm, seit 2009 ist der Versicherte im Lager beschäftigt und führt keine Schweißarbeiten mehr aus. Der TAD ermittelte eine Schweißrauchdosis von  $364,4 \text{ mg/m}^3$  mal Jahre entsprechend einer Schweißdauer von 38 534 Stunden.

Seit 2004 leidet der Versicherte unter zunehmender Belastungs-luftnot sowie gelegentlichem trockenem Husten. Seit dem 18. Lebensjahr rauchte der Versicherte etwa zehn Zigaretten täglich, seit zwei Jahren ist er nur noch Gelegenheitsraucher. Außer einer medikamentös eingestellten arteriellen Hypertonie sind keine Vorerkrankungen bekannt. 2008 wurden im Rahmen eines stationären Aufenthaltes in einer Lungenfachklinik wegen des Verdachts auf eine Lungenfibrose eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) sowie eine transbronchiale Lungenbiopsie durchgeführt. Die BAL zeigte sehr stark pigmentbeladene Makrophagen mit deutlich positiver Eisenfärbung. Bei der histopathologischen Beurteilung wurde eine alveolareptale Fibrosierung mit zahlreichen siderophilen Partikeln vereinbar mit einer Siderofibrose beschrieben.

Bei der Vorstellung im IPA zeigte sich lungenfunktionsanalytisch eine leichtgradige restriktive Ventilationsstörung mit einer Einschränkung des CO-Transferfaktors. Die Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung zeigte noch einen Normalbefund. Nativ-radiologisch fand sich ein unspezifischer Befund, computertomographisch zeigten sich jedoch subpleural gelegene kleine Herdbildungen im Sinne kleiner Granulome sowie Zeichen einer beginnenden Lungenfibrose mit einer interstitiellen Zeichnungsvermehrung. Zusammengefasst lag in diesem Fall ein typisches Expositionsszenario mit einer langjährigen und hohen Exposition gegenüber Schweißrauchen/-gasen unter arbeitstechnisch ungünstigen Verhältnissen (Schweißen in engen Behältern ohne Atemschutz) vor.

Die Beschwerden und Befunde waren typisch für das Vorliegen einer Siderofibrose, die hier auch histopathologisch gesichert wurde, so dass die Anerkennung und Entschädigung im Rahmen der BK 4115 empfohlen wurde.

### Fall 2

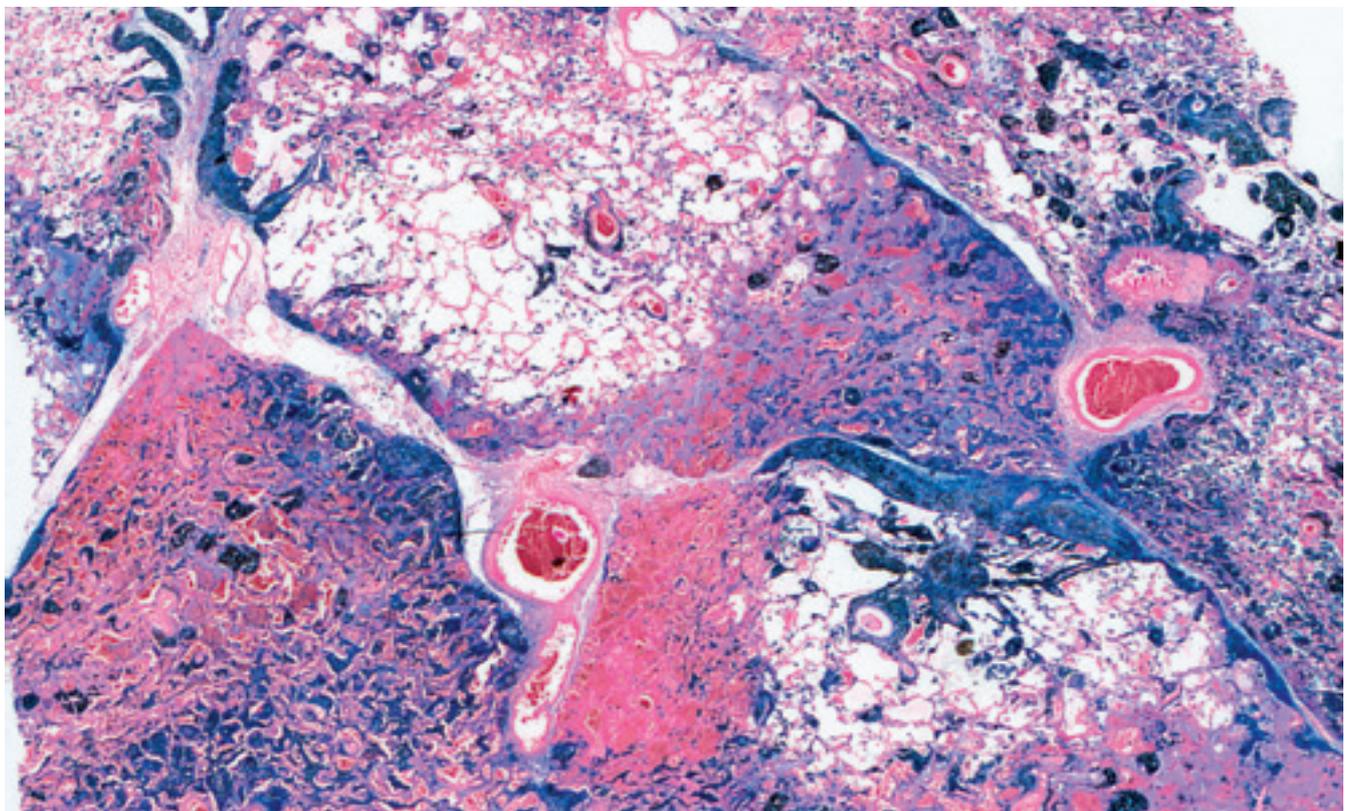
Der 56-jährige Versicherte arbeitete als Schweißer von 1952 bis 1985 in einem stahlproduzierenden und-verarbeitenden Betrieb. Geschweißt wurde zu etwa 50 Prozent im Lichtbogenhand- und zu 50 Prozent im Autogenverfahren. Arbeitstechnisch besonders ungünstige Bedingungen lagen nicht vor. Der TAD ermittelte eine Schweißrauchexpositionsdauer von 4 406 Stunden, entsprechend einer Schweißrauchdosis von  $57 \text{ mg/m}^3$  mal Jahre.

Seit Jahren bekannt waren eine schwergradige kardiale Schädigung mit mehreren Herzinfarkten, rezidivierenden Herzrhythmusstörungen und wiederholten kardialen Dekompensationen mit Lungenstauung und Pleuraergüssen bei ausgeprägter Herzinsuffizienz. Die zunehmende Belastungsluftnot wurde auswärts auf die schwere Herzerkrankung zurückgeführt. Im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes wegen der Herzinsuffizienz wurde radiologisch der Verdacht auf eine Siderose beziehungsweise eine beginnende Lungengerüsterkrankung gestellt und eine ärztliche Anzeige bei Verdacht auf eine Berufskrankheit gestellt.

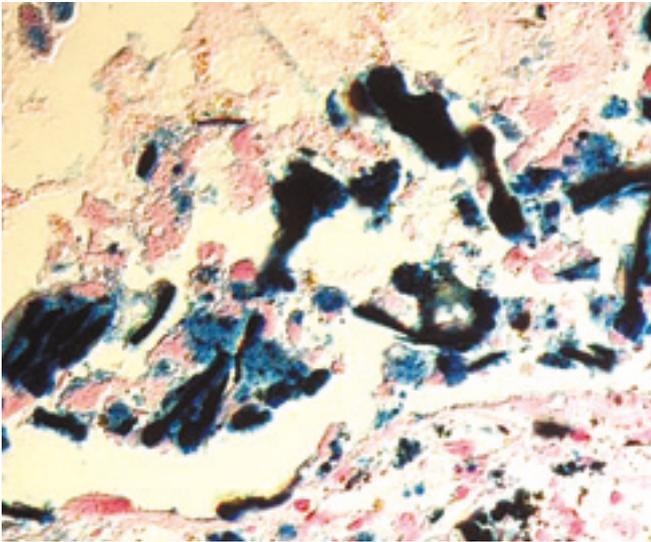
### Seit Jahren Belastungsluftnot

Bei der Vorstellung im IPA berichtete der Patient über eine seit Jahren zunehmende Belastungsluftnot, aktuell bestand schon Luftnot bei geringen Belastungen wie dem Ankleiden. Zusätzlich lag trockener Husten vor, auskultatorisch fand sich Knisterrasseln über den basalen Lungenabschnitten. Lungenfunktionsanalytisch zeigte sich eine mittel- bis schwergradige restriktive Ventilationsstörung mit Einschränkung des CO-Transferfaktors sowie Gasaustauschstörung bereits in Ruhe. Radiologisch fand sich das typische Bild einer Lungenfibrose, zusätzlich zeigten sich intrapulmonale Herdbildungen, so dass unter Berücksichtigung der Exposition der Verdacht auf eine Siderofibrose, differentialdiagnostisch auf eine Siderose mit kardial bedingter Stauungsfibrose gestellt wurde.

Die Abgrenzung der Ursache der Fibrose, insbesondere unter Berücksichtigung der Expositionsverhältnisse und der Funktionsausfälle gestaltete sich somit schwierig, wobei wenigstens eine Teilursache der beruflichen Exposition am Krankheitsbild angenommen wurde. Kurze Zeit nach der Untersuchung im IPA verstarb der Versicherte an einem erneuten Herzinfarkt zu Hause. In der durchgeführten Obduktion wurde bestätigt, dass der Tod durch den Herzinfarkt bei vorbestehender schwergradiger kardialer Schädigung verursacht wurde. Zusätzlich wurde jedoch die Diagnose einer Sideropneumokoniose Stadium II, herdförmig Stadium III gestellt. Somit konnte in diesem schwierigen Fall die Verdachtsdiagnose



Mikroskopisches Übersichtsbild in einer Berliner-Blau-Eisenfärbung. Regional unterschiedlich starke, vorwiegend um die Blutgefäße und im septalen Bindegewebe zwischen den Lungeneinheiten, gespeicherte siderophile Partikel in einer Schweißberlung Grad 3.



Schweißerlunge Grad 2 mit massiver Anreicherung von alveolären Fresszellen (Makrophagen), die Partikel von Siderin und Eisenoxyd (schwarz) gespeichert haben. Interstitielle zellulär-entzündliche Reaktion mit nur diskreter Fibrosierung.

einer Siderofibrose bestätigt werden und es wurde empfohlen die Erkrankung als BK 4115 anzuerkennen.

Wie dieser Fall exemplarisch zeigt, kann die Abgrenzung der Erkrankung beim Vorliegen von Confoundern – hier konkret der schweren Herzerkrankung – schwierig sein, insbesondere wenn eine Exposition vorliegt, die in ihrer Höhe und Dauer nicht eindeutig auf einen Ursachenzusammenhang hinweist. Hier konnte die histopathologische Untersuchung schließlich den wesentlichen Hinweis liefern, wobei nochmals darauf hingewiesen wird, dass eine Gewebeentnahme zu Lebzeiten ausschließlich zur Sicherung einer BK 4115 aufgrund der Invasivität des Eingriffes mit entsprechenden Risiken nicht erfolgen sollte und nicht duldungspflichtig ist.

### Fall 3

Der 58-jährige Versicherte arbeitete von 1968 bis 1999 als Schweißer im Schiffsbau; seit Dezember 1999 ist er arbeitsunfähig. Er war als E-Schweißer im Schiffsbau, in der Vorfertigung sowie in der Endmontage tätig. Ab 1969 arbeitete er vorwiegend als Schutzgasschweißer (MAG- und MIG-Schweißen) sowie zu etwa 10 Prozent als Elektrodenhandschweißer. Die Arbeiten erfolgten unter beengten Verhältnissen (enge Räume, Doppelböden, Seitentanks) unter unzureichenden Be- und Entlüftungsverhältnissen; filtrierende Halbmasken (Schutzstufe FFP2) verwendete er zu etwa 25 Prozent der Arbeitszeit.

Seit Anfang der 70er Jahre traten bei dem Versicherten rezidivierende Atemwegsinfekte auf. Gleichzeitig litt er unter zunehmender, bevorzugt am Arbeitsplatz auftretender Belastungsluftnot sowie Husten und Auswurf. Nach Tätigkeitsaufgabe ist es zwar zu einer Besserung der Beschwerden gekommen, bei der Vorstellung am IPA berichtete der Versicherte jedoch über fortbestehende Belas-

tungsluftnot sowie Husten und Auswurf. Der Zigarettenkonsum wurde mit vier bis fünf Zigaretten täglich seit 1962 angegeben.

Lungenfunktionsanalytisch fand sich eine mittelgradige obstruktive Ventilationsstörung mit leichtgradiger Lungenüberblähung, eine restriktive Ventilationsstörung oder eine Gasaustauschstörung lagen nicht vor.

In der Computertomographie des Thorax zeigte sich ein beidseitiges Lungenemphysem sowie eine beginnende Fibrosierung mit Verdickung septaler Strukturen und gleichförmiger interstitiell streifig reitikulärer Zeichnungsvermehrung. Die broncho-alveoläre Lavage erbrachte ein normales Zellverteilungsmuster; die Berliner Blaufärbung sprach für Metall-(Eisen)Einlagerungen in den Makrophagen. Histologisch fand sich eine blande peribronchioläre interstitielle Fibrosierung mit massenhaftem Nachweis von Siderophagen im Sinne einer Eisenschweißerlunge/Sideropneumokoniose.

Nebenbefundlich zeigte das Leberparenchym in der durchgeführten CT deutlich angehobene Dichtewerte bei normaler Größe und homogener Binnenstruktur. Laborchemisch lagen deutlich erhöhte Ferritinwerte, aber keine Leberfunktionsstörungen vor. Die Leberbiopsie ergab eine diffuse Siderose der Hepatozyten ohne Hinweis für Umbauvorgänge der Leber. Ein genetischer Defekt im Sinne einer hereditären Hämochromatose ließ sich nicht sichern, so dass die Veränderungen in der Leber als sekundäre Siderose infolge der langjährigen Schweißrauchbelastung gewertet wurden. Zusammenfassend wurde empfohlen, die Atemwegserkrankung des Versicherten im Sinne einer BK 4115 beziehungsweise 4302 anzuerkennen.

Die Autoren:  
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Jana Henry,  
Dr. Frank Hoffmeyer  
IPA

### Literatur

1. Wissenschaftliche Begründung zur Berufskrankheit Nummer 4115 „Lungenfibrose durch extreme und langjährige Einwirkung von Schweißrauchen und Schweißgasen – (Siderofibrose)“, Bek. Des BMAS vom 01.09.2006 – 4-45222-4113 – BarbBl. 10/2006, S35 ff.
2. Hoffmeyer F, van Kampen V, Brüning T, Merget R, Pneumokoniosen, Pneumologie 2007; 61: 774-797.

# Neue Forschungsprojekte am IPA

2010 starten acht neue Projekte am Institut



Monika Zaghow, Thomas Brüning

Auch in diesem Jahr sind die neu gestarteten Projekte des IPA aus dem intensiven Dialog mit den Unfallversicherungsträgern hervorgegangen. Sie spiegeln erneut das breite Spektrum der Forschungsansätze im IPA wider. Unter dem Motto „Forschung für den Gesundheitsschutz“ stehen die Mitglieder der Unfallversicherungsträger im Blickpunkt. Acht neue Projekte greifen aktuelle Aspekte arbeitsmedizinischer Forschung auf. Sie reichen von der Untersuchung von Genvarianten bei der Verstoffwechslung verschiedener Kanzerogene über die Analyse von Getreidestäuben in Mühlen und Bäckereien bis hin zu Studien über die Auswirkung von Schichtarbeit auf den Menschen.

## Zusammenhang von Blasenkrebs und beruflicher Exposition gegenüber aromatischen Aminen und PAH

Das 2009 verabschiedete Gendiagnostikgesetz enthält Regelungen, die zentrale Elemente der arbeitsmedizinischen Vorsorge betreffen. So ist zum Beispiel die Bestimmung des Acetyliererstatus im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen grundsätzlich weiterhin zulässig, wenn die gesetzlichen Vorgaben entsprechend eingehalten werden. Bisher geht man davon aus, dass sogenannte „langsame“ Acetylierer bei beruflicher Exposition gegenüber aromatischen Aminen ein höheres Risiko aufweisen an Harnblasenkrebs zu erkranken. Verschiedene aktuell durchgeführte Studien haben diese Annahme jedoch nicht erhärten können.

Eine Exposition gegenüber aromatischen Aminen kann nicht nur durch berufliche Belastungen, sondern auch durch den Lebensstil – insbesondere durch das Rauchen – vorliegen. Wie Belastungen gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH) und aromatischen Aminen zusammenwirken und welche Auswirkung dies auf die Entstehung von Harnblasenkrebs hat, ist bisher

noch nicht hinreichend geklärt. Außerdem können weitere Varianten in Enzymen des Fremdstoffmetabolismus eine Rolle spielen.

An der umfangreichen Kohortenstudie „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ (EPIC) sind 23 Untersuchungszentren aus zehn europäischen Ländern beteiligt. Ziel dieser Studie ist es, die Auswirkung von Ernährung, Lebensstil und Umwelt auf die Entstehung von Krebs zu untersuchen. Mit mehr als 500 000 Teilnehmern im Alter zwischen 39 und 65 Jahren ist sie bisher eine der größten Kohortenstudien.

Im Rahmen des Projektes EPIC-Beruf plant das IPA, mit den Daten von rund 1000 Blasenkrebskranken und der gleichen Zahl an Kontrollen die Rolle der genetischen Variation im Stoffwechsel von aromatischen Aminen und PAH eingehender zu untersuchen. Das berufliche Blasenkrebsrisiko soll unter Berücksichtigung von potenziellen Confoundern wie Tabakrauch abgeschätzt werden. In Zusammenarbeit mit der internationalen EPIC Blasenkrebs-Gruppe wird eine Vielzahl von potenziellen Risiko-Faktoren des Blasenkrebs

analysiert, um insbesondere die Frage der Rolle des Acetyliererstatus kritisch zu beleuchten.

### Auswirkung von Schichtarbeit auf die Gesundheit

Ein weiteres Neuprojekt des IPA beschäftigt sich mit den Auswirkungen von Schichtarbeit auf die Gesundheit. Im Jahr 2007 stufte die *International Agency for Research on Cancer* (IARC) Schichtarbeit, die mit zirkadianen Störungen einhergeht, als wahrscheinlich krebserregend beim Menschen (Gruppe 2A) ein. Brustkrebs ist dabei als mögliche Erkrankung angeführt.

Im Rahmen des Projektes „Gesundheitsauswirkungen von Schichtarbeit“ soll zum einen ein Kompetenz-Netzwerk zur Untersuchung von Schichtarbeit aufgebaut werden, das Wissenschaftler, Unfallversicherungsträger und weitere Experten einbezieht. Außerdem sollen – nach Auswertung der Daten aus der GENICA-Brustkrebsstudie – neu geplante Studien dabei helfen, Schichtsysteme und deren gesundheitliche Effekte besser zu charakterisieren. Für die Erkrankung Brustkrebs müssen weiterhin Risikofaktoren erfasst werden, die in Folge der Schichtarbeit auftreten können. Hierzu gehören zum Beispiel Hormonstörungen, Schlafstörungen und Parameter wie Lichtexposition, die heute mit geeigneten mobilen Instrumenten gemessen werden können. Für weitere Forschungsansätze soll die entsprechende Expertise aufgebaut werden, um Schichtsysteme im Forschungsverbund wissenschaftlich evaluieren zu können. Ziel des Projektes ist die Charakterisierung von Schichtsystemen, deren gesundheitliche Effekte vergleichsweise minimal sind.

In Dänemark wurde im Jahr 2008 Brustkrebs erstmalig als Berufskrankheit bei 38 Frauen als Folge von langjähriger Nachtschichtarbeit anerkannt. Bei den deutschen Unfallversicherungsträgern gibt es erste Anzeigen auf Verdacht einer Berufskrankheit im Sinne einer Nachtschicht-bedingten Brustkrebserkrankung. Es besteht deshalb ein hoher Beratungs- und Forschungsbedarf, die Auswirkungen von Nachtschichtarbeit – insbesondere ihre Rolle bei der Entstehung von Brustkrebs – zu untersuchen.

### Mikrobiologische Verunreinigungen in wässrigen Medien aus raumluftechnischen Anlagen

In vielen Branchen in Deutschland nimmt der Einsatz von Luftbefeuchtern beziehungsweise raumluftechnischen Anlagen mit Befeuchtungseinheiten zu. Keime, die das Befeuchterwasser besiedeln, können insbesondere während der Wartung zur Gesundheitsgefahr für die Beschäftigten werden, wenn die Bioaerosole eingeatmet werden. Der Hygienezustand solcher Anlagen muss deshalb regelmäßig kontrolliert werden, um die Keimbelastung des Wassers gering zu halten. Laboranalysen der Wasserproben können Auskunft über die Gesamtkeimbesiedlung, die Endotoxin- sowie die pyrogene Aktivität geben. Bisher mangelt es jedoch an kostengünstigen und einfach anzuwendenden Verfahren zum Nachweis von Mikroorganismen. Schnelltests, die direkt in den Betrieben angewendet werden können, würden die Überprüfung der Hygienestandards erleichtern.

Im Rahmen des von der BG Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse initiierten Dienstleistungsprojektes soll überprüft werden, inwieweit sich verschiedene Schnellverfahren eignen, eine Aussage über die mikrobielle Belastung von Befeuchterwasserproben zu treffen. Zwei Parameter gelten dabei als aussichtsreiche Messgrößen, um die Ergebnisse der Schnelltestverfahren zu validieren. Dazu gehören zum einen die Messung der Aktivität des Endotoxins, einem Bestandteil Gram-negativer Bakterien und zum anderen das intra- und extrazelluläre Adenosintriphosphat (ATP), einem Energieträger in biochemisch aktiven Zellen. Mithilfe der am IPA etablierten Methoden des Limulus-Amöbocyten Tests (LAL-Test) und des sogenannten Vollbluttests mit kryo-konserviertem Blut stehen hier geeignete Laborverfahren zur Verfügung. (► BGFA-Info 3/2009)



Das IPA überprüft die mikrobielle Belastung von Befeuchterwasserproben.

Sollten sich diese Schnellverfahren als aussagekräftig erweisen, werden sie in Betrieben vor Ort überprüft, um ihre Praxistauglichkeit zu testen. So wird ein direkter Einsatz zur Prävention von Erkrankungen des Atemtraktes und gegebenenfalls auch von Infektionen bei den Mitarbeitern in den Betrieben und von Wartungspersonal möglich.

### Staub- und Allergenbelastung in Getreidemühlen, im Getreidehandel und in Bäckereien

In Querschnittstudien aus den Niederlanden konnte ein Zusammenhang zwischen der Mehlstaubexposition beziehungsweise der Weizenallergenbelastung und der Sensibilisierungshäufigkeit nachgewiesen werden. Dieser hat allerdings in Getreidemühlen einen anderen Verlauf als in Bäckereien. Bedeutung hat dieses für die aktuelle Diskussion zur Festlegung eines allgemeinen Mehlstaubgrenzwertes.



Das IPA untersucht in einer Studie die Zusammensetzung von Staub in Bäckereien, Getreidemühlen und im Getreidehandel.

Um die aktuelle Situation in Getreidemühlen und Bäckereien in Deutschland beurteilen zu können, liegen bisher jedoch kaum systematische Untersuchungen zur Exposition und Aufklärung einer Dosis-Wirkungsbeziehung vor.

Ziel der Machbarkeitsstudie am IPA ist es daher, die Zusammensetzung des Staubes und sein allergenes Potenzial in Bäckereien, Getreidemühlen und im Getreidehandel qualitativ und quantitativ zu erfassen. Dies ist eine Voraussetzung, um in einer Längsschnittstudie den Einfluss der jeweiligen Exposition auf die Gesundheit von Berufsanfängern im Verlauf in den genannten Bereichen vergleichend zu bewerten. Dafür sollen neben den bereits vorhandenen Verfahren zur Allergenquantifizierung von einigen Milben und Schimmelpilzen, Weizen- oder Roggenmehl und Enzymen neue Testverfahren – unter anderem gegen Vorratsschädlinge – entwickelt werden, unter anderem könnten verfahrensseitige Modifikationen von Mehl mit Hilfe des Assays besser auf ihre Allergenität hin überprüft werden. Ebenso sollen weitere Verfahren zur Beurteilung der Aktivität der organischen Staubkomponenten implementiert beziehungsweise evaluiert werden.

Die Ergebnisse sollen der verbesserten Risikoerfassung, Bewertung und Vermeidung von Gesundheitsgefahren in Getreidestaub-exponierten Berufsgruppen dienen.

#### **Präventionsmaßnahmen zur Reversibilität und Reduktion der Hautbarrierestörung nach Feuchtarbeit**

Die Definition von Feuchtarbeit umfasst nach der Gefahrstoffverordnung sowohl das Tragen feuchtigkeitsdichter Handschuhe als auch die Arbeit im feuchten Milieu. Dabei werden die Tragezeiten addiert. Mit Hilfe des am IPA entwickelten standardisierten *In-vivo*-Modells – auch „Bochumer Feuchtmodell“ genannt – konnten die Auswirkungen der Feuchtarbeit nach Art und Dauer unter experimentellen Bedingungen an Probanden untersucht und differenziert werden.

Die neue Studie soll nun Hinweise für die Reduktion beziehungsweise Reversibilität der durch Feuchtarbeit induzierten Barrierestörungen und Hautempfindlichkeiten geben. Hierzu soll untersucht werden, ob die Hautverträglichkeit des Handschuhtragens noch gesteigert werden kann, beispielsweise durch häufigeres Wechseln von Handschuhen. Ungeklärt ist auch, wie lange die durch Feuchtarbeit induzierte erhöhte Hautempfindlichkeit nach der Belastung nachweisbar ist und ab wann regenerative Prozesse einsetzen. Analysen über den zeitlichen Verlauf des Rückgangs der Hautempfindlichkeit im Rahmen des Projektes sind ebenfalls geplant.

Die Ergebnisse dieses Projektes sollen Informationen über die Effizienz von Präventionsmaßnahmen wie der Erarbeitung von Handlungsanweisungen oder die Empfehlung zur Umsetzung bei Feuchtarbeit für die arbeitsmedizinische Prävention liefern.

#### **Exposition gegenüber Diisocyanaten unter Verwendung von Methylen-diisocyanaten (MDI) als Modellschubstanz**

Diisocyanate sind eine der wichtigsten Substanzklassen in der chemischen Industrie. Circa 80 Prozent aller Diisocyanate werden als Ausgangsmaterial für chemische Synthesen eingesetzt. Der Rest – unter anderem auch Methylen-diisocyanat (MDI) – wird überwiegend zur Produktion von Polyurethan-haltigen Klebstoffen, Bindematerialien, Dichtungs- und Fugenmassen sowie Isoliermaterialien benutzt. MDI kann nach beruflicher Exposition sowohl allergisches als auch irritatives Asthma bronchiale, Kontaktdermatitis, Exogen Allergische Alveolitis und auch einen beschleunigten Lungenfunktionsabfall verursachen. Aufgrund von Arbeitsschutzmaßnahmen konnte die Exposition gegenüber MDI in der Luft in den vergangenen Jahren drastisch gesenkt werden. Dennoch wird weiterhin beruflich bedingtes Asthma bei Beschäftigten beobachtet, die Umgang mit MDI-haltigen Produkten haben, obwohl die Konzentrationen an Monomeren beziehungsweise Gesamtdiisocyanaten in der Luft unterhalb der jeweiligen Nachweisgrenze der analytischen Verfahren im Luftmonitoring liegen. Oftmals wird an diesen Arbeitsplätzen jedoch eine dermale Exposition beobachtet, die auf eine mögliche Sensibilisierung über die Haut schließen lassen.

Mit dem am IPA gestarteten Projekt soll ein biologisches Monitoring der Exposition durchgeführt werden. Dafür werden sensitive, spezifische und diagnostisch valide analytische Verfahren zum Nachweis unterschiedlicher Stoffwechselprodukte des MDI in Harn- und Blutproben entwickelt. Gleichzeitig wird die Konzentration zirkulierender MDI-spezifischer Antikörper ermittelt. Mit den geplanten Untersuchungen kann die Frage geklärt werden, ob durch die Verwendung beziehungsweise Verarbeitung Polyurethan-haltiger Klebstoffe und Materialien eine messbare Exposition gegenüber MDI auftritt.

Die aus diesem Projekt gewonnenen Erkenntnisse werden einen Beitrag für die Beratung der Unfallversicherungsträger bei beruflich bedingtem Asthma sowie für die Gefährdungsbeurteilung am Arbeitsplatz liefern. Weiterhin können aus den Ergebnissen Maßnahmen zur Primärprävention abgeleitet werden.

### Berufsbezogene Untersuchung im Rahmen der Helmholtz-Kohorte – Pilotphase zur Entwicklung der Methoden

Das Deutsche Krebsforschungszentrum und das Helmholtz-Zentrum München planen für die nächsten Jahre den Aufbau einer großen, nationalen Bevölkerungskohorte, die rund 200 000 Erwachsene aus unterschiedlichen Regionen Deutschlands einschließen soll. Die Kohorte ist als epidemiologische Plattform geplant und soll als wissenschaftliche Ressource für Forscher aus Helmholtz-Zentren, Universitäten und Nicht-Helmholtz-Einrichtungen dienen.

Die Untersuchung beruflicher Einflüsse auf die Entstehung von Erkrankungen wurde bislang noch nicht eingehend in einer bevölkerungsbezogenen prospektiven Kohorte in Deutschland untersucht. Deshalb wurde es als wichtig erachtet, auch die für die Unfallversicherungsträger relevanten Fragestellungen mit Hilfe der Helmholtz-Kohorte zu bearbeiten. Dazu gehören beispielsweise Themenkomplexe wie Schichtarbeit und Brustkrebs, beruflich bedingte Atemwegs- und Hauterkrankungen oder auch die durch den demografischen Wandel in den Blickpunkt rückenden neurodegenerativen Erkrankungen. Durch die umfangreiche Erfassung von Lebensstilfaktoren können Einflussgrößen wie Rauchen oder Ernährung genauer berücksichtigt werden. Weiterhin ist vorgesehen, eine Biobank einzurichten. Damit ist es grundsätzlich möglich, die innere Belastung gegenüber Gefahrstoffen zum Untersuchungszeitpunkt zu ermitteln und Biomarker zur Untersuchung von Mechanismen der Krankheitsentstehung zu bestimmen. Marker für frühe Effekte sind auch potenziell zur Früherkennung von Erkrankungen geeignet.

Das IPA ist an den Arbeitsgruppen „Occupational Epidemiology“, „Cancer“, „Environmental Epidemiology“ und „Biorepository“ der Helmholtz-Kohorte beteiligt. Weiterhin wirkt das IPA aktiv an der Aufstellung der Rhein-Ruhr-Münsterland-Kohorte mit. Derzeit soll ein Fragebogenmodul zur Erfassung der Berufsbiographie in einer Pilotstudie getestet werden. Desweiteren ist eine enge Vernetzung mit laufenden oder geplanten Projekten des IPA angestrebt. Das IPA wird gemeinsam mit seinen Schwesterinstituten dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) und dem Institut für Arbeit und Gesundheit der DGUV (IAG) prüfen, unter welchen Voraussetzungen die für die Unfallversicherungsträger relevanten Fragestellungen bearbeitet werden können. Ein Schwerpunkt sind Untersuchungen zur Schichtarbeit.

Die Ergebnisse dieses Projektes können mit dazu beitragen, dass neue Strategien für die Risikoerfassung, die Früherkennung und Prävention von multifaktoriellen Erkrankungen entwickelt werden.

### Dermale Penetration und Resorption von Gefahrstoffen

Die Exposition gegenüber chemischen Gefahrstoffen am Arbeitsplatz wird maßgeblich durch den Gefahrstoff selbst sowie durch das Verhältnis der drei Aufnahmewege – dermal, inhalativ und oral – bestimmt. Dabei kann die dermale Resorption und Penetration allein und in Kombination mit der inhalativen Aufnahme zu toxiologisch relevanten Konzentrationen im Körper des Menschen



Am IPA werden die Auswirkungen von Feuchtarbeit auf die Haut untersucht.

führen. Für hautresorptive Substanzen wird daher grundsätzlich ein Humanbiomonitoring (HBM) zur Expositionsüberwachung am Arbeitsplatz empfohlen. In dessen Rahmen können Aussagen über das Potenzial und die Bedeutung einer zusätzlichen Hautresorption von Gefahrstoffen am Arbeitsplatz getroffen werden. Allerdings bleibt offen, welche hautresorptive Eigenschaften ein Gefahrstoff grundsätzlich besitzt, welche Auswirkung Feuchtarbeit auf die Resorption sowie Penetration von Gefahrstoffen hat und wie sich beruflich oder privat eingesetzte Hautmittel auswirken.

Ab Mitte 2010 soll das laufende Projekt „Dermale Penetration und Resorption von Gefahrstoffen“ durch den Einsatz verschiedener *In-vivo*- und *In-vitro*-Methoden hierzu weitere Informationen liefern. Aus dem Franz-Kammermodell werden erste Anhaltspunkte zur Menge und Kinetik der penetrierten Substanz erwartet. Mittels Mikrodialyse sollen ergänzende Informationen zur Kinetik von Konzentrationsänderungen *in vivo* bei verschiedenen Gefahrstoffen gesammelt werden. Außerdem ist es mit diesem Modell möglich, Schädigungen der Hautbarriere zu simulieren oder Irritationen gezielt zu induzieren.

Die Ergebnisse dieses Projektes sollen einen Beitrag zur Gefährdungsbeurteilung am Arbeitsplatz liefern. Zusätzlich können sie als Grundlage für die Beratung der Unfallversicherungsträger in dermatologisch-toxikologischen Fragestellungen dienen.

Die Autoren  
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Monika Zaghow  
IPA

# Weichmacher-Biomonitoring

## Phthalatbelastung richtig erfassen



Granulate, aus denen Kunststoffprodukte hergestellt werden.

Holger Koch, Jürgen Angerer, Thomas Brüning

Phthalate sind Industriechemikalien mit hohem Produktionsvolumen. Allein in Europa werden jährlich rund eine Million Tonnen Phthalate produziert; die weltweite Produktion liegt mit fünf bis sechs Millionen Tonnen deutlich darüber. Mehr als 90 Prozent der in Europa erzeugten Phthalate werden verwendet, um Polyvinylchlorid-Kunststoffe (PVC) weich zu machen, daher der Name Weichmacher. In der EU sind einige der bislang bedeutendsten Phthalate als reproduktionstoxische Stoffe der Kategorie 2 eingestuft. Außerdem wurden für bestimmte Phthalate Anwendungsverbote beziehungsweise Beschränkungen erlassen. Die am IPA entwickelten und etablierten Verfahren zum Biomonitoring von Phthalaten stellen einen zentralen Beitrag zur Expositionsbeurteilung und Bewertung der gesundheitlichen Effekte von Phthalaten dar.

Die meistverwendeten Phthalate, die derzeit als Weichmacher eingesetzt werden, sind Diisononylphthalat (DiNP), Diisodecylphthalat (DiDP) und Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP, oft auch mit DOP abgekürzt). Diese Phthalate sind deshalb in zahlreichen PVC-Produkten wie Bodenbelägen, Dämm-/Dichtfolien, Wandbelägen/Strukturta-peten, Schläuchen, Elektro- und Netzkabeln, KFZ-Bauteilen, Schuhsohlen, Kleidung oder auch Spielzeugen zu finden. In der Medizin ist DEHP der klassische Weichmacher in Produkten wie Blut- und Infusionsbeuteln, Schläuchen, Kathetern, Sauerstoffmasken oder auch Vinyl-Handschuhen. Der typische Weichmachergehalt in flexiblen PVC-Produkten liegt bei rund 30 Prozent. Eine Charakteristik dieser Weichmacher ist, dass diese nicht fest im Kunststoff gebunden, sondern nur in ihm gelöst beziehungsweise verteilt sind. Über kurz oder lang können die Phthalate so aus dem Kunststoff ausbluten oder herausgelöst werden. Als Nicht-PVC-Anwendungen werden für diese Phthalate Anti-Korrosionsfarben, bewuchshemmende Anstrichmittel oder Textil-Farben genannt.

Andere Phthalate, vor allem die mit einem niedrigeren Molekülge-wicht wie Di-n-butylphthalat (DBP), Di-iso-butylphthalat (DiBP), Butylbenzylphthalat (BBP), Diethylphthalat (DEP) oder Dimethylphthalat (DMP), werden aufgrund ihrer Flüchtigkeit in der Regel nicht als alleinige Weichmacher eingesetzt, sondern zusammen mit den oben genannten Phthalaten oder alleine in Nicht-Weichmacher-Anwendungen. Damit eröffnen sich vielfältige Anwendungsgebiete, oft auch

im verbrauchernahen Einsatz. Rund 60 Prozent der Dibutylphthalate werden als gelierende Weichmacher auch für Nicht-PVC-Kunststoffe wie Polyvinylacetat, Celluloseacetat, Polymethylmethacrylaten oder in der Gummiproduktion eingesetzt, 30 Prozent in Anwendungen wie Farben, Lacken, Dispersionen und Klebstoffen.

Fünf Prozent der Phthalat-Anwendungen entfallen auf andere Bereiche wie Lösungsmittel für Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel oder Insektenabwehrmittel. DBP wurde bis zum Verbot auch in der Herstellung von Kosmetika verwendet (z.B. Nagellacke auf Cellulosenitratbasis, Vergällungsmittel in Parfums). Eine weitere verbrauchernahe Verwendung für DiBP ist als Trägermaterial in Geruchsverbesserern. In seiner Stellungnahme zu Phthalaten in kosmetischen Produkten hat das EU Scientific Committee on Consumer Products festgestellt, dass Phthalate – unter anderem auch DBP, DiBP und DiDP – in vielen Parfums nachgewiesen werden konnten. DiBP fand sich in 20 von 36 Proben (0,2-38 mg/kg), DiDP in 5 von 36 Proben (1,5-37 mg/kg). Dabei sind diese Phthalate wohl aber nicht als Zusatzstoffe, sondern als Verunreinigungen anzusehen. Aufgrund der Anwendung in Dispersionsklebern für Papiere und Verpackungen gelangt DiBP durch Recyclingprozesse direkt in Papier- und Kartonverpackungen – unter anderem von Lebensmitteln. DBP und DEP können außerdem Bestandteil in magensaftresistenten Überzügen von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln sein, mit Gehalten von einigen Milligramm je Kapsel.

### Phthalate

Der Begriff Phthalat kommt von „Naphtha“ [ persisch-griechisch ], einer öligen Rohsubstanz, die zunächst von den alten Griechen als „Flüssiges Feuer“ oder „Griechisches Feuer“ in Seeschlachten eingesetzt wurde. Später diente Naphtha als Synthesausgangsstoff der ersten Phthalat-Weichmacher. Das Merriam-Webster Dictionary datiert die erstmalige Verwendung des Begriffs Phthalate auf circa 1866.

### Phthalate – aus toxikologischer Sicht ein Problem?

Der Fokus der toxikologischen Beurteilung der Phthalate liegt derzeit auf Effekten, die in männlichen Ratten nach *In-utero*-Exposition – das bedeutet Phthalat-Belastungen im Mutterleib – zu beobachten sind. Diese Effekte, zusammengefasst unter dem Begriff „Phthalat-Syndrom“, sind unter anderem reduzierte Spermienzahl, Unfruchtbarkeit, Beeinflussung des männlichen Phänotypus (z.B. anogenitaler Abstand AGD: Abstand zwischen Anus und Geschlechtsorgan, Brustanlagen), Cryptorchismus (Hodenhochstand), Hypospadie (Entwicklungsstörung der Harnröhre) und andere Missbildungen der Fortpflanzungsorgane.

Diese Effekte sind charakteristisch für eine Störung androgen-vermittelter Hormonwirkungen. In der Tat zeigen Tierversuche, dass manche Phthalate den testikulären Testosteronspiegel signifikant absenkten, was als die Hauptursache für die zuvor beschriebenen Effekte angesehen wird. Die so wirkenden Phthalate werden deshalb auch als Anti-Androgene bezeichnet, oder allgemeiner als endokrine Disruptoren – also Stoffe, die das empfindliche Gleichgewicht des Hormonsystems beziehungsweise endokrinen Systems stören.

Kürzlich wurde auch eine Unterdrückung des Hormons insulin-like factor 3 (insl3) beschrieben, was kausal mit dem Hodenhochstand in Verbindung gebracht wird. Die Ähnlichkeit des im Tierversuch provozierbaren „Phthalat-Syndroms“ mit dem bei Menschen beschriebenen „Testikulären Dysgenesis Syndroms“ hat in den vergangenen zehn Jahren in einer Vielzahl von nationalen und internationalen Gremien zu einer toxikologischen Neubewertung der Phthalate hinsichtlich ihrer reproduktions- und entwicklungstoxischen Wirkungen geführt (► Tabelle 1). Gleichwohl bleibt festzuhalten, dass es bislang keine belastbaren Humandaten gibt, die eine direkte Verbindung dieses Syndroms mit einer tatsächlichen Phthalatexposition herstellen.

Diesen möglichen Zusammenhang anhand der Humandaten über epidemiologischen Studien belastbar zu prüfen, wird eine große Herausforderung der nächsten Jahre sein. Betrachtet man die zugrunde liegende Wirkungsweise der endokrin aktiven Phthalate genauer, erkennt man schnell die Probleme und Hürden eines jeden humanbasierten Untersuchungsansatzes: Ratten reagieren am empfindlichsten mit Effekten auf Entwicklung und Reproduktionsorgane nach

Exposition während eines sehr kurzen kritischen Zeitfensters zum Zeitpunkt der sexuellen Differenzierung der männlichen Nachkommen. Dieses Zeitfenster liegt bei Ratten um die Trächtigkeitstage 15-17 (Trächtigkeitsdauer: 21 Tage). Da unter anderem in vielen älteren Standard-Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität lediglich innerhalb der Trächtigkeitstage 6-15 exponiert wurde, ist es nicht verwunderlich, dass die oben beschriebenen Effekte in diesen Studien nicht oder nur bei sehr hohen Dosierungen auftraten. Erst neuere Multigenerationenstudien behoben diesen Mangel und deckten die ganze Bandbreite der Phthalat-induzierten Effekte auf.

Vergleicht man die menschlichen Entwicklungszeiträume der sexuellen Differenzierung mit denen der Ratten, bleibt festzustellen, dass testosterongesteuerte Entwicklungsprozesse beim Menschen über einen viel längeren Zeitraum erfolgen können (Schwangerschaftswochen 8 bis 37 und auch nach der Geburt). Der kritische Zeitpunkt der sexuellen Differenzierung bei Menschen liegt jedoch am Ende des ersten Schwangerschaftstrimesters und ist mit Woche 16 weitestgehend abgeschlossen. Das besonders kritische Zeitfenster für Ratten liegt somit eher am Ende der Trächtigkeit, beim Menschen

Phthalat	CAS-Nr.	Jahr	Fortpflanzung	Entwicklung	Beschränkung
DMP	131-11-3	-	-	-	-
DEP	84-66-2	-	-	-	-
DiBP	84-69-5	2009 <sup>*3</sup>	Cat. 3 (R 62)	Cat. 2 (R 61)	-
DnBP	84-74-2	2001 <sup>*1</sup>	Cat. 3 (R 62)	Cat. 2 (R 61)	X
BBP	85-68-7	2004 <sup>*2</sup>	Cat. 3 (R 62)	Cat. 2 (R 61)	X
DEHP	117-81-7	2001 <sup>*1</sup>	Cat. 2 (R 60)	Cat. 2 (R 61)	X
DnOP	117-84-0	-	-	-	X
DiNP	28553-12-0 68515-48-0	-	-	-	X
DPHP	53306-54-0	-	-	-	-
DiDP	26761-40-0 68515-49-1	-	-	-	X

# 2005/84/EG: Richtlinie zur Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen (Phthalate in Spielzeug und Babyartikeln)

R 60 Kann die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen.

R 61 Kann das Kind im Mutterleib schädigen.

R 62 Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen.

\*1 EN Official Journal of the European Communities L 225/1, 21.8.2001; RICHTLINIE 2001/59/EG DER KOMMISSION

\*2 EN Official Journal of the European Union L 216/3, 16.6.2004; RICHTLINIE 2004/73/EG DER KOMMISSION

\*3 EN Official Journal of the European Union L 11/6, 16.1.2009; RICHTLINIE 2009/2/EG DER KOMMISSION

Tab. 1: Einstufungen der bekannten Phthalate nach Anhang I, 67/548/EU, bezüglich ihrer Reproduktionstoxizität und Beschränkungen nach 2005/84/EU

eher in einem engen Fenster im ersten Drittel der Schwangerschaft. Außerdem steht in Frage, ob beim Menschen möglicherweise noch andere kritische Zeitfenster hormonvermittelter Abläufe beeinflusst werden können. Vergegenwärtigt man sich nun, dass beim Menschen zwischen dem kritischen Zeitfenster der Exposition (wenige Tage am Ende des ersten Schwangerschaftstrimesters) und dem Erkennen subtil auftretender Effekte (wie z.B. reduzierte Spermienzahl oder Unfruchtbarkeit) 20 Jahre und mehr vergehen können, so verdeutlicht dies die Probleme, eine Phthalatexposition beim Menschen in einen kausalen Zusammenhang mit Symptomen des Testikulären Dysgenesis Syndroms in Verbindung zu bringen.

Vor kurzem veröffentlichte Human-Studien aus den USA stellten einen Zusammenhang der Phthalatexposition von Müttern während der Schwangerschaft (gemessen über die Ausscheidung von Phthalatmetaboliten im Urin) und dem Anogenitalen Abstand (AGD) der männlichen Nachkommen her. Die Verkürzung des AGD bei männlichen Nachkommen ist einer der empfindlichsten Endpunkte in Rattenstudien mit Phthalaten. Je höher die Phthalatbelastung der Mütter war – so die Studie – desto kürzer war auch der AGD der geborenen Jungen und näherte sich dem kürzeren AGD bei Mädchen an. Neben der geringen Fallzahl (nur ca. 150 untersuchte Mutter-Kind-Paare) wirft diese Studie jedoch andere zu klärende Punkte auf: Auch bislang nicht als endokrin aktiv eingestufte Phthalate (wie z.B. DEP) korrelierten mit dem AGD und kann eine einmalige Messung der Phthalat-Metabolitausscheidung der Mütter während der Schwangerschaft (auch außerhalb des als am kritischsten eingestuften Zeitfensters) die Phthalatbelastung über die gesamte Schwangerschaft hinlänglich gut beschreiben?

Die toxikologische Bewertung einer Phthalatexposition (Risikobeziehungsweise Gefährdungsbeurteilung) kann sich somit derzeit lediglich auf aus Tierversuchen abgeleitete Grenzwerte stützen (► Tabelle 1). Die Einstufung der EU für die meisten Phthalate als reproduktionstoxische Stoffe der Kategorie 2 stellt jedoch klar,

Phthalat	TDI (EFSA 2005) µg/kg/day	Primäres Zielorgan, Wirkung
DiBP	.*	-
DnBP	10	Keimzellen
BBP	500	reduzierter anogenitaler Abstand
DEHP	50	Hoden, Entwicklung
DiNP	150	Leber
DiDP	150	Leber

\*: bislang kein Wert verabschiedet. Entwicklungstoxikologische Studien an Ratten mit hohen Dosen von DiBP und DnBP zeigen aber, dass DnBP und DiBP zu vergleichbaren Effekten auf die Nachkommen führen. Daher wird DiBP vom BfR analog DnBP bewertet.

Tab. 2: Basierend auf Ergebnissen aus Tierstudien hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) in 2005 für eine Reihe von Phthalaten tolerierbare tägliche Aufnahmemengen (tolerable daily intake: TDI) abgeleitet.

dass die im Tierversuch bewiesenen Effekte auch als relevant für den Menschen erachtet werden müssen. Außerdem zeigt ein Blick auf die Tabelle, dass die derzeitigen Einstufungen der Phthalate nicht unbedingt deckungsgleich mit Verwendungsbeschränkungen (etwa in Spielwaren) sind. Für DiNP und DiDP, die bislang ohne EU-Einstufung sind, gelten dennoch Beschränkungen, die mit dem Vorsorgeprinzip aber auch klaren wissenschaftlichen Hinweisen begründbar sind. Hier spiegelt sich sicherlich auch das Spannungsfeld zwischen Belastbarkeit der toxikologischen Datenlage und politischer/gesellschaftlicher Akzeptanz der Phthalate im Allgemeinen wider. Weiterhin müssen bei einer toxikologischen Beurteilung der Phthalatexposition unter Berücksichtigung präventiver Aspekte bei arbeits- wie auch umweltmedizinischen Fragestellungen weitere Punkte beachtet werden:

- bereits die Allgemeinbevölkerung ist gleichzeitig mit mehreren endokrin aktiven Phthalaten (DEHP, DiBP, DnBP, BBP) belastet
- für DEHP und DnBP werden vereinzelt bereits in der Allgemeinbevölkerung Risikogrenzwerte (TDI, RfD) überschritten
- unter Annahme dosisadditiver Wirkungen der Phthalate (die bereits als gesichert anzunehmen ist) muss die Gesamtbelastung mit allen gleichgerichtet wirkenden Phthalaten erfasst und beurteilt werden, was die Zahl der Risikogrenzwertüberschreitungen deutlich erhöhen dürfte
- Quellen umweltbedingter Phthalatbelastungen sind vielfältig und in ihrer Gesamtheit noch nicht hinlänglich aufgeklärt (Nahrung, Verbraucherprodukte, Innenräume), ebenso die Expositionsrouten (dermal, inhalativ, oral)
- Arbeitsplatzbedingte Phthalatbelastungen sind bislang nur unzulänglich untersucht, sind aber bei einem Blick auf das Verbreitungsspektrum der Phthalate vielfältig (produzierendes, verarbeitendes und Dienstleistungsgewerbe)
- die Phthalat-Expositionen am Arbeitsplatz addieren sich auf die umweltbedingten Belastungen auf
- als derzeit einziges Beurteilungskriterium einer Phthalatexposition am Arbeitsplatz existiert ein MAK-Wert für DEHP (10mg/m<sup>3</sup>)

### Gesamtbelastungen erfassen mit Human-Biomonitoring

Mit dem Human-Biomonitoring (HBM) der Phthalatbelastung – also der Bestimmung spezifischer Phthalatmetabolite im Urin – können Phthalatexpositionen unabhängig vom Expositionspfad (dermal, oral, inhalativ) und auch unabhängig von den Expositionsquellen (Nahrung, Verbraucherprodukte, berufliche Anwendung) erfasst werden. Die Bestimmung der inneren Belastung über Human-Biomonitoring stellt somit ein integrales Maß aller bekannten und unbekannt Phthalatexpositionen dar. Darüber hinaus kann durch Vergleichsmessungen (beruflich Exponierte gegenüber beruflich nicht Exponierte beziehungsweise Vorschichtmessungen gegenüber Nachschichtmessungen) der Anteil einer beruflichen Belastung an der Gesamtbelastung bestimmt werden. Weiterhin können im HBM berufliche Expositionspfade mit ermittelt werden (z.B. dermale Aufnahmen), die bislang durch reine Luftmessungen nicht erfassbar waren. Weitere Vorteile des HBM von Phthalaten sind, dass Kontaminationen

	Mutterphthalat	Primärmetabolit (einfacher Monoester)	Sekundärmetabolit (oxidierter Monoester)
nieder- molekulare Phthalate	Dimethylphthalat (DMP)	Mono-methylphthalat (MMP)	n.a.
	Diethylphthalat (DEP)	Mono-ethylphthalat (MEP)	n.a.
	Dicyclohexylphthalat (DCHP)	Mono-cyclohexylphthalat (MCHP)	n.a.
	Di-n-pentylphthalat (DnPeP)	Mono-n-pentylphthalat (MnPeP)	n.a.
	Butyl-benzylphthalat (BBzP)	Mono-benzylphthalat (MBzP)	n.a.
	Di-iso-butylphthalat (DiBP)	Mono-iso-butylphthalat (MiBP)	OH-Mono-iso butylphthalat (OH-MiBP)
	Di-n-butylphthalat (DnBP)	Mono-n-butylphthalat (MnBP)	OH-Mono-n-butylphthalat (OH-MnBP) 3carboxy-Mono-propylphthalat (MCP)
höher- molekulare Phthalate	Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	Mono(2-ethylhexyl)phthalat (MEHP)	5OH-Mono(2-ethylhexyl)phthalat (5OH-MEHP) 5oxo-Mono(2-ethylhexyl)phthalat (5oxo-MEHP) 5carboxy-Mono(2-ethylhexyl)phthalat (5cx-MEPP)
	Di-n-octylphthalat (DnOP)	Mono-n-octylphthalat (MnOP)	n.a.
	Di-iso-nonylphthalat (DiNP)	n.a.	7OH-Mono-methyloctylphthalat (OH-MiNP) 7oxo-Mono-methyloctylphthalat (oxo-MiNP) 7carboxy-Mono-methylheptylphthalat (cx-MiNP)
	Di-iso-decylphthalat (DiDP) Dipropylheptylphthalat (DPHP)	n.a.	OH-Mono-isodecylphthalat (OH-MiDP) oxo-Mono-isodecylphthalat (oxo-MiDP) Carboxy-Mono-isodecylphthalat (cx-MiDP)

Tab.3: Derzeit durch das Humanbiomonitoring am IPA bestimmbare Phthalate und deren Biomarker

(durch die allgegenwärtige Präsenz von Phthalaten in Umwelt und am Arbeitsplatz) nicht auftreten, dass Urinproben (im Gegensatz zu Blutproben oder personengetragenen Luftmessungen) in aller Regel problemlos zu sammeln sind, und dass mit nur einer Messung die Exposition gegenüber allen derzeit in der Diskussion befindlichen Phthalaten bestimmbar ist.

Das IPA hat sich in den vergangenen Jahren intensiv mit der Weiterentwicklung des Phthalat-Biomonitorings beschäftigt und ist derzeit in der Lage, mehr als zehn Phthalate anhand 22 spezifischer Urin-Metabolite zu erfassen (► Tabelle 3). Dem IPA stehen zum HBM von Phthalaten (und anderen arbeits- wie umweltmedizinisch relevanten Gefahrstoffen) neueste Analysegeräte zur Verfügung: zum Beispiel die Massenspektrometer Quattro Premier XE von Micromass oder API 5500QTrap von Applied Biosystems. Außerdem besteht ein enger wissenschaftlicher Kontakt mit den Centers for Disease Control and Prevention (CDC), der auch den Austausch von Proben und Standardsubstanzen einschließt. Aktuelle wissenschaftliche Publikationen des IPA – in Kooperation mit dem CDC oder der US Environmental Protection Agency (EPA) – belegen die Vorreiterrolle des Instituts auf dem Gebiet der Phthalate.

Das IPA ist deshalb auch in der Lage, sich dem derzeit schnell wandelnden Phthalatspektrum anzupassen: So verlor DEHP als PVC-Weichmacher aufgrund seiner Toxizitätseinstufungen, Kennzeichnungsvorschriften sowie Verwendungsverbote dramatisch an Marktanteilen und wurde durch DiNP und DiDP/DPHP ersetzt. Dieser Austausch spiegelt sich bereits deutlich in den aktuellen Biomonitoring-Messungen am IPA wider. Ähnliche Substitutionsprozesse

spielen sich in anderen Bereichen für den Austausch von DnBP mit DiBP ab, was sich aber nach der aktuellen Einstufung von DiBP (Verweis Tabelle 2) auch nur als Zwischenlösung erweisen dürfte.

Das IPA führt derzeit eine Reihe von Projekten zur Grundlagenforschung wie auch zur angewandten Forschung im Bereich HBM von Phthalaten durch. So wird der Humanmetabolismus von niedermolekularen Phthalaten wie DnBP und DiBP untersucht, um einerseits neue Biomarker wie spezifisch oxidierte Metabolite dieser Phthalate zu etablieren, um andererseits aber auch toxikokinetische Basisdaten zu liefern, die die Wirkungsweise dieser Phthalate zu verstehen helfen können (positives Ethikvotum Nr.3118-08). In Kooperation mit der Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM) sowie der Audi AG wird derzeit exemplarisch die Phthalatexposition von Beschäftigten in PVC/Phthalat-verarbeitenden Industriezweigen (mit besonderem Schwerpunkt auf die höhermolekularen Phthalate wie DiNP und DiDP/DPHP) untersucht. So liegen derzeit Expositionsdaten (Biomonitoring-Daten wie auch zumeist Luftmessungen) zu sechs verschiedenen Arbeitsplätzen im Umgang mit Phthalaten vor: Extrusion, Heißschweißen, Heißschneiden, Mischen, Recycling, Plastisol/Unterbodenschutz. Erste interessante Ergebnisse dieser Studien werden in Kürze auf wissenschaftlichen Tagungen vorgestellt beziehungsweise befinden sich in Vorbereitung zur Publikation.

Die Autoren  
Dr. Holger Koch, Prof. Dr. Jürgen Angerer,  
Prof. Dr. Thomas Brüning  
IPA

# Der Wandel in Industrie und Forschung

Interview mit Prof. Hermann Bolt zur 50. Jahrestagung der DGAUM in Dortmund



Vicki Marschall

Die Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) tagt einmal im Jahr an wechselnden Orten in Deutschland zu verschiedenen Themen der Arbeits- und Umweltmedizin. In diesem Jahr feiert die DGAUM mit der 50. Jahrestagung in Dortmund ein Jubiläum. Auch die 25. Tagung führte in die Stadt im Ruhrgebiet. Und wie bereits 1985 sind em. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Hermann M. Bolt und das Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) – früher Institut für Arbeitsphysiologie – wesentlich an der inhaltlichen Organisation beteiligt. Im Interview spricht er über den grundlegenden Wandel der wissenschaftlichen Fragestellungen und der Region.

Die Jahrestagung der DGAUM findet in diesem Jahr in Dortmund statt und das bereits zum zweiten Mal.

Ja, ich habe mich sehr über die Anfrage gefreut, denn die diesjährige – mittlerweile 50. – Tagung ist ein besonderes Jubiläum. Genau wie 1985: Da haben wir die 25. Jahrestagung in Dortmund zu Gast gehabt.

Genau wie in diesem Jahr, waren Sie auch damals mitverantwortlich für die Organisation?

Das Institut ist nur für die inhaltliche Organisation zuständig, den administrativen Teil übernimmt ein professioneller Kongressorganisator. Wir sind hier ein kleines Team, dass sich um die Ausrichtung kümmert. Vor 25 Jahren waren die Anforderungen noch andere und das IfADo hatte eine andere Struktur, so dass ich als damaliger Direktor der Abteilung Toxikologie und Arbeitsmedizin

den Kongress ohne professionelle Hilfe mit dem Institut selbst organisiert habe.

Was bedeutet es für ein Institut die Jahrestagung auszurichten?

Es ist für das Institut eine exzellente Möglichkeit seine Arbeit und deren Ergebnisse im Rahmen der deutschsprachigen Arbeitsmedizin bekannt zu machen. Und das wird von uns – gerade als Mitglied der Leibnizgesellschaft – auch erwartet. Unsere Aufgabe ist es, neuartige Forschungsergebnisse zu produzieren und in die Praxis umzusetzen.

Welchen Stellenwert hat die DGAUM, gerade mit ihrer jährlichen Tagung in der deutschen Forschungslandschaft?

Sie ist sehr wichtig. Die Tagung ist die jährliche Schau des Faches. Hier präsentieren sich besonders die Institute: einmal untereinander und dann natürlich auch im Fach

selbst, bei den Arbeitsmedizinern, die im Betrieb und die in den Behörden tätig sind.

Wenn sie die Tagungen vergleichen, was hat sich in den vergangenen 25 Jahren getan?

Die Zahl der Teilnehmer ist gewachsen. Was sich aber enorm vermehrt hat, sind die wissenschaftlichen Beiträge aus den Instituten. Die haben sich glatt verdoppelt. Zum einen die Zahl der Vorträge. Zum anderen die Posterbeiträge. Die wurden damals gerade erst eingeführt. Heute sind sie ein Schwerpunkt in der Demonstration der Institutsarbeit. Das steckte damals noch in den Kinderschuhen.

Wie erklären Sie sich diese Entwicklung? Die Zahl der Institute ist doch in etwa gleich geblieben.

Das stimmt. Aber die wissenschaftliche Produktion von Ergebnissen in den Instituten, ist deutlich gestiegen. Der zweite Aspekt

ist die Deutsche Einheit. Man muss ganz klar sagen, dass die wissenschaftlichen Aktivitäten der ehemaligen DDR nicht unerheblich waren. Und die Themen sind seit den 1990er Jahren mit in die DGAUM eingeflossen.

Aber auch die Themen der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin sind heute andere.

Natürlich, und zwar parallel zum industriellen Wandel. 1985 war das Thema des Kongresses „Aktuelle arbeitsmedizinische Probleme in der Schwerindustrie“. Damals gab es in Dortmund noch mehrere Zechen und große Stahlwerke. Das ist heute alles verschwunden. Und ein Großteil der wissenschaftlichen Aktivitäten dieses Instituts bezog sich auch darauf – es ist ja ursprünglich dafür gegründet worden. Wir forschten zu Themen wie Leistungsphysiologie im Sinne von muskulärer Leistung bei körperlicher Schwerarbeit und Hitzebelastung.

Diese Aspekte haben sich völlig gewandelt. Mit dem Wandel des Ruhrgebietes hat sich das Institut auch gewandelt. Die Schwerpunkte haben sich verschoben und man sieht ganz deutlich, welche Bedeutung der Dienstleistungssektor hat. Und dafür ist das Verkehrswesen ein großes Beispiel.

Ein so gutes Beispiel, dass Sie es als Hauptthema für die Jahrestagung besetzt haben. Und das zum ersten Mal! Bisher wurde das Verkehrswesen noch nie als Hauptthema bei der DGAUM-Tagung betrachtet. Es passt hervorragend zu einer Tagung nach Dortmund, denn hier gibt es namhafte Logistikforschung: Beispielsweise das Fraunhofer-Institut für Materialfluss und Logistik und die Technische Universität Dortmund.

Wie passt das mit der Arbeitsmedizin zusammen?

Wenn wir den Verkehrsbereich unter arbeitsmedizinischer Sicht betrachten, gehören eine ganze Reihe von Themen dazu. Die kommerziellen Verkehrsaktivitäten haben sich in den vergangenen 25 Jahren deutlich gesteigert. Der Logistikbereich ist völlig an-



ders organisiert als früher. Das sehen sie, wenn sie mit der Bahn fahren: Die alten Güterbahnhöfe sind nur noch Industrieruinen. Die ganze Arbeit machen die Container-Bahnhöfe, die auf der grünen Wiese neu gebaut wurden. Alles ist schneller, effektiver, „just in time“.

Wie wirkt sich das auf die Wissenschaft aus?

Das moderne Verkehrswesen führt zu einer deutlichen Arbeitsverdichtung in weiten Bereichen. Damit ist die Arbeitsmedizin auf den Plan gerufen. Beispielsweise Fragen der Fahrzeit- und Pausenregelung – das ist ja im Grunde eine Facette der Schichtarbeitsproblematik. Damit verknüpft sind Fragen der Psychologie und der Ergonomie, beispielsweise die Produktergonomie von Kraftfahrzeugen oder Führerständen.

Auch Fragen zur Umwelt stellen sich.

Natürlich, gerade die toxikologischen Fragen, die mit Gefahrstoffunfällen zu tun haben. Denn die Gefahrstoffe werden über den Straßen- und Eisenbahnverkehr transportiert. Dann haben wir ein ganz anderes Problem: den Lärm – Straßenlärm, Schienenlärm, Fluglärm. Und mit der Umweltproblematik ist auch der Feinstaub verbunden. Diesem Thema tragen wir auch Rechnung bei dem Kongress: Zum Thema Feinstaub gibt es ein Satelliten-Symposium, das von der Europäische Forschungsvereinigung für Umwelt und Gesundheit im Transportsektor (EUGT) organisiert wird.

Auch die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung beschäftigt sich aktuell mit dem Thema Verkehr. Die Präventionskampagne „Risiko raus!“ will auf mehr Sicherheit beim Fahren und Transportieren aufmerksam machen.

Das passt inhaltlich sehr gut zusammen mit der Tagung. Außerdem findet der Tag der Verkehrssicherheit des Deutscher Verkehrssicherheitsrates (DVR) am 19. Juni statt und wird in die Tagung eingebunden. Erstmals kombinieren wir die DGAUM als wissenschaftliche Tagung mit Aktionen für die breite Öffentlichkeit. Ziel ist es, über den Tag der Verkehrssicherheit und die Präven-

tionskampagne „Risiko-Raus“ auch das lokale und regionale Publikum anzusprechen.

Was erwartet die Besucher Besonderes?

Parallel zum Kongress findet eine Ausstellung der Präventionskampagne „Risiko-Raus“ statt. Am „Tag der Verkehrssicherheit“ wird es beispielsweise einen Schwerpunkt Ruhrgebiet geben, aber auch einen Lkw-Überschlagssimulator. Für den wissenschaftlichen Teil hat der DVR Preise gesponsert. Er will damit Nachwuchsarbeiten auf dem Gebiet des Verkehrswesens fördern.

Die diesjährige Jahrestagung zeigt also den Wandel der Region und der Arbeitsmedizin?

Genau. Wir bilden den Strukturwandel der Region ab und wenden uns gleichzeitig an die Öffentlichkeit. Themen, die es für die DGAUM so bisher noch nicht gegeben hat. Wir sind hier in einer Gegend mit hoher Industriedichte und Bevölkerungszahl – und damit auch einer hohen Dichte an Arbeitsmedizinern, die hier tätig sind. Dortmund ist – wie das Ruhrgebiet allgemein – ein attraktiver und interessanter Standort und das werden wir mit der Tagung auch zeigen.

## 50. wissenschaftliche Jahrestagung

16. - 19. Juni 2010, Kongresszentrum Westfalenhallen, Dortmund

Hauptthema: Transport und Verkehr

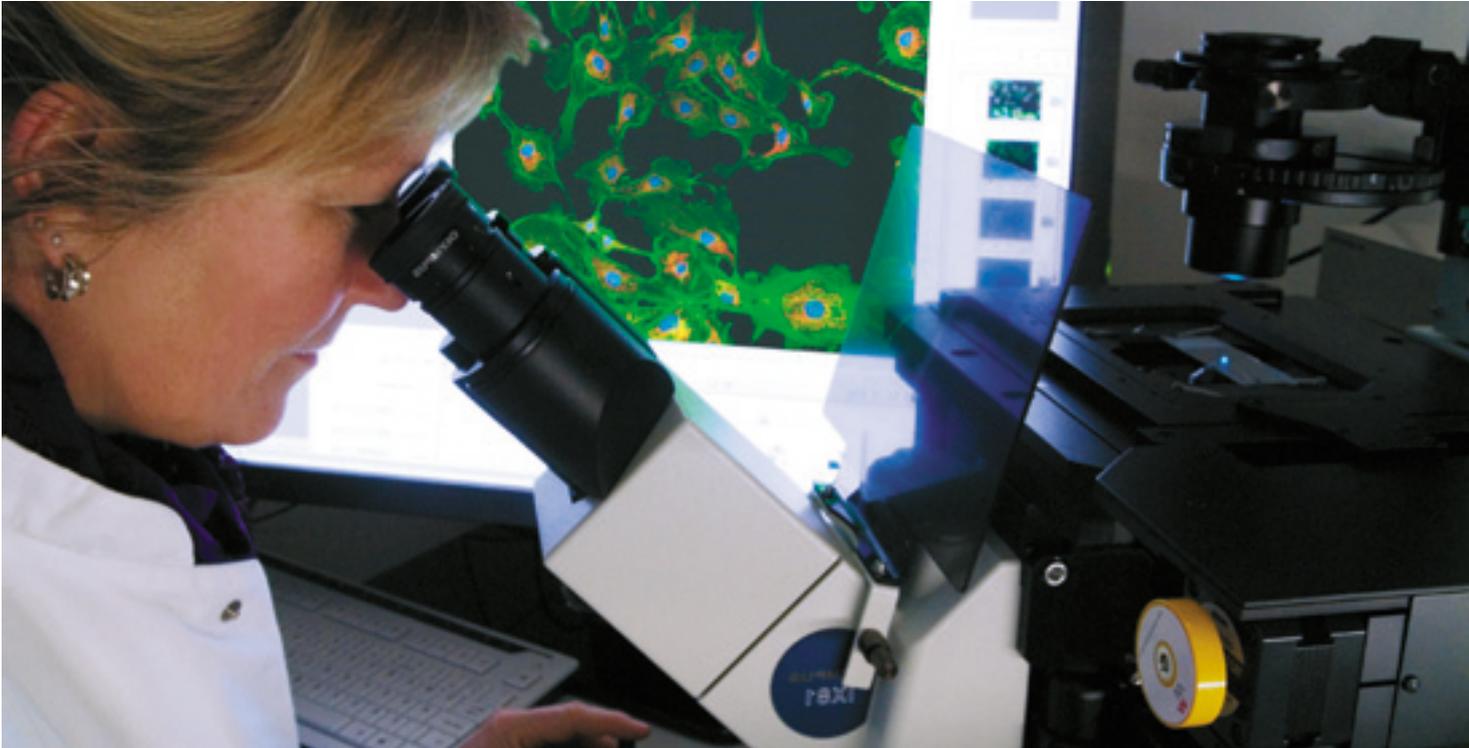
- Präventionskampagne „Risiko raus“ der DGUV und der Landwirtschaftlichen Sozialversicherung (LSV),
- Tag der Verkehrssicherheit 2010,
- Satellitensymposium der Europäischen Forschungsvereinigung für Umwelt und Gesundheit im Transportsektor e.V. (EUGT)

In Zusammenarbeit mit: Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte e.V., Berufsverband Deutscher Arbeitsmediziner, Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Deutscher Verkehrssicherheitsrat

[www.dgaum.de](http://www.dgaum.de)

# Bessere Vorsorge durch einfachere Diagnose

## Neues Proteinforschungszentrum entwickelt Biomarker zur Früherkennung von Erkrankungen



Heiko Käfferlein, Volker Harth

Erkrankungen wie Krebs und Alzheimer frühzeitig erkennen und damit gleichzeitig die Prävention fördern – dafür forscht das mit Fördermitteln des Landes Nordrhein-Westfalen neu gegründete Europäische Proteinforschungszentrum PURE (Protein Research Unit Ruhr within Europe). Das IPA als eines der Gründungsmitglieder will dabei insbesondere die Früherkennung von Tumorerkrankungen mittels sogenannter Proteinbiomarker vorantreiben. Insgesamt werden in den nächsten Jahren rund 100 Naturwissenschaftler und Mediziner ihre Arbeit aufnehmen.

Wissenschaftler setzen große Hoffnungen in Proteinbiomarker zur Früherkennung von Volkskrankheiten, insbesondere Krebs und Demenzerkrankungen, die sich mittel- und langfristig aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung häufen werden. Theoretisch ist es nichts Neues: Bestimmte Proteine bei Krebs werden entweder vermehrt produziert oder Ihre Produktion vermindert beziehungsweise komplett eingestellt. Dies muss im Körper nachweisbar sein. An dem Ziel, mit einer einfachen Blut- oder Urinabgabe eine Krebserkrankung jedoch tatsächlich diagnostisch valide zu identifizieren, sind schon viele Ansätze gescheitert. Hierbei ist sicherlich ein entscheidender Punkt, dass derzeit keine Stratifizierung und Validierung unter realen Verhältnissen im klinischen Alltag stattfindet, wie sich dies bereits seit Jahrzehnten erfolgreich bei der Entwicklung und Zulassung von Medikamenten bewährt hat.

Um das bewährte Prinzip der Entwicklung und Zulassung von Medikamenten auf das Feld der Proteinbiomarker zu übertragen, werden innerhalb von PURE nun 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 im November 2008 Forscher der Ruhr-Universität Bochum aus dem Medizinischen Proteom-Center,

dem Lehrstuhl für Biophysik und des IPA sowie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Duisburg-Essen zu PURE zusammengeschlossen. Mit dem Antrag an das Land Nordrhein-Westfalen war es das erklärte Ziel, die aus den Grundlagenwissenschaften bekannten hochsensitiven und spezifischen Methoden der Proteomik und der Biospektroskopie zur Früherkennung von Volkskrankheiten, insbesondere Krebs- und Demenzerkrankungen, direkt in den medizinischen Alltag und zur Marktreife zu führen. In einer im Juni 2009 durch externe nationale und internationale Experten durchgeführten wissenschaftlichen Begutachtung an der Ruhr-Universität Bochum wurde das Projekt in seiner Gesamtheit inklusive der ausgewählten Plattformtechnologien sowie des übergreifenden molekular-epidemiologischen Studienzentrums als beispielhaft und uneingeschränkt förderungswürdig befunden. Federführend beteiligt an PURE (Sprecher: Prof. Dr. Klaus Gerwert) sind vier Forscher aus der Ruhr-Universität Bochum und der Universität Duisburg-Essen: Prof. Dr. Thomas Brüning (IPA), Prof. Dr. Klaus Gerwert (Lehrstuhl Biophysik der RUB, Fellow der Max-Planck Gesellschaft), Prof. Dr. Helmut E. Meyer (Medizinisches Proteom-Center der RUB) und Prof. Dr. Jens Wiltfang (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Essen). Von Anfang an war PURE dabei als offen für weitere Aktivitäten konzipiert wor-

den. Die Ruhr-Universität Bochum hat deshalb auf externe Initiative mit der Gründung von PURE auch bereits die Einrichtung eines onkologisch klinischen Studienzentrums unter der Leitung von Prof. Dr. Wolf Schmiegel vorgenommen.

„Das neue Forschungszentrum vereint das Können von starken Partnern aus Forschung und klinischer Anwendung unter einem Dach“, erklärte der nordrhein-westfälische Innovationsminister Prof. Dr. Andreas Pinkwart am 11. Dezember 2009 anlässlich der offiziellen Pressekonferenz zur Gründung von PURE. Sein Ministerium unterstützt das Projekt in der Aufbauphase mit mehr als 37 Mio. Euro. Noch arbeiten die Forscher in den Räumen der beteiligten Institute. Nach einer Übergangszeit wird PURE aber ein eigenes Forschungs- und Entwicklungsgebäude auf dem Gesundheitscampus Bochum beziehen.

#### Aufbau eines wissenschaftlichen Studienzentrums

Der generelle Schwerpunkt der Arbeit des IPA im Rahmen von PURE liegt auf dem Aufbau eines plattformübergreifenden wissenschaftlichen Studienzentrums, in dem im Rahmen eines Klinikverbundes Patientenproben qualitätsgesichert gewonnen, charakterisiert und für die nachfolgenden proteomanalytischen Studien vorbereitet werden. Außerdem ist das Institut verantwortlich für das Management der wissenschaftlich-epidemiologischen Daten zu den Patienten. Zurückgreifen kann das IPA dabei auf seine langjährigen Erfahrungen aus großen molekular-epidemiologischen Verbundstudien, unter anderem EU-Projekten und Studien im Rahmen des Deutschen Human-Genomforschungsprojektes. Besondere Bedeutung kommt dem Datenschutz zu: Eines der ersten Etappenziele ist daher die Entwicklung eines umfassenden Datenschutzkonzeptes, das alle Spezifika des Studienkonzeptes berücksichtigt. Auch hier kann das IPA auf seine langjährigen Erfahrungen zurückgreifen.

Die spezifischen Arbeitsschwerpunkte des IPA liegen auf der Früherkennung von Krebserkrankungen der Harnblase, Leber und Lunge. Insbesondere am Beispiel der Entität Harnblase ist es das Ziel, die logistischen Voraussetzungen zu schaffen, um eine Kohorte von Patienten und Kontrollpersonen für die Früherkennung aufzubauen. Aufgrund der hohen Rezidivrate ist unter Berücksichtigung des Zeitraums von der Ersterkrankung bis zum Tod des Patienten Blasenkrebs aus ökonomischer Sicht die Teuerste aller Krebsformen. Im Vordergrund der Arbeiten 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) einen starken Partner in unmittelbarer Umgebung von Bochum gefunden, um die Probengewinnung und -aufarbeitung von Beginn an in die Routine-Abläufe der Klinik zu integrieren und zu optimieren.

#### Molekularbiologische Charakterisierung auf Basis von Biomarkern

Das zwischen dem wissenschaftlichen Studienzentrum und der Klinik federführend erarbeitete Konzept von Handlungsanweisungen und Instrumenten wird im Folgenden zur Identifizierung von Biomar-



NRW-Innovationsminister Prof. Dr. Andreas Pinkwart (2.v.li.) bei der Gründung von PURE an der Ruhr-Universität Bochum (v.li.): Prof. Dr. Klaus Gerwert (Lehrstuhl für Biophysik der Ruhr-Universität Bochum), Prof. Dr. Elmar Weiler (Rektor Ruhr-Universität Bochum), Prof. Dr. Helmut E. Meyer (Medizinisches Proteom-Center der Ruhr-Universität Bochum), Prof. Dr. Thomas Brüning (IPA), Prof. Dr. Jens Wiltfang (LVR Klinikum Essen, Kliniken und Institut der Universität Duisburg-Essen)

kern mittels der beiden Plattfortmtechnologien der Proteomik und der Biospektroskopie eingesetzt. Neben der Identifizierung neuer Biomarker ist jedoch am IPA und in Herne auch die molekularbiologische Charakterisierung der Proben auf Basis bereits bekannter Biomarker Gegenstand der Forschung. Wissenschaftliches Ziel ist es, 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 eine Krebsentität etabliert, werden diese Erkenntnisse auch auf andere Krebserkrankungen erweitert. Hier stehen mit Lungen- und Leberkrebs zwei weitere wichtige Tumorerkrankungen im Fokus zukünftiger Arbeiten. Insgesamt trägt die Forschung in PURE zur Diagnostik, Früherkennung und Prävention von Tumorerkrankungen bei. Das IPA ist dementsprechend überzeugt, dass der Zusammenschluss zwischen internationaler Spitzenforschung an den Universitäten Bochum und Duisburg-Essen mit der klinischen Praxis auch mit einem immensen Gewinn für die Präventionsarbeit der Unfallversicherungsträger verbunden ist.

Die Autoren  
PD Dr. Volker Harth, Dr. Heiko Käfferlein  
IPA

# Einmalige Chance für Wissenschaft und Prävention

Nachgehende Untersuchung ehemaliger Uranbergarbeiter der Wismut – ein Gewinn für die Beschäftigten und die Forschung



Die ehemalige DDR war mit Wismut der weltweit drittgrößte Uranproduzent.

Vicki Marschall

Fast eine halbe Million Menschen hat von den 1940er Jahren bis zur Wiedervereinigung im thüringischen und sächsischen Uranerzbergbau der SAG/SDAG Wismut gearbeitet. Die ehemalige DDR war der drittgrößte Uranerzproduzent der Welt. Heute werden im Rahmen der nachgehenden Untersuchungen noch 20.000 frühere Bergleute betreut. Dieses Kollektiv bietet weltweit auch eine einmalige Möglichkeit auf dem Gebiet der Strahlenbiologie zu forschen. Im Rahmen eines vom Bundesamt für Strahlenschutz finanzierten Projektes ist das IPA daran beteiligt, eine Bioproben-Bank aufzubauen, um Mechanismen der Krebsentstehung aufzuklären und geeignete Biomarker zu entwickeln.

In der Bundesrepublik Deutschland werden Beschäftigten bei Tätigkeiten mit krebserzeugenden und erbgutverändernden Gefahrstoffen und für beruflich strahlenexponierte Personen zusätzlich zu den Erst- und Nachuntersuchungen auch nachgehende Untersuchungen nach dem Ausscheiden aus einer solchen Tätigkeit angeboten. Die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung haben in den letzten Jahrzehnten verschiedene zentrale Dienstleistungseinrichtungen etabliert, die diese nachgehenden Untersuchungen organisieren. Darunter der „Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen“ (ODIN) und die „Gesundheitsvorsorge“ (GVS) - vormals „Zentrale Erfassungsstelle für asbeststaubgefährdete Arbeitnehmer“ (ZAs). Als jüngste Einrichtungen dieser Art wurde 1992 die „Zentrale Betreuungsstelle Wismut“ – kurz ZeBWis etabliert. Ihre spezielle Aufgabe: Die Organisation der nachgehenden Untersuchungen für ehemalige Beschäftigte der Wismut im Uranerzbergbau der ehemaligen DDR. Nachgehende Untersuchungen sind eine spezielle Art der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen. Sie werden erst nach dem Ende des Beschäftigungs-

verhältnisses und einer vorangegangenen Tätigkeit mit Exposition gegenüber krebserzeugenden beziehungsweise erbgutverändernden Stoffen und Zubereitungen der Kategorie 1 oder 2 im Sinne der Gefahrstoffverordnung angeboten. Wenn es die Betroffenen wünschen, können sie diese Art von arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen bis ins hohe Alter nutzen, die Kosten übernimmt die Unfallversicherung..

## Der Wismutbetrieb

In Zeiten des kalten Krieges war das Uranvorkommen in Sachsen und Thüringen für die Produktion von Atombomben in der ehemaligen UdSSR von zentraler Bedeutung. Direkt nach Ende des 2. Weltkrieges kamen sowjetische Experten in die Region und begannen mit der Vorort-Untersuchung von Gruben in Johanngeorgenstadt, Schneeberg, Oberschlema, Annaberg und einigen anderen Bergbaustandorten. Die ‚Wismut‘ – 1947 zunächst als „Sowjetische Staatliche Aktiengesellschaft der Buntmetallindustrie Wismut“ gegründet, von 1954 bis 1991 dann unter dem Namen „Sowjetisch-

Deutschen Aktiengesellschaft Wismut“ geführt – entwickelte sich zum weltweit drittgrößten Produzenten von Uran. Insgesamt 231000 Tonnen Uran wurden bis 1990 gewonnen. Für die Beschäftigten unter Tage war damit ein großes Gesundheitsrisiko verbunden: Sie waren nicht nur dem Staub, sondern auch den Strahlen ausgesetzt. Vor allem bis Mitte der 1950er Jahre war die Belastung besonders hoch. Denn erst dann wurde ein Gesundheitssystem aufgebaut. „Der Arbeitsschutz verbesserte sich zunehmend“, erklärt Dr. Heinz Otten von der DGUV, „Strahlen- und Staubschutz sowie Ventilation verringerten die Exposition der Beschäftigten.“ Neben dem staatlichen Gesundheitswesen der DDR gab es das separate „Gesundheitswesen Wismut“. Das Gesundheitswesen Wismut betrieb insgesamt 45 medizinische Einrichtungen, darunter Betriebsambulatorien, Polikliniken, Bergarbeiterkrankenhäuser und Sanatorien. Durch den Staatsvertrag zwischen der Bundesrepublik Deutschland und der UdSSR vom 16. Mai 1991 ging auch der bis dahin sowjetische Anteil der SDAG Wismut auf Deutschland über. Die Aktiengesellschaft wurde in das Sanierungsunternehmen „Wismut GmbH“ umgewandelt. Der Abbau von Uran wurde eingestellt.

Die bei der Wismut gesammelten Gesundheitsunterlagen und die weltweit wohl einzigartige Sammlung von Gewebeproben aus dem Archiv des Instituts für Pathologie der Wismut in Stollberg gingen nach der Wiedervereinigung in das Eigentum der Bundesrepublik über und werden heute in Form des „Gesundheitsdatenarchiv Wismut“ von der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz verwaltet. Auch die von den Berufsgenossenschaften für deren Aufgaben übernommenen Akten aus den Wismut-Archiven werden heute bei der BAuA in Chemnitz aufbewahrt. Zugleich wurden die gewerblichen Berufsgenossenschaften zuständig für die Beschäftigten auf dem Gebiet der ehemaligen DDR: Für die Berufskrankheitenverfahren, aber auch für die nachgehenden Untersuchungen. Die frühere Bergbau-Berufsgenossenschaft erhob in einem umfangreichen Projekt die Expositionsdaten der ehemaligen Wismutbeschäftigten aufwändig nach, so dass die historischen Belastungen gegenüber Strahlung, Quarz und Arsen für tausende neue Berufskrankheitenverfahren genutzt werden konnten.

### Gesundheitservice vor Ort

Das Engagement der Unfallversicherung geht aber über das reine Verwalten von Daten hinaus. Seit 1992 organisiert die Zentrale Beratungsstelle Wismut (ZeBWis) nachgehende Untersuchungen für die ehemaligen Beschäftigten. Die nachgehenden Untersuchungen werden im Auftrag der ZeBWis von speziell geschulten Ärzten in der Regel direkt vor Ort in Sachsen und Thüringen durchgeführt. „Ein Service, der von den ehemaligen Beschäftigten der Wismut nach der Wiedervereinigung sehr gerne angenommen wurde und weiterhin wird“ erklärt Dr. Heinz Otten, der die in Sankt Augustin angesiedelte ZeBWis mit aufbaute und heute leitet. „Die Beschäftigten der Wismut waren an die besondere und individuelle Betreuung durch das Gesundheitswesen der Wismut gewöhnt. Das Angebot der ZeBWis zu besonderen nachgehenden Untersuchungen wurde daher sehr gerne angenommen“ so Otten. Von den rund 160 000 der Anfang der 1990er Jahre ermittelten, noch lebenden ehemaligen Wismut-

beschäftigten zeigte rund die Hälfte Interesse an dem Angebot. Aktuell sind es noch rund 20 000, die regelmäßig in Abhängigkeit von der Höhe der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und gesundheitsschädlichen Stoffen im Abstand von 12 oder 36 Monaten untersucht werden. Im Vordergrund stehen Erkrankungen durch ionisierende Strahlen – in der Regel bösartige Lungentumoren – und Lungenerkrankungen durch Quarzfeinstäube (Silikose).

Die Akzeptanz der ZeBWis-Untersuchungen ist bei den Teilnehmern des arbeitsmedizinischen Programms sehr hoch. Eine stichprobenhafte Umfrage im Jahr 1996 ergab, dass ca. 32 % der Teilnehmer den Untersuchungsablauf und die Betreuung mit „sehr gut“ bewerteten, 61 % mit „gut“. Das Ziel der Früherkennung soll durch verkürzte Untersuchungsintervalle derjenigen Versicherten erreicht werden, bei denen aufgrund der jetzt berechenbaren Strahlenexposition von einem erhöhten Berufskrankheitenrisiko auszugehen ist. Außer einer ärztlichen Untersuchung, der Beschwerdeanamnese und der Blutbilduntersuchung ist hier auch eine Röntgenuntersuchung der Lunge Bestandteil der Programme. Die ZeBWis überwacht dabei die Einhaltung der verkürzten Untersuchungsabstände.

ZeBWis entstand nicht zuletzt deshalb als eigenständige Einheit und ergänzend zur bereits aufgebauten zentralen Organisationsdiensten, weil neben der Organisation von nachgehenden arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen als weiteres Ziel von Beginn an auch die Erfassung von Daten für wissenschaftliche Zwecke erreicht werden sollte. „Durch die Einrichtung der ZeBWis war es möglich“, so Dr. Otten, „unter wissenschaftlicher Beratung und Begleitung den ehemaligen Beschäftigten des Wismut-Uranerzbergbaus ein sach- und praxisgerechtes medizinisches Untersuchungsprogramm anzubieten und durch wissenschaftliche Untersuchungen neue Möglichkeiten der Früherkennung zu überprüfen.“

### Einmalige Chance für die Forschung

Bereits kurz nach der Wiedervereinigung erkannte die Wissenschaft die große Bedeutung der Wismut und ihrer Archive für die Forschung. Das bekannte amerikanische Wissenschaftsmagazin *Science* titelte bereits am 22. Januar 1993: „A Grizzle Archive for Key Cancer Data“ – „Ein schreckliches Archiv für Schlüsseldaten der Tumorbilogie“. Für die arbeitsmedizinische Forschung und damit auch für die Prävention ist dieses Kollektiv einmalig. „Es gibt weltweit kein vergleichbares Kollektiv, das die Abschätzung des Lungenkrebsrisikos als Folge der Exposition gegenüber Strahlung in dieser Form erlaubt“, so Dr. Otten. Besonders interessant sind dabei die unterschiedlichen Expositionsprofile, die vom beruflichen Lebenslauf der ehemaligen Bergleute bestimmt sind. Manche waren nur einige Jahre z. B. in den „wilden“ 50er und 60er Jahren im Uranbergbau tätig und sind dann wieder in ihre erlernten Berufe zurückgekehrt. Andere waren fast ihr gesamtes Berufsleben im Bergbau tätig.

Auch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) hat schon früh die Bedeutung der Wismut für die Wissenschaft erkannt, eigene Forschungsprojekte initiiert und die Forschung anderer Einrichtungen



Wo früher die Erdmassen aus dem Bergbau aufgeschüttet wurden, ist die „Neue Landschaft Ronneburg“ mit der „Schmirchauer Höhe“ entsanden.

gefördert. In Zusammenarbeit mit der DGUV hat das BfS so nach Zufallskriterien eine Kohorte von rund 59 000 ehemaligen Wismutarbeitern zusammengestellt. Für jede dieser Personen wird über Arbeitsunterlagen ermittelt, wie hoch die Strahlenbelastung war, der sie im Zuge ihrer Tätigkeit ausgesetzt war. Zum anderen wurde festgestellt, wieviele der Personen bereits verstorben sind. Bei den Verstorbenen wird wiederum versucht, die Todesursache herauszufinden. Dies geschieht alle fünf Jahre über Einwohnermeldeämter und Gesundheitsämter (Follow-up). Das erste Follow-up bis Ende 1998 sowie das zweite Follow-up bis Ende 2003 sind abgeschlossen. Das dritte Follow-up für Ende 2008 hat zum Jahresanfang 2009 begonnen.

Auch das IPA beteiligt sich seit Jahren mit verschiedenen Projekten an der Wismut-Forschung. Bereits seit 2004 wird das Sektionsar-

chiv der Wismut vom IPA für Forschungszwecke genutzt. Ende 2009 wurde ein im Auftrag des BfS durchgeführtes Projekt abgeschlossen, in dem molekulare Signaturen in Lungentumoren ehemaliger Wismutbeschäftigter untersucht wurden.

Aktuell führt das IPA in Zusammenarbeit mit dem BfS und der ZeB-Wis ein Projekt durch, das die nachgehenden Untersuchungen als Grundlage für die wissenschaftliche Forschung nutzt. Bis 2011 soll eine Bioproben-Bank für Blut- und Serumproben ehemaliger Wismut-Beschäftigten aufgebaut werden. „Durch die Einlagerung bei mindestens minus 80 Grad steht das biologische Material auch in Zukunft noch für die Erprobung neuer Verfahren und experimenteller Biomarker zur Verfügung“, sagt Dr. Martin Lehnert, der als Epidemiologe und Arzt am IPA die Probennahme begleitet.

#### Probensammlung bis Herbst 2010

Insgesamt 400 Proben sollen bis Ende 2010 zusammenkommen – 300 von hochexponierten und 100 von niedrig exponierten ehemaligen Wismutbeschäftigten. Eine auf den ersten Blick kleine Anzahl, auf den zweiten aber doch eine Herausforderung. Zu Beginn des Projekts sollten Proben von Beschäftigten gesammelt werden, die eine Exposition von mehr als 2 000 Working Level Month (WLM), eine Maßeinheit für Expositionen am Arbeitsplatz, aufweisen. „Aber die Anzahl der noch lebenden früheren Beschäftigten ist zu gering“, so Otten. Wer dieser Belastung ausgesetzt war, musste in der Anfangszeit von Wismut – also vor der Einführung von Arbeitsschutzmaßnahmen in den 1950er Jahren – dort im Bergbau gearbeitet haben. „Diese Männer sind heute weit über 70 Jahre alt.“ Um eine entsprechende Zahl an geeigneten Teilnehmern zu finden, wurde die Belastung auf 750 WLM festgesetzt. Wer in dieses Raster passt und zwischen 2009 und 2010 für die nachgehenden Untersuchungen vorgesehen ist, wird angeschrieben und um Teilnahme am Forschungsprojekt gebeten. Die Rücklaufquote liegt bei rund 40 Prozent. „Damit sind wir sehr zufrieden“, meint der Leiter der ZeBWis Otten. Von den Untersuchungsstellen in Sachsen und Thüringen, die die nachgehenden Untersuchungen durchführen, wurden die Zentren in Zwickau, Gera, Plauen, Chemnitz, Schneeberg und Niederdorf/Stollberg für die Probennahme ausgewählt.



Wismutbeschäftigter

### Proben kommen per Post

Fünf der sechs Zentren nehmen den Teilnehmern das Blut selbst ab, eines wird von zwei Mitarbeiterinnen des IPA einmal im Quartal unterstützt. „Die Zentren wurden von der ZeBWiS ausgewählt, da hier jeweils besonders viele ehemalige Wismut-Beschäftigte betreut werden. Nur bei höheren Fallzahlen ist eine gewisse Effizienz sowohl bei der Beprobung selbst als auch bei der Betreuung der Zentren durch das IPA zu erreichen“, erklärt Martin Lehnert. Die Blutproben werden per Post von den Zentren verschickt. Dies ist einfach und vergleichsweise kostengünstig. Auf die Qualität der Proben hat der Postversand keinen negativen Einfluss. Dies war ein Ergebnis der Pilotphase, in der Anfang 2009 verschiedene Transportwege miteinander verglichen worden waren.

Hilfreich sind hierbei auch die Erfahrungen aus mehreren anderen Projekten am IPA, wo Proben verschiedenster Art über große Entfernungen zwischen dem Ort der Entnahme und den analysierenden Labors oder einer Biobank transportiert werden.

### Akribische Vor- und Nachbereitung

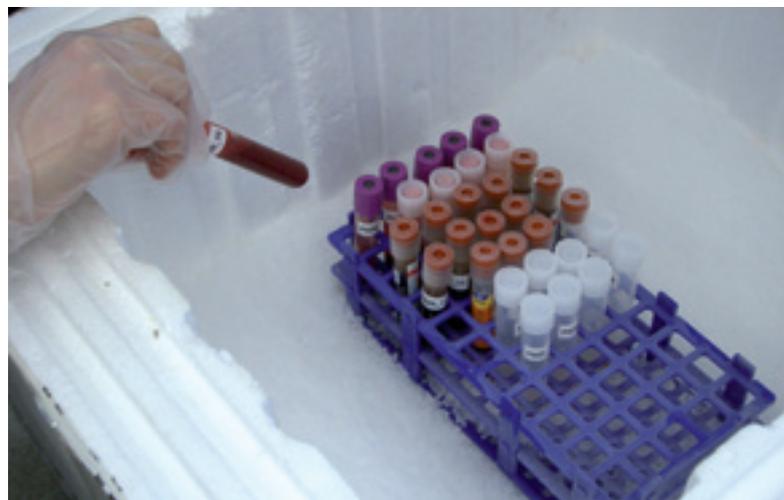
Alles was für die Probennahme notwendig ist, wird am IPA sorgfältig vorbereitet. Etikettierte Probengefäße und Dokumentationsbögen für jeden einzelnen Teilnehmer werden zu Sets verpackt – mit dabei auch ein Fragebogen. Verlassen die Pakete das Institut, ist auch die Datenbank bereits für die Aufnahme der Beprobungsdaten vorbereitet. Diese werden per Scan aus den ausgefüllten Begleitpapieren entnommen. Für das Projekt wurde ein umfassendes Datenschutzkonzept entwickelt und mit dem zuständigen Datenschutzbeauftragten abgestimmt. So ist gewährleistet, dass die für die Forschung notwendigen Daten zur Verfügung stehen und persönliche Daten gleichzeitig geschützt werden.

Viel Zeit im Voraus nahm sich die ZeBWiS für die Arbeitsmediziner, die die nachgehenden Untersuchungen betreuen. „Wir mussten am Anfang viel Überzeugungsarbeit leisten und deutlich machen, dass diese Probenbank notwendig ist“, meint Heinz Otten. Denn vorerst wird der Hauptteil der Blutproben tiefgefroren und eingelagert. „Die Mehrheit aus unserem Kollektiv der ehemaligen Wismutbeschäftigten ist zwischen 70 und 80 Jahre alt. Der Zeitraum, um Proben zu sammeln, ist begrenzt.“

### Interessierte Teilnehmer

Für die Männer aus dem Kollektiv ist die Teilnahme am Projekt der Blutprobenbank freiwillig. Gloria Petczelies ist eine der beiden Mitarbeiterinnen des IPA, die außer der Versorgung der Zentren mit Arbeitsmaterialien auch eines der Zentren vor Ort bei der Probennahme unterstützt. Bei der Blutabnahme kommt sie häufig mit den Männern ins Gespräch. „Die meisten sind sehr interessiert an unserer Arbeit und arbeiten gerne mit“, sagt sie, „immerhin spenden sie Blut für zukünftige Erkenntnisse, die ihnen vermutlich selbst nicht mehr zu Gute kommen“.

Umso mehr versprechen sich die Wissenschaftler am Bundesamt für Strahlenschutz davon. Man hofft auf strahlenbiologische Er-



Die Blutproben werden im Rahmen der Nachgehenden Untersuchung gesammelt und tiefgekühlt an das IPA verschickt.

kenntnisse und die Entdeckung von Biomarkern, die eine krebsauslösende Gewebeschädigung frühzeitig anzeigen.

Gerade Lungenkrebs – eine der häufigsten Krebserkrankungen von Bergarbeitern – ist derzeit noch mit geringen Überlebenschancen verbunden. Biomarker können helfen, die Erkrankung früher zu diagnostizieren und erfolgreicher zu behandeln.

So können die Arbeit der ZeBWiS und die nachgehenden Untersuchungen ehemaliger Wismutbeschäftigter auch zukünftig wichtige Erkenntnisse für die Prävention leisten.

Die Autorin  
Vicki Marschall  
IPA

### Literatur

1. Hagemeyer O, Koppisch D, Otten H, Szadkowski D (2004) Stand und zukünftiges Konzept nachgehender Untersuchungen von ehemaligen Beschäftigten des Uranerzbergbaus durch ZeBWiS. Die BG 1/2004, S. 36-41
2. Schulz, H (1999) Die Zentrale Betreuungsstelle Wismut im Rückblick: 1991 – 1999. Die BG 7/1999, S. 404 - 408
3. Heinz Otten, Horst Schulz. Case Study: WISMUT-A Uranium Exposure revisited, ILO Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, 4th Edition; 32.25-32

# Spitzenforschung zum Blasenkrebs

## Zweites Internationales Symposium des IPA

Sylvia Rabstein, Martin Lehnert, Beate Pesch

Unter dem Titel „Occupation, Aromatic Amines, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Bladder Cancer“ (Beruf, aromatische Amine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Blasenkrebs) trafen sich am 09.11.2009 rund 100 Wissenschaftler in Bochum. Das vom IPA organisierte Treffen brachte internationale Experten zusammen, um aktuelle Forschungsergebnisse vorzustellen und zu diskutieren. In 15 Vorträgen wurde ein breites Bild wichtiger Forschungsfragen aus Epidemiologie, Toxikologie und Arbeitsmedizin zu Blasenkrebs vermittelt. Der Fokus lag auf historischen und aktuellen Risiken von aromatischen Aminen und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen.

Bereits zum zweiten Mal traf sich ein breites fachliches Spektrum internationaler Experten auf Initiative des IPA in Bochum, um aktuelle Themen in der Blasenkrebsforschung zu diskutieren. Im Mittelpunkt standen berufliche Belastungen gegenüber aromatischen Aminen und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH) und dem damit verbundenen Blasenkrebsrisiko. Dazu gab es Übersichtsvorträge, die die berufliche Tätigkeit, krebserzeugende Gefahrstoffe und Blasenkrebs thematisierten. Zudem wurden aktuelle Forschungsergebnisse zur inneren Belastung gegenüber diesen Gefahrstoffen sowie aktuelle Risikoschätzungen aus epidemiologischen Studien in Europa, USA und China vorgestellt. Die Rolle des Acetyliererstatus bei der Entstehung von Blasenkrebs wurde eingehend diskutiert.

Zu Beginn des Symposiums stellte Kurt Straif von der *International Agency for Research on Cancer* (IARC) die aktuellen Einstufungen für potenzielle Karzinogene für Blasenkrebs in der Arbeitswelt vor. Grundlage des Vortrags ist die neue IARC-Monographie (Volume 100). Noch nicht abschließend geklärt sind die möglichen verursachenden Gefahrstoffe bei Malern, in der Aluminiumproduktion und in der Gummiindustrie. Untersuchungen zu Belastungen gegenüber Chloroform, Atrazin und Tetrachlorethylen sowie die Rolle von Motoremissionen bei der Entstehung von Blasenkrebs sind aktuelle Forschungsfragen. Einen historischen Überblick über Beruf und Blasenkrebs gab Paolo Vineis vom Imperial College, London. Durch Verbot oder die Verringerung der Exposition gegenüber einer ganzen Reihe aromatischer Amine in der chemischen Industrie wurde in vielen Industrieländern ein deutlicher Rückgang des Blasenkrebsrisikos beobachtet. Albrecht Seidel vom Biochemischen Institut für Umwelthygiene in Großhansdorf stellte mögliche aktuelle Quellen der Exposition gegenüber aromatischen Aminen sowie deren Stoffwechselffade dar. Insbesondere ging er sowohl auf die Toxifizierung als auch auf die Detoxifizierung durch fremdstoffmetabolisierende Enzyme ein.

Tobias Weiss, Mitarbeiter des Kompetenz-Zentrums Toxikologie am IPA, gab einen Überblick über Ergebnisse aus zurückliegenden und aktuellen Biomonitoring-Studien zu humankarzinogenen aromatischen Aminen an verschiedenen Arbeitsplätzen. Aufgrund eines Verzichts der industriellen Verwendung einiger aromatischer Amine bestehen heutzutage kaum noch beruflich bedingte innere Belastungen gegenüber Benzidin, 2-Naphthylamin oder 4-Aminobiphenyl. An Arbeitsplätzen wie z.B. Kokereien, an denen solche Stoffe prozessbedingt entstehen können, konnten durch Präventionsmaßnahmen die entsprechenden inneren Belastungen teils

auf das Niveau der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung abgesenkt werden. Martin Butz, Leiter der Abteilung Statistik der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, zeigte die Trends und Häufigkeiten der Berufskrankheit BK 1301 (Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine) seit 1978 in Deutschland auf. Bei den im Zeitraum 1980 bis 2008 als BK anerkannten Blasenkrebskrankungen lag der Beginn der beruflichen Exposition gegenüber aromatischen Aminen zum überwiegenden Teil in den Nachkriegsjahren. Im Zeitraum 2002 bis 2008 wurden 583 Blasenkrebskrankungen anerkannt. Die Unfallversicherungsträger bringen jährlich etwa 20 Millionen Euro für die Entschädigung dieser Erkrankungen auf. Klaus Kraywinkel vom Robert Koch-Institut in Berlin stellte den Trend in der Blasenkrebsinzidenz und -mortalität vor. Veränderungen in den histologischen Klassifikationen von Urothel-Tumoren der WHO erschweren eine Bewertung dieser Trends. In den verschiedenen Krebsregistern werden die Tumoren unterschiedlich dokumentiert, beispielsweise bezüglich der Carcinoma in situ, was auch die regionale Vergleichbarkeit von Auswertungen erschwert.

### Studien zu Blasenkrebs

Eine aktuelle Studie im Rahmen der EPIC-Kohorte (European Investigation on Cancer and Nutrition) mit über 500 000 Teilnehmern stellte Sylvia Rabstein aus dem Kompetenz-Zentrum Epidemiologie des IPA vor. In dieser eingebetteten Fall-Kontroll-Studie zu Blasenkrebs wurden berufliche Informationen von 1 520 Probanden in zehn europäischen Ländern harmonisiert und analysiert. In der relativ jungen Kohorte konnten tendenziell erhöhte Risiken für Transportberufe und bei Expositionen gegenüber PAH und Dieselmotoremissionen ermittelt werden. Im Hinblick auf die geplante nationale Helmholtz-Kohorte zeigte sich, dass eine detaillierte Erfassung der Berufsgeschichte unverzichtbar für zukünftige arbeitsmedizinische Forschung ist.

Debra Silverman vom *National Cancer Institute* in den USA berichtete über die Ergebnisse US-amerikanischer Studien zu Lastwagenfahrern, Malern, Maschinisten und Metallarbeitern ein. Hier wurden teilweise erhöhte Risiken bei Lastwagenfahrern gefunden. Dabei zeigten sich jedoch keine eindeutigen Trends im Hinblick auf die Expositionsdauer. Es fanden sich auch Hinweise auf Effekte von Kühlschmierstoffen. Die Ergebnisse von britischen Kohortenstudien in der Mineralölraffination und in der Gummiindustrie stellte Tom Sorahan von der University of Birmingham, UK, vor. Er fand keine deutlichen Hinweise auf eine Risikoerhöhung für Blasenkrebs in Erdölraffinerien. Eine eindeutige Erhöhung zeigte er bei Arbeitern



Die Teilnehmer des 2. internationalen Blasenkrebsymposiums in Bochum.

mit früherer  $\beta$ -Naphthylaminexposition in der Gummi-Industrie. Roel Vermeulen vom *Institute for Risk Assessment Sciences* der Universität Utrecht, Niederlande, ging der Frage nach, ob nach der Begrenzung der  $\beta$ -Naphthylamin-Exposition in der Gummi-Industrie seit den 1950er Jahren weiterhin ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko besteht und wodurch es verursacht wird. Er stellte am Ende seines Vortrages fest, dass es derzeit keine klare epidemiologische Evidenz für weitere Krebsrisiken in der Gummiindustrie gibt.

Über vorläufige Ergebnisse der noch laufenden prospektiven Studie UroScreen berichtete Dirk Taeger aus dem Kompetenz-Zentrum Epidemiologie des IPA. In dieser Studie werden molekulare Marker auf ihre Eignung zur Früherkennung von Blasenkrebs untersucht. Im Rahmen dieses Vortrages wurden die Blasenkrebs-Inzidenzen dieser Kohorte von Chemikararbeitern mit einer früheren Exposition gegenüber aromatischen Aminen mit denen der Allgemeinbevölkerung verglichen. Dabei ergab sich je nach Referenzbevölkerung und Berücksichtigung von Tumorformen wie Carcinoma in situ ein relatives Risiko deutlich unter 2.

Expositionen gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen am Arbeitsplatz waren das Thema des Vortrages von Beate Pesch, Leiterin des Kompetenz-Zentrums Epidemiologie am IPA. Dazu wurden Ergebnisse aus Studien des Instituts und aktuelle Expositionsdaten aus der MEGA-Datenbank des IFA präsentiert. Mit dem Ende der „Teer-Ära“ gingen die PAH-Belastungen in vielen Bereichen sehr stark zurück. Metabolite von PAH-Verbindungen korrelieren sehr gut mit Luftmesswerten, allerdings geht aufgrund des komplexen Metabolismus eine Verdopplung der Luftbelastung nicht mit einer Verdopplung der Metabolitenkonzentration einher.

#### Individuelle Suszeptibilität für Blasenkrebs

Nathaniel Rothman vom *U.S. National Cancer Institute* gab einen Überblick zu Fragen der genetischen Suszeptibilität bei Exposition gegenüber aromatischen Aminen durch Beruf und Rauchen. Hierbei konzentrierte er sich insbesondere auf den Polymorphismus der N-Acetyltransferase 2, ein Enzym des Fremdstoffmetabolismus, dessen Aktivität meist in zwei Gruppen – langsam und schnelle Acetylierung – eingeteilt wird. Es ist bekannt, dass aromatische Amine in der Blase durch N-Acetylierung deaktiviert werden, jedoch unter bestimmten Umständen auch aktiviert werden können. Bei Benzidin-Exposition kann so eine langsame Acetylierung mit einem verringerten Risiko einhergehen. David Hein von der *University of Louisville, USA*, stellte in seinem Vortrag eine differenziertere Subklassifikation der langsamen Acetylierung der N-Acetyltransferase 2

dar, die über die Grobeinteilung in „langsam“ und „schnell“ hinausgeht. Eine Einteilung der Aktivität in vier Klassen kann danach zu einer deutlichen Verbesserung der Aussagekraft von Studien führen. Abschließend stellten Jan Hengstler und Klaus Golka vom Leibniz-Institut für Arbeitsforschung der TU Dortmund die Ergebnisse einer genomweiten Studie zu Blasenkrebs vor. Dabei wurde eine Sequenzvariante im genomischen Bereich des Transkriptionsfaktors c-myc gefunden, die zur Suszeptibilität beitragen kann.

#### Zukunft der Blasenkrebsforschung

Das vielfältige Programm des Symposiums, das durch eine intensive Diskussion zwischen den verschiedenen Fachgebieten, insbesondere der Toxikologie und Epidemiologie, geprägt war, zeigte aktuelle Forschungsthemen auf. Dazu gehört zum Beispiel die Abklärung der Frage, warum bei Kraftfahrern recht konsistent ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko gefunden wird. Bisher gibt es noch keine Studie, die Expositionen in Fahrzeugkabinen mit urinbasierten Biomarkern vergleicht. Neben einer möglichen Rolle von Dieselmotoremissionen sind die erhöhte Exposition gegenüber Nebelstromrauch und andere Einflussfaktoren von Interesse. Auch gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko bei PAH Exposition. Es gibt bislang noch keine prospektive Studie, bei der das spätere Auftreten von Krebs in Abhängigkeit von der inneren Belastung mit PAH-Metaboliten untersucht wurde. Weiterhin ist in Kürze geplant, der Rolle des Azetylierstatus für Blasenkrebs erstmalig in einer umfangreichen Studie, eingebettet in die prospektive EPIC-Kohorte, durch das IPA zu untersuchen (► Seite 10). Neue Technologien wie eine genomweite Untersuchung der genetischen Variation und große Kohortenstudien wie die geplante nationale Helmholtz-Kohorte sind bedeutende Instrumente für die zuverlässige Bewertung beruflicher Belastungen bei der Entstehung von Blasenkrebs.

Die Autoren  
Dr. Martin Lehnert, Dr. Beate Pesch, Sylvia Rabstein  
IPA

Symposium-Link zur den einzelnen Vorträgen:  
[www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/specials/Blasenkrebsymp.php](http://www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/specials/Blasenkrebsymp.php)

Das nächste Symposium ist für Ende 2010 geplant.

# Für Sie gelesen

Aus dem IPA

## Methoden zum Nachweis von Belastungen durch Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe über Proteinaddukte des Benzo[a]pyrens – Review

Käfferlein HU, Marczynski 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

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) kommen überall in der Umwelt vor und entstehen durch unvollständige Verbrennung von organischem Material. Sie können beim Menschen Krebs hervorrufen. PAH stellen eine komplexe Mischung von zahlreichen Substanzen mit unterschiedlicher Flüchtigkeit und Toxizität dar. Bereits Ende der zwanziger Jahre des vorigen Jahrhunderts wurde Benzo[a]pyren (B[a]P) als eines der ersten PAH in diesem Stoffgemisch identifiziert und seine kanzerogene Wirkung sowohl nach dermalen Applikation als auch bei oraler oder inhalativer Aufnahme *in vivo* und *in vitro* nachgewiesen. Die Exposition gegenüber PAH kann durch Messung der Proteinaddukte mit B[a]P als Modellsubstanz ermittelt werden.

Im Review von Käfferlein et al. werden die analytischen Methoden vorgestellt, mit denen sich Proteinaddukte des B[a]P bestimmen lassen. Desweiteren wird ihr Einsatz bei der Expositionsbestimmung erläutert und es werden Empfehlungen für die zukünftige Forschung gegeben.

Für die Bestimmung von B[a]P-Addukten gibt es zwei Methoden der Wahl zum einen ein Verfahren auf Basis eines Enzym-linked Immunosorbent Assay (kurz ELISA), zum anderen chemisch-spezifische Analysen. Beide Nachweismethoden sind jedoch mit unterschiedlichen Fehlern behaftet. Der ELISA ist relativ unspezifisch aufgrund unterschiedlicher Kreuzreaktionen mit anderen PAH-Antikörpern. Dementsprechend kann der ELISA in den meisten Studien nicht zwischen exponierten und nicht-exponierten Personen unterscheiden und eignet sich daher nicht für Feldstudien zur Erfassung der Exposition. Im Gegensatz zum ELISA besitzen chemisch-spezifische Analyseverfahren, z.B. die Gas- oder Flüssigchromatographie in der Kombination mit der Massenspektrometrie eine hohe Spezifität, jedoch reicht die Sensitivität vielfach nicht aus, um B[a]P-Addukte sicher bis in den umweltmedizinischen Bereich zu erfassen. Insgesamt sind die Ergebnisse der bisher publizierten Studien zu diesem Thema widersprüchlich. Ein Schwerpunkt zukünftiger Forschung bleibt deshalb die Entwicklung einer diagnostisch validen Methode zum Nachweis von B[a]P-Proteinaddukten, welche in Feldstudien eingesetzt werden kann. Erst dann lassen sich aus den Ergebnissen dieser Studien entsprechende präventive Maßnahmen zum Gesundheitsschutz ableiten.

Monika Zaghow

## Messung von Vorratsmilbenallergenen in arbeitsplatzbezogenen Staubproben

Zahradnik E, Sander I, Fleischer C, Mayer S, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Entwicklung von Enzymimmunoassays zur Quantifizierung von Vorratsmilbenantigenen in arbeitsplatzbezogenen Staubproben. *Gef Reinh Luft* 2009; 69: 369-375

Milben und insbesondere ihre Exkremente gehören weltweit zu den häufigsten Auslösern allergischer Atemwegserkrankungen. Bislang unterschied man die Milben je nach ihrem bevorzugten Lebensraum in Hausstaub- oder Vorratsmilben (HSM, VRM). Heutzutage weiß man, dass die Übergänge zwischen den Lebensräumen fließend sind und man spricht gemeinhin von „domestic mites“.

In der Arbeit von Zahradnik et al. wurden schwerpunktmäßig die Vorratsmilben untersucht, da diese als Berufsallergene gelten. Sie kommen vermehrt in organischen Stäuben vor. Landwirte, Beschäftigte in Getreidelagern und Bäcker können von einer berufsbedingten Sensibilisierung gegen VRM betroffen sein. Um eine mögliche Exposition an den verschiedenen Arbeitsplätzen genau beurteilen zu können und entsprechende Schutzmaßnahmen zu treffen, werden Messverfahren benötigt, die Milben und ihre Antigene bereits in geringen Mengen nachweisen können.

Am IPA wurden hierzu zweiseitige Enzymimmunoassays (EIA) für den Nachweis der Vorratsmilben *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor* und *Tyrophagus putrescentiae* aufgebaut. Diese neuen Messverfahren können in Staubextrakten Antigenmengen unter 1ng/ml nachweisen und zeigen keine Kreuzreaktionen zu den gängigen Getreidesorten sowie nur geringe Kreuzreaktionen zu anderen Milbenspezies.

Die Untersuchung der Antigengehalte von Proben aus unterschiedlichen Bereichen zeigte, dass Beschäftigte in Getreidelagern im Vergleich zur häuslichen Exposition einer deutlich erhöhten VRM-Belastung ausgesetzt sind.

Die entwickelten Nachweisverfahren eignen sich somit für Expositionsmessungen in verschiedenen Arbeitsbereichen und können zur Aufklärung der Zusammenhänge zwischen der Allergenexposition und dem Auftreten von berufsbezogenen allergischen Erkrankungen beitragen.

Monika Zaghow

## Nachtarbeit und Brustkrebs – Ergebnisse der deutschen GENICA-Studie

B. Pesch, V. Harth, S. Rabstein, C. Baisch, M. Schiffermann, D. Pallapies, N. Bonberg, E. Heinze, A. Spickenheuer, C. Justenhoven, H. Brauch, U. Hamann, Y. Ko, K. Straif, T. Brüning: Night work and breast cancer – results from the German GENICA study, *Scand. J. Work Environ. Health*, 2010

Die Studiengruppe „Gene-Environment Interaction and Breast Cancer in Germany“ (GENICA) führte von 2000-2004 eine Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren des Mammakarzinoms durch. Vor dem Hintergrund der von der International Agency for Research on Cancer (IARC) im Jahre 2007 vorgenommenen Einstufung von Schichtarbeit als „wahrscheinlich krebserregend beim Menschen“ erfolgte eine umfangreiche Nachbefragung der Probandinnen zur Schichtarbeit im Hinblick auf die Analyse eines potenziellen Zusammenhangs zwischen Schichtarbeit und Brustkrebs.

In persönlichen Interviews wurden bei 857 Brustkrebspatientinnen und 892 Kontrollen aus der Region Bonn alle mindestens ein Jahr lang ausgeübten Berufe sowie Informationen über Schichtarbeit erfasst; von 223 Probandinnen, die Schichtarbeit angegeben hatten, wurden detaillierte Angaben über Schichtsysteme, Beschäftigungsverhältnis, Tätigkeiten, Dauer, Uhrzeiten und Rotationssysteme erhoben. Die Risikoschätzung erfolgte mittels logistischer Regression bedingt nach Alter und adjustiert nach potenziellen Confoundern (familiärer Brustkrebs, Hormonersatz-Therapie, Anzahl von Mammographien).

Jemals Schichtarbeit beziehungsweise jemals Nachtschichtarbeit zeigte keine Assoziation mit Brustkrebs im Vergleich zu jemals Berufstätigen ohne Schichtarbeit (Odds ratio 0,96, 95% KI 0,67-1,38 beziehungsweise Odds ratio 0,91, 95% KI 0,55-1,49). Mehr als 807 Nachtschichten waren ebenso mit einem nicht signifikant erhöhten Odds ratio (1,73, 95% KI 0,71-4,22) assoziiert wie mindestens 20 Jahre Nachtschichtarbeit (2,48, 95% KI 0,62-9,99), letzteres basierend auf zwölf Fällen und fünf Kontrollen.

Diese Studie gibt keine Hinweise darauf, dass Schichtarbeit beziehungsweise Nachtschichtarbeit generell mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergeht. Die Tendenz zu einer Risikoerhöhung nach langjähriger Nachtschichtarbeit war auch in früher publizierten Studien bereits zu erkennen und weist auf weiteren Forschungsbedarf hin. Da die Anzahl von Frauen mit langjähriger Nachtschicht-tätigkeit gering war, war auch die Power der Studie nicht ausreichend für eine belastbare Risikoschätzung. Auch in Zukunft sind konkrete Antworten auf die Frage nach dem potenziellen Krebsrisiko von Schichtarbeit nur in sehr großen Studien mit einer entsprechend hohen Anzahl von Schichtarbeiter(inne)n zu erhalten, deren Schichttätigkeit möglichst über das gesamte Arbeitsleben genau charakterisiert wird.

*Dr. Dirk Pallapies*

## Impressum

### Herausgeber

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

### Verantwortlich

Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

### Redaktionsleitung

Vicki Marschall

### Redaktion

Vicki Marschall, Dr. Thorsten Wiethäge, Dr. Monika Zaghow

### Gestaltung

Vicki Marschall

### Titelbild

Jens Hilberger - Fotolia.com

### Bildnachweis

Stephan Floß - IAG (S. 5), Vicki Marschall (S. 18, 21), Prof. Dr. Klaus -Michael Müller (S. 8), Bernd Naurath (S. 20, 25, 27, 32), Andreas Ren (S. 3, 10, 13), Dr. Thorsten Wiethäge (S. 9), BG Metall Nord Süd (S. 6), IPA (S. 7, 11, 12, 22, 24), Robert Koch-Institut (S. 5), Wikipedia (S. 24), Fotolia: sarikhani (S. 14), Sebastian Kaulitzki (S. 31)

### Grafiken

Bernd Naurath

### Druck

Druckerei Nolte, Iserlohn

### Auflage:

2.000 Exemplare

### ISSN

ISSN 1612-9857

### Erscheinungsweise

3x jährlich

### Kontakt

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

# Für Sie gelesen

## Internationale Literatur

### Polymorphismen in Genen der DNA Reparatur, Rauchen und das Risiko für Blasenkrebs: Ergebnisse des Internationalen Blasenkrebs-Konsortiums

Stern MC, Lin J, Figueroa JD, Kelsey KT, Kiltie AE, Yuan JM, Matullo G, Fletcher T, Benhamou S, Taylor JA, Placidi D, Zhang ZF, Steineck G et al. International Consortium of Bladder Cancer. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the international consortium of bladder cancer. *Cancer Res.* 2009 Sep 1;69(17):6857-64.

Als mögliche Ursachen für die Krebsentstehung werden verschiedene Schädigungen der Struktur der DNA wie beispielsweise DNA-Strangbrüche oder die Bildung von DNA-Addukten gesehen. Eine Reihe von Expositionen wie zum Beispiel Tabakrauch exponieren gegenüber aromatischen Aminen, heterozyklischen Aminen oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, die über die Bildung reaktiver Metabolite diese DNA-Schädigungen bewirken können. Es gibt eine Reihe von DNA-Reparatur-Mechanismen, darunter Basenexzisionsreparatur oder Nukleotidexzisionsreparatur, bei denen Enzyme geschädigte DNA erkennen und reparieren. Stern et al. haben in einer gepoolten Studie und einer Meta-Analyse die Assoziationen zwischen Sequenzvarianten in DNA-Reparatur-Genen, deren mögliche Interaktionen mit Tabakrauchen und der Entstehung von Blasenkrebs analysiert.

Das Internationale Blasenkrebs Konsortium (*International Consortium of Bladder Cancer*) ist ein Zusammenschluss internationaler Forscher, die Daten aus verschiedenen Blasenkrebsstudien zusammengestellt haben. Die Autoren der vorliegenden Studie haben nun die Assoziationen von Sequenzvarianten in Genen der DNA-Reparatur mit der Entstehung von Blasenkrebs in einer gepoolten

und einer Meta-Analyse analysiert. Insgesamt zehn Einzelnukleotid-Polymorphismen (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) in sieben DNA-Reparatur-Genen *ERCC2*, *ERCC4*, *XPC*, *XRCC1*, *XRCC3*, *APEX1* und *NBN* wurden mit Daten von insgesamt 5282 Blasenkrebsfällen und 5954 Kontrollen untersucht. Dabei wurden bis zu dreizehn Studien eingeschlossen (eine asiatische, sechs europäische und sechs amerikanische Studien).

In einer gepoolten Analyse dieser Studien wurden geringfügig erhöhte Risiken in zwei Sequenzvarianten des Gens *ERCC2* gefunden, deren Auftreten stark korreliert ist. Weiterhin wurden erhöhte Risiken in je einer Variante des Gens *NBN* und *XPC* gefunden. Multiple Testverfahren wurden nicht verwendet. Die Analyse möglicher Interaktionen zwischen Tabakrauch und den Sequenzvarianten zeigte, dass das Risiko der homozygoten Variante im Gen *NBN* bei Rauchern mit starkem Tabakkonsum ( $\geq 20$  Zigaretten pro Tag) deutlich höher ist als in Nichtrauchern. Die Hinzunahme weiterer Studien im Rahmen der Meta-Analyse zeigte etwas andere Ergebnisse. Hier wurden Interaktionen zwischen Rauchen und *XRCC3* gefunden.

**Kommentar:** Seltene Gen-Varianten können nur in sehr großen Studien statistisch belastbar ausgewertet werden. Die heute verfügbaren technischen Möglichkeiten, eine Vielzahl von Varianten zu untersuchen, erfordert eine angemessene Beachtung des multiplen Testens. Eine Interpretation der Ergebnisse, insbesondere der Interaktionen, bleibt deswegen schwierig. Mögliche weitere Einflussfaktoren, zum Beispiel hohe berufliche Expositionen oder geographische Herkunft, müssen zusätzlich beachtet werden. So wurde beispielsweise die Interaktion zwischen *NBN* und Tabakrauch in der asiatischen Fall-Kontroll-Studie nicht bestätigt. Weiterhin wäre es interessant, die Rolle von Varianten in DNA-Reparatur-Genen in den Subtypen des Blasenkrebses zu untersuchen, die sich durch eine unterschiedliche chromosomale Instabilität auszeichnen.

Sylvia Rabstein



## Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

Die Kolloquien werden von der Ärztekammer

**Mittwoch, 10. März 2010**

Novelle der

Berufskrankheitenverordnung: Die „neuen“ Berufskrankheiten

**Prof. Dr. E. Hallier (Göttingen)**

**Mittwoch 14. April 2010**

Die neue DGUV A2: Chancen und Herausforderungen für den Betriebsarzt

**Dr. H. Wellhäußer, DGUV (BG Rohstoffe und Chemische Industrie)**

**Mittwoch, 12. Mai 2010**

Persönliche Schutzausrüstung: Welche, wann und an welchem Arbeitsplatz?

**Dr. Waldinger, BG Bau**

**Mittwoch, 09. Juni 2010**

Humanbiomonitoring – Grundlagen und Anwendungsbeispiele aus der arbeits- und umweltmedizinischen Praxis

**Prof. Dr. U. Ewers, Essen**

Änderungen im Programm vorbehalten!

Weitere Informationen unter

[www.ipa-dguv.de](http://www.ipa-dguv.de) Webcode 525824

Westfalen-Lippe (ÄKW) in Zusammenarbeit mit dem IPA angeboten. Die Veranstaltungen sind im Rahmen der Zertifizierung der ärztlichen Fortbildung der ÄKW mit jeweils drei Punkten (Kategorie A) anrechenbar. Eine Anmeldung ist nicht erforderlich. Teilnahmebescheinigungen werden vor Ort ausgegeben. Die Skripte der einzelnen Kolloquien werden – soweit vorhanden – den Teilnehmern nach der Veranstaltung zur Verfügung gestellt.

## Arbeitsmedizin

Neue Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärztekammer Westfalen-Lippe ab Frühjahr 2010

Mit Beginn des Kursteils A1 im Juni 2010 kann zukünftig die komplette Kursreihe „Arbeitsmedizin“ (A1-C2) innerhalb von zwölf Monaten in Bochum absolviert werden. Die Kurse sind Bestandteil zur Erlangung der Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ und der Zusatz-Weiterbildung „Betriebsmedizin“ gemäß Weiterbildungsordnung der ÄKW vom 26.07.2005. Die Kurse sind zudem gemäß Kursbuch „Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer ausgerichtet und mit 60 Punkten pro Abschnitt zertifiziert. Die Kurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning. Die Organisation und Kursleitung erfolgt durch PD Dr. Volker Harth, Leiter der Stabsstelle Arbeitsmedizinische Prävention und Weiterbildung.

Kursteil A	Kursteil B	Kursteil C
<b>Abschnitt A1:</b> Mo. 07.06. - Mi. 16.06.2010	<b>Abschnitt B1:</b> Mo. 20.09. - Mi. 29.09.2010	<b>Abschnitt C1:</b> Mo. 31.01. - Mi. 09.02.2011
<b>Abschnitt A2:</b> Mo. 28.06. - Mi. 07.07.2010	<b>Abschnitt B2:</b> Mo. 08.11. - Mi. 17.11.2010	<b>Abschnitt C2:</b> Mo. 21.02. - Mi. 02.03.2011

Ort: Bochum, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1. Infos unter Tel. 0251/929-2202 oder Fax 0251/929-2249. Schriftliche Anmeldung erforderlich an:

Akademie für ärztliche Fortbildung der ÄKW und der KVWL, Postfach 4067, 48022 Münster, E-Mail: [akademie@aeowl.de](mailto:akademie@aeowl.de). Nutzen Sie den Online-Fortbildungskatalog, um sich für die Veranstaltungen anzumelden: [www.aekwl.de](http://www.aekwl.de)

Teilnehmergebühren pro Abschnitt:  
Euro 440,00 (Mitgl. der Akademie)  
Euro 495,00 (Nichtmitglieder)  
Euro 395,00 (Arbeitslose Ärzte/innen)

## Nanotechnologie

Internationales Kolloquium zur Nanotechnologie – Neue Herausforderungen im Arbeits- und Gesundheitsschutz, 4.-5. Oktober 2010, Luzern

Die Sektion Chemie der Internationalen Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS) weist mit einem Kolloquium sowohl auf die Chancen der Nanotechnologie im industriellen und medizinischen Bereich als auch auf die Risiken und Gefahren hin. Es wird über zukunftsweisende wissenschaftliche Erkenntnisse und gesetzliche Regelungen gesprochen. Beteiligten aus Industrie, Gewerkschaften sowie Arbeits- und Gesundheitsschutz bietet die Veranstaltung den Rahmen zum Dialog. Es sprechen anerkannte nationale, europäische und internationale Experten. Die Konferenzsprachen sind Deutsch, Englisch und Französisch, die alle simultan übersetzt werden.

[www.issa.int/prevention-chemistry](http://www.issa.int/prevention-chemistry)

## Expertentreff Gefahrstoffe

Sankt Augustiner Expertentreff, „Gefahrstoffe“, 6. bis 7. Juli 2010, Rheinhofhotel Dreesen, Bonn-Bad Godesberg

Mit dem Sankt Augustiner Expertentreff „Gefahrstoffe“ wendet sich das Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) in Zusammenarbeit mit Unfallversicherungsträgern und externen Fachleuten an alle, die sich für aktuelle praktische Fragen des Arbeitsschutzes bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen interessieren. Behandelt werden:

- Probleme aus der Praxis und Lösungen für die Praxis
- neue Entwicklungen im technischen Regelwerk
- Interessantes aus Forschung und Entwicklung
- Blicke über den Zaun: Arbeitsmedizin, neue Technologien.

[www.dguv.de](http://www.dguv.de) Webcode: d101522

## Aus dem IPA

### DGUV/IPA-Nachwuchspreis verliehen

Der „DGUV/IPA Award for Young Exposure Scientists“ wurde erstmals auf der 19. Jahrestagung der International Society of Exposure Analyses (ISES) in Minneapolis, USA, an Marie Frederiksen (Universität Kopenhagen, DK) vergeben. Die junge Nachwuchswissenschaftlerin erhielt den mit 1500 Euro dotierten Preis zu ihren herausragenden Arbeiten auf dem Gebiet der Exposition gegenüber bromierten Flammschutzmitteln. Der durch das IPA gesponserte Award dient der Nachwuchsförderung, insbesondere von Doktoranden und Post-Doktoranden mit außergewöhnlich guten Forschungsarbeiten im Bereich der Expositionswissenschaften, unter anderem des Humanbiomonitoring.

### Neue Funktionen für Harth und Büniger in der ÄK-WL

Prof. Dr. Jürgen Büniger wurde in die Kammerversammlung der Ärztekammer Westfalen-Lippe (ÄK-WL) gewählt. Er wird sich dort für die Stärkung der Prävention einsetzen. Außerdem hat der neu gewählte Vorstand PD Dr. Volker Harth in den Sektionsvorstand Arbeitsmedizin der Akademie für Ärztliche Fortbildung der ÄK-WL und der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe berufen. Der dreiköpfige Sektionsvorstand, zu dem auch Prof. Thomas Brüning zählt, unterstützt den Vorstand der Akademie in der Programmgestaltung und Durchführung der Fortbildungsveranstaltungen für den Bereich Arbeitsmedizin.

### Monika Raulf-Heimsoth im Schriftleiterteam

Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth gehört zum Schriftleiterteam der Zeitschrift „Allergologie“. Nachdem bereits Ende letzten Jahres Prof. Dr. Thomas Werfel, Hautklinik Hannover, die Hauptschriftleitung übernahm, wurde im Januar auch das Schriftleiterteam neu zusammengesetzt. Es soll mit „frischen Impulsen“ die Entwicklung der Fachzeitschrift, die den Anspruch hat, den aktuellen Stand der klinischen und wissenschaftlichen Erkenntnisse zu vermitteln, unterstützen.

### Schweißer-Studie – Rekrutierung beendet

Zwischen Mai 2007 und Oktober 2009 hat das IPA im Rahmen der Schweißerstudie WELDOX ein umfangreiches Untersuchungsprogramm mit 243 Schweißern in 23 Betrieben aus unterschiedlichen Branchen und Regionen Deutschlands durchgeführt. Die Rekrutierung von Betrieben und Probanden erfolgte über die BG Metall Nord Süd, die Maschinenbau- und Metall-BG sowie die BG Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse.

Der jeweilige messtechnische Dienst führte bei jedem Schweißer eine mehrstündige personengetragene Luftprobennahme während der Arbeit durch. An ausgewählten Arbeitsplätzen wurde zusätzlich vom Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) die Belastung mit Ultrafeinstaub ermittelt. Die Bestimmung der Stäube in unterschiedlichen Partikelfractionen und von Metallen im Schweißrauch war Aufgabe des IFA. Die innere Metallbelastung wurde nicht nur in Blut und Urin, sondern auch in Sputum und Atemkondensat bestimmt. Letztere wurden am IPA zusätzlich auch auf entzündliche Veränderungen untersucht. Weiterhin erfolgte die spirometrische Ermittlung der Lungenfunktion. Neue genotoxische Assays kamen am Institut für Lebensmittelchemie der Technischen Universität Berlin zur Anwendung. Auch im IPA wurden umfangreiche Untersuchungen von DNA-Veränderungen durchgeführt. Die Laboranalysen wurden zu Jahresbeginn 2010 abgeschlossen. Nach Komplettierung und Überprüfung der Datenbank des Projekts wird mit der statistischen Auswertung begonnen. Bis Ende 2010 sollen die Hauptergebnisse der Studie vorliegen.



Orte und Anzahl der Schweißer, die das IPA untersucht hat.

### Wesolowski Award an Jürgen Angerer verliehen

Prof. Dr. Jürgen Angerer erhielt den Jerome J. Wesolowski Award im Rahmen der 19ten ISES Konferenz – Transforming Exposure Science in the 21st Century – in Minneapolis, Minnesota, USA. Der Preis ist die höchste Auszeichnung der International Society of Exposure Science (ISES) für außergewöhnliche Verdienste “to the knowledge and practice of human exposure assessment”. Prof. Angerer hielt nach der feierlichen Preisverleihung eine Keynote-Lecture zum Thema „Human biomonitoring and health prevention“.

### Amerikanische Kommission beruft Holger Koch

Nach einer Nominierung durch die U.S. Amerikanische National Academy of Sciences wurde Dr. Holger Koch von der Consumer Product Safety Commission (CPSC) ins Chronic Hazard Advisory Panel (CHAP) für Phthalate berufen. Er wird als einer von sieben international renommierten Wissenschaftlern – unter anderem auch Vertreter der Harvard School of Public Health und der University of London – die möglichen Effekte von Phthalaten und Phthalat-Alternativen in Spielwaren und „child care“ Artikeln auf die Gesundheit von Kindern untersuchen.

# Faxanforderung

IPA  
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1  
44789 Bochum  
Fax: 0234/302-4505

## Neue Publikationen

- Andonova IE, Justenhoven C, Winter S, Hamann U, Baisch C, Rabstein S, Spickenheuer A, Harth V, Pesch B, Brüning T, Ko YD, Ganev V, Brauch H: No evidence for glutathione S-transferases GSTA2, GSTM2, GSTO1, GSTO2, and GSTZ1 in breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2009; Epub ahead of Print; DOI: 10.1007/s10549-009-0589-5
- Brüning T, Pesch B, Straif K: SYNERGY - Europäisches Verbundprojekt zu Kombinationswirkungen krebserzeugender Arbeitsstoffe und der Entwicklung von Lungenkrebs. *Kompass* 2009; 11/12
- van Heemst RC, Sander I, Rooyackers J, de Jong L, Djamin RS, Aerts JG, Belderbos HNA: Hypersensitivity pneumonitis caused by occupational exposure to phytase. *European Respiratory Journal* 2009; 33: 1507-1509
- 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. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2009; 212: 648-653
- Hoffmeyer F, Harth V, Bünger J, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Leukotriene B4, 8-iso-Prostaglandin F2A and pH in exhaled breath condensate from asymptomatic smokers. *J, Physiol Pharmacol* 2009; 60: 57-60
- 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
- Hölzer J, Goen T, Rauchfuss K, Kraft M, Angerer J, Kleeschulte P, Wilhelm M: One-year follow-up of perfluorinated compounds in plasma of German residents from Arnsberg formerly exposed to PFOA-contaminated drinking water. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2009; 212: 499-504
- 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
- Käfferlein HU, Slowicki A, Brüning T: Azofarbstoffe - Teil 2: Toxikologie und regulatorische Aspekte. *Gefahrstoffe Reinhaltung der Luft* 2009; 69: 423-430
- 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 (Stud 1). *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1896-1902
- 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. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2009; 212: 470-480
- Marczyński B, Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Kendzia B, Käfferlein H, Vosschans 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; Epub ahead of Print; DOI:10.1177/0960327109359635

Bitte senden Sie die Publikationen an folgende Adresse:



Datum

Unterschrift

Adresse/Stempel

# Faxanforderung

IPA  
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1  
44789 Bochum  
Fax: 0234/302-4505

## Neue Publikationen

- 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
- Milne RL, Benitez J, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomaki K, et al: Risk of Estrogen Receptor-Positive and -Negative Breast Cancer and Single-Nucleotide Polymorphism 2q35-rs13387042. *J Nat Cancer Inst* 2009; 101: 1012-1018
- Pesch B, Harth V, Rabstein S, Baisch C, Schiffermann M, Palapies D, Bonberg N, Heinze E, Spickenheuer A, Justenhoven C, Brauch H, Hamann U, Ko Y, Straif K, Brüning T: Night work and breast cancer - results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36: 134-141
- Quirce S, Lemiere C, de Blay F, del Pozo V, Gerth van Wijk R, 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* 2009; Epub ahead of Print; DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02274.x
- Rabstein S, Brüning T, Harth V, Fischer HP, Haas S, Weiß T, Spickenheuer A, Pierl C, 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
- Raulf-Heimsoth M, Hoffmeyer F, van TC, 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
- van Rooy FG, Houba R, Palmen N, Zengeni MM, Sander I, Spiethoven J, Rooyackers JM, Heederik DJ: A cross-sectional study among detergent workers exposed to liquid detergent enzymes. *Occup Environ Med* 2009; 66: 759-765
- Schindler BK, Förster 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
- 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
- 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
- Westphal GA, Krahl J, Brüning T, Hallier E, Bünger J: Ether oxygenate additives in gasoline reduce toxicity of exhausts. *Toxicology* 2010; 268: 198-203
- Wittassek M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Schäfer SD, Klockenbusch W, Dobler L, Günsel AK, Müller A, Wiesmüller GA: Fetal exposure to phthalates - a pilot study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2009; 212: 492-498
- 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). *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2009; 212: 481-491
- 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

## Bestellung unter [www.ipa-dguv.de](http://www.ipa-dguv.de)

Schneller und bequemer – Fordern Sie  
Publikationen über das Internet an!

Bitte senden Sie die Publikationen an folgende Adresse:

Datum

Unterschrift

Adresse/Stempel



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

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

Telefon: +49 (0)234 / 302-4501  
Fax: +49 (0)234 / 302-4505

E-Mail: [ipa@ipa-dguv.de](mailto:ipa@ipa-dguv.de)  
Internet: [www.ipa-dguv.de](http://www.ipa-dguv.de)